

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ КСИЛАТУ ПРИ ХОЛЕСТАЗИ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ТРИВАЛОГО ВЖИВАННЯ ОРАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ

О.С. Хухліна, О.А. Бабина, Л.В. Каньовська, Н.І. Довганюк, В.В. Шевчук

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Резюме. У 30 хворих неалкогольним стеатогепатитом з провідним синдромом холестаза досліджена ефективність ксилату. У динаміці лікування запропонованим методом встановлено усунення основних клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту, нормалізацію ліпідного спектру крові, усунення внутрішньопечінкового та протокового холестаза.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, дисгормоноз, холестаз, ліпіди крові, ксилат.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КСИЛАТА ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУЮ ЖИРОВУЮ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

О.С. Хухлина, А.А. Бабина, Л.В. Каневская, Н.И. Довганюк, В.В. Шевчук

Резюме. У 30 больных неалкогольним стеатогепатитом с ведущим синдромом холестаза исследована эффективность ксилата. В динамике лечения предложенным методом установлено устранение основных клинических и биохимических синдромов неалкогольного стеатогепатита, нормализация липидного спектра крови, устранение внутрипеченочного и протокового холестаза.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, дисгормоноз, холестаз, липиды крови, ксилат.

EXPERIENCE OF APPLICATION OF KSILAT AT CHOLESTASIS AT WOMEN WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE ON THE BACKGROUND OF THE PROTRACTED USE OF ORAL CONTRACEPTIVES

A.A. Babyna, O.S. Khukhlina, L.V. Kanjovska, V.V. Shevchuk

Summary. There was investigation efficiency of ksilat at 30 patients with nonalcoholic steatohepatitis with the leading syndrome of cholestasis. The removal of basic clinical and biochemical syndromes nonalcoholic steatohepatitis, normalization of lipid spectrum of blood, removal of intrahepatic and ductus cholestasis, is set in the dynamics of treatment the offered.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, dishormonoses, cholestasis, lipids of blood, ksilat.

Адреса для листування:

Хухліна О.С.

Чернівці, Театральна пл., 2

Буковинський державний медичний університет

E-mail: office@bsmu.edu.ua

ВСТУП

Розвиток медикамент-індукованої неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у жінок, що тривало вживають оральні контрацептиви, в Україні та у світі стає дедалі частішим явищем [5]. Тривалий субклінічний перебіг, єдиними клінічними проявами якої може бути шкірний свербіж унаслідок парціального жовчнокислотного холестаза, нудота та гіркота в роті у ранішній час, сприяє виявленню захворювання на пізній стадії фіброзу, що апіорі знижує коефіцієнт ефективності призначеного лікування та погіршує прогноз щодо одужання [4, 5]. Тому пошук ефективних програм комплексної терапії медикамент-індукованої НАЖХП з урахуванням провідного синдрому внутрішньопечінкового холестаза є актуальною проблемою сучасної гепатології.

Метою дослідження було встановити ефективність ксилату в лікуванні розладів жовчного гомеостазу в жінок, хворих на медикамент-індукований неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на тлі гіперестрогенемії.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У динаміці лікування обстежено 30 жінок, віком від 25 до 47 років, у яких встановлено НАСГ м'якої активності (збільшення активності аланінамінотрансферази крові до 3 норм) на тлі тривалого вживання оральних протизаплідних засобів упродовж тривалого часу (3-5 років). Контрольну групу склали 20 здорових жінок від 25 до 45 років. Діагноз НАСГ встановлювали на основі анамнестичних, клінічних, біохімічних даних, виключення алкогольної (консультація нарколога) та вірусної етіології гепатиту (В, С), відсутності у пацієнток спадкових хвороб накопичення, цукрового діабету, тривалого впливу інших гепатотоксичних медикаментозних засобів, результатів ультразвукового дослідження [5]. Згідно з принципом рандомізації хворі були розподілені на 2 групи: 1-ша група (15 пацієнток) (контроль) одержувала урсодезоксихолиєву кислоту по 500 мг/добу 20 днів у поєднанні з інфузіями ?-ліпоевої кислоти по 300 мг/добу №10; 2-га група (15 жінок) (основна) одержувала інфузійну монотерапію ксилатом 400 мл/добу №10.

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом в крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), холестеролу ліпопротеїнів низької (ХС ЛПНГ), дуже низької (ЛПДНГ) та високої густини (ХС ЛПВГ) за допомогою наборів фірми «Даниш Ltd» (Львів). Інтенсивність холестази оцінювали за вмістом у крові кон'югованої фракції білірубину, сумарних жовчних кислот, загального ХС, активністю лужної фосфатази, γ -глутамілтрансферази. Вищезазначений спектр методик виконувався хворим до та після курсу лікування, а також через 1 та 6 міс після закінчення курсу лікування. Статистична обробка результатів досліджень проводилася за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх хворих до лікування встановлені клінічні та біохімічні ознаки неалкогольного стеатогепатиту із синдромом внутрішньопечінкового холестази. При дослідженні біохімічних маркерів було встановлено незначне збільшення вмісту в крові кон'югованого білірубину (на 40,0%, $p < 0,05$), істотне підвищення вмісту холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ), жовчних кислот (ЖК), активності аспаратамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), коефіцієнт де Рітіса $> 1,5$, лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтрансферази (γ -ГТ) ($p < 0,05$). УЗД у всіх хворих виявило гепатомегалію, дорзальне згасання УЗ-сигналу, дрібнозернисту трансформацію паренхіми печінки, розширення і ущільнення внутрішньопечінкових жовчних проток з густим вмістом. Аналіз результатів дослідження біохімічного складу жовчі (порції В та С) показав достовірне збільшення вмісту в жовчі ХС, ТГ, ЖК, білірубінату кальцію, сіалових кислот, серомукоїдів ($p < 0,05$).

Проведення лікування пацієнок інфузіями ксилату сприяло вірогідному усуненню основних клінічних та біохімічних синдромів НАСГ (цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального), нормалізації основних біохімічних мар-

керів НАСГ у сироватці крові, яка спостерігалася на 15-й день лікування, тобто на 2 тижні раніше від групи контролю, і, водночас, зміни показників на момент закінчення лікування у хворих основної групи вірогідно відрізнялися від даних у контрольній групі ($p < 0,05$). Після лікування у більшості пацієнок (93,3%) основної групи спостерігалася достовірне зниження із нормалізацією вмісту в крові білірубину ($p < 0,05$), ХС ($p < 0,05$), ТГ ($p < 0,05$), ЛПНГ ($p < 0,05$), ЖК ($p < 0,05$), ЛФ ($p < 0,05$), γ -ГТ ($p < 0,05$) (табл. 1), а також усунення проявів цитолізу (активності АСТ ($p < 0,05$), АЛТ ($p < 0,05$)). Лише у 1-ї пацієнтки (6,7%) 2-ї групи вміст в крові ЖК на 30 день лікування не досяг нормативних значень. У групі контролю дане співвідношення ефективності лікування склало: 66,7% проти 33,3% ($p < 0,05$) (таблиця).

Динамічне спостереження за хворими на НАСГ 2-ї групи через 1 та 6 місяців після закінчення курсу лікування свідчить про стабільну нормалізацію основних біохімічних маркерів упродовж 6-ти міс після лікування, що вірогідно відрізнялось від 1-ї групи хворих ($p < 0,05$).

Аналіз результатів дослідження біохімічного складу жовчі (порції В та С) в динаміці лікування пацієнок 2-ї групи показав істотне зниження вмісту в жовчі ХС ($p < 0,05$), ТГ ($p < 0,05$), ЖК ($p < 0,05$), білірубину ($p < 0,05$) з нормалізацією показників. У пацієнок 1-ї групи після закінчення курсу лікування достовірне зниження було зареєстровано лише відносно вмісту в жовчі ЖК ($p < 0,05$).

УЗД через 1 місяць після лікування хворих 2-ї групи показало істотне зменшення розмірів печінки, зменшення ступеня дорзального згасання УЗ-сигналу, що вказує на зменшення ступеня стеатозу печінки, звуження внутрішньопечінкових жовчних проток, зменшення товщини їх стінок, зникнення пристінкових нашарувань в протоках.

Патогенетичним підґрунтям отриманого ефекту застосування ксилату при медикамент-індукованій НАЖХП є реалізація відомих та нещодавно встановлених нами нових фармакологічних ефектів препарату. Зокрема, усунення протокового

Таблиця

Показники ліпідного спектру крові та біохімічних маркерів холестази у хворих на медикамент-індуковану жирову хворобу печінки в динаміці лікування урсодезоксихолевою кислотою, γ -ліпоєвою кислотою (група 1) та ксилатом (група 2), $M \pm m$

Показник	Здорові особи	Контрольна (1) група		Основна (2) група	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,43±0,028	4,65±0,081*	2,96±0,119**	4,62±0,084*	2,53±0,065**#
ЛПДНГ, ммоль/л	0,67±0,011	1,29±0,023*	0,99±0,030**	1,25±0,020*	0,81±0,004**#
ТГ, ммоль/л	1,47±0,033	2,84±0,135*	2,24±0,084**	2,88±0,136*	1,69±0,025**#
ЛФ, ммоль/годхл	1,2±0,01	2,5±0,15*	2,0±0,05**	2,5±0,14*	1,3±0,06**#
γ -ГТ, ммоль/годхл	5,2±0,23	10,3±0,65*	9,2±0,54*	10,2±0,63*	6,5±0,45**#

Примітки:

* - відмінності вірогідні у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** - відмінності вірогідні у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$); # - відмінності вірогідні у порівнянні з показником після лікування у контрольній групі ($p < 0,05$).

холестазу ксилатом було досягнуто завдяки потужній холеретичній та холекінетичній дії препарату (за хімічною будовою — п'ятиатомний спирт) [2]. Водночас, реалізація його енерготонічних властивостей сприяла підвищенню активності Na, K-АТФ-ази, що розміщена на холангіолярному полюсі гепатоцита. Цей енергозалежний фермент забезпечує транспорт жовчної міцелли з гепатоцита у жовчну протоку, однак за умов стеатогепатиту активність його істотно знижена [5]. Підсилення енергетичного обміну в цілому та активності Na, K-АТФ-ази зокрема під впливом ксилату призвело до усунення як протокового, так і внутрішньопечінкового холестазу. Усуненню холестатичного синдрому також сприяли гіперосмолярні властивості ксилату, який має протинабряковий, осмодіуретичний, протизапальний ефект [3]. Наслідком його застосування стало зменшення запального набряку печінки, свідченням якого є зменшення із нормалізацією розмірів печінки, і відновлення циркуляції жовчі по внутрішньопечінкових жовчних протоках.

Зменшення ступеня стеатозу печінки та корекція гіпер- і дисліпідемії внаслідок застосування ксилату можна пояснити потужними метаболічними властивостями препарату. Відомо, що 50–68% ксиліту, що надійшов у організм, окиснюється до CO_2 , а решта депонується у вигляді глікогену в печінці та м'язах [3]. Підсилення глікогенотворення в печінці сприяє зменшенню мобілізації жиру у вісцеральних жирових депо та надходження вільних жирних кислот до печінки, що зменшує ступінь та прогресування стеатозу. Ксиліт, шляхом метаболізму через пентозофосфатний цикл може бути джерелом гліцерофосфату, таким чином зменшуючи кількість вільних жирних кислот, здатних окиснюватись до ацетил-коензиму А, з якого синтезується холестерол [2]. Усунення синдрому цитолізу та відновлення нормальної сонографічної картини печінки під впливом ксилату можна пояснити з бочки зору біохімічних процесів: ксиліт входить до циклу «глюкуронова кислота-ксилулоза» і таким чином зв'язує пентозофосфатний цикл з обміном уронової кислоти, що забезпечує рибозофосфатом цикл біосинтезу нуклеїнових кислот. Цикл уронової кислоти необхідний для синтезу

мукополісахаридів та компонентів клітинних мембран [1]. Ксиліт є потужним енерготоніком, оскільки сприяє збільшенню концентрації АТФ в печінці на 10% більше, ніж глюкоза [3]. Водночас відомо, що всі метаболічні процеси, що проходять в гепатоцитах енергозалежні.

Таким чином, вважаємо доведеною вищу ефективність запропонованого лікування хворих на НАСГ препаратом з групи багатоатомних спиртів - ксилатом із точки зору ширини спектру терапевтичного впливу на більшість патогенетичних ланок розвитку та прогресування НАСГ. Застосування вітчизняних препаратів багатопротипільної дії, що відповідають вимогам низького співвідношення «ціна-якість», оптимального за тривалістю курсу (10 днів) із стабільною тривалою нормалізацією функціонування систем-мішеней впливу (усунення клінічних та біохімічних синдромів), досягнення тривалої ремісії стетогепатиту та його зворотного розвитку є перспективним напрямком фармакотерапії в сучасній гепатології.

ВИСНОВКИ

Застосування вітчизняного інфузійного препарату ксилат дезінтоксикаційної, гемореологічної, жовчогінної, осмодіуретичної, енерготонічної та метаболічної дії (підсилення депонування глікогену в печінці, усунення стеатозу печінки) є ефективним способом патогенетичної монотерапії неалкогольного стеатогепатиту, що розвинувся на тлі хронічних медикаментозних впливів препаратами, що містять естрогени, оскільки результатом лікування було усунення основних клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту, нормалізація ліпідного спектру крові та пігментного обміну, усунення проявів синдрому внутрішньопечінкового та протокового холестазу.

Перспективою подальших наукових досліджень стане вивчення ймовірного впливу ксилату на інтенсивність фіброзоутворення у печінці, показники фібринолізу та коагуляційного гемостазу.

ЛІТЕРАТУРА

(в редакції)