

К.-Й. Гундерман, Померанський медичний університет, м. Щецин, Польща; С. Гундерман, відділення радіології клініки Хохенлінд, м. Кельн, Німеччина;  
М. Прасад, Госпітальний інститут гастроентерології, Індія

# Есенціальні фосфоліпіди при неалкогольній жировій хворобі печінки: оновлений огляд доказової бази

Продовження. Початок у № 23.

## Клінічна ефективність ЕФЛ при АХП

Тридцять клінічних досліджень результативності ЕФЛ у випадку АХП були опубліковані після 1988 р., 17 – після 2000 р. Показання включали різні типи АХП, у тому числі алкогольний жировий гепатоз, хронічний активний алкогольний гепатит, алкогольний цироз і алкогольний перивенулярний фіброз печінки. За виключенням 2 клінічних досліджень (див. далі), дозування ЕФЛ становило 1,8 г/добу перорально, лікування тривало від 4 тиж до 6 міс. У деяких дослідженнях (з високою активністю запального процесу в печінці) терапію починали з внутрішньовенного введення ЕФЛ у дозі 500-1000 мг/добу з подальшим переходом на пероральний прийом 1,8 г/добу. У 3 дослідженнях застосовували лише внутрішньовенну терапію ЕФЛ 500-1000 мг/добу впродовж 4 тиж.

Ну і співавт. (2005) провели систематичний огляд 6 рандомізованих подвійних сліпих досліджень впливу ЕФЛ

у лікуванні АХП і ЖХП. За оцінкою двох незалежних експертів, методологічна якість цих досліджень була достатньо високою. В усіх дослідженнях порівнювали ефекти ЕФЛ і плацебо.

Лише в одному дослідженні приведено статистику щодо смертності, яка становила 22,6% у групі ЕФЛ і 39,2% у контрольній групі. Критеріями ефективності в 4 дослідженнях (n=146) були ремісія клінічних симптомів і нормалізація біохімічних параметрів (загальна клінічна ефективність). Частота відповіді дорівнювала 21 з 24 у групі ЕФЛ і 3 з 12 в контрольній групі. Мета-аналіз 4 досліджень показав ефективність 83,5% у групі ЕФЛ і 41,7% у контрольній групі (p=0,03). Це означає, що серед кожних 100 осіб з АХП/ЖХП, пролікованих ЕФЛ, 41 пацієнт відповість на терапію й отримає клінічну користь. Аналіз 3 досліджень, у яких оцінювали гістологію печінки, показав, що ЕФЛ ефективно запобігає гістологічному погіршенню (p=0,02). Серйозні побічні ефекти не реєструвалися.

У 2 рандомізованих проспективних подвійних сліпих дослідженнях, проведених відповідно до Належної клінічної практики, оцінювали можливість підвищення ефективності ЕФЛ шляхом збільшення дозування і тривалості терапії. У дослідженні Panos і співавт. (1990) 53 пацієнти отримували 6 г ЕФЛ на добу і 51 хворий – плацебо протягом 2 років. Усього дослідження завершили 46 пацієнтів (ЕФЛ: n=27, плацебо: n=19). Серед хворих, які вийшли з-під спостереження, померли 12 пацієнтів групи ЕФЛ і 20 учасників групи плацебо (31 і 51% відповідно). Криві виживаності, побудовані за методом Каплана-Мейєра, продемонстрували помітну тенденцію до покращення цього показника в разі лікування ЕФЛ порівняно з прийомом плацебо. У пацієнтів класу В за Child-Pugh зазвичай має місце більший ризик смерті, ніж у пацієнтів класу А. Якщо взяти до уваги лише клас В, то різниця на користь ЕФЛ

Продовження на стор. 6.

Таблиця (продовження). Огляд клінічних досліджень впливу призначення ЕФЛ на ЖХП

Клінічне дослідження	Середній вік, років; чоловіки/жінки (n)	Популяція і дизайн дослідження	Ефекти	Примітки
Zhuang & Zhang (2009)	41,5 року; 48/34	Рандомізоване відкрите контрольоване дослідження. Із 82 пацієнтів з НАСГ 40 отримували ЕФЛ 0,6 г per os 3 р/добу + 0,25 УДХК vs 42 - лише ЕФЛ 0,6 г 3 р/добу протягом 6 міс	ЕФЛ + УДХК: симптоми повністю зникли. АСТ, АЛТ, ЗХ і ТГ знизились або нормалізувались (p<0,05). УЗД: у 65% пацієнтів покращення. Загальна відповідь на лікування – 90% пацієнтів. ЕФЛ: симптоми повністю зникли. АСТ, АЛТ, ЗХ і ТГ значно знизились (p<0,05). УЗД: у 40,5% пацієнтів покращення. Загальна відповідь на лікування – 69% пацієнтів	Базисна терапія: дієта, утримання від алкоголю, фізичні навантаження. Статистичний аналіз: SPSS вер. 13.0
Zhou & Sun (2010)	Базисна терапія + ЕФЛ: 17-56 років; 37/17. Базисна терапія: 16-60 років; 34/14	Рандомізоване відкрите контрольоване дослідження. Зі 102 пацієнтів з ЖХП 54 отримували базисну терапію + ЕФЛ 0,5 г/добу в/в у 250 мл 5% глюкози протягом 1 міс, потім ЕФЛ 0,6 г per os 3 р/добу впродовж 5 міс vs 48 пацієнтів – лише базисну терапію	Статистично значима різниця на користь базисної терапії + ЕФЛ щодо зниження АСТ, АЛТ і ТГ. Значне покращення гістологічної картини печінки в обох групах	Статистичний аналіз: SPSS вер. 13.0
Fan et al. (2010)	ЕФЛ: 54,29±10,11 року; 21/21. Екстракт дріжджів: 54,62±9,67 року; 20/22	Рандомізоване відкрите контрольоване дослідження. Із 84 пацієнтів з НАЖХП і гіперліпідемією 42 отримували ЕФЛ 0,6 г per os 3 р/добу vs 42 – екстракт червоних рисових дріжджів 0,6 г + ловастатин 5 мг 2 р/добу протягом 6 міс	ЕФЛ: значне зниження АСТ, АЛТ, ГГТ, холінестерази, ЗХ, ХС ЛПНП, глюкози плазми натще, TNF і ІЛ-6 (p<0,01). Побічні ефекти у групі ЕФЛ не реєструвалися. У групі екстракту дріжджів спостерігалася діарея	Не дозволялося лікування іншими препаратами з аналогічною дією. Статистичний аналіз: SPSS вер. 10.0
Guo et al. (2012)	ЕФЛ: 42,3±12,1 року; 36/30. Гліциризинат: 41,2±15,5 року; 30/24	Рандомізоване відкрите контрольоване дослідження. Зі 120 пацієнтів з НАСГ 58 отримували ЕФЛ 0,25 г 2 р/добу в/в у 250 мл 5% глюкози протягом 2 тиж, потім ЕФЛ 0,6 г per os 3 р/добу впродовж 4 тиж vs 42 пацієнти – гліциризинат 150 мг/добу в/в, потім 150 мг/добу per os	ЕФЛ: зниження частоти болю в правому підребер'ї, здуття живота, підвищеної втомлюваності і закрепу. Статистично значиме зниження АСТ, АЛТ, ГГТ, загального білірубину, ЗХ і ТГ; тенденція до покращення ХС ЛПНП і ХС ЛПВП. Зменшення інтенсивності жирового гепатозу (p<0,001). Гліциризинат: зниження частоти болю в правому підребер'ї, здуття живота, підвищеної втомлюваності і закрепу. Статистично значиме зниження АСТ, АЛТ, ГГТ і загального білірубину. Зменшення інтенсивності жирового гепатозу (p<0,017). Статистично значима різниця на користь ЕФЛ щодо покращення жирового гепатозу, зниження ЗХ і ТГ. Два небажані явища в групі ЕФЛ (транзиторна діарея), 5 небажаних явищ у групі гліциризинату (підвищення артеріального тиску, гіпокаліємія)	Базисна терапія: дієта і фізичні навантаження. Статистичний аналіз: SPSS вер. 10.0
Sas et al. (2013)	-	Рандомізоване сліпе дослідження. Зі 189 пацієнтів з НАСГ 152 отримували базисну терапію + ЕФЛ 0,6 г per os 3 р/добу vs 42 – лише базисну терапію протягом 6 міс. 114 пацієнтів отримували лікування впродовж 7 років	ЕФЛ + базисна терапія: значне зниження АСТ, АЛТ і ГГТ (p=0,02; p=0,04; p=0,03 відповідно) через 6 міс. Покращення УЗД-картини у 101 зі 152 пацієнтів через 6 міс (p=0,02). Спостереження через 7 років: значне покращення УЗД-картини і більш ефективний контроль діабету (зниження HbA <sub>1c</sub> ) у групі ЕФЛ. Уповільнення прогресування фіброзу у групі ЕФЛ порівняно з контролем (p=0,03). Стеатоз печінки зменшився в групі ЕФЛ і збільшився в контрольній групі (p=0,02)	Базисна терапія: дієта, фізичні навантаження і метформін 1 г/добу
Knuchel (1979)	49 років; 49 чоловіків	Рандомізоване подвійне сліпе дослідження. Із 40 пацієнтів з АХП 20 отримували ЕФЛ 1,0 г per os 3 р/добу vs 20 – плацебо протягом 2 міс	ЕФЛ: зниження АСТ, АЛТ, ЛФ, глутаміндегідрогенази, лейцинової амінопептидази, ТГ, ЗХ, ХС ЛПНП, загального білірубину, ІgА, ІgG, ІgМ (p<0,01). Зниження насичених жирних кислот і олеїнової кислоти; підвищення лінолеїнової, ліноленової, арахідонової кислот. Усі пацієнти оцінили ефективність лікування як високу або дуже високу. Статистично значима різниця ЕФЛ порівняно з плацебо за всіма показниками, крім С18:3 (p<0,01)	Звичайна дієта. Не дозволялося лікування іншими гепатотропними препаратами за 2 тиж до початку дослідження. Статистичні методи: t-тест, U-тести
Schuller Perez & Gonzales San Martin (1985)	ЕФЛ: 46,0±2,4 року; 18/2. Плацебо: 49,6±2,9 року; 19/1	Рандомізоване подвійне сліпе дослідження. Із 40 пацієнтів з АХП 20 отримували ЕФЛ 1,0 г per os 3 р/добу vs 20 – плацебо протягом 3 міс	Лужна фосфатаза знизилась лише в групі ЕФЛ (p<0,05). Статистично значима різниця між групами щодо ГГТ і загального білірубину (p<0,05). Терапевтичний результат за оцінкою лікаря значно кращий у групі ЕФЛ. Побічні ефекти не спостерігалися	Статистичні методи: тест Діксона-Муда, ранговий тест Уїлкоксона, U-тест Манна-Уїтні
Panos et al. (1990)	ЕФЛ: 45,8	Рандомізоване подвійне сліпе дослідження. Зі 104 пацієнтів з алкогольним стеатогепатитом 53 отримували ЕФЛ 2,0 г per os 3 р/добу vs 51 – плацебо протягом 24 міс	32 пацієнти померли (12 у групі ЕФЛ, 20 у групі плацебо). Краща виживаність у групі ЕФЛ порівняно з групою плацебо (69 vs 49%). Найвища тенденція до кращої виживаності у пацієнтів з класом В за Child-Pugh. Середня тривалість виживаності 76 тиж у групі ЕФЛ порівняно з 58,5 тиж у групі плацебо (клас В за Child-Pugh – 83,9 vs 56,6 тиж відповідно). Побічні ефекти не спостерігалися	Лікування будь-якими іншими гепатотропними препаратами припиняли за 2 тиж до початку дослідження. Статистичні методи: тест $\chi^2$ (модифікація Yates). Виживаність: криві Каплана-Мейєра. Двобічний тест значимості
Lieber et al. (2003)	ЕФЛ: 49,8±8,2 року; 385 чоловіків. Плацебо: 48,8±9,1 року; 379 чоловіків	Рандомізоване подвійне сліпе дослідження. Зі 104 пацієнтів з перивенулярним/септальним фіброзом або неповним цирозом 396 отримували ЕФЛ 1,5 г per os 3 р/добу vs 51 – плацебо протягом 24 міс	Біопсія через 2 роки проведена у 202 пацієнтів групи ЕФЛ і у 210 пацієнтів групи плацебо. У підгрупі з 52 пацієнтів, які продовжували вживати алкоголь >6 одиниць на добу, спостерігалось гістологічне покращення при лікуванні ЕФЛ. У хворих на вірусний гепатит С й у пацієнтів з тяжким алкоголізмом лікування ЕФЛ покращувало рівні трансаміназ і білірубину. Позитивна тенденція щодо асцити. Побічні ефекти не спостерігалися	Вживання $\geq 80$ г алкоголю/добу впродовж $\geq 19$ років. Статистичні методи: дисперсійний аналіз, тест $\chi^2$ , метод Naybette-Peto
Sas et al. (2011)	41,1±4,9 року	Рандомізоване сліпе дослідження. Із 86 пацієнтів з неускладненою АХП 56 отримували ЕФЛ 0,6 г per os 3 р/добу vs 30 – вітамін Е 0,4 г/добу протягом 6 міс	Статистично значима різниця між групами на користь ЕФЛ щодо АСТ, АЛТ і ГГТ (p<0,02; p<0,04 і p<0,03 відповідно). Середня активність хвороби за Metavir A1 у групі ЕФЛ і А3 у групі плацебо. Лікування ЕФЛ значно сповільнювало прогресування фіброзу (Fibromax: F1 vs F3; p<0,05). Стеатоз збільшився в групі вітаміну Е і зменшився в групі ЕФЛ (p<0,05). Також у групі ЕФЛ покращилась УЗД-картина печінки (у 49 пацієнтів з 56), рівні глюкози, інсуліну й індекс інсулінорезистентності НОМА	Базисна терапія: дієта, фізичні навантаження, відмова від алкоголю

## Ессенціальні фосфоліпіди при неалкогольній жировій хворобі печінки: оновлений огляд доказової бази

Продовження. Початок на стор. 5.

була ще помітнішою: у групі ЕФЛ померли 2 з 12 хворих (17%), натомість у групі порівняння – 7 з 16 (44%). Середня тривалість виживаності в цій підгрупі становила 83,9 (ЕФЛ) і 56,6 (плацебо) тиж відповідно.

У дослідженні Lieber і співавт. (2003) 789 пацієнтів, які протягом останніх 19 років вживали в середньому 16 одиниць алкоголю на день (1 одиниця = 14 г етанолу) і мали ознаки перивенулярного/септального фіброзу або неповного цирозу, рандомізували для щоденного прийому ЕФЛ 4,5 г або плацебо впродовж 4–6 років. Через 2 роки від початку лікування у 412 осіб були отримані біоптати печінки. Гістологічне дослідження не показало суттєвих відмінностей між ЕФЛ і плацебо, оскільки в обох групах вживання алкоголю неочікувано зменшилося до 2,5 одиниць на добу. Проте в пацієнтів, які продовжували вживати не менше 6 одиниць алкоголю на добу, лікування ЕФЛ ефективно запобігало прогресуванню фіброзу. Асцит – важлива вторинна клінічна ознака при цирозі – також зустрічався значно рідше в групі ЕФЛ під час спостереження. Крім того, у хворих, позитивних щодо вірусного гепатиту С, і в пацієнтів, які повністю відмовилися від вживання алкоголю, терапія ЕФЛ значно покращувала рівні амінотрансфераз і білірубину.

У рандомізованому дослідженні Sas і співавт. (2011) взяли участь 86 пацієнтів з неускладненою АХП, які отримували абстиненції і дієти (базисне лікування). З них 56 хворим додатково призначили ЕФЛ 1,8 г/добу протягом 6 міс, а 30 учасників контрольної групи отримували вітамін Е 400 мг/добу.

Базисне лікування + ЕФЛ забезпечило більш суттєве зниження рівня трансаміназ порівняно з базисним лікуванням + вітамін Е. Середня активність хвороби за шкалою Metavir після терапії становила А1 (низька активність) у групі ЕФЛ і А3 (висока активність) у контрольній групі. Ультразвукове дослідження показало значне покращення ехоструктури печінки у 49 з 56 пацієнтів групи ЕФЛ. За даними біопсії печінки і тесту Fibromax додаткове призначення ЕФЛ достовірно уповільнювало прогресування фіброзу печінки: у цій групі фіброз мав стадію

F1 (портальний фіброз без перетинок) порівняно з F3 (велика кількість перетинок без цирозу) у контрольній групі. Стеатоз печінки значно збільшився в групі вітаміну Е і зменшився в групі ЕФЛ. Автори також повідомили про суттєве зниження рівнів глюкози, інсуліну й індексу інсулінорезистентності при лікуванні ЕФЛ.

Відповідно до результатів метааналізу 9 рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих досліджень клінічної ефективності ЕФЛ у 409 госпіталізованих пацієнтів з тяжкою хронічною хворобою печінки (хронічний активний гепатит або жирова дегенерація печінки) загальний ефект був на користь ЕФЛ ( $p < 0,0001$ ). Середня різниця в кількості пацієнтів, які відповіли на лікування, була на 26,6% кращою для ЕФЛ (Gundermann, Lehmacher, 1998).

### Обговорення

НАЖХП є найбільш вивченим показанням до застосування ЕФЛ при хворобах печінки протягом останніх 12 років. На сьогодні існує небагато терапевтичних опцій при НАЖХП, крім гіпокалорійних дієт, фізичних навантажень і контролю інсулінорезистентності. Тож будь-яке втручання, що зменшує накопичення жиру в печінці і покращує її гістологію, має велику лікувальну користь. Таким втручанням є призначення ЕФЛ, яке виявляє доведені позитивні ефекти при НАЖХП (табл.). Завдяки мембраностабілізуючим, антиоксидантним і антифібротичним ефектам лікування ЕФЛ у пацієнтів з НАЖХП і НАСГ є патогенетично обґрунтованим. Додаткові важливі докази ефективності ЕФЛ при НАЖХП нещодавно опублікували Ling і співавт. (2012), які продемонстрували, що співвідношення фосфатидилхоліну і фосфатидилетаноламіну в клітинних мембранах є предиктором НАЖХП і виживаності після часткової гепатектомії. Як уже згадувалося, крім низькокалорійних дієт і фізичних навантажень, терапію НАЖХП слід спрямовувати на корекцію компонентів метаболічного синдрому, що може мати додаткову користь для печінки. Згідно з консенсусом Міжнародної діабетичної федерації (IDF), критеріями метаболічного синдрому є центральне ожиріння, визначене за окружністю талії з урахуванням етнічної приналежності, плюс не менш ніж 2 порушення з наведеного

далі переліку: підвищений рівень тригліцеридів, знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, підвищений артеріальний тиск або підвищений рівень глюкози плазми натще (або раніше діагностований цукровий діабет 2 типу). Це визначення включає тригліцериди і холестерин ліпопротеїнів високої щільності – обидва параметри, які ефективно коригує лікування ЕФЛ.

Алкогольна хвороба печінки також є достатньо вивченим показанням для призначення ЕФЛ. Слід зазначити, що ефективність ЕФЛ у випадку АХП значно підвищується за умов адекватної базисної терапії, яка включає абстиненцію від алкоголю або принаймні суттєве зменшення його вживання. У хворих на гострий алкогольний гепатит спостерігається чітка тенденція до покращення виживаності за умови призначення ЕФЛ, особливо в пацієнтів з тяжкістю захворювання класу В за Child-Pugh.

Таким чином, у більшості досліджень, проведених у різних країнах, були продемонстровані переваги ЕФЛ порівняно з іншими препаратами або плацебо. Ці результати підкріплюються відомим фактом, що будь-які хвороби печінки супроводжуються ушкодженнями клітинних мембран, а мембранопротекція є важливим механізмом дії ЕФЛ.

### Висновки

У пацієнтів з НАЖХП і АХП ессенціальні фосфоліпіди прискорюють покращення або нормалізацію суб'єктивних та об'єктивних симптомів, таких як біль у правому підребер'ї, диспепсія і гепатомегалія; покращують дані ультрасонографії, КТ і тесту Fibromax; знижують біохімічні маркери печінкового цитолізу, детоксифікації, екскреції, синтезу і кліренсу, не спричиняючи будь-яких значимих побічних ефектів.

Стаття друкується в скороченні.  
Список літератури знаходиться в редакції.

Gundermann K.-J., Gundermann S., Drozdik M., Prasad M. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. Clin Exp Gastroenterol. 2016; 9: 105-117.

Переклад з англ. **Олексій Терещенко**



15 декабря отметила свой юбилей наш постоянный автор – известный украинский ученый-гастроэнтеролог, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования Татьяна Дмитриевна Звягинцева.

Как ученый она внесла значительный вклад в развитие отечественной гастроэнтерологии. Татьяна Дмитриевна не только автор многочисленных научных трудов, методических рекомендаций и публикаций, но также успешный научный руководитель, воспитавший немало талантливых учеников.

Уважаемая Татьяна Дмитриевна, сердечно поздравляем Вас с юбилеем! Желаем крепкого здоровья, благополучия, семейного тепла и, конечно же, новых достижений в науке!

Редакция «Медицинской газеты «Здоров'я України»

## АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України  
НМАПО ім. П.Л. Шупика  
Українська Гастроентерологічна Асоціація  
Науково-медичний консультативний гастроентерологічний центр  
Київське товариство гастроентерологів

Науковий симпозиум з міжнародною участю

**XIX Національна школа гастроентерологів,  
гепатологів України**  
**«Шляхи підвищення ефективності профілактики,  
діагностики та лікування  
захворювань органів травлення»**

**6-7 квітня 2017 р., м. Київ**

Місце проведення: НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.  
Початок: 9:00.

У рамках симпозиуму заплановано проведення Європейського курсу післядипломної освіти, який організує Європейська асоціація гастроентерології, ендоскопії та нутриціології – EAGEN (European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition) разом із НМАПО ім. П.Л. Шупика та Українською Гастроентерологічною Асоціацією.

Заплановано проведення секцій: «Академія здорового харчування» та «Складні клінічні випадки. Шляхи запобігання лікарським помилкам». У роботі курсу братимуть участь провідні фахівці Європи та України.

Науковий керівник Національної школи гепатологів, гастроентерологів України – член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор Н.В. Харченко.

Контакти  
Тел.: (044) 432-04-73;  
e-mail: gastro\_endo@ukr.net