

## ВЛИЯНИЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ

Гайнетдинова А.Н.<sup>1</sup>, Залялютдинова Л.Н.<sup>1</sup>, Гудз Д.О.<sup>1</sup>, Аглямутдинов Р.Р.<sup>1</sup>, Муртазин А.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, e-mail: [alsu.doc@mail.ru](mailto:alsu.doc@mail.ru)

В статье представлены результаты оценки влияния урсодезоксихолевой кислоты на психоэмоциональное и патопсихологическое состояние пациентов со стеатогепатитом. Были обследованы 30 пациентов со стеатогепатитом, которым впервые была назначена урсодезоксихолевая кислота в дозе 13 мг/кг в день в течение месяца. Психоэмоциональное состояние пациентов изучали до и после проводимой терапии с помощью тестов оценки тревожности по шкале самооценки личностной и реактивной тревоги Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина, для выявления выраженности депрессии использовалась шкала оценки депрессии Бека. Для определения эффективности работы, степени вработываемости, психической устойчивости была использована методика «Таблицы Шульте»; оценка концентрации, устойчивости и переключаемости внимания проводилась при помощи корректурной пробы (теста Бурдона). После проведенного месячного лечения урсодезоксихолевой кислотой у пациентов со стеатогепатитом были выявлены достоверное снижение показателя реактивной тревожности, повышение эффективности работы, улучшение психической устойчивости, увеличение объема внимания, уменьшение количества допущенных ошибок. Таким образом, нами впервые было показано, что месячное применение урсодезоксихолевой кислоты у пациентов со стеатогепатитом приводит к улучшению их психоэмоционального и патопсихологического состояния.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, стеатогепатит, психоэмоциональное состояние

## INFLUENCE OF URSODEZOCHIC ACID ON THE PSYCHOEMOTIONAL CONDITION OF PATIENTS WITH LIVER PATHOLOGY

Gainetdinova A.N.<sup>1</sup>, Zalyalutdinova L.N.<sup>1</sup>, Gudz D.O.<sup>1</sup>, Aglyamutdinov R.R.<sup>1</sup>, Murtazin A.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO «Kazan State Medical University» Ministry of Health of Russia, Kazan, e-mail: [alsu.doc@mail.ru](mailto:alsu.doc@mail.ru)

The article presents the results of the evaluation of the effect of ursodeoxycholic acid on the psychoemotional and pathopsychological state of patients with steatohepatitis. 30 patients with steatohepatitis were examined, who were first prescribed ursodeoxycholic acid at a dose of 13 mg / kg per day for a month. The psycho-emotional state of the patients was studied before and after therapy with the help of anxiety assessment tests on the Spielberger personal and reactive anxiety scale in the modification of Yu.L. Khanin, Beck's Depression Rating Scale was used to identify the severity of depression. To determine the effectiveness of work, the degree of workability, mental stability, the Schulte Tables method was used; the concentration, stability, and attentional switching were assessed using a proofreading test (the Bourdon test). After a month-long treatment with ursodeoxycholic acid in patients with steatohepatitis, a significant decrease in the reactive anxiety index, an increase in work efficiency, an improvement in mental stability, an increase in attention span, and a decrease in the number of errors were revealed. Thus, we were the first to show that the monthly use of ursodeoxycholic acid in patients with steatohepatitis leads to an improvement in their psychoemotional and pathopsychological state.

Keywords: ursodeoxycholic acid, steatohepatitis, psychoemotional state

Определение психоэмоционального состояния пациентов – важная составляющая часть в практике врача любой специальности, требующая применения разнообразных методических подходов, несложных в выполнении, но одновременно дающих возможность быстро и правильно дать оценку эмоциональному статусу пациента [1].

Стеатогепатит – воспалительный процесс печени на фоне ее жирового перерождения, относящийся к одной из форм неалкогольной жировой болезни печени [2]. Для лечения

стеатогепатитов применяют гепатопротекторы, которые представляют собой фармакотерапевтическую группу лекарственных препаратов, задерживающих гибель клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов, тем самым оказывая положительное влияние на функции печени [3]. Особое место в гепатологии занимают препараты урсодезоксихолевой кислоты, обладающие различными лечебными эффектами [4].

Известно, что расстройства психического, а именно невротического, характера в некоторой степени могут определять степень тяжести заболевания, а также формировать существенные психологические сложности при проведении терапии пациентам.

Проблема лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени заключается прежде всего в трудностях своевременной постановки правильного диагноза, так как у большинства пациентов отсутствуют клинические симптомы, характерные для заболевания печени.

Ранее нами было показано, что при приеме такого гепатопротектора с мощными антиоксидантными свойствами, как тиоктовая кислота, у пациентов со стеатозом печени улучшалось психоэмоциональное состояние [5].

В связи с этим является актуальным изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты – гепатопротектора с антиоксидантными свойствами – на психоэмоциональное состояние пациентов с патологией печени.

Цель исследования: оценка психоэмоционального состояния у пациентов со стеатогепатитом на фоне первичного применения урсодезоксихолевой кислоты.

**Материалы и методы исследования.** В соответствии с протоколом исследования было запланировано пилотное клиническое исследование. Авторы являлись независимыми исследователями, терапия назначалась лечащим врачом.

Критериями включения в исследование являлись:

- установленный диагноз «стеатогепатит», выставленный на основании клинических рекомендаций по диагностике неалкогольной жировой болезни печени [6];
- подписанное информированное согласие на проведение исследования;
- отсутствие аллергологического анамнеза;
- первичное назначение урсодезоксихолевой кислоты;
- неизменная терапия в течение 6 месяцев сопутствующих заболеваний.

Критериями невключения в исследование являлись:

- неопределенный диагноз «стеатогепатит»;

- в анамнезе пациентов иные сопутствующие заболевания, препятствующие корректному интерпретированию результатов проводимой терапии, или состояния, приводящие к невозможности дальнейшего проведения исследования;
- любые оперативные вмешательства до начала исследования;
- прием таких классов препаратов, как транквилизаторы, нейролептики, антидепрессанты;
- наличие нежелательных явлений в ходе проводимой терапии;
- беременность или лактация.

Нами были опрошены 30 пациентов, которым впервые была назначена урсодезоксихолевая кислота в дозе 13 мг/кг в течение месяца. Пациенты (мужчин 15, женщин 15) к началу наблюдения были сопоставимы по возрасту ( $58 \pm 3,3$  года), имели сходную выраженность клинических, лабораторных и инструментальных проявлений стеатогепатита.

Психоэмоциональное состояние пациентов изучали до и после проводимой терапии с помощью шкалы Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина [7]. Тест содержит по 20 высказываний в каждой из 2 частей, разделяющих оба варианта тревожности. Предлагаемые термины личностной и реактивной тревожности трактуются следующим образом: личностная тревожность – это индивидуальное свойство восприятия значительного числа событий в качестве угрожающих, что проявляется повышенной тревожностью пациентов; реактивная тревожность – напряжение, беспокойство, нервозность в конкретной обстановке в данный момент времени.

Интерпретация результатов данного теста:

- до 30 баллов – низкая тревожность;
- 31– 45 баллов – умеренная тревожность;
- 46 и более баллов – высокая тревожность.

Для выявления уровня депрессии нами была применена шкала оценки депрессии Бека (21 подгруппа симптомов и жалоб, включающая 4 и/или 5 значений, которые соответствуют характеристикам депрессии) [8]. Трактовка полученных результатов теста:

- 0–9 баллов – нет депрессивных симптомов;
- 10–15 баллов – субдепрессия;
- 16–19 – умеренная депрессия;
- 20–29 – депрессия средней тяжести;
- 30–63 – тяжелая депрессия.

Все использованные в нашем исследовании опросники были заполнены пациентами самостоятельно в отведенное согласно инструктажу время, достаточное для выполнения опроса.

Методика «Таблицы Шульте» была использована для оценки эффективности работы, степени вработываемости, психической устойчивости. Данная методика включает в себя пять таблиц, согласно которым оценивали время выполнения и число совершенных ошибок. Согласно формуле  $ЭР = (T_1 + T_2 + T_3 + T_4 + T_5) / 5$ , где  $T_i$  – время работы с таблицей (1–5), была оценена эффективность работы (ЭР) в секундах. По формуле:  $ВР = T_1 / ЭР$  была рассчитана степень вработываемости (ВР), а по формуле:  $ПУ = T_4 / ЭР$  – психическая устойчивость (ПУ) пациентов после месячного приема урсодезоксихолевой кислоты. Результаты оценивались следующим образом: показатель ниже 1,0 свидетельствовал об эффективной работе и о высокой психической устойчивости пациентов [9].

Также нами были оценены следующие показатели: концентрация внимания, устойчивость внимания, переключаемость внимания при помощи теста Бурдона (бланки с рядами расположенных в случайном порядке букв) [10]. Оценка результатов исследования базируется на количестве просмотренных и пропущенных букв, времени выполнения тестирования и определяется количеством просмотренных строк и числом совершенных ошибок за минуту.

Согласно формуле для определения концентрации внимания:  $K = C^2 / П$ , где  $C$  – количество просмотренных строк таблицы,  $П$  – суммарное количество ошибок, т.е. незачеркнутых или ошибочно зачеркнутых других букв, оценивали влияние месячного приема урсодезоксихолевой кислоты на концентрацию внимания.

Согласно формуле для оценки устойчивости внимания:  $A = S / t$ , где  $A$  – темп выполнения,  $S$  – число букв в просмотренной части данной таблицы,  $t$  – время выполнения, были подсчитаны результаты для каждой минуты.

Показатель переключаемости внимания у пациентов с стеатогепатитом до и после терапии урсодезоксихолевой кислоты рассчитывали по формуле:  $C = (S_0 / S) * 100$ , где  $S_0$  – проделанные ошибочные строки,  $S$  – суммарное число проработанных строк.

Результаты исследований были обработаны статистически. Данные показаны в виде средних арифметических значений со стандартной ошибкой среднего. Распределение данных рассчитывали с применением критерия Шапиро–Уилка. Признаки с нормальным распределением были представлены в виде  $M \pm SD$ , для описания которых был использован независимый  $t$ -критерий. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным или меньше 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При анализе исходных данных пациентов было выявлено, что до начала терапии уровень реактивной тревожности был равен  $44,7 \pm 5,3$  балла, личностной тревожности –  $42,3 \pm 6,1$  балла, что говорит о наличии умеренной тревожности у пациентов. Это можно объяснить переживанием за свое здоровье и

результатом невротических сдвигов соматического характера. Полученные данные коррелируют с данными А.В. Васильева и соавторов о наличии умеренной степени тревожности у пациентов с различной патологией печени [11].

Интересные факты были получены при оценке психоэмоционального состояния у пациентов разных полов, а именно у женщин значение реактивной тревожности было выше в 1,5 раза, чем значение у мужчин, что, вероятно, связано со свойственной женщинам эмоциональной уязвимостью.

После проведенного месячного лечения урсодезоксихолевой кислотой у пациентов со стеатогепатитом было выявлено достоверное снижение показателя реактивной тревожности до  $29 \pm 3,1$  баллов, т.е. в 1,5 раза по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

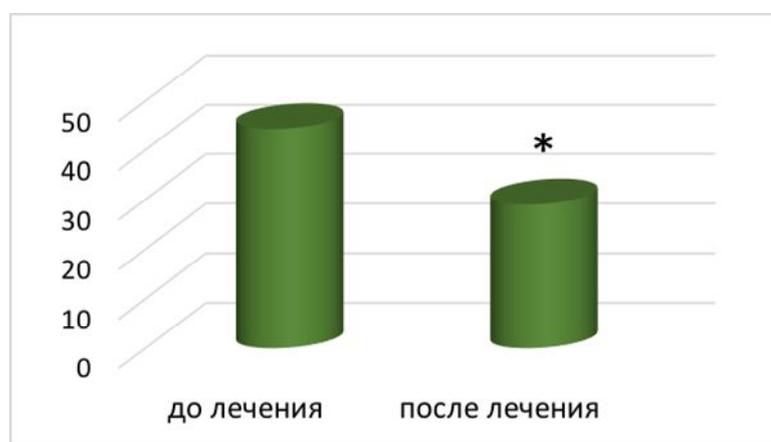


Рис. 1. Уровень реактивной тревожности у пациентов со стеатогепатитом до и после лечения урсодезоксихолевой кислотой по сравнению с исходным значением, \*  $p < 0,05$

При анализе уровня депрессии с помощью опросника Бека результаты исходно составили  $17,9 \pm 2,2$  балла, что свидетельствует о наличии умеренной депрессии у пациентов. Установлено, что при хроническом соматическом заболевании у пациента с депрессией в 3 раза увеличивается риск некомплаентности проводимой терапии [12]. После проведенной же терапии, включающей урсодезоксихолевую кислоту, уровень депрессии снизился с умеренной до легкой у 36,7% пациентов, что является лишь тенденцией к уменьшению данного показателя, но требует дальнейшего более длительного клинического наблюдения.

Интересные результаты были получены при анализе методик «таблицы Шульте» и теста Бурдона.

По «таблицам Шульте» исходно нами были зарегистрированы значения ( $1,8 \pm 0,3$ ), свидетельствующие о низкой эффективности работы и степени вработываемости пациентов. Оценка психологической устойчивости пациентов также выявила высокие показатели –  $2,2 \pm 0,7$  (результат меньше 1,0 – высокая психическая устойчивость, результат больше данного показателя говорил о низкой психологической устойчивости пациента).

Месячный прием урсодезоксихолевой кислоты повышал производительность выполняемой пациентами умственной работы на 39% ( $p < 0,05$ ) и психическую устойчивость на 46% ( $p < 0,05$ ).

У пациентов со стеатогепатитом 30-дневный прием урсодезоксихолевой кислоты сопровождался увеличением в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) объема внимания и улучшением концентрации внимания (количество допущенных ошибок уменьшалось в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными) (рис. 2,3).

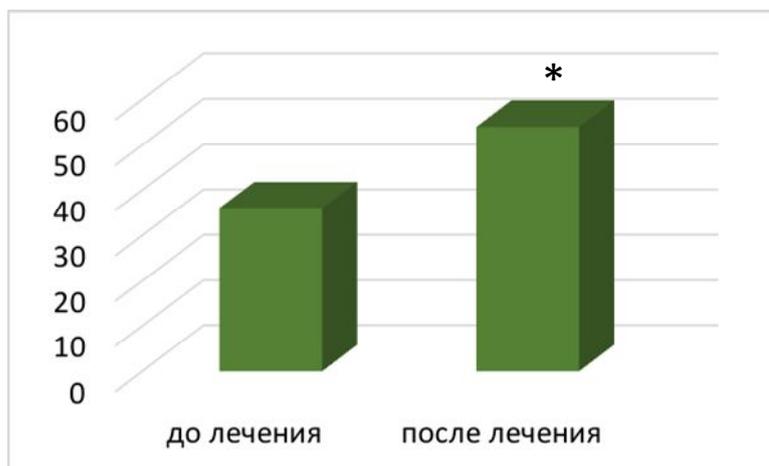


Рис. 2. Оценка концентрации внимания у пациентов со стеатогепатитом до и после лечения урсодезоксихолевой кислотой по сравнению с исходным значением, \*  $p < 0,05$

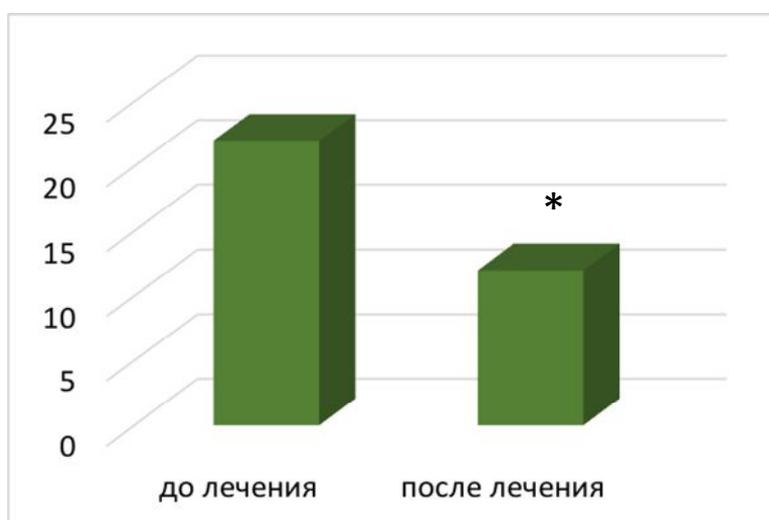


Рис. 3. Количество допущенных ошибок у пациентов со стеатогепатитом до и после лечения урсодезоксихолевой кислотой по сравнению с исходным значением, \*  $p < 0,05$

Печеночная энцефалопатия – одно из осложнений, возникающих у пациентов с различными заболеваниями печени. Развивается у подавляющей части пациентов с хронической печеночной недостаточностью. Как правило, печеночная энцефалопатия протекает без выраженных клинических проявлений, и ее диагностика возможна лишь при

использовании нейропсихологических тестов. Несмотря на адекватную терапию, наличие печеночной энцефалопатии может негативно влиять на качество жизни данных пациентов. Известно несколько механизмов, предположительно описывающих повреждение головного мозга при печеночной недостаточности, таких как нехватка веществ, необходимых для физиологической работы головного мозга вследствие повреждения тканей печени; синтез веществ с нейротоксическим действием; уменьшение способности печени метаболизировать нейротоксические вещества или их предшественники [13]. В свою очередь поражение печени способствует увеличению содержания в крови различных веществ, потенциально способных привести к церебральной дисфункции. Одним из таких веществ является аммиак, увеличение концентрации которого служит причиной повышения активности NO-синтетазы, что в свою очередь приводит к активации процесса оксидантного стресса и увеличению потребления L-аргинина, предшественника NO-синтетазы [13]. Вероятно, увеличение концентрации аммиака вызывает патологические изменения метаболизма меркаптанов и короткоцепочечных жирных кислот (недоокисленные продукты окисления длинноцепочечных жирных кислот) [13]. Известно, что помимо гепатопротекторного действия урсодезоксихолевой кислоты, вклад в проявления корригирующего действия на церебральные функции может вносить и ее антиоксидантные свойства [2]. Ранее нами было показано, что такой мощный антиоксидант и гепатопротектор, как тиоктовая кислота, нормализует психоэмоциональное состояние пациентов с ревматоидным артритом и стеатогепатозом, у детей с олигофренией и гепатозом улучшает память, внимание, работоспособность [5, 14].

**Заключение.** Таким образом, нами выявлена способность урсодезоксихолевой кислоты после месячного применения улучшать психоэмоциональное и патопсихологическое состояние пациентов со стеатогепатитом. Полученные результаты требуют дальнейшего более длительного углубленного изучения.

### Список литературы

1. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Сергеева Н.Н. Психоэмоциональное состояние и вегетативный статус больных желчнокаменной болезнью // Терапевтический архив. 2017. № 4. С. 64-68.
2. Подымова С.Д. Эволюция представлений о неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 4. С. 4-12.
3. Казюлин А.Н., Переяслова Е.В. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике // Медицинский совет: научно-практический журнал для врачей. 2012. № 9. С. 37-

44.

4. Веселова Е.Н., Алексеев Е.Е., Мкртчян Л.С. Место урсодезохсихолевой кислоты в современной гепатологии // Медицинский вестник Юга России. 2012. С. 36-39.
5. Гайнетдинова А.Н., Абдулганиева Д.И., Залялютдинова Л.Н. Клинико-лабораторная оценка эффективности тиоктовой кислоты в комбинированной терапии пациентов с ревматоидным артритом // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26729> (дата обращения: 15.05.2019).
6. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: метод. рекомендации для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 32 с.
7. Гильванова Э.Р. Изучение психоэмоциональной сферы у курящих студентов // Современные наукоемкие технологии. 2009. № 5. С. 37-39.
8. Мкртчян В.Р., Бенделиани Н.Г., Кожокова Л.З. Тревога и депрессия в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2014. Т. 15. № 2. С. 10-16.
9. Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю., Левин О.С., Корягина Т.Д., Черных Т.В., Березовская М.А. Когнитивные нарушения и их коррекция в остром периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 112 (8). С. 35-39.
10. Перламутров Ю.Н., Цыганков Б.Д., Амадуни Э.А. Терапия пациенток с глоссалгией и красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта с учетом психоэмоционального статуса // Врач-аспирант. 2015. Т. 70. №3.2. С. 293-298.
11. Васильев А.В., Васильев В.С., Богуцкий М.И., Цыркунов В.М., Драгун М.Н. Состояние тревожности как проявление эмоционального стресса у больных с патологией печени // Журнал ГрГМУ. 2008. № 1. С. 49-52.
12. Фосфанова Ю.С., Лисицына Т.А., Зелтынь А.Е., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Вельтищев Д.Ю., Насонов Е.Л. Депрессивные расстройства у больных с ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2009. № 4. С. 49-54.
13. Дамулин И.В. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение // Атмосфера. Нервные болезни. 2008. № 1. С. 8-14.
14. Zalyalyutdinova L.N., Fardiyeva R.M., Gayfullina A.N. Nootrop features of the thioctic acid. 5<sup>th</sup> International Conference «Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs». 2010. P. 79.