

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ГЕПАТОЗАХИСНОГО
ФІТОПРЕПАРАТУ З АРТИШОКУ ГЕПАР-ПОС У
ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ
СТЕАТОГЕПАТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З
СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА****О.В. Круглова, В.О.Терьошин***ДЗ "Луганський державний медичний університет"***Вступ**

В теперішній час як в Україні, як і в інших країнах світу, спостерігається підвищення числа хворих на хронічну патологію гепатобіліарної системи, поперед усього на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), причому в теперішній час дана патологія вже стала провідною в загальній структурі захворювань гастроентерологічного профілю [9, 13, 15]. За останні роки клінічні та патофізіологічні особливості НАСГ підлягали детальному вивченню, в тому числі при сполученні стеатогепатита з різноманітною супутньою патологією [11, 12]. Синдром подразненого кишечника (СПК) - це також значно поширене захворювання людини, на яке страждають за даними медичної статистики та обмежених епідеміологічних досліджень до 15-20% населення світу [2, 16]. Виходячи з цього, нерідко відмічається сполучення даних хвороб, при цьому наявність поєднаної патології негативно впливає на перебіг кожного з поєднаних захворювань внаслідок формування так званого "синдрому взаємного обтяження" [7, 17, 18]. Тому можна вважати актуальним поглиблене вивчення патогенезу коморбідної патології та розробку на цієї підставі патогенетично обґрунтованих підходів до лікування та медичної реабілітації таких хворих [11].

В сучасних умовах значна увага надається вивченню патогенетичного значення у хворих з хронічною патологією ГБС клініко-біохімічного синдрому ендогенної "метаболічної" інтоксикації (СЕМІ) [6], який в лабораторному плані проявляється

збільшенням у сироватці крові так званих "середніх молекул" (СМ) [5]. Ми вважаємо, що в плані корекції проявів СЕМІ перспективними вважаються сучасні фітозасоби з гепатопротекторною активністю, зокрема препарати з артишоку колючого (*Synapsa scolymus L.*) [1], зокрема Гепар-ПОС, оскільки вони з'являють гепатозахисну, антиоксидантну та холеретичну активність [1, 4]. В цьому плані, зокрема, встановлено, що в теперішній час саме ліки рослинного походження вважають найбільш перспективними в плані вирішення проблеми коморбідності у клініці внутрішніх хвороб [8, 18].

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 імунодефіцитними станами" (№ держреєстрації 0108U009463).

Метою роботи було оцінка ефективності гепатозахисного препарату рослинного походження з артишоку колючого Гепар-ПОС у хворих на НАСГ, сполучений з СПК, та його впливу на рівень СМ як біохімічний показник СЕМІ.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 78 хворих діагнозом НАСГ, сполучений з СПК та ДбК, у віці від 23 до 50 років, з них було 32 чоловіка (41,0%), 46 жінок (59,0%). Для реалізації мети роботи обстежені пацієнти були розподілені на дві групи - основну (40 особи) та групу зіставлення (38 хворих), які були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю перебігу НАСГ та СПК.

Хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування НАСГ у відповідності до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія" (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.). Крім того, хворі основної групи в ході лікування отримували фітозасіб з

артишоку Гепар-ПОС [4] по 1 капсулі (400 мг) 3 рази на добу одразу від вживання їжі протягом 40-60 діб поспіль.

Гепар-ПОС - це сучасний лікарський засіб рослинного походження, який містить у своєму складі екстракт артишоку польового [4]. Цей препарат зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення №UA/8975/01/01) та дозволений до клінічного використання в якості лікарського препарату Наказом МОЗ України № 572 [4]. Діючою речовиною препарату є рослинна сировина - сухий екстракт з листя артишоку посівного (синоніми: артишок польовий, колючий, тобто *Synapsis scolymus* L.) [1]. Основні компоненти екстракту можна поділити на три групи фармакологічно активних речовин: фенольні сполуки, з яких найбільш важливими є цинарин, фенолоксилоксили та біофлавоноїди. Фенольна сполука цинарин в поєднанні з фенолоксилоксилами та біофлавоноїдами, що містяться у складі артишоку, чинять жовчогінну, сечогінну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу та гепатопротекторну дію препарату [1, 4]. Фенолоксилоксили, що входять до складу екстракту артишоку (кавова, хлорогенова, неохлорогенова, кофеїлхінна) володіють високою біологічною активністю та обумовлюють імуноотропний ефект препаратів з артишоку посівного [1]. Основними фармакологічними механізмами дії екстракту артишоку є холеретичний та детоксикуючий ефекти за рахунок стимулювання секреції води, електролітів, жовчних кислот, холестерину, лецитину та жовчних пігментів [1, 4].

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. 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 [3]. Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, що були під наглядом, вивчали у динаміці рівень СМ в сироватці крові за методом Ніколайчика В.В. та співавт. [10].

Статистичну обробку результатів здійснювали на персокомп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz методом одно- і багатofакторного 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 [14].

Отримані дані та їх обговорення

На момент початку лікування більшість обстежених хворих на НАСГ, сполучений з СПК, скаржилися на загальну слабкість, нездужання, підвищену стомлюваність, зниження апетиту та працездатності, низький емоційний тонус. Із суб'єктивної симптоматики, яка характерна для помірнього загострення хронічної патології ГБС, відмічалася наявність тяжкості у правому підбер'ї, досить часто (майже у третини хворих), скаржилися також на гіркоту у роті. Пацієнти, що були під наглядом, відмічали також нестійкість настрою, підвищену емоційну лабільність, нерідко неадекватну емоційну реакцію на оточуюче у вигляді експлозивності, що обтяжувало їхні взаємовідносини із членами сім'ї та колегами по роботі. При об'єктивному обстеженні у пацієнтів з НАСГ, сполучений з СПК, відмічалася наявність суб'іктеричності 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.

За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність збільшення розмірів печінки, підвищення або нерівномірності ехогенності паренхіми, розмитий або стертий судинний малюнок, а також нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки.

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 8,9 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 складала від 6,4 од. до 8,8 од.; у більшості пацієнтів, які були під наглядом, була помірно збільшена активність екскреторних ферментів - ЛФ та ГТПП ($P < 0,05$) та в низці випадків відмічалось підвищення рівня холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці крові.

У результаті проведеного спеціального лабораторного дослідження було встановлено, що у всіх обстежених хворих на НАСГ, що сполучений з СПК, мали місце суттєві порушення з боку вивчених лабораторних показників. Вони полягали у вірогідному підвищенні рівня СМ у сироватці крові у всіх обстежених пацієнтів, що вказує на наявність синдрому "ендогенної" (метаболічної) інтоксикації у цих хворих (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень СМ у сироватці крові хворих на НАСГ, сполучений з СПК, до початку лікування ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P_2
		основна (n=40)	зіставлення (n=38)	
СМ, г/л	$0,56 \pm 0,08$	$1,94 \pm 0,05$ $P_1 < 0,001$	$1,88 \pm 0,06$ $P_1 < 0,001$	$> 0,05$

Примітки: у таблиці 1 та 2: P_1 - вірогідність різниці стосовно норми; P_2 - ймовірність розбіжностей між відповідними показниками в основній групі та групі зіставлення.

Так, при нормі показника СМ ($0,56 \pm 0,08$) г/л, у хворих з наявністю НАСГ, що сполучений з СПК, він складав у середньому ($1,94 \pm 0,05$) г/л в основній групі, що було в середньому в 3,46 рази більше норми ($P < 0,001$); у групі зіставлення цей показник дорівнював в середньому ($1,88 \pm 0,06$) г/л, що було відповідно в 3,36 рази більше норми ($P < 0,001$). Таким чином, як видно з таблиці 1 та рис. 1, до початку проведення лікування не відмічалось істотних розбіжностей між рівнем СМ у хворих на НАСГ, що сполучений з СПК, обох груп - основної та зіставлення. Отже, у всіх обстежених пацієнтів на момент першого огляду мав місце СЕМІ, що проявлялося істотним підвищенням концентрації СМ у сироватці крові.

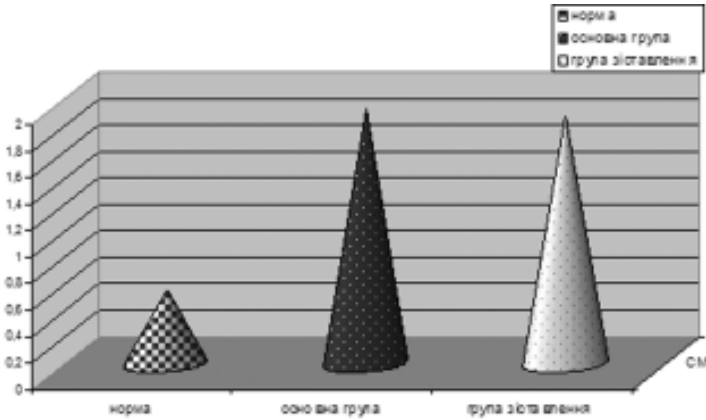


Рис. 1. Концентрація СМ у сироватці хворих на НАСГ, що сполучений з СПК, до початку лікування.

Клінічне обстеження в динаміці лікування дозволило встановити, що у хворих основної групи, які отримували в комплексі лікування фітозасіб з артишоку колючого 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. В цілому отримані дані свідчать, що призначення хворим основної групи фітозасобу Гепар-ПОС сприяє вірогідному прискоренню ліквідації клінічних симптомів, що характеризували наявність загострення НАСГ, сполученого з СПК.

При вивченні рівня СМ у хворих на НАСГ, що сполучений з СПК, на момент виписки із стаціонару було встановлено, що у хворих, які склали основну групу, відмічається практично повна нормалізація даного показника, у той час як у групі зіставлення, незважаючи на деяку позитивну динаміку, рівень СМ залишався вірогідно вище норми (табл. 2).

Дійсно, у хворих групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняте лікування, рівень СМ у сироватці крові на момент завершення лікування був в середньому в 2,36 рази вище значень норми та в 2,27 рази більше відповідного показника у основній групі (рис. 2).

**Рівень СМ у сироватці крові хворих на НАСГ,
сполучений з СПК, після завершення лікування
($M \pm m$)**

Біохімічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P ₂
		основна (n=40)	зіставлення (n=38)	
СМ, г/л	0,56±0,08	0,59±0,04 P ₁ >0,05	1,34±0,05 P ₁ <0,001	>0,05

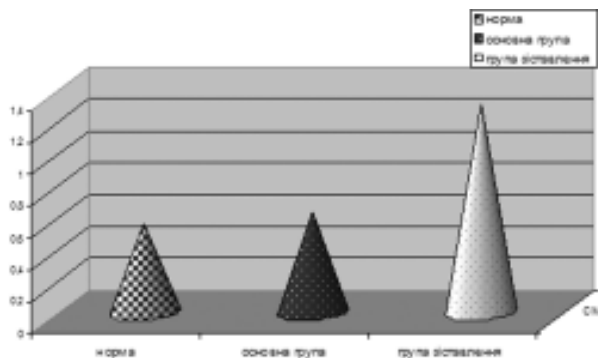


Рис. 2. Концентрація СМ у крові хворих на НАСГ, що сполучений з СПК, після завершення лікування.

Таким чином, одержані дані дозволяють вважати, що застосування фітозасобу з артишоку колючого Гепар-ПОС в комплексному лікуванні хворих на НАСГ, сполучений з 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, а в патогенетичному плані - обумовлює ліквідацію або суттєве зниження інтенсивності СЕМІ. Отримані результати дозволяють вважати, що включення Гепар-ПОС до комплексу лікувальних заходів при НАСГ, сполученому з СПК, патогенетично обгрунтовано, клінічно доцільно та перспективно, що дозволяє рекомендувати застосування даного фітопрепарату в комплексній терапії хворих із вказаною коморбідною патологією.

Висновки

1. У хворих на НАСГ, сполучений з СПК, до початку лікування відмічалися скарги на наявність тяжкості в правому підребр'ї,

гіркоти в роті, нудоти, підвищеної стомлюваності, нездужання, зниження апетиту й працездатності, загальної слабкості. При об'єктивному обстеженні відмічався щільно обкладений білим або брудним жовтуватим нальотом язик, субіктеричність склер, помірна гепатомегалія: печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, ущільнена; край печінки був частіше тупий, заокруглений, чутливий при пальпації. В обстежених хворих до початку лікування мало місце зростання вмісту зв'язаної фракції білірубину при близькому до верхньої межі норми рівню загального білірубину; помірне збільшення активності сироваткових амінотрансфераз та показника тимолової проби.

2. За даними УЗД органів черевної порожнини у всіх хворих на НАСГ, сполучений з СПК, встановлено збільшення розмірів печінки, нерівномірність її контурів, підвищення або нерівномірність ехогенності паренхіми з наявністю дрібнозернистих включень, розмитий або стертий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки.

3. При спеціальному лабораторному (біохімічному) дослідженні встановлено збільшення у сироватці крові концентрації СМ - в основній групі в 3,46 рази та в групі зіставлення - в 3,36 рази стосовно норми, що свідчить про наявність клініко-біохімічного синдрому ендогенної "метаболічної" інтоксикації (СЕМІ) в таких хворих.

4. При включенні сучасного фітозасобу з артишоку колючого Гепар-ПОС до комплексної терапії хворих на НАСГ, сполучений з СПК, поряд з прискоренням досягнення повноцінної клініко-біохімічної ремісії стеатогепатиту, відзначається нормалізація вмісту СМ у сироватці крові, що свідчить про ліквідацію СЕМІ.

5. При проведенні лише загальноприйнятого лікування хворих на НАСГ, сполучений з СПК (група зіставлення), мала місце суттєво менша позитивна динаміка вивчених клініко-лабораторних показників, чому в більшості випадків не відбулося нормалізації вивчених імунологічних та біохімічних показників: рівень СМ у сироватці крові зберігався в 2,36 рази вище норми.

6. Виходячи з отриманих даних, включення фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС до комплексу лікувальних заходів у хворих на

НАСГ, сполучений з СПК, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним, що надає підставу для рекомендації по її застосуванню в клінічній практиці.

Література

1. Артишок посевной (*Cynara scolymus L.*) как пищевое и лекарственное растение / В.М. Фролов, Т.П. Гарник, И.В. Белоусова, В.С. Гришина // *Фитотерапія. Часопис.* - 2006. - № 4. - С. 3-11.

2. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение / Е.К. Баранская // *Consilium medicum.* - 2008. - №2 (7). - С. 24-26.

3. Бацков С.С. Ультразвуковой метод исследования в гастроэнтерологии / С.С. Бацков. - СПб.: Основа, 1995. - 152 с.

4. Гепар-ПОС (Hepar-POS): інструкція для медичного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 572 від 07.10.2008 р.

5. Громашевская Л.Л. "Средние молекулы" как один из показателей "метаболической интоксикации" в организме / Л.Л. Громашевская // *Лабораторная диагностика.* - 1997. - № 1. - С. 11 - 16.

6. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // *Лабораторная диагностика.* - 2006. - №1 (35). - С. 3 - 13.

7. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // *Клиническая медицина.* - 2000. - № 1. - С. 56 - 58.

8. 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.

9. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.С. Попова. - СПб.: изд-во "Крылов", 2008. - 192 с.

10. Способ определения "средних молекул" / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский [и др.] // *Лабораторное дело.* - 1991. - № 10. - С. 13 - 18.

11. 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.

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

13. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3 - 9.

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

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

16. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. 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.

17. Van den Akker M. Multimorbidity in general practice prevalence, incidence and determinations of co-occurring chronic and recurrent diseases / M. Van den Akker. F/ Bruntix, J.F. Metsemakers // J. Clin. Epidemiol. - 1998. - Vol. 51 (5). - P. 367-375.

18. Van Weel C. Comorbidity and guidelines conflicting interests / Van Weel C. // Lancet. - 2006. - Vol. 367. - P. 350-351.

Резюме

Круглова О.В., Терьошин В.О. Ефективність гепатозахисного препарату з артишоку Гепар-ПОС у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з синдромом подразненого кишечника.

Вивчений вплив гепатозахисного засобу з артишоку польового (*Synara scolymus* L.) Гепар-ПОС на клініко-біохімічні показники у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), сполучений з синдромом подразненого кишечника (СПК). Встановлено, що включення Гепар-ПОС до комплексу лікування таких хворих сприяє нормалізації концентрації "середніх молекул" у сироватці крові. Це надає можливість

рекомендувати застосування препарату рослинного походження Гепар-ПОС у комплексній терапії хворих на НАСГ, сполучений з СПК.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, синдром подразненого кишечника, "середні молекули", артишок, Гепар-ПОС, лікування.

Резюме

Круглова О.В., Терешин В.А. *Эффективность гепатопротективного препарата из артишока Гепар-ПОС у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с синдромом раздраженного кишечника.*

Изучено влияние комбинации гепатопротекторного средства из артишока полевого (*Synara scolymus L.*) Гепар-ПОС на клинико-биохимические показатели у больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), сочетанным с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Установлено, что включение Гепар-ПОС в комплекс лечения таких больных способствует нормализации концентрации "средних молекул" в сыворотке крови. Это дает возможность рекомендовать применение препарата растительного происхождения Гепар-ПОС в комплексной терапии больных НАСГ, сочетанным с СРК.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, синдром раздраженного кишечника, "средние молекулы", артишок, Гепар-ПОС, лечение.

Summary

Kruglova O.V., Tereshin V.A. *Effectivity hepatoprotective preparation from artichoke hepar-pos at the patients with nonalcoholic steatohepatitis, combined with irritable bowel syndrome.*

The studied influence of hepatoprotective phytopreparation from artichoke (*Synara scolymus L.*) Hepar-POS on clinical-biochemical parameters at the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH), combined with irritable bowel syndrome (IBS). It is established, that Hepar - POS promotes normalizations of "average molecules" concentration in the serum. It gives the rule to recommend combination of phytopreparation Hepar-POS in the complex treatments of the patients with NASH, combined with IBS.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, irritable bowel syndrome, "average molecules", artichoke, Hepar-POS, treatment.

Рецензенти: д.мед.н., проф.В.Д.Лук'янчук
д.мед.н., проф.Т.П.Гарник