

УДК 615.244+616.36-002+616.366-002

## ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА СТЕАТОГЕПАТИТ ЗА НАЯВНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ І ХРОНІЧНОГО НЕКАМЕНЕВОГО ХОЛЕЦИСТИТУ

Н.Г. Вірстюк, Н.Р. Осипюк, В.С. Дієко  
Львівський національний медичний університет, м. Львів, Франківськ

За результатами лікування 61 хворого на стеатогепатит за наявності метаболічного синдрому і хронічного некаменевого холециститу встановлено, що включення до базової терапії препаратів урсодезоксихолевої і альфа-ліпоевої кислот сприяє підвищенню ефективності лікування на основі покращення функціонального стану печінки і впливу на основні патогенетичні ланки захворювання.

**Ключові слова:** стеатогепатит, метаболічний синдром, хронічний некаменевий холецистит, лікування.

Захворювання гепатобіліарної системи займають близько 40% серед патології органів травлення і знаходяться на 10 місці серед всіх причин смерті. Хворі на хронічний холецистит складають приблизно 20% і займають одне з провідних місць в структурі непрацездатності [3]. Розповсюдженість неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) є значною у всьому світі [7]. Розвиток стеатозу є початковою відправною точкою метаболічного синдрому (МС), поширення якого в популяції коливається в межах від 14 до 24% [9].

Враховуючи недостатню ефективність лікування НАСГ, особливо за наявності МС і ХНХ, важливими є пошуки нових схем терапії, які б могли впливати на ряд патогенетичних ланок захворювання. Позитивним впливом на функціональний стан печінки характеризуються урсодезоксихолева (УДХК) [1, 2, 4, 8, 10] і альфа-ліпоева ( $\alpha$ -ЛК) кислоти [5, 6].

**Метою** роботи була оцінка клініко-патогенетичної ефективності комплексної терапії із поєднаним застосуванням препаратів УДХК та  $\alpha$ -ЛК у хворих на стеатогепатит за наявності метаболічного синдрому і ХНХ.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 61 хворого на ХНХ з ожирінням, серед них 25 (40,98%) чоловіків і 36 (59,02%) жінок віком  $(52,7 \pm 6,5)$  років. Тривалість захворювання складала  $(7,76 \pm 5,39)$  років.

Залежно від лікування всі хворі були розділені на дві групи: 30 хворих (I група) отримували базову терапію, 31 хворий (II група) на тлі базової терапії отримували препарат УДХК урсохол (“Дарниця”) у дозі 250 мг двічі на добу і препарат  $\alpha$ -ЛК (“Діаліпон” “Фармак”, Україна) у дозі 300 мг двічі на добу впродовж 30 днів. Групи були рандомізовані за віком і статтю. У групу контролю входили 20 здорових донорів відповідного віку.

Діагноз стеатогепатиту базувався на підставі аналізу клінічних ознак захворювання, результатів лабораторних та інструментальних обстежень. МС діагностували згідно з рекомендаціями International Diabetes Federation (2005). У дослідження включали хворих на ХНХ з ожирінням за абдомінальним типом. Для оцінки ліпідного спектру крові визначали вміст загального холестерину (ЗХС) і тригліцеридів (ТГ) з використанням стандартних тест-систем фірми “Ольвекс Diagnostikum” (Росія) ферментативним методом на автоаналізаторі.

Проводили визначення активності ферментів крові: лужної фосфатази (ЛФ) з використанням набору реактивів ТОВ НВП “Філісіт-Діагностика”, АсАТ, АлАТ, холінестерази, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) з використанням реактивів фірми “PLIVA-Lachema”, аргінази за методом Сніпачо в модифікації В.А. Храмова і Г.Г. Листопад. Вміст фактора росту фібробластів (ФРФб) у крові визначали за допомогою комерційних наборів Cytimmune (США), вміст васкулоендотеліального фактора росту (ВЕФР) – за допомогою комерційних наборів Biosource (США) імуоферментним методом (ELISA) за методиками фірм-виробників.

Для встановлення рівня продуктів ПОЛ визначали вміст малонового альдегіду (МА) за методом В.Б. Гаврилова в модифікації Е.Н. Коробейникової (1989) та дієнових кон'югатів (ДК) за

методом Б.В.Гаврилюка, А.Р.Гаврилової, Й.Ф.Хмари (1988) спектрофотометричним методом. Стан АОЗ оцінювали за активністю у крові церулоплазміну (Цп) за методом Н.Равіна в модифікації Бабенка, насичення трансферину (Тф) залізом – за методикою Г.О. Бабенка, стан метаболічної інтоксикації – за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП): пептидних СМП<sub>254</sub> і нуклеотидних СМП<sub>280</sub>, які визначали за методикою Н.І.Габриеляна.

Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з використанням програми “Statistica 7,0 for Windows”.

**Результати дослідження та їх обговорення.** За результатами дослідження встановлено, що застосування в комплексній терапії УДХК і  $\alpha$ -ЛК сприяло більш вираженій позитивній динаміці клінічних проявів захворювання порівняно з базовою терапією. Так, зменшення болювого, диспепсичного і астено-вегетативного синдромів відзначалося на (2,65±0,22), (3,55±0,28) і (2,62±0,20) дні відповідно раніше у хворих II групи порівняно з хворими I групи і було характерним для більшої кількості випадків. У хворих II групи нудота була ліквідована у 77,41% випадків після 15 днів терапії і у всіх випадках після 30 днів терапії, вздуття живота у 70,97% і 87,10% випадків відповідно, що на 15-25% перевищувало ефективність у хворих I групи, і супроводжувалось позитивною динамікою показників УЗД щодо зменшення ехоцильності печінки, її жирової інфільтрації, товщини стінки жовчового міхура. Після проведення лікування із застосуванням УДХК і  $\alpha$ -ЛК виявлено зменшення цитолітичного синдрому за активністю АлАТ, АсАТ, аргінази (p<0,05), холестатичного синдрому за активністю ЛФ і ГГТП (p<0,05), мезенхімально-запального синдрому за показником тимолової проби (p<0,05), показників ліпідного спектру крові (табл. 1).

Таблиця 1

**Динаміка показників функціонального стану печінки під впливом комплексного лікування хворих на стеатогепатит з хронічним некаменевим холециститом і метаболічним синдромом, (M±m)**

Показники	I група, n=30		II група, n=31	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Заг.білірубін, мкмоль/л	26,35±1,73	20,56±1,58*	26,73±1,80	14,29±1,32*•
АлАТ, ммоль/л•год	0,86±0,06	0,76±0,05	0,91±0,06	0,47±0,03*•
АсАТ, ммоль/л•год	0,77±0,05	0,69±0,06*	0,78±0,05	0,41±0,03*•
ЛФ, ммоль/л•год	2,90±0,26	2,34±0,20*	3,04±0,25	1,70±0,15*•
ГГТП, ммоль/л•год	7,21±0,53	5,63±0,49*	7,51±0,59	3,22±0,26*•
Аргіназа, мкмоль/0,1мл	0,71±0,05	0,55±0,04*	0,77±0,05	0,29±0,02*•
Холінестераза, ммоль/л•год	83,16±5,92	96,28±6,07*	79,06±5,73	112,5±8,23*•
Тимолова проба, од.	5,29±0,31	4,82±0,36	5,38±0,41	3,27±0,30*•
ЗХ, ммоль/л	5,88±0,49	5,43±0,50	6,12±0,49	4,35±0,40*•
ТГ, ммоль/л	2,63±0,23	2,47±0,21	2,68±0,23	1,73±0,15*•

Примітки: \* – вірогідність відмінності до і після лікування, p<0,05; • – вірогідність відмінності від показників у хворих I і II груп після, лікування p<0,05.

Таблиця 2

**Динаміка показників системи ПОЛ-АОЗ під впливом комплексного лікування хворих на стеатогепатит з хронічним некаменевим холециститом і метаболічним синдромом, (M±m)**

Показники	I група, n=30		II група, n=31	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
МА, ммоль/л	119,58±6,75	102,45±5,49	127,53±7,49	62,06±3,91*•
ДК, ммоль/л	2,30±0,11	2,15±0,07	2,32±0,09	1,33±0,06*•
Церулоплазмін, ум. од.	48,36±3,42	40,16±1,82*	46,71±3,69	22,45±1,30*•
Трансферин, ум. од.	0,163±0,009	0,177±0,012	0,165±0,010	0,29±0,02*•
СМП <sub>254</sub> , ум. од.	0,345±0,031	0,316±0,012	0,349±0,032	0,195±0,010*•
СМП <sub>280</sub> , ум. од.	0,430±0,035	0,492±0,018	0,424±0,037	0,278±0,015*•

Примітки: \* – вірогідність відмінності до і після лікування, p<0,05; • – вірогідність відмінності від показників у хворих I і II груп після, лікування p<0,05.

Вивчення показників ФРФб, ВЕФР у хворих II групи дозволило виявити їх зменшення на 33,5% (p<0,05) і 39,1% (p<0,05) відповідно, чого не відзначалося у групі порівняння. Поєднане застосування УДХК і  $\alpha$ -ЛК сприяло зменшенню показників ПОЛ і позитивній динаміці показників АОЗ у хворих на НАСГ з ХНХ і МС, що супроводжувалось зменшенням метаболічної інтоксикації за показниками СМП (див. табл.2).

Такі результати, на нашу думку, вказують на вплив комплексного лікування із застосуванням препаратів УДХК та  $\alpha$ -ЛК на патогенетичні ланки захворювання, що дає змогу зменшити прогресування патологічного процесу.

#### Висновок

Застосування в комплексній терапії препаратів УДХК та  $\alpha$ -ЛК у хворих на НАСГ за наявності МС і ХНХ сприяє підвищенню ефективності лікування шляхом поліпшення функціонального стану печінки і впливу на патогенетичні ланки захворювання.

*Перспективами подальших досліджень є вивчення віддалених наслідків лікування.*

#### Література

1. Андрейчин М.А. Урсодезоксихолева кислота ( "урсохол ") в патогенетичній терапії хронічних захворювань печінки / М.А. Андрейчин // Сучасні інфекції. – 2007. – №1. – С.30-35.
2. Бабак О.Я. Решенные и нерешенные вопросы терапии неалкогольной жировой болезни печени в рамках метаболического синдрома / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Укр. терапев. журнал. – 2006. – №3. – С. 4-9.
3. Глушко Л.В. Стан вегетативної нервової системи у хворих на хронічний некалькульозний холецистит жінок різного віку та корекція лікування з допомогою кверцетину / Л.В. Глушко, Л.М. Скрипник // Вісник наукових досліджень. – 2004 – №3. – С. 78-79.
4. Колесникова Е. В. Урсодезоксихолева кислота – "урсолизин": применение в настоящем и будущем / Е.В. Колесникова // Укр.тер. журн. – 2008. – № 4. – С. 96-101.
5. Марков В.О. Нові підходи у комплексному лікуванні цукрового діабету: вплив  $\alpha$ -ліпоевої кислоти і сандостатину на покращення показників гомеостазу в осіб із ускладненим перебігом цукрового діабету / В.О. Марков // Одеський медичний журнал. – 2002. – №2. – С. 60-63.
6. Скрипник І. Неалкогольний стеатогепатит. Роль і місце берлітіону в лікуванні та профілактиці / І. Скрипник, Т. Мельник, А. Гобко // Ліки України. – 2005. – №6. – С. 76-77.
7. Степанов Ю.М. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного гепатита / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова / Сучасна гастроентерологія. – 2004. – №1. – С. 17-24.
8. Щербинина М.Б. Отечественный препарат урсодезоксихолевой кислоты «Урсохол»: возможности терапии дискинезий желчевыводящих путей / М.Б. Щербинина, Э.И. Литвяк // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №4. – С. 80–84.
9. Харченко Н.В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом / Н.В. Харченко, С.В. Анохіна, С.В. Бойко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №1. – С. 36-39.
10. Balmer M.L. The effect of UDCA in combination with vitamin E on adipokines in patients with NASH / M.L.Balmer, K. Schmitter, J.F. Dufor // J. Hepatology. – 2008. – Vol. 48. – N2. – P. 337.

#### Резюме

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ПРИ НАЛИЧИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ХРОНИЧЕСКОГО БЕСКАМЕННОГО ХОЛЕЦИСТИТА

**Вирстюк Н.Г., Сенютович Н.Р., Нейко В.Е.**

По результатам лечения 61 больного стеатогепатитом при наличии метаболического синдрома и хронического бескаменного холецистита установлено, что включение к базисной терапии препаратов урсодезоксихолевой и альфа-липоевой кислот содействует повышению эффективности лечения на основании улучшения функционального состояния печени и влияния на основные патогенетические звенья заболевания.

Ключевые слова: стеатогепатит, метаболический синдром, хронический бескаменный холецистит, лечение.

### THE EFFECTIVENESS OF THE COMPLEX THERAPY IN PATIENTS WITH STEATOHEPATITIS ON THE BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROM AND CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS

**Virstyuk N.G., Senyutovych N.R., Neyko V.E.**

On the basis of treatment of 61 patients with steatohepatitis on the background of metabolic syndrome and chronic non-calculous cholecystitis it has been established that involving preparations of ursodeoxycholic and alpha-lipoic acids into the basic therapy increases the effectiveness of the treatment improving the liver functional state and influencing the main pathogenic stages of the disease.

Key words: steatohepatitis, metabolic syndrome, chronic non-calculous cholecystitis, treatment

Стаття надійшла 12.04.10