



УДК 616.36-002.2-085+615.244+576.858



СТЕПАНОВ Ю.М., МЕЛАНІЧ С.Л., ЯГМУР В.Б., КЛЕНІНА І.А., КОНЕНКО І.С.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ, Україна

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЕСЕНЦІАЛЬНИХ ФОСФОЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

Резюме. У дослідженні проведено оцінку ефективності застосування есенціальних фосфоліпідів у хворих на хронічний вірусний гепатит С. Досягнута позитивна динаміка клінічної симптоматики, функціональних проб печінки, показників ліпідного обміну і даних еластографії, що підтверджує протизапальний, мембраностабілізуючий, репаративний та антифібротичний ефекти есенціальних фосфоліпідів.

Сьогодні хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) набувають все більшого поширення в усьому світі, у зв'язку з чим питання гальмування запальних та фібротичних процесів, профілактики розвитку ускладнень залишаються актуальними.

Вірусне ушкодження печінки посідає одне з провідних місць серед ХДЗП. Станом на 2012 р., за попередніми підрахунками ВООЗ, у світі нараховувалось близько 150 млн осіб, тобто 2,5 % населення земної кулі, хворих на хронічний вірусний гепатит (ХВГ), викликаний вірусом гепатиту С (НСV) (ХВГ С) [1].

В Україні офіційна реєстрація хронічних форм вірусного гепатиту С проводиться з червня 2009 р. У 2012 р. захворюваність на ХВГ С в Україні становила 11,49 випадку на 100 тис. населення [2], а в 2014 р., за даними Центру медичної статистики МОЗ України, дорівнювала 18,8 випадку на 100 тис. населення [3].

Головними ланками ураження печінкових клітин у відповідь на проникнення вірусу є запальне ураження гепатоцитів та їх мембран за рахунок зниження вмісту в них фосфатидилхоліну, порушення окислювальних процесів з накопиченням вільних жирних кислот та тригліцеридів, трансформація зірчастих клітин печінки та надмірний синтез компонентів екстрацелю-

лярного матриксу на фоні сповільнення процесу деградації колагену.

Окрім етіотропного лікування, хворим на ХВГ С показане застосування лікарських засобів, що мають відновлювальний та протизапальний ефект, здатні пригнічувати фіброгенез та забезпечити елімінацію надлишкової фіброзної тканини.

Відомо, що всі клітинні мембрани мають типову будову і в середньому на 75 %, а мембрана мітохондрій — на 92 % складаються з фосфоліпідів (ФЛ), з них 80–90 % становить фосфатидилхолін [4].

Від жирно-кислого складу мембранних фосфоліпідів залежить плинність, проникність мембран, рецепторна та ферментативна активність білків, що пов'язані з мембранами, фізіологічна активність простагландинів, тромбоксанів, що синтезуються з мембранних фосфоліпідів [5].

Крім структурної функції, фосфоліпіди беруть участь у процесах молекулярного транспорту, поділі та диференціюванні клітин, стимулюють активність різних ферментних систем.

© Степанов Ю.М., Меланіч С.Л., Ягмур В.Б., Кленіна І.А., Коненко І.С., 2016

© «Гастроентерологія», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) мають широкий спектр гепатопротекторного впливу на паренхіму печінки. Головними ефектами є [4, 6–11]:

1) мембраностабілізуюча дія за рахунок активації фосфоліпідзалежних ферментів, що сприяє підвищенню активності та плинності мембран, у результаті чого нормалізується їх проникність;

2) інгібування процесів перекисного окислення ліпідів, підвищення активності антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази й каталази;

3) уповільнення трансформації зірчастих клітин в колагенопродукуючі клітини, підвищення активності колагенази;

4) збільшення синтезу гепатоцитами РНК та білка, прискорення регенерації тканини печінки;

5) імуномодулюючі властивості;

6) зменшення апоптозу гепатоцитів;

7) участь у синтезі простагландинів;

8) прискорення процесів детоксикації печінки при її токсичному ураженні;

9) гіпохолестеринемічна дія.

Мембраностабілізуюча та гепатопротекторна дія ЕФЛ забезпечується шляхом безпосереднього вбудовування молекул ЕФЛ у фосфоліпідний бішар мембран пошкоджених гепатоцитів, що призводить до підвищення активності та плинності мембран і відновлення їх бар'єрної функції [5].

Одним з представників гепатопротекторів групи ЕФЛ є препарат Енерлів® (виробник Verlin-Chemie Menarini). Препарат випускається в м'якій желатиновій капсулі, містить 300 мг знежирених та збагачених соєвих фосфоліпідів, подібних до ендогенних, що мають високий вміст поліненасиченого фосфатидилхоліну (не менше від 76 %), завдяки чому препарат має гепатопротекторну й гіпохолестеринемічну дію, здатний гальмувати жирову трансформацію печінки й розвиток у ній сполучної тканини. При цьому препарат не містить барвників, детергентів і смакових домішок.

Указані властивості препарату дозволяють використовувати його як патогенетично обґрунтований засіб у хворих на ХВГ С.

Мета дослідження: оцінити ефективність впливу ЕФЛ, що входять до складу препарату Енерлів®, на структурний та функціональний стан печінки, ліпідний спектр крові у хворих на ХВГ С.

Матеріали та методи

Обстежено та проліковано 20 хворих на ХВГ С віком від 42 до 65 ($49,7 \pm 11,2$) років, з них 9 жінок (45,0 %) та 11 чоловіків (55,0 %).

Хворі отримували лікувальний комплекс на основі препарату ЕФЛ по 2 капсули (600 мг) 3 рази на день під час прийому їжі впродовж 2 місяців. Контрольні обстеження в динаміці лікування проводили після закінчення курсу лікування.

Система обстеження включала загальноклінічне обстеження, біохімічні методи дослідження цитолізу, холестазу, ліпідного спектра крові, сонографічне дослідження, визначення жорсткості та ступеня жирової

інфільтрації печінки з наступною статистичною обробкою отриманих результатів.

Діагноз встановлювали на підставі клініко-анамнестичних даних, виявлення в сироватці крові маркерів вірусної інфекції — антитіл до HCV, підтверджених наявністю РНК HCV методом полімеразної ланцюгової реакції.

Серед біохімічних показників синдрому цитолізу в сироватці крові вивчали активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), вміст загального білірубіну та співвідношення його фракцій. Тяжкість запального процесу в печінці оцінювали за рівнем АЛТ: підвищення її рівня до 3 норм розцінювали як мінімальну активність, помірно виражену активність визначали при збільшенні рівня АЛТ від 3 до 5 норм, виражену активність процесу встановлювали при зростанні АЛТ понад 5 норм.

Активність АЛТ та АСТ сироватки крові визначали за колориметричним динітрофенілгідразиним методом Райтмана — Френкеля, концентрацію загального білірубіну та його фракцій в сироватці крові досліджували колориметричним діазометодом за Йендрашиком, Клеггорном, Профом [12].

Синдром холестазу характеризували вміст лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), рівень зв'язаного білірубіну.

Активність ЛФ сироватки крові досліджували за методом Боданського [12], ГГТП — з використанням набору біотесту «Філісіт-діагностика».

Для характеристики обміну ліпідів у сироватці крові визначали вміст ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), низької та дуже низької щільності (ЛПНЩ, ЛПДНЩ), розраховували коефіцієнт атерогенності (КА) за Фрільвальдом.

Сонографічне дослідження структури печінки, селезінки, судин портальної системи проводили на ультразвуковому сканері експертного класу Toshiba Xario SSA-660 А в масштабі реального часу із застосуванням конвексних та лінійних датчиків 7,0 і 3,5 Ц. Аналіз структурних змін містив оцінку розмірів органів, їх контурів, акустичної структури та ехогенності за загальноприйнятим методом [13, 14].

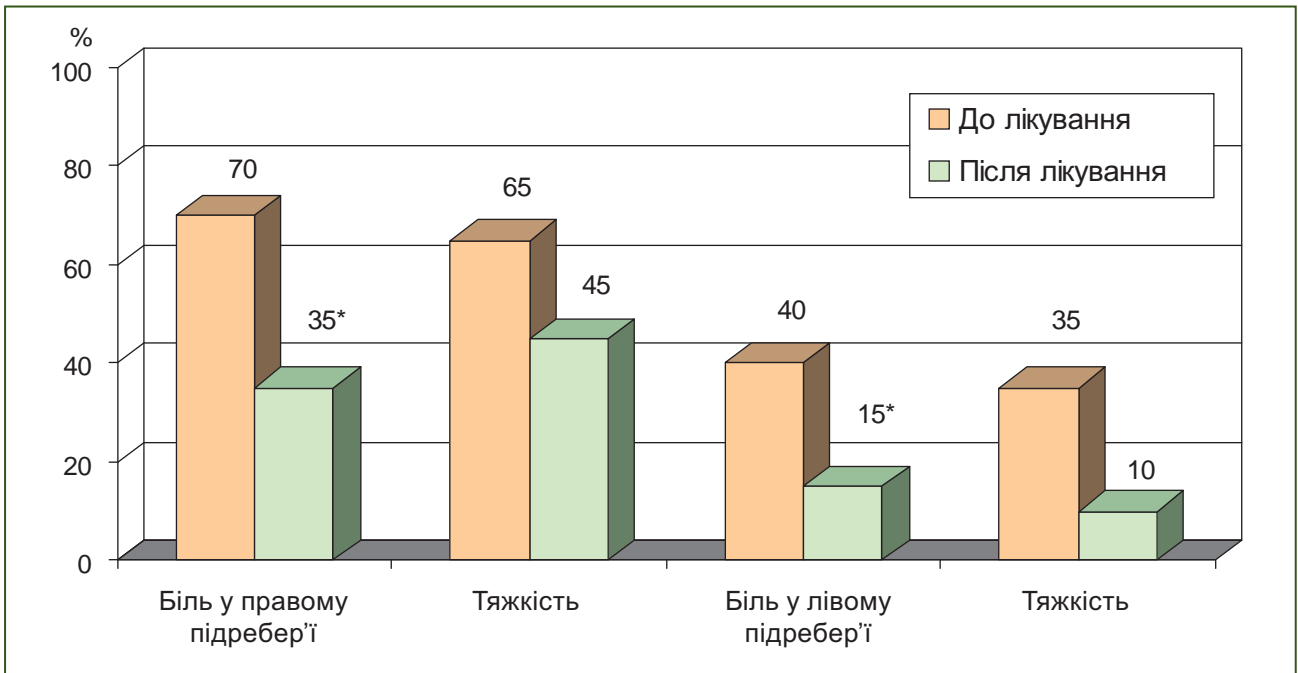
Вивчення жорсткості печінки та контрольованого параметру ультразвукового затухання (САР), що оцінює наявність жирової інфільтрації печінки, проводили на апараті FibroScan 502 Touch F 60156 [15].

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0 [16].

Результати досліджень

Застосування лікувального комплексу із використанням ЕФЛ показало позитивний вплив на клінічні прояви захворювання.

Так, у динаміці лікування (рис. 1) встановлено зниження частоти скарг на біль у правому та лівому підбер'ях у 2 рази ($p < 0,05$) та 2,7 ($p < 0,05$) рази, відчуття тяжкості та розпирання в цих ділянках — у 1,4 та 3,5



Примітка. * – $P < 0,05$ – вірогідність розходжень між показниками хворих до та після лікування.

Рисунок 1 – Динаміка больового синдрому у хворих на ХВГ С

раза відповідно. Хворі, у яких зберігався больовий синдром, відмічали зменшення його інтенсивності.

Прояви диспептичного синдрому також зменшились у більшості випадків (табл. 1): у 1,9 раза рідше турбувало здуття живота ($p < 0,05$), в 3,5 рази — нудота ($p > 0,05$), у 2,5 рази — гіркота в роті. Печія, що непокоїла до лікування майже третину обстежених, залишилась тільки в одного. Запори продовжували турбувати кожного сьомого пацієнта. Однак вираженість диспептичного синдрому після лікування значно знизилась в усіх випадках.

Менш виражений позитивний вплив визначений з боку астеновегетативних проявів, що, вірогідно, пов'язано з перебігом основного захворювання. Помірна загальна слабкість, що на початку лікування турбувала 75,0 % обстежених, зберігалась у 45,0 % хворих. Покращення сну відмітили 25,0 % хворих, а дратівливість зменшилась у 10,0 % хворих.

Переносимість препарату була доброю, побічних явищ не встановлено в жодному випадку.

Дані фізикального обстеження (рис. 2) демонструють позитивний вплив ЕФЛ на больовий синдром та розміри печінки. Болючість у правому та лівому підребер'ях визначалась вірогідно рідше в 2,8 раза ($p < 0,01$) та 3,7 раза ($p < 0,02$) відповідно, болючість в епігастрії турбувала в 4 рази рідше ($p < 0,05$), ніж до лікування.

При аналізі впливу ЕФЛ на функціональну активність печінки (табл. 2) встановлено протизапальний ефект терапії, що проявлявся зниженням активності показників цитолізу — АЛТ та АСТ в 1,8 раза ($p < 0,01$) та 1,2 раза відповідно та тенденцією до покращення показників холестазу.

Визначено, що кількість хворих із нормальною активністю АЛТ у динаміці лікування збільшилась у 1,5 раза ($p > 0,05$) (рис. 3), а ступінь вираженості цитолітичного синдрому серед обстежених з підвищеним АЛТ зменшився в 1,2 раза за рахунок відсутності високої активності.

Таблиця 1 – Характер проявів диспептичного синдрому в динаміці лікування

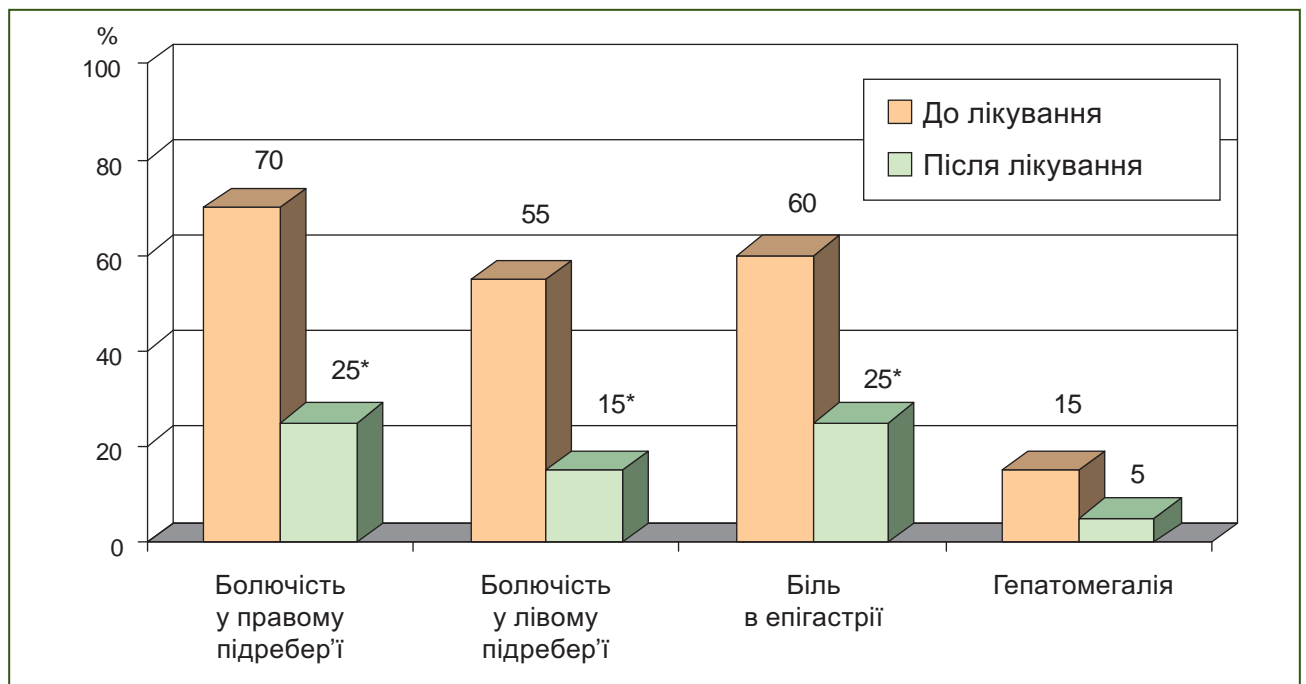
Прояви диспептичного синдрому	До лікування (n = 20)		Після лікування (n = 20)	
	n	%	n	%
Нудота	7	35,0	2	10,0
Гіркота в роті	9	45,0	4	20,0
Печія	6	30,0	1	5,0
Здуття живота	13	65,0	5	35,0*
Запори	4	20,0	3	15,0
Проноси	2	10,0	1	5,0

Примітка. * – $P < 0,05$ – вірогідність розходжень між показниками хворих до та після лікування.

Таблиця 2 – Характеристика показників функціонального стану печінки (M ± t)

Показник, од. виміру	До лікування	Після лікування
Загальний білок, г/л	74,8 ± 6,7	73,9 ± 7,9
Загальний білірубін, мкмоль/л	17,9 ± 5,8	16,8 ± 5,3
Альбумін, г/л	44,3 ± 8,9	43,1 ± 7,8
АЛТ, од/л	167,6 ± 23,9	95,1 ± 13,8*
АСТ, од/л	101,8 ± 10,8	84,2 ± 14,3
ЛФ, ммоль/л	104,1 ± 35,7	101,8 ± 25,4
ГГТП, од/л	103,0 ± 38,9	89,6 ± 42,9
Тимолова проба, од.	1,9 ± 1,0	1,7 ± 0,9

Примітка. * – P < 0,01 – вірогідність розходжень між показниками до та після лікування.



Примітка. * – P < 0,05 – вірогідність розходжень між показниками хворих до та після лікування.

Рисунок 2 – Характеристика об'єктивних клінічних проявів у динаміці лікування

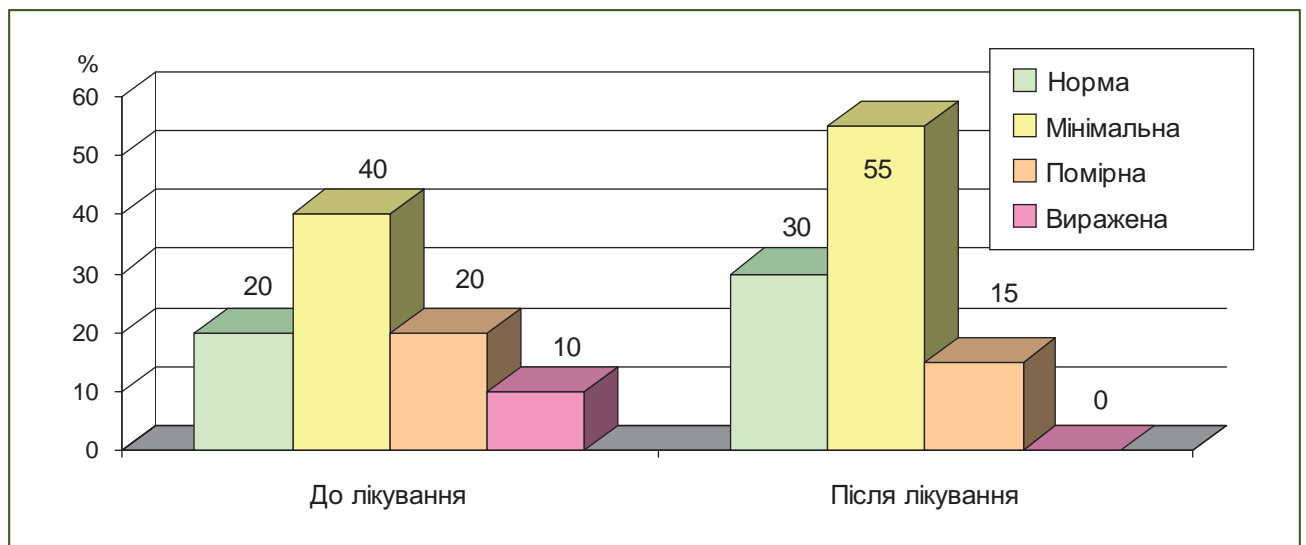


Рисунок 3 – Динаміка активності АЛТ в обстежених хворих

Показники спектра ліпідів крові, наведені в табл. 3, у динаміці лікування характеризувались вірогідним підвищенням рівня ФЛ ($p < 0,05$) та ЛПВЩ з тенденцією до зниження вмісту ЛПНЩ, що підтверджує відновлюваний ефект ЕФЛ на клітинні мембрани печінки та ангіопротекторні властивості препарату.

Результати сонографічного обстеження (табл. 4) при відсутності вірогідних змін наприкінці лікування демонструють позитивну динаміку розмірів печінки та селезінки. Діаметр селезінкової та порталної вен залишився без суттєвих змін.

Вірогідні позитивні зміни спостерігались і при дослідженні структурних особливостей печінки за допомогою апарату FibroScan 502 Touch F 60156 (рис. 4). За 2 місяці застосування препарату ЕФЛ у хворих на ХВГ С жорсткість печінки знизилась з ($11,7 \pm 2,3$) кПа до ($7,3 \pm 3,7$) кПа ($p < 0,05$), що вказує на відновлення паренхіми печінки та антифібротичний ефект ЕФЛ.

Ступінь жирової інфільтрації печінки також мав тенденцію до регресування (рис. 4), що підтверджується зниженням показника контрольованого параметра ультразвукового затухання (CAP) з ($232,0 \pm 37,5$) Db/m² до ($212,1 \pm 40,8$) Db/m² в обстежених хворих.

Отже, застосування лікувального комплексу, що включає ЕФЛ, у хворих на ХВГ С сприяє зменшенню больового та диспептичного синдромів, вірогідному

Таблиця 3 – Показники ліпідограми у хворих на ХВГ С ($M \pm m$)

Показник, од. виміру	До лікування	Після лікування
ЛПВЩ, ммоль/л	$1,2 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,2$
ЛПНЩ, ммоль/л	$3,1 \pm 1,0$	$2,7 \pm 1,0$
ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,3 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,1$
ФЛ, ммоль/л	$1,6 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,5^*$
КА	$3,0 \pm 0,9$	$2,0 \pm 0,9$

Примітка. * – $P < 0,05$ – вірогідність розходжень між показниками до та після лікування.

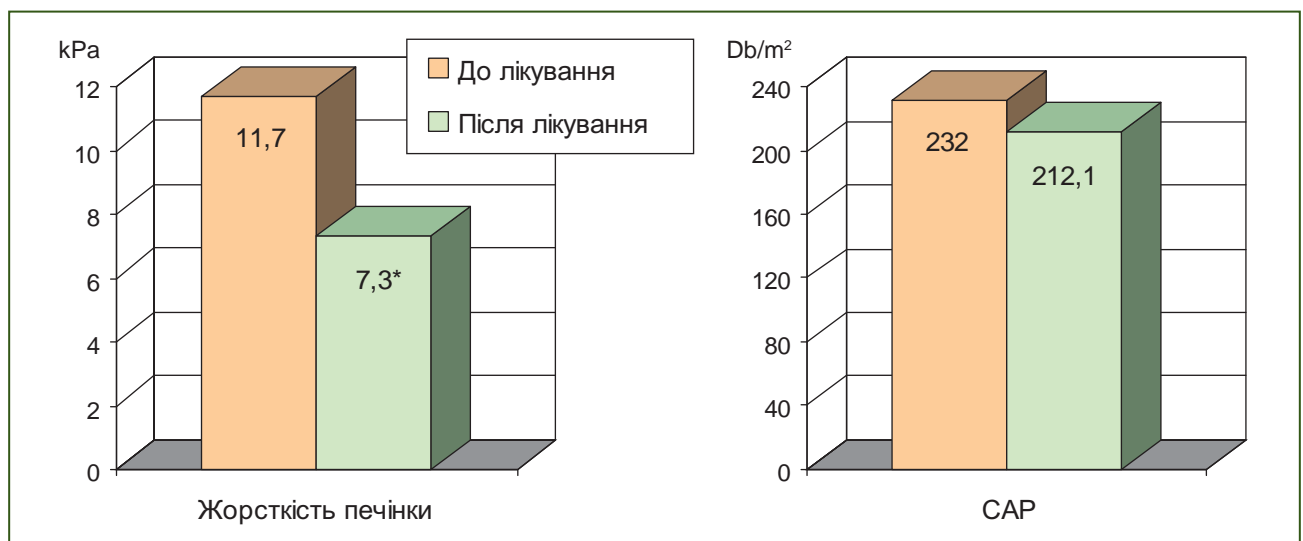
підвищенню вмісту фосфоліпідів, зниженню частоти та ступеня активності цитолітичного синдрому, зменшенню жорсткості паренхіми печінки, що підтверджує протизапальний, мембраностабілізуючий, репаративний та антифібротичний ефекти препарату Енерлів®. Гіполіпідемічні властивості сприяють нормалізації співвідношення ЛПВЩ та ЛПНЩ на фоні регресування гепатомегалії та ступеня жирової інфільтрації.

Список літератури

1. WHO. Hepatitis C // Fact sheet. — 2015, July. — № 164. — Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en>.

Таблиця 4 – Динаміка сонографічних показників хворих на ХВГ С ($M \pm m$)

Розміри, мм		До лікування	Після лікування
Печінка	Права частка	$140,1 \pm 10,1$	$136,6 \pm 13,6$
	Ліва частка	$70,0 \pm 8,2$	$59,0 \pm 5,7$
Селезінка	Довжина	$104,6 \pm 12,1$	$99,5 \pm 3,5$
	Ширина	$42,5 \pm 6,6$	$40,0 \pm 7,8$
Судини порталної системи	V.portae	$10,9 \pm 1,3$	$12,0 \pm 2,9$
	V.lienalis	$6,0 \pm 0,5$	$6,5 \pm 0,7$



Примітка. * – $P < 0,05$ – вірогідність розходжень між показниками до та після лікування.

Рисунок 4 – Показники жорсткості печінки та CAP за даними транз'єнтної еластографії в динаміці лікування

2. Національна доповідь про стан техногенної та природної безпеки в Україні у 2012 р. — Режим доступу: http://www.mns.gov.ua/files/prognoz/report/2012/2_2012.pdf.

3. Українська база медико-статистичної інформації Центру медичної статистики МОЗ України. — Режим доступу: <http://medstat.gov.ua>.

4. Эффективность Энерлива® у больных ИБС пожилого возраста, получающих гиполлипидемическую терапию статинами / В.Ю. Приходько, Л.И. Коваленко, Н.А. Масленникова и др. // *Новости медицины и фармации*. — 2010. — № 8 (321). — Режим доступа: <http://www.nif-ua.com/archive/article/12392>

5. Короткий В.Н. Эссенциальные фосфолипиды в комплексном лечении больных с печеночной недостаточностью, вызванной длительной механической желтухой / В.Н. Короткий, И.В. Колосевич, В.В. Чеусов // *Новости медицины и фармации*. — № 10 (245). — 2008. — С. 4-6.

6. Степанов Ю.М. Место «Эссенциале форте Н» в терапии неалкогольных стеатогепатитов / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // *Сучасна гастроентерологія*. — 2006. — № 6. — С. 61-63.

7. Гундерман К.Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов / К.Й. Гундерман // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* — 2002. — № 2. — С. 21-24.

8. Гуревич К.Г. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени / К.Г. Гуревич // *Качественная клин. практика*. — 2002. — № 4. — С. 1-4.

9. Терапевтическая эффективность применения Эссенциале форте Н при хронических токсических диффузных заболева-

ниях печени / И.И. Дегтярева, Н.Н. Козачок, Т.В. Куц [и др.] // *Сучасна гастроентерологія*. — 2005. — № 4. — С. 76-79.

10. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / И.И. Дегтярева, И.Н. Скрыпник, А.В. Невойт и др. // *Новые медицинские технологии*. — 2002. — № 2. — С. 18-23.

11. Звягинцева Т.Д. Эссенциальные фосфолипиды в гастроэнтерологии / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай, А.В. Дергачева // *Сучасна гастроентерологія*. — 2004. — № 2. — С. 51-55.

12. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая [и др.]; под ред. В.В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.

13. Abnormalities of Doppler waveform of the hepatic veins in patients with chronic liver disease; correlation with histologic findings / A. Colli, M. Cociolo, C. Riva et al. // *AJR*. — 1994. — № 162. — P. 833-837.

14. Liver and spleen stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis and esophageal varices in patients with chronic hepatitis B / Xiao-Ping Ye, Hai-Tao Ran, Juan Cheng et al. // *J. Ultrasound Med.* — 2012. — № 31. — P. 1245-1253.

15. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy / K.Q. Shi, J.Z. Tang, X.L. Zhu et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — № 29 (6). — P. 1149-1158.

16. Петри А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин — М.: ГОЭТАР-мед, 2003. — 143 с.

Отримано 30.01.16 ■

Степанов Ю.М., Меланич С.Л., Ягмур В.Б., Кленина И.А., Коненко И.С.
 ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск, Украина

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭСSENЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Резюме. В исследовании проведена оценка эффективности применения эссенциальных фосфолипидов у больных хроническим вирусным гепатитом С. Достигнута положительная динамика клинической симптоматики, функциональных проб

печени, показателей липидного обмена и данных эластографии, что подтверждает противовоспалительный, мембраностабилизирующий, репаративный и антифибротический эффекты эссенциальных фосфолипидов.

Stepanov Yu.M., Melanich S.L., Yahmur V.B., Klenina I.A., Konenko I.S.
 State Institution «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF ESSENTIAL PHOSPHOLIPIDS IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Summary. The study evaluated the effectiveness of essential phospholipids in patients with chronic viral hepatitis C. A positive dynamics of clinical symptoms, liver function tests, lipid metabolism

and elastography data has been observed that confirms the anti-inflammatory, membrane stabilizing, reparative and antifibrotic effects of essential phospholipids.