

РОЛЬ ТА МІСЦЕ ЕСЕНЦІАЛЬНИХ ФОСФОЛІПІДІВ У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНИХ ДИФУЗНИХ ХВОРОБ ПЕЧІНКИ

М.М. Козачок, Г.В. Осьодло, Т.В. Куц

Українська військово-медична академія, Київ

Ключові слова: есенціальні фосфоліпіди, хронічний токсичний гепатит, цироз печінки, жирова дистрофія печінки, детоксична та протеїносинтетична функції печінки, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, фібротизація печінки, «Ліволін форте».

Есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) відіграють універсальну роль в організмі людини, виступаючи головним структурним компонентом клітинних та субклітинних мембран, завдяки чому призначення ЕФЛ часто називають мембранною терапією. Клітинні мембрани на 80—90% складаються із фосфатидилхоліну — головного компонента есенціальних фосфоліпідів. На їхніх тонких динамічних поверхнях відбуваються головні процеси життєдіяльності клітини [3—12, 15, 21]. Як відомо, загальна поверхня печінкових клітин досягає 33 000 м², отож значення фосфатидилхоліну для захисту печінки від токсичних впливів і його роль у перебігу репаративних процесів за її ураження очевидні [25].

На сьогодні відомо 7 видів фосфатидилхолінів, що входять до складу есенціальних фосфоліпідів і мають різний вміст жирних кислот. На частку головного активного інгредієнта, яким є 1,2-дिलінолеїлфосфатидилхолін (ДЛФХ), припадає 40—52% загальної кількості фосфатидилхолінових молекул. Принциповою відмінністю ДЛФХ від звичайних фосфатидилхолінів є наявність додаткової молекули лінолевої кислоти в 1-й позиції, що дає йому змогу заповнювати дефекти мембрани, збільшуючи цим її гнучкість і текучість, та лежить у основі терапевтичної переваги ЕФЛ перед іншими фосфоліпідами. З іншого боку, збагачення поліненасиченими жирними кислотами дає змогу зберегти більшу частину препарату в дванадцятипалій кишці від дії фосфоліпази А₂, яка в нормі розщеплює лецитин оболонки клітин їжі до холіну. При цьому значна частина ЕФЛ надходить у кров і вмонтовується в клітинні та субклітинні мембрани [3, 6—9, 21].

Широке застосування есенціальних фосфоліпідів у медичній практиці пояснюється їхньою підтвердженою ефективністю та безпечністю. Є результати 186 клінічних досліджень: обстежено понад 11 тисяч хворих, у тому числі й дітей, з гострими і хронічними дифузними хворобами печінки (гострий і хронічний токсичний гепатит, гострий і хронічний вірусний гепатит, жирова дистрофія печінки різної етіології та цироз печінки алкогольної етіології). Дані окремих досліджень свідчать про доцільність використання ЕФЛ у комплексному лікуванні дисліпідемій, цукрового діабету, псоріазу тощо [2—4, 8—10, 18, 20, 26].

Виправдане широке застосування ЕФЛ і при алкогольній хворобі печінки. Препарати фосфатидилхоліну впливають на патогенетичні ланки, гальмуючи прогресування недуги. Зменшуються фібротизація

тканини печінки та кількість випадків переходу в цироз. За даними групи Ch. Lieber (Нью-Йорк), позитивний вплив есенціальних фосфоліпідів на перебіг алкогольного ураження печінки полягає в зниженні фіброгенезу й прискоренні регресу фонового цирозу, пригніченні чи ослабленні активності фосфатидилетаноламін-N-метилтрансферази, корекції дефіциту фосфоліпідів і фосфатидилхоліну та прямого впливові на плинність мембрани. Застосування ЕФЛ сприяє регенерації мітохондріальної мембранозв'язаної цитохромоксидази, зниженню акумуляції жиру в тканині печінки, зменшенню окислювального стресу, спричиненого токсинами, які пригнічують утворення вільних радикалів цитохрому P450 2E1, а також пригніченню активації зірчастих клітин і нагромадження колагену шляхом стимуляції колагенази ДЛФХ, що загалом сприяє зниженню фібротизації паренхіми печінки [1, 5, 8—10, 13, 14, 17, 27].

Відомо, що фосфатидилхолін володіє протективним впливом не тільки щодо алкоголю, а й інших токсичних речовин. Різні речовини (такі як хлоровані вуглеводні, лікарські засоби, наркотики, препарати для наркозу, харчові продукти тощо) можуть стати агресивнішими щодо гепатоцитів у разі їхнього метаболізму в печінці. Майже всі вони токсично впливають на печінкові клітини, перетворюючись на активні окислювачі, що вичерпують ресурси антиоксидантів та інших речовин другої фази метаболізму в печінці. Тяжкі ураження гепатоцитів описано в разі застосування низки медикаментозних засобів: анальгетиків (фенацетину, «Аспірину», ібупрофену, карбамазепіну, індометацину, фенілбутазону); антибіотиків тетрациклінового ряду; антиаритмічних препаратів (аміодарону, пергексиліну і гексестролу); антигіпертензивного засобу альфаметилдофи; снодійних (фенобарбіталу та інших барбітуратів); метотрексату; антиподагричного препарату алопуринолу; протитуберкульозного засобу ізоніазиду (особливо в комбінації з рифампіцином); стимулятора центральної нервової системи амінептину; трициклічного антидепресанта тіанептину; протиепілептичного препарату фенілгідантоїну («Дифеніну») і транквілізатора бензодіазепінового ряду хлордіазепоксиду («Еленіуму»). Низкою досліджень доведено позитивний вплив ЕФЛ на перебіг та прогноз токсичних уражень печінки ксенобіотиками різних груп [8—10, 18, 26].

Окрему проблему в гепатології складають вірусні ураження печінки, передусім вірусами гепатитів. На

сьогодні спектр гепатотропних вірусів доволі широкий і має тенденцію до розширення. Ідентифікація восьми вірусів, три із яких (В, С, Д) здатні спричинити хронічне запалення печінки, дає змогу проводити етіотропне лікування і профілактику гепатитів, однак недостатня ефективність противірусної терапії, висока частота побічних ефектів, численні протипокази до специфічної терапії та висока вартість лікування змушують використовувати патогенетичну терапію гепатопротекторами-антиоксидантами у таких пацієнтів. Контрольовані клінічні дослідження дали змогу встановити, що фосфатидилхолін забезпечує ефективну й нешкідливу підтримку печінки в боротьбі з ураженнями, спричиненими вірусами гепатитів. Чимало досліджень довели, що ЕФЛ зупиняють розвиток уражень печінки вірусного походження і частково сприяють регресу патології, поліпшують самопочуття хворих, інактивують вірус гепатиту В у 20% випадків, а комбінована терапія хворих на хронічний вірусний гепатит В і С α -інтерфероном та есенціальними фосфоліпідами підвищує вірогідність відповіді на інтерферон, особливо при гепатиті С, а також знижує частоту рецидивів [1, 3, 11, 25, 26].

Фібротизація тканини печінки при хронічних дифузних ураженнях органа — один із наріжних каменів гепатології. Структура рубцевої тканини при цирозі однакова незалежно від етіології і складається із позаклітинного матрикса — колагену I і III типів (фібрилярний колаген) сульфатованих протеогліканів і глікопротеїнів. Багато даних свідчать про оборотність фіброзу, позитивний вплив на цей процес, навіть при цирозі, помітний після усунення причини ураження печінки та застосування патогенетичної терапії. Чимало досліджень присвячено травмівній дії вільних радикалів, продуктів переокисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у патогенезі хронічних дифузних хвороб печінки (ХДЗП). За даними R.S. Britton, B.R. Bacon (1994), МДА є стимулятором функціональної активності ретикулоендотеліоцитів (клітин Купфера) і ліпоцитів (зірчастих клітин, клітин Іто). Окрім МДА, стимулюють клітини Купфера прозапальні цитокіни (інтерлейкін-1; IL-1), фактор некрозу пухлини альфа (TNF α), перекиси, азоту оксид, ендотелін, тромбоцитоактивуючий фактор (PDGF), активатор плазміногену, трансформувний фактор росту бета-1 (TGF β 1) та ендотоксин. Унаслідок активізації клітин Купфера й Іто, переважно за рахунок продукції ними патологічного фібрилярного колагену, ініціюється процес фібротизації печінки, розвиваються тяжкі форми хронічного гепатиту і трансформація у цироз. При цьому два основних напрямки антифібротичної терапії передбачають виявлення антифібротичної активності у відомих раніше препаратів і створення сполук, здатних безпосередньо впливати на фіброгенез. Серед препаратів, що володіють антифібротичним ефектом, слід назвати есенціальні фосфоліпіди, антивірусні препарати (α -інтерферон, аналоги нуклеозидів), глюкокортикостероїди, урсодезоксихолеву кислоту, α -токоферол, силімарин, пентоксифілін, простагландин Е, біцикллол [3, 4, 6—7, 11, 15, 16, 23, 24, 26].

Грунтуючись на різноманітних експериментальних даних, можна зробити висновок, що в разі ХДЗП спектр активності ЕФЛ такий: відновлення цілісності мембран гепатоцитів; забезпечення плинності й пластичності мембран, зниження ступеня окислювального стресу; активація мембранних фосфоліпідозалежних ферментів; підвищення метаболічного, детоксикаційного, екскреторного й енергетичного потенціалу мембран. Есенціальні фосфоліпіди володіють антифібротичним ефектом у вигляді пригнічення активації зірчастих клітин гальмування нагромадження колагену, зменшують апоптоз гепатоцитів, модулюють імунологічні реакції на клітинному рівні. ЕФЛ забезпечують ефективну підтримку печінки при хронічному вірусному гепатиті у вигляді зниження темпів прогресування хвороби, поліпшення загального самопочуття, зниження цитолітичного синдрому, підвищення вірогідності відповіді на інтерферон. Важливими для загальної медичної практики є також гіполіпемічна дія у вигляді зниження рівнів холестерину й тригліцеридів, антиагрегаційна здатність у вигляді зниження спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів та гіпоглікемічний ефект, що полягає в регулюванні функціональної активності інсулінових рецепторів [3, 4, 6—10, 12—14, 17, 18, 20, 22, 26].

Серед препаратів фосфатидилхоліну виділяють «Есенціальє Н», «Есенціальє форте Н», «Ліволін форте», «Еслівер форте», «Ліпін», «Ліолів» та ін.

На вітчизняному фармацевтичному ринку компанія MEGA представляє новий гепатопротектор «Ліволін форте». Це комплексний препарат, що містить 300 мг есенціальних фосфоліпідів, вітаміни групи В і вітамін Е. Тому його найчастіше призначають на 1—2 міс, щоб уникнути гіпервітамінозу. До складу препарату входять також есенціальні фосфоліпіди — високоочищена фракція фосфатидилхоліну, ізольованого з бобів сої. Попри схожість за хімічною структурою з ендогенним фосфатидилхоліном, есенціальні фосфоліпіди, які входять до складу «Ліволіну форте», вирізняються високим вмістом поліненасичених жирних кислот, а це зумовлює широкий спектр терапевтичних можливостей.

До позитивних властивостей «Ліволіну форте» належить також те, що він містить вітаміни групи В та вітамін Е, причому не в профілактичних, а в лікувальних дозах. При радіаційних, алкогольних, вірусних, медикаментозних хворобах печінки, в тому числі й хронічному гепатиті, цирозі, спостерігається гіпоксія тканини, порушується протеїносинтетична функція органа і утилізуються вітаміни. Для відновлення функції гепатоцитів, резистентність яких різко падає в разі патології, потрібна підвищена кількість антиоксидантів, зокрема й α -токоферолу. Крім того, як уже згадувалося, вітамін Е разом із фосфатидилхоліном володіє антифібротичним ефектом. Компоненти «Ліволіну форте» впливають на різні патогенетичні ланки за ураження печінки. Так, вітаміни В₁ й В₂ стимулюють окисно-відновні процеси, усувають гіпоксію, поліпшують окисне фосфорилування в мітохондріях, вітаміни В₆ й В₁₂ активно стимулюють протеїносинтетичні процеси в гепатоцитах, про що свідчать наслідки наших досліджень

«Ліволін форте» показаний при алкогольній хворобі, хімічних, радіаційних, медикаментозних ураженнях печінки в стадії стеатозу й гепатиту, а також при компенсованому цирозі тієї ж самої етіології. За нашими даними, препарат не тільки усуває вияви астеноневегетативного, цитолітичного і холестатичного

синдромів, а й діє на детоксичну і протеїносинтетичну функції гепатоциту [8—10]. Коригувальну функцію жовчного міхура і нівелює фізико-хімічну нестабільність жовчі, що може бути використано в разі поєднання ураження печінки й жовчовивідних шляхів [19]. Важливим є досвід застосування «Ліволіну форте» тримісячним курсом у хворих на ХДЗП. Оцінка морфологічної структури тканини печінки засвідчила зменшення запальних і дегенеративних виявів, структурну стабілізацію мембран гепатоцитів і підвищення білково-синтетичної функції під впливом препарату [16].

Ще одна категорія пацієнтів, яким показаний «Ліволін форте», — це пацієнти із хронічними хворобами, особливо кардіологічного профілю, які протягом тривалого часу приймають препарати з різним механізмом дії, більшість яких біотрансформуються в гепатоциті. Для профілактики та лікування медикаментозних уражень печінки їм варто періодично призначати препарати ЕФЛ. Застосовувати потенційно токсичні медикаментозні засоби, особливо туберкулостатики, доцільно також під прикриттям «Ліволіну форте» [8—10].

Призначають «Ліволін форте» по 1 капсулі 3 рази на добу під час їди протягом 1—3 міс. Капсула нероз’ємна, що дає змогу вводити до складу препарату не порошок, а жирову емульсію, в якій розчинено фосфоліпіди й вітаміни. У разі застосування «Ліволіну форте» в рекомендованих дозах, якщо немає індивідуальної чутливості й алергії на компоненти, що входять до його складу, побічних ефектів не спостерігається.

Метою дослідження була оцінка клінічної ефективності препарату «Ліволін форте», котрий містить есенціальні фосфоліпіди і комплекс вітамінів В та Е, при хронічному токсичному гепатиті (алкогольної, медикаментозної, радіаційної етіології), цирозі та жировій дистрофії печінки.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 101 пацієнта (55 військовослужбовців і 46 цивільних) із хронічним токсичним гепатитом (ХТГ), цирозом печінки (ЦП) алкогольної етіології та жировою дистрофією печінки (ЖДП). Діагноз ЖДП, токсичного гепатиту алкогольної, медикаментозної, радіаційної етіології, ЦП алкогольної етіології ставили на підставі даних анамнезу, скарг, результатів огляду хворих, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, доплерографії, езофагогастродуоденоскопії, загальноприйнятих біохімічних проб крові, які відображають цитолітичний, холестатичний синдроми, синдром імунного запалення, рівень ліпідемії. У всіх хворих визначали активність аргінази, що засвідчує детоксичну функцію печінки, орнітиндекарбоксилази, котра є показником протеїносинтетичної функції печінки, концентрацію вільного оксипроліну, за якою визначають інтенсивність фібротизації печінки. Визначали також за загальноприйнятими методиками рівень ТВ-реактантів, які відображають стан системи ПОЛ і активність СОД — ключового ферменту антиоксидантної системи крові.

Хворих розподілено на чотири групи:

1-ша — 45 хворих на ХТГ (22 військовослужбовці і 23 цивільних). У 27 був алкогольний гепатит, у 14 — радіаційний і у 4 — медикаментозний;

2-гу групу склали 20 хворих (12 військовослужбовців і 8 цивільних) на ХТГ у поєднанні із синдромом подразненої кишки, асоційованим з кишковим дисбіозом (КД) I—II ступеня;

3-тя група складалася з 17 хворих (7 військовослужбовців і 10 цивільних) з ЦП алкогольної етіології;

4-та — 19 (14 військовослужбовців і 5 цивільних), хворих на ЖДП алкогольної або радіаційної етіології.

Усі хворі приймали «Ліволін форте» у дозі 1—2 капсули тричі на добу під час їди протягом 1—2 міс (за лежно від тяжкості хвороби).

Результати та їхнє обговорення

У хворих 1-ї групи із ХТГ через 2 тиж зменшувалися, а через місяць від початку лікування зникли клінічні симптоми хвороби (табл. 1): астеновегетативний (до лікування 2—3 бали), диспепсичний (до лікування 1—2 бали). Зменшувалися гепатомегалія (до лікування 2—3 бали), синдроми цитолізу (з 2—3 балів до 0—1), холестази (з 2—3 балів до 0—1), імунного запалення (з 2—3 балів до 1—2).

При цьому активність аргінази через місяць після лікування зросла до $(1,13 \pm 0,15)$ ммоль/(л·год) проти $(0,59 \pm 0,15)$ ммоль/(л·год) до лікування при нормі $(1,33 \pm 0,08)$ ммоль/(л·год). Тобто після прийому «Ліволіну форте» майже повністю нормалізувалася детоксична функція гепатоцитів. Активність орнітиндекарбоксилази крові, що відображає протеїносинтетичну функцію, у хворих на ХТГ після лікування згаданого препаратом підвищувалася майже до норми — з $(0,92 \pm 0,08)$ нкат/л до $(1,78 \pm 0,08)$ нкат/л при нормі $(1,96 \pm 0,09)$ нкат/л.

Активність вільного оксипроліну крові після лікування «Ліволіном форте» зменшувалася з $(2,89 \pm 1,3)$ мкг/мл до $(1,94 \pm 0,3)$ мкг/мл при нормі $(1,4 \pm 0,2)$ мкг/мл, що свідчить про депресію процесу фібротизації печінки під впливом препарату. Концентрація ТВ-реактантів у крові зменшувалася з $(2,81 \pm 0,046)$ ммоль/л

Таблиця 1. Динаміка клінічних і лабораторних показників у хворих на ХТГ у динаміці патогенетичного лікування «Ліволіном форте»

Вияви хвороби	До лікування	Після лікування
Астеновегетативний синдром	2—3	0
Диспепсичний синдром	1—2	0
Больовий синдром	1—2	0—1
Гепатомегалія	1—2	0—1
Спленомегалія	0	0
Синдром цитолізу	2—3	0—1
Синдром холестази	1—2	0—1
Синдром жовтяниці	0—1	0
Імунозапальний синдром	1—2	0—1
Синдром гепатопривної недостатності	0	0

до $(1,12 \pm 0,06)$ ммоль/л при нормі $(0,3 \pm 0,02)$ ммоль/л, що свідчить про значне зміцнення мембран гепатоцитів. Вивчення активності в крові ключового ферменту антиоксидантної системи СОД також виявило його підвищення після лікування у понад 2 рази. Так, активність СОД зросла з $(2,48 \pm 0,05)$ акт. Нб од. до $(5,44 \pm 0,07)$ акт. Нб од. при нормі 8,34 акт. Нб од. (табл. 2).

У 18 хворих 2-ї групи, крім скарг, характерних для ХТГ (астеновегетативний, диспепсичний, больовий синдроми), виявляли метеоризм, колькоподібний біль у гіпогастрії, бурчання в животі, пронос. Під час дослідження бактеріограми калових мас у більшості пацієнтів помічено підвищення загальної кількості кишкової палички (до 10^9 КУО/г фекалій), титрів гемолітичної і лактозонегативної кишкової палички до 20–40% загальної кількості Е. солі. Зниження титру лактобактерій біфідум (до 10^5 – 10^6 КУО/г фекалій) спостерігалось у 12 хворих, зменшення кількості ацидофільних паличок (до 10^5 – 10^6 КУО/г фекалій) — у 11 хворих. У процесі дослідження детоксичної, білковосинтетичної функцій печінки, резистентності гепатоцитів і антиоксидантної системи крові під впливом «Ліволіну форте» у цих хворих зауважили позитивну динаміку показників, але не так яскраво виражену, як у хворих на ХТГ без супутнього синдрому подразненої товстої кишки, асоційованого з КД. Так, активність аргінази підвищувалася в 2,5 рази, але не до норми, й становила до лікування $(0,36 \pm 0,09)$ ммоль/(л·год),

після лікування — $(0,84 \pm 0,19)$ ммоль/(л·год). Концентрація ТВ-реактантів до лікування в цієї групи хворих дорівнювала $(2,84 \pm 0,05)$ ммоль/л, після лікування — $(1,73 \pm 0,05)$ ммоль/л. Активність СОД до лікування становила $(1,7 \pm 0,03)$ акт. Нб од., після лікування — $(4,1 \pm 0,06)$ акт. Нб од. (табл. 3).

Додаткове призначення пребіотика лактулози («Дуфалак») у дозі 30 мл на добу протягом 1 міс на тлі другого місяця прийому «Ліволіну форте» сприяло майже повній нормалізації детоксичної і протеїносинтетичної функцій печінки, збільшенню резистентності гепатоцитів і активності антиоксидантної системи. Так, активність аргінази зросла з $(0,28 \pm 0,07)$ ммоль/(л·год) до $(1,2 \pm 0,18)$ ммоль/(л·год), активність орнітиндекарбоксилази — з $(0,72 \pm 0,07)$ нкат/л до $(1,6 \pm 0,09)$ нкат/л. Значної позитивної динаміки зазнавали концентрація ТВ-реактантів крові та активність СОД (табл. 4). Повністю нормалізувалася бактеріограма калових мас.

Сімнадцять хворих 3-ї групи хворих з цирозом печінки алкогольної етіології протягом 2 міс отримували «Ліволін форте» по 1 капсулі 3 рази на добу на тлі базисної терапії (глюкозо-інсуліно-калієва суміш, діуретики). У процесі лікування у них зменшувалися вияви астеносинтетичного до 1–2 балів (до лікування 2–3), диспепсичного — до 1–2 (до лікування 2–3 бали), больового — до 0–1 (до лікування 1–2 бали) синдромів, зменшувалися гепатомегалія — до 1–2 (до лікування 3 бали) і спленомегалія — до 1–2 (до лікування 2–3 бали), а також синдроми цитолі-

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показників у хворих на ХТГ у динаміці патогенетичного лікування «Ліволіном форте»

Показник	До лікування	Після лікування	Норма
Активність аргінази, ммоль/(л·год)	$0,59 \pm 0,16$	$1,13 \pm 0,15$	$1,33 \pm 0,08$
Активність орнітиндекарбоксилази, нкат/л	$0,92 \pm 0,08$	$1,78 \pm 0,08$	$1,96 \pm 0,09$
Вільний оксипролін, мкг/мол	$2,9 \pm 1,3$	$1,94 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,2$
Концентрація ТВ-реактантів, ммоль/л	$2,21 \pm 0,046$	$1,12 \pm 0,06$	$0,3 \pm 0,02$
Активність СОД, акт. Нб од.	$2,48 \pm 0,05$	$5,44 \pm 0,07$	$8,34 \pm 0,32$

Таблиця 3. Динаміка біохімічних показників у хворих на ХТГ, асоційований із КД, у процесі патогенетичного лікування «Ліволіном форте»

Показник	До лікування	Після лікування	Норма
Активність аргінази, ммоль/(л·год)	$0,36 \pm 0,09$	$0,84 \pm 0,11$	$1,33 \pm 0,08$
Активність орнітиндекарбоксилази, нкат/л	$0,72 \pm 0,06$	$1,2 \pm 0,08$	$1,96 \pm 0,09$
Вільний оксипролін, мкг/мол	$3,36 \pm 0,4$	$2,43 \pm 0,27$	$1,4 \pm 0,2$
Концентрація ТВ-реактантів, ммоль/л	$2,84 \pm 0,05$	$1,73 \pm 0,05$	$0,3 \pm 0,02$
Активність СОД, акт. Нб од.	$1,7 \pm 0,03$	$4,1 \pm 0,06$	$8,34 \pm 0,32$

зу — до 1—2 (до лікування 2—3 бали), холестазу — до 1—2 (до лікування 2—3 бали) та імунного запалення — до 1—2 (до лікування 2—3 бали).

Активність аргінази крові, що відбиває детоксичну функцію печінки, особливо порушену у хворих на ЦП, під впливом «Ліволіну форте» на тлі базисного лікування підвищувалася з $(0,24 \pm 0,06)$ до $(0,92 \pm 0,07)$ ммоль/(л·год) при нормі $(1,33 \pm 0,08)$ ммоль/(л·год). Активність орнітиндекарбоксилази у хворих із ЦП була різко знижена — до $(0,47 \pm 0,09)$ нкат/л при нормі $(1,96 \pm 0,09)$ нкат/л, а під впливом «Ліволіну форте» та базисного лікування підвищувалася до $(0,89 \pm 0,08)$ нкат/л (табл. 5).

У всіх хворих цієї групи порушувався мікробіоценоз товстої кишки у вигляді різкого підвищення росту протеолітичної флори — продуценту кишкового ендотоксину, аміаку, індолу, скатолу, меркаптанив, триптофану, фенілаланіну, тирозину, тобто токсичних для організму хворого й передусім печінки речовин. Ацидифікація товстої кишки пребіотиком «Дуфалаком» з розрахунку 1 г на 1 кг маси тіла зумовлювала пригнічення росту протеолітичної флори й зменшення синтезу ендотоксину і токсичних продуктів метаболізму. 11 хворих цієї групи додатково до «Ліволіну форте» (і до базисного лікування) отримували «Дуфалак» по 30 мл 3 рази на добу протягом 1 міс. Після курсу лікування вміст аргінази в крові трохи не досягав норми і становив $(1,1 \pm 0,09)$ ммоль/(л·год) при нормі $1,33$ ммоль/(л·год), значно підвищився вміст орнітиндекарбоксилази в крові.

Чотирнадцять хворих 4-ї групи з жировою дистрофією печінки алкогольної або радіаційної етіології

після місячного курсу лікування «Ліволіном форте» зазначали зникнення астеновегетативного (до лікування 1—2 бали) і диспепсичного (до лікування 1—2 бали) синдромів. Зменшувалися вияви синдрому цитолізу (до лікування 1 бал) та гіперхолестеринемії (до лікування 1—2 бали). При цьому повністю нормалізувалися детоксична функція печінки, рівень ПОЛ й антиоксидантний захист крові. Так, рівень аргінази становив до лікування $(0,82 \pm 0,08)$ ммоль/(л·год), після лікування — $(1,31 \pm 0,09)$ ммоль/(л·год), а вміст ТВ-реактантів у крові дорівнював $(0,64 \pm 0,03)$ ммоль/л, після лікування — $(0,42 \pm 0,03)$ ммоль/л. Активність СОД зросла з $(5,75 \pm 0,07)$ акт. Нв од. до $(8,25 \pm 0,06)$ акт. Нв од. (табл. 6).

Висновки

«Ліволін форте» є високоактивним препаратом для лікування хворих на ХТГ алкогольної, медикаментозної й радіаційної етіології, в тому числі й із супутним кишковим дисбіозом, цироз печінки алкогольної етіології та жирову дистрофію печінки. Під впливом препарату зменшується вияв не тільки клінічних і біохімічних синдромів хронічних дифузних хвороб печінки, а й майже повністю нормалізуються детоксична і протеїносинтетична функції гепатоцитів, про що судили за рівнем аргінази й орнітиндекарбоксилази крові. Під впливом «Ліволіну форте» значно знижується перекисне окиснення ліпідів і зростає антиоксидантний захист крові, про що судили за рівнем ТВ-реактантів і СОД. Це свідчить про підвищення резистентності гепатоцитів. Під впливом терапевтичних доз препарату знижується активність фібропластич-

Таблиця 4. Динаміка біохімічних показників у хворих на ХТГ, асоційований із КД, у процесі патогенетичного лікування «Ліволіном форте» та «Дуфалаком»

Показник	До лікування	Після лікування	Норма
Активність аргінази, ммоль/(л·год)	$0,28 \pm 0,07$	$1,2 \pm 0,18$	$1,33 \pm 0,08$
Активність орнітиндекарбоксилази, нкат/л	$0,72 \pm 0,06$	$1,6 \pm 0,09$	$1,96 \pm 0,09$
Концентрація ТВ-реактантів, ммоль/л	$2,96 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,05$	$0,3 \pm 0,02$
Активність СОД, акт. Нв од.	$1,92 \pm 0,04$	$5,26 \pm 0,08$	$8,34 \pm 0,32$

Таблиця 5. Активність аргінази та орнітиндекарбоксилази у хворих на ЦП у динаміці патогенетичного лікування

Група	Аргіназа, ммоль/(л·год)	Орнітиндекарбоксилаза, нкат/л
Здорові	$1,33 \pm 0,88$	$1,96 \pm 0,09$
ЦП	$0,24 \pm 0,06$	$0,47 \pm 0,09$
ЦП («Ліволін форте» + базисне лікування)	$0,92 \pm 0,07$	$0,89 \pm 0,08$
ЦП («Ліволін форте» + базисне лікування + лактулоза)	$1,1 \pm 0,09$	$1,45 \pm 0,06$

Таблиця 6. Динаміка біохімічних показників у хворих на жирову дистрофію печінки у процесі патогенетичного лікування «Ліволіном форте»

Показник	До лікування	Після лікування	Норма
Активність аргінази, ммоль/(л·год)	0,82 ± 0,08	1,31 ± 0,09	1,33 ± 0,08
Концентрація ТВ-реактантів, ммоль/л	0,64 ± 0,03	0,42 ± 0,03	0,3 ± 0,02
Активність СОД, акт. Нв од.	5,8 ± 0,07	8,25 ± 0,06	8,34 ± 0,32

них процесів у паренхімі печінки, про що свідчить зниження активності вільного оксипроліну.

У хворих на ХТГ алкогольної та радіаційної етіології з супутнім кишковим дисбіозом I—II ступеня ще більше уражуються детоксична та протеїносинтетична функції гепатоцитів, про що свідчать різке зниження активності аргінази і орнітиндекарбоксилази крові, виснаження антиоксидантної системи крові (різкіше зниження СОД) та інтенсифікація ПОЛ (значне підвищення ТВ-реактантів крові). Відомо, що ТВ-реактанти, які

з'являються в підвищених кількостях під дією ендотоксину, а також сам ендотоксин безпосередньо стимулюють колагеносинтетичну функцію купферовських клітин і ліпоцитів, що зумовлює інтенсифікацію фіброзу печінки. Тому виправданим є комбіноване використання «Ліволіну форте» та лактулози («Дуфалаку») при ХДЗП із супутнім кишковим дисбіозом. Це сприяє повному відновленню мікробного пейзажу товстої кишки, посилює детоксичну і протеїносинтетичну дію «Ліволіну форте» у хворих ХТГ і ЦП алкогольної етіології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бабак О.Я.* Хронические гепатиты.— К.: Блиц-Информ, 1999.— 208 с.
2. *Губергриц Н.Б., Череватская Е.Ю., Иванова Е.В., Лукашевич Г.М.* Комплексная оценка эффективности эссенциале Н при хронических гепатитах и циррозах печени по результатам динамической межфазной тензиометрии крови // Укр. мед. часопис.— 2000.— № 1—2.— С. 21—24.
3. *Гундерман К.-Й.* Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.— 2002.— № 2.— С. 21—24.
4. *Гуревич В.С.* Опыт применения эссенциальных фосфолипидов в кардиологии // Современные аспекты мембранной терапии печени: Матер. симпозиум. «Эссенциальные фосфолипиды в лечении поражений печени».— М., 1997.— С. 4—16.
5. *Гуревич К.Г.* Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени // Качественная клиническая практика.— 2002.— № 4.— С. 1—4.
6. *Дегтярёва И.И.* Заболевания органов пищеварения.— К.: Демос, 2000.— 321 с.
7. *Дегтярёва И.И.* Клиническая гастроэнтерология.— М.: Медицинское информационное агентство, 2004.— 616 с.
8. *Дегтярёва И.И., Козачок Н.Н., Ткачук А.И., Скрипник И.Н.* Место комбинированных препаратов эссенциальных фосфолипидов и витаминов в лечении больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 1 (15).— С. 66—73.
9. *Дегтярёва І.І., Козачок М.М., Куц Т.В., Осьодло Г.В.* Ефективність застосування ліволіну форте при хронічних дифузних захворюваннях печінки // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 5 (19).— С. 74—80.
10. *Дегтярёва І., Козачок М., Куц Т., Осьодло Г.* Гепатопротекторна терапія хронічних дифузних захворювань печінки // Ліки України.— 2004.— № 11.— С. 100—104.
11. *Дегтярёва І., Осьодло Г., Скрипник І.* Оптимізація лікування в гепатології // Ліки України.— 2005.— № 6 (95).— С. 67.
12. *Дегтярёва І., Ткачук А.* Применение гепатопротектора ливолін форте при дифузних захворюваннях печені // Ліки України.— 2003.— № 10.— С. 49—54.

13. *Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Дергачева А.В.* Эссенциальные фосфолипиды в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 2 (16).— С. 51—57.
14. *Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И.* Альфа-липовая кислота и эссенциальные фосфолипиды: синергизм при алкогольных поражениях печени // Здоров'я України.— 2005.— № 20 (129).— С. 56—57.
15. *Ивашкин В.Т.* Антифибротическая терапия: настоящее и будущее // Матер. симпозиум. «Фиброз печени».— М., 2004.— С. 17—22.
16. *Костинський Г., Денека Є., Ткачук О.* Гепатопротекторна терапія: морфологічні аспекти // Ліки України.— 2005.— № 5.— С. 58—60.
17. *Маевская М.В., Буеверов А.О.* Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2003.— № 6.— С. 65—68.
18. *Пилипенко Н.В., Дегтярёва 1.1., Захараш М.П. та ін.* Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих токсичним (радіаційним) гепатитом.— У кн.: Перший Український конгрес гастроентерологів.— Дніпропетровськ, 1995.— С. 30.
19. *Свінцицький А., Ревенок Е., Соловійова Г., Ткачук А.* Оцінка ефективності препарату ліволін-форте в лікуванні хворих із жировим гепатозом // Ліки України.— 2004.— № 2.— С. 63—64.
20. *Романенко В.Н., Романенко К.В.* Ливолін форте в комплексном лечении больных псориазом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 2.— С. 47—49.
21. *Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М.* Клиническая фармакология гепатопротекторов.— Тернопіль: Збруч, 1995.— 270 с.
22. *Харченко Н.В.* Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів // Вісн. фармакол. та фармац.— 2001.— № 3—4.— С. 18—25.
23. *Шульпекова Ю.О.* Фиброгенез и хронические болезни печени // Матер. симпозиум. «Фиброз печени».— М., 2004.— С. 4—10.
24. *Britton R.S., Bacon B.R.* Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis // Hepato-Gastroenterol.— 1994.— Vol. 41, N 4.— P. 343—348.
25. *Jenkins P.J., Portmann B.P. et al.* Use of polyunsaturated phosphatidylcholin in HBsAg negative chronic active hepatitis: results of prospective double-blind controlled trial // Liver.— 1982.— N 2.— P. 77—81.

26. *Kidd P.M.* Phosphatidylcholin: A Superior Protectant Against Liver // Damage Alternative Medicine Revue.— 1996.— Vol. 1, N 4.— P. 258—274.

27. *Lieber C.S., DeCarli L.M., Mak K.M.* Attenuation of alcohol-induced hepatic fibrosis by polyunsaturated lecithin // Hepatology.— 1990.— N 12.— P. 1390—1398.

РОЛЬ И МЕСТО ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФFUЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ

Н.Н. Козачок, Г.В. Осёдло, Т.В. Куц

Статья содержит обзор литературы и результаты исследования влияния эссенциальных фосфолипидов на динамику клинических симптомов и синдромов, общепринятых биохимических параметров при хронических диффузных заболеваниях печени. Показана высокая клиническая эффективность «Ливолина форте» при токсических гепатитах, циррозе и жировой дистрофии печени алкогольной, радиационной и медикаментозной этиологии на основании изучения динамики клинической картины, детоксической функции печени, по содержанию аргиназы, протеинсинтетической функции гепатоцитов, по уровню орнитиндекарбоксилазы, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови, а также по концентрации ТВ-реактантов и СОД соответственно и косвенного показателя фибротизации печени (активности свободного оксипролина).

THE ROLE AND PLACE OF ESSENTIALS PHOSPHOLIPIDS IN THE TREATMENT CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES

M.M. Kozachok, G.V. Osyodlo, T.V. Kuts

The article gives the literature review and results of the study of essentials phospholipids' effects on the dynamics of clinical symptoms and syndromes, standard biochemical parameters of patients with chronic diffuse liver diseases. The high clinical efficacy of livolin-forte has been shown for patients with chronic toxic hepatites, cirrhosis and fatty hepatic dystrophia of alcoholic, radiation and drug-induced etiology on the basis of the study of the dynamics of clinical signs, changes of liver detoxication functions, of blood arginase levels, protein synthetic function of hepatocytes, on ornithine decarboxilase level, lipid peroxidation level and blood antioxidative defense as well as on the levels of TB-reactants and SOD accordingly, and indirect index of liver fibrotization (activity of free oxiprolin).