



В. В. Петрушенко,
Д. І. Гребенюк,
Н. А. Ляховченко,
О. В. Левадний,
А. С. Чешенчук

Вінницький національний
медичний університет
ім. М. І. Пирогова

© Колектив авторів

ВПЛИВ ФОСФАТИДИЛХОЛІНУ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ КРОВОТЕЧАМИ ІЗ ВАРИКОЗНО РОЗШИРЕНИХ ВЕН СТРАВОХОДУ ТА ШЛУНКУ

Реферат. *Мета дослідження* – оцінити динаміку змін якості життя пацієнтів із цирозом печінки, ускладненим кровотечею із варикозно розширених вен стравоходу та шлунку при прийомі фосфатидилхоліну. *Матеріали та методи.* У дослідження було включено 62 пацієнти із підтвердженим діагнозом цирозу печінки, ускладненого кровотечею із варикозно розширених вен стравоходу та шлунку. Пацієнти були розподілені на дві групи – основну групу (32 пацієнти, стандартна терапія доповнена фосфатидилхоліном) та групу порівняння (30 пацієнтів, стандартна терапія). Якість життя оцінювали посиндромно на 1-2, 7 та 30 добу.

Результати. Інтенсивність досліджуваних синдромів на початку дослідження в обох групах достовірна не відрізнялася. У пацієнтів основної групи мала місце тенденція до більш швидкого прогресивного зменшення інтенсивності досліджуваних показників як протягом перебування в стаціонарі, так і після виписки. Покращення якості життя після виписки пацієнтів основної групи із стаціонару пов'язане із продовженням курсу прийому капсульної форми фосфатидилхоліну.

Висновки. Призначення пацієнтам із цирозом печінки, ускладненим кровотечею із варикозно розширених вен стравоходу та шлунку, фосфатидилхоліну дозволяє достовірно покращити показники якості життя.

Ключові слова: *фосфатидилхолін, цироз печінки, кровотеча із варикозно розширених вен стравоходу та шлунку, якість життя.*

Вступ

У всьому світі цироз є провідною причиною в структурі смертності від патології печінки [1]. Даний патологічний стан являє собою кінцеву стадію прогресуючого фіброзу печінки, при якій порушується архітектура органу [2]. На початкових стадіях цироз добре компенсується. У більшості пацієнтів в цей період симптоми відсутні, а цироз зазвичай виявляється випадково під час планових оглядів або при зверненні до лікувальних установ з приводу іншої патології. Саме тому, описані в літературі показники поширеності даної патології в більшості випадків є заниженими.

Декомпенсація у пацієнтів з раніше компенсованим цирозом зазвичай проявляється появою асцити, кровотечею з варикозних розширених вен стравоходу та шлунку, печінковою енцефалопатією, а також жовтяницею [3, 4]. Характерні прояви декомпенсації змушують пацієнтів в ургентному порядку звертатися за медичною допомогою, а тому показники поширеності декомпенсованого цирозу є більш точними, ніж при компенсованому перебігу.

Частота як компенсованого, так і декомпенсованого цирозу печінки постійно збільшуєть-

ся. Залежно від причини, летальність протягом першого року після декомпенсації стану пацієнта може досягати 80% [5, 6]. Такі пацієнти потребують систематичної медичної допомоги, часто ургентної, що, в свою чергу, дуже сильно позначається на якості життя [7]. У міру прогресування хвороби кількість звернень за стаціонарною медичною допомогою та тривалість госпіталізації тільки збільшуються.

Поліпшення функціонального стану печінки і зниження темпів прогресування захворювання є ключовими завданнями при лікуванні даного контингенту пацієнтів.

З огляду на актуальність даної проблеми, не викликає сумніву пошук нових і клінічна оцінка ефективності вже існуючих гепатотропних засобів, яким відведена одна з провідних ролей в лікуванні цирозу печінки і його ускладнень. Одним з таких засобів є фосфатидилхолін (фосфоліпіди соєвих бобів) [8].

Мета дослідження

Оцінити динаміку змін якості життя пацієнтів із цирозом печінки, ускладненим кровотечею із варикозно розширених вен стравоходу та шлунку при прийомі фосфатидилхоліну.



Матеріали та методи досліджень

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка та впровадження інноваційних технологій у лікування та профілактику кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу», державний реєстраційний номер – 0120U101363.

Перспективне дослідження виконувалося на кафедрі ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова на базі Клінічного високоспеціалізованого хірургічного Центру з малоінвазивними технологіями Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова.

Відповідно до мети та завдань у дослідження було включено 62 пацієнти із підтвердженим діагнозом цирозу печінки, ускладненого кровотечею із варикозно розширених вен стравоходу та шлунку.

Критеріями включення у дослідження були:

1. Цироз печінки класів А та В за класифікацією Child-Pugh.
2. Активна кровотеча із одного або декількох варикозних вузлів стравоходу на момент надходження до стаціонару.
3. Ендоскопічне лігування варикозних вузлів, що кровили, як основний метод гемостазу.
4. Відсутність маніфестації будь-якої супутньої патології на момент надходження до стаціонару.

Критеріями виключення із дослідження були:

1. Маніфестації будь-якої супутньої патології протягом перебування у стаціонарі.
 2. Діагностування гострої патології не пов'язаної із основним захворюванням протягом перебування у стаціонарі.
 3. Відмова пацієнта від подальшого лікування.
- Жінок у дослідженні було 16 (25,8 %), чоловіків – 46 (74,2 %). Середній вік складав (45,1±14,4) років.

Всім пацієнтам із досліджуваного контингенту проводили повний комплекс діагностичних заходів відповідно до чинних Стандартів та локальних клінічних протоколів.

З метою зупинки кровотечі всім пацієнтам виконували лігування варикозних вузлів, що кровили, та, при потребі, профілактичне лігування потенційно небезпечних, з точки зору ризику виникнення кровотечі, вузлів.

З лікувальною метою призначали інфузійно-трансфузійну терапію, гемостатичні, антисекреторні засоби, проводили антибіотикопротекцію, стимуляцію перистальтики, симптоматичну терапію відповідно до рекомендацій чинних стандартів та протоколів.

Всі пацієнти випадковим чином були розподілені на дві групи. Основну групу (32 пацієнти), яким з метою підтримки функції печінки

призначали внутрішньовенно струминно по-вільно ін'єкційну форму фосфатидилхоліну в дозі 250 мг 2 рази на добу протягом 10 діб із розведенням із власною кров'ю пацієнта у співвідношенні 1:1, із наступним переведенням на капсульну форму фосфатидилхоліну в дозі близько 1200 мг 2 рази на добу після їжі терміном до 12 тижнів. В групу порівняння (30 пацієнтів) увійшли хворі, які дані препарати не отримували.

Для оцінки ефективності проведеного лікування проводили оцінку якості життя за опитувальником Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) на 1-2 добу (після виконання ендоскопічного гемостазу та проведення невідкладних лікувальних заходів), на 7 та 30 добу.

Одержані дані піддавалися обробці за допомогою пакету статистичних програм SPSS 20.0 for Windows.

Результати досліджень та їх обговорення

При статистичному аналізі основних показників досліджувані групи були однорідними за гендерно-віковим складом та клініко-лабораторними показниками.

Тривалість перебування у стаціонарі була достовірно меншою ($p < 0,05$) у основній групі (8,4±2,6) днів ніж у групі порівняння (10,3±2,3) днів.

При аналізі якості життя посиндромно у досліджуваному контингенті нами було отримано наступні дані (табл. 1).

Таблиця 1

Показники інтенсивності всіх синдромів у досліджуваному контингенті

Терміни дослідження	Групи		Достовірність
	Основна	Порівняння	
Диспептичний синдром			
1-2 доба	4,04±0,73	4,03±0,75	$p > 0,05$
7 доба	3,34±0,47 ^{Δ1-2}	3,68±0,58 ^{*1-2}	$p < 0,01$
30 доба	2,87±0,62 ^{Δ7}	3,57±0,53	$p < 0,01$
Больовий синдром			
1-2 доба	3,00±0,70	3,00±0,67	$p > 0,05$
7 доба	2,61±0,45 ^{Δ1-2}	2,67±0,41 ^{*1-2}	$p > 0,05$
30 доба	2,16±0,36 ^{Δ7}	2,50±0,34	$p < 0,01$
Діарейний синдром			
1-2 доба	2,57±0,49	2,61±0,43	$p > 0,05$
7 доба	2,32±0,45 ^{*1-2}	2,41±0,36 ^{*1-2}	$p > 0,05$
30 доба	2,09±0,41 ^{*7}	2,37±0,30	$p < 0,05$
Констипаційний синдром			
1-2 доба	2,71±0,54	2,77±0,49	$p > 0,05$
7 доба	2,43±0,44 ^{*1-2}	2,48±0,33 ^{*1-2}	$p > 0,05$
30 доба	2,20±0,39 ^{*7}	2,40±0,34	$p < 0,05$
Рефлюксийний синдром			
1-2 доба	2,05±0,65	2,02±0,64	$p > 0,05$
7 доба	1,93±0,57	1,86±0,53	$p > 0,05$
30 доба	1,57±0,35 ^{*7}	1,77±0,46	$p < 0,05$

Примітка. * достовірні відмінності, $p < 0,05$; Δ – достовірні відмінності, $p < 0,01$; цифрами наведено терміни дослідження, відносно яких наявна достовірність відмінностей даного показника



Як видно із табл. 1, інтенсивність всіх синдромів на початку дослідження в обох групах достовірно не відрізнялася ($p > 0,05$), що можна пояснити однорідністю контингенту пацієнтів у досліджуваних групах.

При оцінці якості життя на 7 добу дослідження, інтенсивність диспептичного синдрому у пацієнтів основної групи була достовірно меншою за аналогічний показник у групі порівняння. Аналогічна картина спостерігалася і при аналізі якості життя пацієнтів на 30 добу, коли відмінності між групами також були достовірними.

При статистичному аналізі динаміки змін показників інтенсивності диспептичного синдрому всередині кожної групи були отримані наступні дані.

У основній групі показник інтенсивності диспептичного синдрому на 7 добу був достовірно нижчим за аналогічний показник на 1 добу. Подальше зменшення інтенсивності даного показника з 7 до 30 доби також було достовірним. У групі порівняння показник інтенсивності диспептичного синдрому на 7 добу також був достовірно нижчим за показник на 1 добу, проте достовірність була меншою, ніж у основній групі на аналогічних термінах дослідження. В період з 7 до 30 доби, хоча й спостерігалось незначне зменшення числових показників інтенсивності диспептичного синдрому, проте статистична достовірність різниці підтверджена не була.

Динаміка змін інтенсивності больового, діарейного та констипаційного синдромів демонструвала схожі тенденції.

При оцінці якості життя на 7 добу дослідження, жодних статистичних відмінностей між групами знайдено не було. Проте, при аналізі якості життя пацієнтів на 30 добу, відмінності між досліджуваними групами були достовірними.

При статистичному аналізі динаміки змін кожного із досліджуваних показників всередині кожної групи були отримані наступні дані.

У основній групі показники на 7 добу були достовірно нижчими за аналогічні показники на 1 добу. Подальше зменшення інтенсивності досліджуваних показників з 7 до 30 доби також було достовірним. У групі порівняння досліджувані показники на 7 добу також були достовірно нижчими за показники на 1 добу, проте достовірність була меншою ніж у основній групі на аналогічних термінах дослідження. У період з 7 до 30 доби, хоча й спостерігалось незначне зменшення числових показників, проте статистична достовірність різниці підтверджена не була.

Числові показники інтенсивності рефлюксного синдрому на всіх термінах дослідження знаходилися в межах нормальних значень.

Інтенсивність рефлюксного синдрому на початку дослідження та на 7 добу в обох групах достовірна не відрізнялася. Проте, при аналізі якості життя пацієнтів на 30 добу, відмінності між досліджуваними групами були достовірними.

Хоча у обох групах протягом перебування у стаціонарі (з 1 по 7 добу) спостерігалось зменшення числових значень інтенсивності досліджуваного показника, проте відмінності були недостовірними. Аналогічно, в період з 7 до 30 доби в групі порівняння жодних статистично значущих змін не спостерігалось, на відміну від основної групи, де зниження вираженості рефлюксного синдрому було достовірним.

Есенціальні фосфоліпіди, до яких відноситься фосфатидилхолін, є високоенергетичними структурними і функціональними складовими всіх біологічних мембран. Есенціальні фосфоліпіди є донорами поліненасичених жирних кислот, а їх широка та різнопланова роль в організмі полягає у впливі на клітинну диференціацію, проліферацію та регенерацію; підтримці активності та активуванні зв'язаних із мембраною білків; емульгуванні жиру в шлунково-кишковому тракті та жовчі; зниженні підвищеної агрегації еритроцитів та тромбоцитів; впливі на імунологічні реакції на клітинному рівні; трансформуванні нейтрального жиру та холестерину у форми, що краще метаболізуються [9].

Згідно даних численних експериментальних та клінічних досліджень, до позитивних ефектів фосфоліпідів на функціональний стан печінки відносять відновлення структури мембран гепатоцитів; покращення метаболічних функцій, пов'язаних із мембранами; зниження інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів та білків; зменшення цитолізу; покращення функції виділення, детоксикаційної та синтезуючої функції печінки; покращення імунних властивостей; стимуляцію регенерації; гальмування фіброгенних процесів; вплив на процеси апоптозу; нормалізацію та стабілізацію складу жовчі; модулювання ліпідного обміну; зменшення жирової інфільтрації та некрозу гепатоцитів; зменшення гепатокарциногенезу в експерименті [8, 9, 10].

Саме тому, важливість есенціальних фосфоліпідів, загалом, та фосфатидилхоліну, зокрема, у комплексному лікуванні патологічних станів, пов'язаних із печінкою, не викликає жодних сумнівів.

Поряд із клініко-лабораторною оцінкою ефективності лікування пацієнтів із ускладненим цирозом печінки, важливу роль має оцінка якості життя, як суб'єктивного показника задоволеності пацієнтів результатами лікування.



Як видно із отриманих в ході нашого дослідження даних, інтенсивність досліджуваних синдромів на початку дослідження в обох групах достовірно не відрізнялася, що можна пояснити однорідністю контингенту пацієнтів у обох досліджуваних групах, однаковим початком захворювання та відсутністю виконання будь-яких маніпуляцій.

Тенденція до більш швидкого прогресивного зменшення інтенсивності досліджуваних показників у пацієнтів основної групи, у порівнянні із пацієнтами групи порівняння, може бути пояснена доповненням комплексного лікування у основній групі фосфатидилхоліном.

Покращення якості життя після виписки пацієнтів основної групи із стаціонару, на нашу думку, пов'язане із продовженням курсу прийому капсульної форми фосфатидилхоліну.

Помірне зменшення інтенсивності досліджуваних синдромів протягом перебування

у стаціонарі у пацієнтів групи порівняння, на нашу думку, можна пояснити призначенням пацієнтам лише стандартної інтенсивної терапії. Після виписки пацієнта із стаціонару та припинення інтенсивної терапії жодних змін у лабораторних показниках та показниках якості життя не спостерігалось, на відміну від пацієнтів основної групи.

Висновки

Призначення пацієнтам із цирозом печінки, ускладненим кровотечею із варикозно розширених вен стравоходу та шлунку, ін'єкційної форми фосфатидилхоліну протягом стаціонарного лікування із наступним переведенням на капсульну форму препарату дозволяє достовірно покращити показники якості життя та зменшити інтенсивність диспептичного, больового, діарейного, констипаційного та рефлюксного синдромів.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1736–1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7. Epub 2018 Nov 8. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44. Erratum in: *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170. PMID: 30496103; PMCID: PMC6227606.
2. Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2021 Jan;13(1):e1499. doi: 10.1002/wsbm.1499. Epub 2020 Jul 26. PMID: 32713091.
3. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Dec;32(11-12):1343–50. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04473.x. Epub 2010 Oct 4. PMID: 21050236.
4. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1426–37. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.042. Epub 2013 Mar 6. PMID: 23474284.
5. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217–31. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16298014.
6. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. *Liver Int*. 2012 Jan;32(1):79–84. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02517.x. Epub 2011 Apr 6. PMID: 21745279.
7. Ge PS, Runyon BA. Treatment of Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):767–77. doi: 10.1056/NEJMr1504367. PMID: 27557303.
8. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Shirokova EN, Vovk EI, Starostin KM. Effectiveness of phosphatidylcholine as adjunctive therapy in improving liver function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic comorbidities: real-life observational study from Russia. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020 Mar 26;7(1):e000368. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000368. PMID: 32337059; PMCID: PMC7170405.
9. Chen M, Huang H, Zhou P, Zhang J, Dai Y, Yang D, Fan X, Pan H. Oral Phosphatidylcholine Improves Intestinal Barrier Function in Drug-Induced Liver Injury in Rats. *Gastroenterol Res Pract*. 2019 Sep 2;2019:8723460. doi: 10.1155/2019/8723460. PMID: 31565053; PMCID: PMC6745161.
10. Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drożdżik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep*. 2011;63(3):643–59. doi: 10.1016/s1734-1140(11)70576-x. PMID: 21857075.

ВЛИЯНИЕ
ФОСФАТИДИЛХОЛИНА
НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
ПАЦИЕНТОВ С
КРОВОТЕЧЕНИЯМИ
ИЗ ВАРИКОЗНО
РАСШИРЕННЫХ ВЕН
ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

*В. В. Петрушенко,
Д. И. Гребенюк,
Н. А. Ляховченко,
О. В. Левадный,
А. С. Чешенчук*

Реферат. *Цель исследования* – оценить динамику изменений качества жизни пациентов с циррозом печени, осложнённым кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка при приёме фосфатидилхолина.

Материалы и методы. В исследование было включено 62 пациента с подтверждённым диагнозом цирроза печени, осложнённого кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Пациенты были разделены на две группы – основную группу (32 пациента, стандартная терапия, дополненная фосфатидилхолином) и группу сравнения (30 пациентов, стандартная терапия). Качество жизни оценивали посиндромно на 1-2, 7 и 30 сутки.

Результаты. Интенсивность исследуемых синдромов в начале исследования в обеих группах достоверно не отличалась. У пациентов основной группы имела место тенденция к более быстрому прогрессивному уменьшению интенсивности исследуемых показателей как во время пребывания в стационаре, так и после выписки. Улучшение качества жизни после выписки пациентов основной группы из стационара связано с продолжением курса приёма капсульной формы фосфатидилхолина.

Выводы. Назначение пациентам с циррозом печени, осложнённым кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, фосфатидилхолина позволяет достоверно улучшить показатели качества жизни.

Ключевые слова: *фосфатидилхолин, цирроз печени, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, качество жизни.*

EFFECT OF
PHOSPHATIDYLCHOLINE
ON THE QUALITY
OF LIFE IN PATIENTS WITH
ESOPHAGEAL
AND GASTRIC VARICEAL
BLEEDING

*V. V. Petrushenko,
D. I. Grebeniuk,
N. A. Liakhovchenko,
O. V. Levadnyi,
A. S. Cheshenchuk*

Summary. *The aim of the study* was to evaluate the dynamics of changes in the quality of life of patients with liver cirrhosis complicated by esophageal and gastric variceal bleeding while taking phosphatidylcholine.

Materials and methods. 62 patients with a confirmed diagnosis of liver cirrhosis complicated by esophageal and gastric variceal bleeding were included in the study. Patients were divided into two groups – main group (32 patients, standard therapy, supplemented with phosphatidylcholine) and comparison group (30 patients, standard therapy). The quality of life was assessed by syndrome on days 1st-2nd, 7th and 30th.

Results. The intensity of the studied syndromes at the beginning of the study did not differ significantly in both groups. In patients of the main group, there was a tendency to a more rapid progressive decrease in the intensity of the studied parameters both during their stay in the hospital and after discharge. The improvement in the quality of life after the discharge of patients of main group from the hospital is associated with the continuation of the course of taking the capsule form of phosphatidylcholine.

Conclusions. Prescribing of phosphatidylcholine to patients with liver cirrhosis complicated by esophageal and gastric variceal bleeding can significantly improve the quality of life.

Keywords: *phosphatidylcholine; liver cirrhosis; esophageal and gastric variceal bleeding; quality of life.*