

УДК 615.37:616.36.005.02:612.327.16
 © Круглова О.В., Терьошин В.О., 2012

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНАЦІЇ ПРЕПАРАТУ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ УРСОЛІЗИНУ ТА ФІТОЗАСОБУ З АРТИШОКУ КОЛЮЧОГО ГЕПАР-ПОС У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ, СПОЛУЧЕНУ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ТЛІ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ

Круглова О.В., Терьошин В.О.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ. В сучасних умовах відмічається значна розповсюдженість хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС), як в Україні, так і в інших країнах СНД, причому має місце чітко виражена тенденція до збільшення кількості хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), понад усього неалкогольним стеатогепатитом та стеатозом печінки [2, 25, 27]. Вважають, що дуже часте розповсюдження НАЖХП обумовлено прогресуючим забрудненням оточуючого середовища токсичними агентами (ксенобіотиками), поширеним застосуванням консервантів та барвників синтетичного походження у харчовій промисловості, частим вживанням лікарських засобів, які є ксенобіотиками та які метаболізуються у печінці і негативно впливають на її функціональний стан [15, 21]. В якості несприятливих факторів, які погіршують функціональний стан печінки та сприяють подальшій трансформації стеатозу в стеатогепатит, вважають наявність супутніх хронічних захворювань різного генезу [8, 18]. Відомо, що поряд зі НАЖХП дуже частою патологією ГБС є хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), який в теперішній час є дуже розповсюдженим та найбільш частим захворюванням жовчного міхура (ЖМ) в загальній структурі гастроентерологічної патології в Україні [22, 23]. Для хронічної патології гастроентерологічного профілю в сучасних умовах вельми характерною вважають наявність коморбідності та поліморбідності [7, 10, 28]. Клінічний досвід показує, що хронічна патологія печінки та ЖМ вельми часто перебігає на тлі синдрому подразненого кишечника (СПК) [3, 14], що обтяжує перебіг НАЖХП та ХНХ, та при цьому сприяє частим загостренням хронічного запального процесу у печінці та ЖМ [25, 30].

Лікування НАЖХП, поєданої з ХНХ на тлі СПК, є достатньо складною проблемою сучасної гастроентерології та гепатології. Це пов'язане з необхідністю призначення патогенетично обґрунтованих засобів при лікуванні хворих з даною сполученою патологією, та при цьому однак, уникати поліпрагмазії. Відомо, що печінка є основним органом метаболізму ліків синтетичного походження, які потрапляють до організму хворого [7, 15, 25]. Тому можна вважати перспективним розробку нових, патогенетично обґрунтованих підходів до лікування такої коморбідної патології з використанням засобів природного походження, та, поперед усього, фітопрепаратів оскільки вони не впливають негативно на функціональний стан печінки, характеризуються низькою токсичністю та тому можуть тривалий час вживатися хворими [12]. В цьому плані, зокрема, встановлено, що в теперішній час саме ліки природного походження вважають найбільш перспективними в плані вирішення проблеми коморбідності у клініці внутрішніх хвороб [31].

При розробці раціональних підходів до ліку-

вання хворих на НАЖХП, сполучену з ХНХ на тлі СПК нашу увагу привернула можливість використання препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), оскільки вони володіють чітко вираженим гепатозахисним ефектом, встановленим з позицій доказової медицини [13] та фітозасобів з артишоку колючого (*Synara scolymus* L.), які поряд з антиоксидантною та гепатопротекторною активністю з'являють жовчогінну та протизапальну дію [1, 5, 24]. Показово, що препарати УДХК вважають ефективними навіть при наявності синдрому внутрішньопечінкового холестазу, коли більшість гепатопротекторів не оказують позитивної дії [11]. При створенні конкретної програми лікування хворих на НАЖХП, сполучену з ХНХ на тлі СПК, ми вважали перспективним вивчити ефективність сучасного препарату УДХК урсолізину [20] та фітозасобу з артишоку колючого Гепар-ПОС [6]. Раніше ефективність комбінації урсолізину та Гепар-ПОС була встановлена при лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С, сполучений з ХНХ [16]. В наших попередніх дослідженнях встановлена ефективність Гепар-ПОС у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з ХНХ на тлі СПК [9].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до комплексного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: «Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з синдромом подразненого кишечника» (№ держреєстрації 0109U007770) та «Ефективність фітопрепаратів та засобів рослинного походження в лікуванні та медичній реабілітації хворих з патологією системи травлення та вторичними імунodefіцитними станами» (№ держреєстрації 0108U009463).

Метою роботи було оцінка ефективності комбінації препарату УДХК урсолізину та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС при лікуванні хворих на НАЖХП, сполучену з ХНХ на тлі СПК.

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 108 хворих діагнозом НАЖХП, сполучена з ХНХ на тлі СПК, у віці від 23 до 50 років, з них було 45 чоловіків (41,7%), 63 жінки (58,3%). Для реалізації мети роботи обстежені пацієнти були розподілені на дві групи – основну (58 осіб) та групу зіставлення (50 хворих), які були рандомізовані за віком, статтю та частотою загострень хронічної патології ГБС протягом року.

Діагноз хронічної патології ГБС у вигляді НАЖХП та ХНХ був встановлений у відповідності зі стандартизованими протоколами діагностики й лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р. „Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за фахом «Га-

строентерологія») [17]. Клінічний діагноз СПК був встановлений на підставі Римських критеріїв ІІ з урахуванням результатів оцінки форми випорожнень за Бристольською шкалою; за результатами анкетування із використанням опитувальника – визначали ступінь тяжкості [25]. Якість життя (ЯЖ) хворих із коморбідною патологією визначалась за допомогою опитувальника «MOS 36-Item Short-Form Health Status Survey» (SF-36) і «Gastrointestinal Symptom Rating Scale» (GSRS). Структура опитувальника SF-36 (J.E. Ware, 1992) включає 36 пунктів, які згруповані в вісім шкал, що об'єднанні в 2 сумарних вимірювання – фізичний компонент здоров'я (1-4 шкали) та психічний (5-8 шкали). Крім того, усі хворі з СПК у сполученні з ХОЗЛ заповнювали опитувальники «Gastrointestinal Symptom Rating Scale» (GSRS), які дозволяють виявити вираженість основних гастроентерологічних синдромів: синдрому абдомінального болю (AP), діарейного синдрому (DS), синдрому закрепу (CS), диспептичного (IS) та рефлюксного (RS) синдромів [29].

Психодіагностичні методики включали: тест для виявлення ознак соматизації (The Patient Health Questionnaire, PHQ-15); шкалу депресії Зунга; опитувальник ситуативної та особистої тривожності Спілбергера-Ханіна, яка дозволяє визначати рівень тривоги в даний час (реактивна тривога як стан) і особистої тривожності (як стабільної характеристики людини); опитувальник відношення до хвороби (внутрішня картина хвороби); шкалу госпітальної тривожності та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS); наявність та виразність депресії оцінювали за шкалою Бека. Стан вегетативної нервової системи (ВНС) досліджували за допомогою інтегральних стандартизованих шкал-таблиць [29].

Усім хворим до початку лікування було проведено дослідження наявності у сироватці крові маркерів вірусних гепатитів (ВГ) В, С та D за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА). При виявленні позитивного результату ІФА на наявність маркерів ВГ, ці пацієнти були виключені з проведення подальшого дослідження. Критеріями виключення пацієнтів із дослідження також з'явилися: зловживання алкогольними напоями, вживання наркотичних речовин, наявність крові в калі; лихоманка; нез'ясовне схуднення; анемія; суттєве прискорення ШОЕ; виражені органічні зміни слизової оболонки кишечника за даними інструментальних досліджень.

Хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування у відповідності до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.). [17] саме: спазмолітики, антигістамінні засоби, ферментні препарати, пробіотики, за показами – фізіотерапевтичні процедури. Крім того, хворі основної групи в ході лікування отримували урсолізін по 1 капсулі (300 мг) 3 рази на день протягом 30-40 діб поспіль в комбінації з фітозасобом з артишоку Гепар-ПОС [7] по 1 капсулі (400 мг) 3 рази на добу одразу від вживання їжі протягом 40-60 діб поспіль.

Урсолізін зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення №UA/8078/01/01) і дозволений до клінічного використання в якості лікарського препарату Наказом МОЗ України № 162 [20]. Урсолізін містить у своєму складі в якості діючого компонента УДХК – третинну нетоксичну жовчну

токсичну жовчну кислоту, що володіє гепатопротекторним, холекинетичним, гіпохолестеринемічним та антиоксидантним ефектами [11]. Підкреслюється, що урсолізін добре переноситься хворими й не викликає ніяких побічних ефектів, у тому числі алергічних [13].

Гепар-ПОС – це сучасний лікарський засіб рослинного походження, який містить у своєму складі екстракт артишоку польового [6]. Цей препарат зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення №UA/8975/01/01) та дозволений до клінічного використання в якості лікарського препарату Наказом МОЗ України № 572 [6]. Діючою речовиною препарату є рослинна сировина – сухий екстракт з листя артишоку посівного (синоніми: артишок польовий, колючий, тобто *Synara scolymus* L.) [6]. Основні компоненти екстракту можна поділити на три групи фармакологічно активних речовин: фенольні сполуки, з яких найбільш важливими є цинарин, фенолокіслоти та біофлавоноїди. Фенольна сполука цинарин в поєднанні з фенолокіслотами та біофлавоноїдами, що містяться у складі артишоку, чинять жовчогінну, сечогінну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу та гепатопротекторну дію препарату [24]. Фенолокіслоти, що входять до складу екстракту артишоку (кавова, хлорогенова, неохлаорогенова, кофейлхінна) володіють високою біологічною активністю та обумовлюють імунотропний ефект препаратів з артишоку посівного [1]. Основними фармакологічними механізмами дії екстракту артишоку є холеретичний та детоксикаційний ефекти за рахунок стимулювання секреції води, електролітів, жовчних кислот, холестерину, лецитину та жовчних пігментів [1, 5, 24].

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчали за допомогою уніфікованих методів наступні біохімічні показники: рівень загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активність сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; показник тимолової проби, рівень загального холестерину та β-ліпопротеїдів крові [19]. При проведенні УЗД черевної порожнини у хворих, що знаходилися під наглядом, оцінювали розмір та структуру печінки, ступінь візуалізації розгалужень судинного малюнка в печінці, товщину стінок внутрішньопечінкового відділу нижньої порожнини і ворітної вен, жовчних протоків у воротах печінки, а також стінок ЖМ, капсули печінки та діафрагми [4].

Статистичну обробку результатів здійснювали на персокомп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz методом одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5), при цьому враховували основні принципи застосування статистичних методів при проведенні клінічних випробувань лікарських препаратів [26].

Отримані дані та їх обговорення. До початку проведення лікування клінічна картина НАЖХП, сполученої з ХНХ на тлі СПК характеризувалася наявністю гепатомегалічного, більового та диспептичного синдромів, а також астеничними, астено-невротичними або астено-депресивними проявами. Так, більшість обстежених хворих, що знаходилися під наглядом, скаржилися на тяжкість або помірний біль у правому підребер'ї, гіркоту у роті, монотонний біль тянучого або розпирюючого харак-

теру в мезогастрії, який супроводжувався метеоризмом та мав місце переважно у денний час або переймоподібний біль у клубовій ділянці, що зменшувався після відходження газів та дефекації, що також частіше відмічався вдень. Абдомінальний біль мав широкий спектр інтенсивності: від легкого дискомфорту, ниючого болю, який можна терпіти, до інтенсивного, постійного, нестерпного, що імітує картину кишкової коліки. У всіх випадках абдомінальний біль виникав одночасно із зміною частоти або вигляду і консистенції стільця та посилювався після емоційних стресів або психоемоційного перевантаження. Крім того, пацієнтів, що були під наглядом, турбували відчуття «переливання», буркотіння у животі, що виникали незадовго після прийому їжі, метеоризм різного ступеня вираженості, а також порушення стільця. У частини пацієнтів встановлено наявність виражених психоемоційних розладів, переважно у вигляді астеничного, астено-невротичного або астено-депресивного синдрому з іпохондричними включеннями, а саме загальна слабкість, нездужання, зниження апетиту, емоційна лабільність підвищена дратівливість, пригнічений настрій, відчуття нестачі повітря, наявності «кому» у горлі, порушення сну (важке засинання, часті просинання вночі, поверхневий сон, відсутність відчуття висипання та бадьорості вранці), підвищена втомлюваність, дифузний головний біль тупого, ниючого характеру

У 77 хворих на НАЖХП, сполученої з ХНХ на тлі СПК (71,3 %) спостерігалися іпохондричний або тривожно-іпохондричний синдроми, що проявлялося множиною скарг, постійною фіксацією уваги хворого на стані кишечника, тривожним очікуванням стільця, стійкими думками про невиліковне захворювання, онкологічну настороженість, відчуттям безнадійності, фрустрації, напруженим очікуванням погіршення хвороби у майбутньому, невпевненістю в собі, відчуттям безпорадності, небезпеки, що збільшувало кількість звертань за медичною допомогою, додаткових обстежень та відвідувань лікарів різних спеціальностей для виключення серйозного захворювання.

При об'єктивному обстеженні у пацієнтів, що знаходилися під наглядом, відмічалася наявність субітеричності або блакитного відтінку склер (ознака Високовича), помірна гепатомегалія (печінка виступала на 3–4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності), нерідко мала місце також чутливість печінкового краю при пальпації, болі при пальпації по ходу кишечника та навколо пупка та слабкопозитивний симптом Кера.

При проведенні психологічного тестування були отримані дані про достовірне зниження якості життя (ЯЖ) у хворих з НАЖХП, сполученої з ХНХ на тлі СПК згідно шкалам опитувальника SF-36. Так, дані сумарного вимірювання опитувальника («Фізичний компонент здоров'я (Physical health - PH)» та «Психологічний компонент здоров'я (Mental Health - MH)») складала $35,7 \pm 1,5$ (норма - $53,7 \pm 1,2$) та $32,5 \pm 1,4$ (норма - $47,6 \pm 1,6$) відповідно ($P < 0,05$). Водночас аналіз гастроентерологічних синдромів за даними опитувальника GSRFS, показав достовірне переважання в порівнянні з іншими CS, медіана вираженості якого складала 5,4 бали. Кореляційний взаємозв'язок основних гастроентерологічних синдромів у хворих з НАЖХП, сполученої з ХНХ на тлі СПК показав зворотну залежність між CS та сумарними показниками ЯЖ.

У хворих на НАЖХП, сполученої з ХНХ на тлі

СПК обох груп до початку лікування рівень тривоги за госпітальною шкалою тривоги та депресії HADS становив у середньому $16,7 \pm 6,9$ балів, рівень депресії — $11,9 \pm 3,2$ балів, що відповідало наявності тривоги та депресії. Відсутність тривоги та депресії була встановлена у 11 хворих (10,2 %), у той час як наявність тривоги виявлена у 77 пацієнтів (70,4%), депресії - у 36 осіб (33,3%). Під час анкетування за шкалою Зунга було встановлено, що ознаки депресії відсутні тільки у 19 хворих (17,6 %). Звертав на себе увагу високий рівень помірної замаскованої та легкої депресії (28,7% та 37,0% відповідно); виражена депресія була виявлена у 13 хворих (12,0 %). У обстежених хворих з коморбідною патологією середні оцінки за показниками тесту Спілберга-Ханіна свідчили про переважання осіб з середнім та високим ступенем тривожності (63,9% та 12,0 % відповідно). Результати опитування хворих стосовно відношення до хвороби свідчать, що тільки 33 пацієнта (30,6 %) мали гармонічну адекватну оцінку свого стану. У 17 (15,7%) хворих із сполученою патологією середня оцінка за шкалою Бека складала $12,1 \pm 9,4$ балів, що відповідало рівню м'якої депресії. У 15 хворих (13,9 %) депресивна симптоматика була відсутня, 13 пацієнтів (12,0 %) відмічали у себе наявність депресії помірного ступеня. Загальна сума балів, розрахованих за допомогою анкетопитувальника О.М. Вейна, перевищувала 15 та становила в середньому $44,0$ ($22,0$; $53,0$).

За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини у хворих на НАЖХП, сполученої з ХНХ на тлі СПК було виявлено наявність збільшення косою верхнього розміру лівої або правої частки печінки, дифузне рівномірне підвищення лунощільності печінкової паренхіми, погіршення візуалізації та порушення ангіоархітектоніки печінкових вен, нечітка візуалізація капсули печінки та границі між нею та жировою тканиною навколо. Встановлено також, що потовщення стінки ЖМ відмічалася у 87 осіб (80,5 %), її ущільнення – у 74 обстежених (68,5 %), наявність перетинок ЖМ – у 84 осіб (77,7 %). Біліарний сладж у порожнині ЖМ виявлявся у 55 випадків (50,9 %), збільшення розмірів ЖМ натщесерце встановлено у 50 пацієнтів (46,3 %), подвійний контур ЖМ був візуалізований у 22 хворих (20,4 %), інфільтрація навколоміхурової клітковини відзначалася у 11 випадках (10,2 %).

При біохімічному дослідженні, що характеризує функціональний стан печінки, було встановлено, що вміст у сироватці крові фракції прямого (зв'язаного) білірубину був у більшості випадків помірно підвищеним ($P < 0,05$) та складав від 8,3 до 9,9 мкмоль/л, активність АлАТ перевищувала верхню межу норми в 1,9–2,3 рази та АсАТ – в 1,7–2,0 рази, значення показника тимолової проби також були помірно підвищеними та складали від 6,4 од. до 8,8 од.; у частини пацієнтів, які були під наглядом, була помірно збільшена активність екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП ($P < 0,05$); при індивідуальному аналізі встановлено, що у хворих, в яких була збільшена активність екскреторних ферментів, як правило, відмічалася також підвищення рівня холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці крові.

Клінічне обстеження в динаміці лікування дозволило встановити, що у хворих основної групи, які отримували в комплексі лікування комбінацію препарату УДХК урсолізину та фітозасобу з арти-

шоку Гепар-ПОС, мало місце прискорення ліквідації патологічної симптоматики й досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання в порівнянні з пацієнтами групи зіставлення, яким лікування проводилося з використанням загальноприйнятих препаратів. Дійсно, під впливом лікування скорочувалася тривалість збереження абдомінального болю в основній групі відносно групи зіставлення в середньому на $6,4 \pm 1,2$ дні ($P < 0,01$), складаючи $7,1 \pm 1,5$ днів та $13,5 \pm 2,2$ днів відповідно. У хворих в основній групі метеоризм відмічався протягом $10,9 \pm 1,6$ днів, а у групі зіставлення – протягом $18,6 \pm 1,7$ днів, тобто на $7,7 \pm 0,9$ дні більше ($P < 0,01$), буркотіння в животі турбувало хворих основної групи в середньому протягом $6,9 \pm 1,5$ днів, а пацієнтів групи зіставлення – $12,8 \pm 1,3$ днів, тобто на $5,9 \pm 0,8$ доби більш ($P < 0,01$), нормалізація випорожнень у хворих основної групи відбувалася в середньому на $4,6 \pm 1,5$ добу, а у пацієнтів групи зіставлення – на $14,1 \pm 1,4$ добу, тобто на $9,5 \pm 0,9$ днів пізніше ($P < 0,01$). Апетит у пацієнтів основної групи нормалізувався у середньому на $6,8 \pm 0,7$ день, у групі зіставлення – на $11,9 \pm 1,3$ добу, тобто на $5,1 \pm 0,8$ днів пізніше ($P < 0,01$). В основній групі підвищена драгівливість ліквідувалася швидше на $7,1 \pm 1,2$ доби ($P < 0,01$), тобто зберігалася відповідно $10,2 \pm 1,2$ та $17,3 \pm 1,8$ доби. Сон нормалізувався на $6,4 \pm 1,0$ доби раніше ($P < 0,01$) в основній групі, ніж у групі зіставлення – $6,2 \pm 1,3$ доби та $12,6 \pm 1,5$ доби відповідно; підвищена втомлюваність ліквідувалася у пацієнтів, які отримували комбінацію препарату УДХК урсолізину та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС, на $12,1 \pm 1,6$ добу, а у тих хворих, які лікувалися лише за допомогою загальноприйнятих засобів – на $18,8 \pm 2,1$ добу, тобто на $6,7 \pm 0,5$ днів пізніше ($P < 0,01$). Головний біль в основній групі зник на $2,3 \pm 0,2$ доби раніше ($P < 0,01$), ніж у групі зіставлення: у пацієнтів основної групи – на $3,2 \pm 0,6$ добу, у осіб групи зіставлення – на $5,5 \pm 0,8$ добу. Загальна слабкість в основній групі зникла на $15,1 \pm 1,1$ добу, а у групі зіставлення – на $22,6 \pm 1,2$ добу, різниця між даними термінами становила $7,5 \pm 1,1$ добу ($P < 0,01$). Нездужання турбувало пацієнтів основної групи протягом $7,7 \pm 1,1$ днів, що було на $5,1 \pm 0,6$ доби менше, ніж у групі зіставлення, де цей симптом був присутнім протягом в середньому $12,8 \pm 1,2$ доби ($P < 0,01$). Емоційна лабільність в основній групі зберігалася у середньому $14,1 \pm 1,1$ доби, а у групі зіставлення – $18,5 \pm 1,2$ доби, що було на $4,4 \pm 0,5$ доби довше ($P < 0,01$). Таким чином, в основній групі хворих, які в комплексі лікування отримували комбінацію препарату УДХК урсолізину та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС, відмічена більш швидка ліквідація симптоматики загострення захворювання та досягнення стійкої клінічної ремісії, у порівнянні з пацієнтами із групи зіставлення.

Аналіз результатів лікування дозволив виявити зникнення або зменшення проявів іпохондричного та тривожно-іпохондричного синдромів. Так, у 50 хворих (86,2 %) основної групи був зареєстрований низький рівень тривожності, у 6 осіб (10,4 %) – низький рівень тривожності, а у решти 2 пацієнтів (3,4 %) тривожність взагалі була відсутня. Водночас у всіх пацієнтів основної групи депресивна симптоматика також була відсутня. У хворих групи зіставлення інтенсивність проявів іпохондричного або тривожно-іпохондричного синдромів знижувалась більш повільно або залишалася незмінною: низький рівень тривожності був зареєст-

рований лише у 11 хворих (22,0%), помірний – у 32 пацієнтів (64,0%) та високий рівень – у 7 осіб (14,0%). Депресивна симптоматика в групі зіставлення залишилась у 24 хворих (48,0%), при цьому у 8 пацієнтів (16,0%) спостерігалася депресія помірного ступеню. Загальна кількість балів за анкету-опитувальником О.М. Вейна у хворих з коморбідною патологією основної групи складала $16,5$ (12,7; 23,9), в групі зіставлення – $35,0$ (23,1; 47,5) ($P < 0,05$).

Після завершення лікування у хворих і основної групи, і групи зіставлення знижувалася частота зустрічання сонографічних симптомів НАХЖП та ХНХ в порівнянні з цією частотою до початку лікування. Проте, результати терапії були більш значимими у хворих основної групи. Так, потовщення стінок ЖМ після завершення лікування у хворих основної групи зустрічалася в 1,5 рази, ущільнення стінок – в 1,3 рази, шаруватість стінок – в 2,9 рази рідше, ніж в групі зіставлення. Після лікування L стінки ЖМ у хворих основної групи склав $23,9 \pm 1,2$ (в порівнянні з нормою $P > 0,05$), а у хворих групи зіставлення – $27,3 \pm 0,6$ (в порівнянні з нормою $P < 0,05$). Причому показник L у хворих основної групи після лікування був достовірно нижчим, ніж у хворих групи зіставлення.

Такі симптоми, як подвійний контур ЖМ, інфільтрація навколоміхурової клітковини після лікування або взагалі не зустрічалися, або зустрічалися у край рідко, оскільки ці ознаки характерні для вираженого загострення ХНХ. Навпаки, такі симптоми, як деформація ЖМ, наявність перетинків в ньому практично не усунулися в процесі обох варіантів лікування, оскільки ці ознаки є слідством залишковими явищами раніше перенесених загострень ХНХ.

Призначення хворим основної групи метаболічно активного препарату урсолізину та фітозасобу Гепар-ПОС оказує позитивний вплив на біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, що проявлялося зниженням вмісту у сироватці крові фракції зв'язаного білірубину, ліквідацією гіпертрансфераземії, нормалізацією показника тимолової проби. відмічено також нормалізація активності екскреторних ферментів (ЛФ та ГГТП) при їхньому підвищеному рівні, вмісту холестерину та концентрації β -ліпопротеїдів у сироватці крові. У хворих групи зіставлення також відмічалася тенденція до покращення вивчених біохімічних показників, але суттєво менша, ніж у хворих основної групи. Тому у низки пацієнтів основної групи при повторному біохімічному обстеженні зберігалися виявлені порушення функціонального стану печінки у вигляді помірної гіпертрансфераземії, збільшення вмісту у сироватці крові зв'язаного білірубину та показника тимолової проби.

В клінічному плані практично всі хворі, що отримували комбінацію препарату УДХК урсолізину та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС мали суттєву позитивну динаміку у вигляді практично повної нормалізації біохімічних показників. У частини хворих групи зіставлення після завершення курсу лікування також відмічалася позитивна динаміка біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки (рівень білірубину, активність амінотрансфераз, показник тимолової проби), однак у більшості обстежених не відбувалася їх повна нормалізація, що свідчило про недостатню стійкість ремісії, що була досягнута у значній частині обстежених пацієнтів з НАХЖП,

сполученої з ХНХ на тлі СПК.

Таким чином, одержані дані дозволяють вважати, що застосування фітозасобу з артишоку колючого Гепар-ПОС в комплексному лікуванні хворих на НАЖХП, сполученої з ХНХ на тлі СПК, має чітко виражені переваги в порівнянні із загальноприйнятою терапією, оскільки позитивно впливає на клінічні показники та в цілому сприяє прискоренню досягнення клініко-біохімічної ремісії стеатогепатиту. Отримані результати дозволяють вважати, що включення комбінації урсолізину та Гепар-ПОС до комплексу лікувальних заходів при НАЖХП, сполученої з ХНХ на тлі СПК, патогенетично обґрунтовано, клінічно доцільно та перспективно, що дозволяє рекомендувати застосування даної комбінації в комплексній терапії хворих із вказаною коморбідною патологією

Висновки:

1. До початку проведення лікування клінічна картина НАЖХП, сполученої з ХНХ на тлі СПК характеризувалася наявністю гепатомегалічного, більового та диспептичного синдромів, а також астеничними, астено-невротичними або астено-депресивними проявами.

2. У хворих на НАЖХП, сполученої з ХНХ на тлі СПК, до початку лікування відмічалися зростання вмісту в сироватці крові фракції прямого (зв'язаного) білірубину, підвищення активності сироваткових амінотрансфераз АлАТ та АсАТ, збільшення значення показника тимолової проби, у частини пацієнтів – підвищення активності екскреторних ферментів ЛФ та ГГТП, а також рівня холестерину та β-ліпопротеїдів у сироватці крові.

3. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини у хворих на НАЖХП, сполученої з ХНХ на тлі СПК, встановлено наявність збільшення косоого верхнього розміру лівої або правої частки печінки, дифузне рівномірне під-

вищення лунощільності печінкової паренхіми, погіршення візуалізації та порушення ангіоархітектури печінкових вен, нечітка візуалізація капсули печінки та границі між нею та жировою тканиною навколо. Поряд з цим виявлено потовщення стінки ЖМ, збільшення його розмірів, подвійний контур ЖМ, інфільтрація навколومیжурової клітковини, наявність перетинок ЖМ та білярного сладжу в порожнині міхура.

4. Включення до комплексу лікування хворих на НАЖХП, сполученої з ХНХ на тлі СПК, комбінації препарату УДХК урсолізину та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС сприяє прискоренню досягнення клініко-біохімічної ремісії хронічного ураження печінки та ЖМ на тлі СПК. Дані психологічного тестування хворих основної групи свідчать про вірогідне підвищення якості життя обстежених осіб.

5. У хворих групи зіставлення, що отримували лише загальноприйняте лікування, відмічалися більш тривалі строки ліквідації клінічних ознак загострення даної коморбідної патології, поряд з цим у більшості обстежених не відбувалася повна нормалізація біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки. Частота зустрічання сонографічних симптомів загострення НАЖХП та ХНХ при цьому залишалася вірогідно вищою, ніж у осіб основної групи, що додатково отримували урсолізін та Гепар-ПОС.

6. Виходячи з отриманих даних, включення комбінації препарату УДХК урсолізину та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС до комплексу лікувальних заходів у хворих з НАЖХП, сполученої з ХНХ на тлі СПК можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним, що надає підставу для рекомендації по її застосуванню в клінічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Артишок посевной (Супара scolymus L.) как пищевое и лекарственное растение / **В.М. Фролов, Т.П. Гарник, И.В. Белоусова, В.С. Гришина** // Фітотерапія. Часопис. – 2006. - № 4. – С. 3-11.
2. **Бабак О.Я.** Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / **О.Я. Бабак** // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 8-16.
3. **Баранская Е.К.** Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение / **Е.К. Баранская** // Consilium medicum. – 2008. - №2 (7). – С. 24-26.
4. **Бацков С.С.** Ультразвуковой метод исследования в гастроентерологии / **С.С. Бацков**. – СПб.: Основа, 1995. – 152 с.
5. **Гарник Т.П.** Артишок полевой (Супара scolymus L.) как пищевое и лекарственное растение, перспективное для создания новых гепатопротективных препаратов / **Т.П. Гарник, В.М. Фролов, М.О. Пересадин** // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2006. - Вип. 6 (75). - С.17-36.
6. Гепар-ПОС (Hepar-POS): інструкція для медичного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 572 від 07.10.2008 р.
7. **Дорофеев А.Е.** Заболевания кишечника / **А.Е. Дорофеев, Т.Д. Звягинцева, Н.В. Харченко**. – Горловка: изд-во «Ліхтар», 2010. – 532 с.
8. **Корнійчук І.Ю.** Епідеміологія, методи діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на сучасному етапі / **І.Ю. Корнійчук** / Буковинський медичний вісник. – 2010. – Вип 14, № 4 (56). – С.159-162.
9. **Круглова О.В.** Эффективность гепатопротективного фи-

10. топрепарату з артишоку Гепар-ПОС у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдромом подразненого кишечника / **О.В. Круглова** // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2011. – Вип. 6 (108). – С. 324-334.
10. **Крылов А.А.** К проблеме сочетаемости заболеваний / **А.А. Крылов** // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 56 – 58.
11. **Лейшнер У.** Новые аспекты терапии с использованием урсодезоксихолевой кислоты / **У. Лейшнер** // Сучасна гастроентерологія. – 2004. - № 3 (17). – С. 60-61.
12. Ліки рослинного походження у клініці внутрішніх хвороб – один із важливих шляхів вирішення проблеми коморбідності / **О.І. Волошин, Т.П. Гарник, Л.О. Волошина, В.Л. Власюк** // Фітотерапія. Часопис. – 2011. - № 2. – С. 3-7.
13. **Надинская М.Ю.** Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах / **М.Ю. Надинская** // Consilium medicum. – 2003. - № 6. – С. 71-78.
14. **Осадчук А.М.** Синдром раздраженного кишечника: клинико-морфологические типы / **А.М. Осадчук** // Клиническая медицина. - 2007. - № 3. - С. 46.-50.
15. **Попова Ю.С.** Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / **Ю.С. Попова**. – СПб.: изд-во «Крылов», 2008. – 192 с.
16. **Соцька Я.А.** Эффективность препарата урсодезоксихолевой кислоты урсолізину та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС при лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності на тлі хронічного

некалькульозного холецистита та його вплив на показники системи глутатіону / **Я.А. Соцька** // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2011. – Вип. 6 (108). – С. 246-263.

17. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / **Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк** [та інш.] – Київ, 2005. – 56 с.

18. **Степанов Ю.М.** Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / **Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова** // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (29). – С. 4 – 7.

19. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации // под. ред. **Л.Л. Громашевской**. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.

20. Урсолізін: інструкція для медичного застосування препарату / затверджена 31.03.2008 р. Наказом МОЗ України № 162.

21. **Фадеев Г.Д.** Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / **Г.Д. Фадеев, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова** // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 3 (23). – С. 88 – 95.

22. **Філіпов Ю.О.** Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / **Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петречук** // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 – 9.

23. **Філіпов Ю.О.** Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006-

2008 pp. / **Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда** // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 2 (6). – С. 56-59

24. **Фролов В.М.** Артишок посевной (Cynara scolymus L.) как пищевое и лекарственное растение (обзор литературы) / **В.М. Фролов, Т.П. Гарник, Б.П. Романюк** / Український медичний альманах. – 2006. – Т. 9, № 3. – С. 158-163.

25. **Циммерман Я.С.** Клиническая гастроэнтерология: изб. разд. / **Я.С. Циммерман**. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 416 с.

26. **Юнкеров В.И.** Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / **В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев**. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.

27. **Brunt E.M.** Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / **E.M. Brunt** // Sem. Liv. Dis. – 2001. – Vol. 21. – P. 3 – 16.

28. **Elshtein N.** Polymorbidity in gastroenterological practice / **N. Elshtein** // Acta Medico. – 2006. - № 5. – P. 70–73.

29. ICD-10 classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines // WHO: World Health Organization, Geneva, 1992.

30. **Pimentel M.** Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome / **M. Pimentel, E.J. Chow, H.C. Lin** // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P. 3503-3506.

31. **Van Weel C.** Comorbidity and guidelines conflicting interests / **Van Weel C.** // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 550-551.

Круглова О.В., Терешин В.О. Ефективність комбінації препарату урсодезоксихолевої кислоти урсолізіну та фітозасобу з артишоку колючого Гепар-ПОС у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, сполучену з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдрому подразненого кишечника // Український медичний альманах. - 2012. - Том 15, № 1. – С. 71-76.

Вивчена ефективність комбінації препарату урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) урсолізіну та фітозасобу з артишоку колючого Гепар-ПОС у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), сполучену з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ) на тлі синдрому подразненого кишечника (СПК). Встановлено, що включення до комплексу лікування хворих на НАЖХП, сполучену з ХНХ на тлі СПК, комбінації препарату УДХК урсолізіну та фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС сприяє прискоренню досягнення клініко-біохімічної ремісії хронічного ураження печінки та жовчного міхура на тлі СПК. Дані психологічного тестування хворих основної групи свідчать про вірогідне підвищення якості життя обстежених осіб.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічний некалькульозний холецистит, синдром подразненого кишечника, урсолізін, Гепар-ПОС, лікування.

Круглова О.В., Терешин В.А. Эффективность комбинации препарата урсодезоксихолевой кислоты урсолисина и фитопрепарата из артишока колючего Гепар-ПОС у больных неалкогольной жировой болезнью печени, сочетанной с хроническим некалькулезным холециститом на фоне синдрома раздраженного кишечника // Украинский медицинский альманах. - 2012. - Том 15, № 1. – С. 71-76.

Изучена эффективность комбинации препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) урсолисина и фитопрепарата из артишока колючего Гепар-ПОС у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), сочетанной с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) на фоне синдрома раздраженного кишечника (СПК). Установлено, что включение до комплекса лечения больных НАЖБП, сочетанной с ХНХ на фоне СПК комбинации препарата УДХК урсолисина и фитопрепарата из артишока Гепар-ПОС способствует ускорению достижения клинико-биохимической ремиссии хронического поражения печени и желчного пузыря на фоне СПК. Данные психологического тестирования больных основной группы свидетельствуют о достоверном повышении качества жизни обследованных лиц.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, хронический некалькулезный холецистит, синдром раздраженного кишечника, урсолисин, Гепар-ПОС, лечение.

Kruglova O.V., Tereshin V.O. Efficiency of combination ursodezoxiholic acid preparation ursolisine and phytopreparation from to the artichoke Hepar-POS at the patients with nonalcoholic fatty liver disease, combined with chronic uncalculosis cholecystitis on a background a irritable bowel syndrome // Украинский медицинский альманах. - 2012. - Том 15, № 1. – С. 71-76.

Efficiency of combination ursodezoxiholic acid (UDHA) preparation ursolisine and phytopreparation from to the artichoke Hepar-POS at the patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), combined with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC) on a background a irritable bowel syndrome (IBS) was investigated. It is set that including to the complex of treatment patients with NAFLD, combined with CUC on a background IBS, combinations of UDHA preparation and ursolisine and phytopreparation from to the artichoke Hepar-POS provided the acceleration achievement clinical-biochemical remission fatty liver diseases and gallbladder diseases on a background IBS. Data of the psychological testing of basic group patients testify to the reliable upgrading of life of the inspected persons.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, chronic uncalculosis cholecystitis, irritable bowel syndrome, ursolisine, Hepar-POS, treatment.

Надійшла 14.11.2011 р.
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак