

УЧАСТКОВЫЙ ВРАЧ

ЖУРНАЛ ДЛЯ СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ, ТЕРАПЕВТОВ И ПЕДИАТРОВ

ЦИТАТА НОМЕРА

Убеждая пациентов заботиться о здоровье, не пугайте их печальными исходами. Показывайте выгоды от долгой и качественной жизни, и вы получите гораздо больше последовавших вашим советам людей.

Елена Труш,
директор издательства,
консультант
по личному бренду

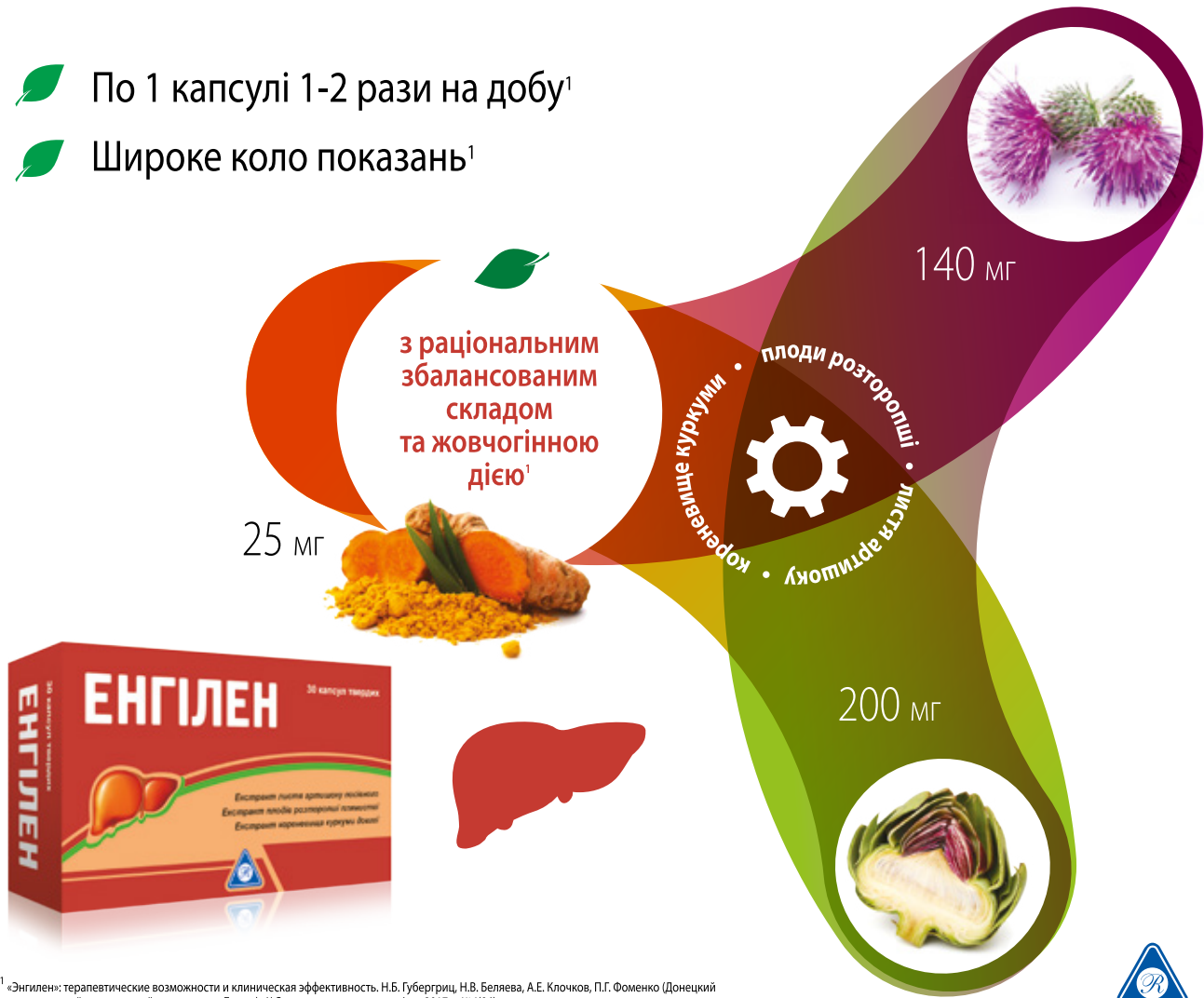
№6 (76) 2019

для злагодженої дії печінки та жовчного

ЕНГІЛЕН

КОМБІНОВАНИЙ ФІТОГЕПАТОПРОТЕКТОР

- По 1 капсулі 1-2 рази на добу¹
- Широкє коло показань¹



¹ «Енгилен»: терапевтические возможности и клиническая эффективность. Н.Б. Губергриц, Н.В. Беллева, А.Е. Клочков, П.Г. Фоменко (Донецкий национальный медицинский университет, Лиман). // Сучасна гастроентерологія. – 2017. – №4(96).

ЕНГІЛЕН. Рекомендації щодо застосування. Як додаткове джерело силімарину, куркумінів, цинарину, флавоноїдів, хлорогенової та кофейнінних кислот з метою нормалізації функціонального стану гепатобілярної та травної системи при: диспепсії; хронічному гепатиті різної етіології; цирозі печінки; токсичних ураженнях печінки (в т.ч. алкогольних і лікарських); алкогольної хвороби печінки; постхолецистектомічному синдромі; дилатації жовчних проток і варикозного розширення вен органів шлунково-кишкового тракту; дискінезії жовчовивідних шляхів та міура, дискінезії сфінктера Одді; хронічних холециститів; неалкогольному стеатогепатиті; хронічній нирковій недостатності; хронічному нефриті; сеочоюаній хворобі; уратурії; атеросклерозі; ожирінні, метаболічному синдромі. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим та дітям віком від 12 років і старше – по 1-2 капсули на добу. Капсули вживати до прийому їжі. Тривалість застосування – 3-4 тижні. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до складових компонентів; закупорка жовчних шляхів; гострі захворювання печінки, нирок, жовчо- та сечовивідних шляхів; вагітність та період лактації. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. **Виробник:** К.О. УОРІД МЕДИЦИН ЕВРОПА С.РЛ., Румунія. **Заявник:** РОТАФАРМ ЛІМІТЕД, Велика Британія. *Науково-експертна оцінка ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування» МОЗ України №101 від 22.10.2018. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.*

Энгилен: от разносторонних терапевтических возможностей к эффективному клиническому применению

**Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков,
П. Г. Фоменко, Г. М. Лукашенко,**
Донецкий национальный
медицинский университет

*Болезнь есть целебное средство самой природы
с целью устранить расстройство в организме;
следовательно, лекарство приходит лишь на помощь
целительной силе природы.*
Артур Шопенгауэр

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины представлен широкий спектр гепатопротекторов, что определяет необходимость четкого осознания преимуществ и недостатков каждого из них, а также осведомленности об особенностях их клинического применения. Большинство гепатопротекторов, применяющихся в клинической практике (почти 80%), имеют растительное происхождение, то есть являются фитогепатопротекторами (ФитоГП) [4, 9, 35]. Данную особенность трудно назвать случайной, ведь ФитоГП имеют целый ряд преимуществ перед синтетическими препаратами (рис. 1) [1, 8, 20, 21, 26, 33].



Рис. 1. Преимущества ФитоГП.

Применение ФитоГП позволяет придерживаться основного принципа лечения патологии печени — сведения к минимуму экзотоксических воздействий [12]. Метаболизм большинства синтетических препаратов, предполагающий участие системы цитохрома Р450, зачастую сопровождается изменением метаболизма не только самого синтетического гепатопротектора, но и параллельно назначаемых лекарственных средств. ФитоГП более родственны человеческому организму, поэтому обеспечивают максимальное щажение печени [4, 12].

Более того, ФитоГП, как правило, оказывают комплексное фармакологическое действие: помимо собственно гепатопротекторного эффекта, им свойственна антимикробная, противовоспалительная, спазмолитическая, желчегонная, антиоксидантная, иммуномодулирующая активность. Таким образом, ФитоГП воздействуют сразу на несколько патогенетических звеньев заболевания печени, а в ряде случаев — и сопутствующей патологии [10, 25].

Растительные гепатопротекторы характеризуются достаточно высокой биодоступностью; поэтому случаи передозировки и непереносимости при их применении наблюдаются достаточно редко, также как и возникновение побочных эффектов. Интересная особенность — способность действующих веществ (например, силибинина) накапливаться в гепатоцитах — позволяет максимально реализовать терапевтические эффекты препаратов [4, 10].

«Мягкость» действия, безопасность, хорошая переносимость позволяют назначать ФитоГП в амбулаторных условиях, детям, паци-

ентам пожилого возраста. Биологически активные вещества в растительных препаратах содержатся в оптимальных количествах и соотношениях, потенцируя друг друга, легко усваиваются организмом, являются средствами и патогенетической, и симптоматической терапии [17]. Лечебный эффект при назначении ФитоГП отличается устойчивостью, хотя и достигается в течение более длительного времени, чем при терапии синтетическими средствами. Это обосновывает целесообразность длительных курсов лечения растительными препаратами (3–4 недели и более) [4]. Немаловажным преимуществом ФитоГП являются выгодные фармакоэкономические характеристики этих лекарственных средств [10, 11, 30].

Несмотря на множество вышеперечисленных преимуществ, ФитоГП не лишены некоторых недостатков:

- фармакодинамика и фармакокинетика этих препаратов достаточно сложны для изучения;
- отсутствие этиотропного действия;
- вероятность возникновения аллергических реакций;
- отсутствие четких границ их применения;
- небольшое количество доказательных исследований;
- не соответствуют требованиям, предъявляемым к «идеальному» гепатопротектору (как и многие синтетические гепатопротекторы) [9].

ФИТОГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ: В ПОИСКАХ «ИДЕАЛЬНОГО» ПРЕПАРАТА

ФитоГП можно условно подразделить на монокомпонентные

(Карсил, Легалон, Силибор, Хофитол и др.), комбинированные (Энгилен, Гепабене) и поликомпонентные (ЛИВ-52, Галстена) препараты [14, 19, 23, 27, 28]. На наш взгляд, патогенетически обоснованным является применение комбинированных средств, т. к. 2–3 действующих вещества логично дополняют и потенцируют действие друг друга, обеспечивая оптимальный и разумный круг показаний. При применении многокомпонентных препаратов, содержащих множество различных активных соединений (например, ЛИВ-52) и, следовательно, обладающих большим количеством эффектов, вероятность появления нежелательных действий более высока, что сопровождается увеличением риска развития непереносимости. Спектр лечебного действия монокомпонентных препаратов чрезвычайно узок по сравнению с комбинированными средствами.

Одним из наиболее эффективных комбинированных ФитоГП, обладающих желчегонными свойствами, является Энгилен [29]. В состав препарата входят три компонента: в одной капсуле содержится 140 мг сухого экстракта плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum*), что соответствует >80% силимарина; 200 мг сухого экстракта листьев артишока посевного (*Cynara scolymus L.*; активное вещество — цинарин); 25 мг сухого экстракта корневищ куркумы длинной (*Curcuma longa L.*; доля куркумина превышает 30%).

Расторопша пятнистая (*Silybum marianum*)

Расторопша (лягушечник, остро-пестро) применяется в медицине более 2000 лет, в основном

для лечения желтухи, заболеваний печени, желчного пузыря (ЖП), селезенки, запоров, геморроя. Подавляющая часть действующих веществ расторопши содержится в ее плодах, получивших эффективное название «плоды святой Марии». Эти действующие вещества на 1–3% состоят из производных флавонола. Смесь трех основных изомеров флавоноидов объединяют термином «силитарин». Наиболее действенным из этих флавоноидов является силибинин [12]. Кроме флавоноидов, плоды расторопши содержат 0,08% эфирного масла, смолы, биогенные амины (тирамин, гистамин), слизи, 16–18% жирного масла [3, 16].

Фармакокинетика силибинина имеет ряд особенностей. Он хорошо всасывается при приеме *per os*, и максимальная концентрация в крови достигается в ближайшие 30–60 мин. В то же время силибинин имеет короткий период полувыведения — чуть более 6 часов, а полностью он выводится в течение 72 часов, что указывает на отсутствие кумулятивных свойств. Распределяется силибинин в организме человека неравномерно: он накапливается в печени и почках, тогда как его содержание в других органах значительно меньше [25].

Научные данные, накопленные вплоть до настоящего времени, позволяют понять механизмы действия, посредством которых силибинин реализует свои эффекты, взаимодействуя с различными тканями. В данном аспекте действие силибинина проявляется модуляцией воспалительного процесса и апоптоза, которые совместно с антиоксидантными свойствами представляют собой ключевые моменты, обусло-

вившие его применение при самой разнообразной патологии [49]. Силибинин действует посредством «выключения» провоспалительных сигналов, полученных в результате активации нуклеарного фактора κB (NF- κB), вовлеченного в индукцию синтеза таких цитокинов, как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 и гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор. Кроме того, силибинин индуцирует апоптоз посредством модуляции цитоплазматического уровня bcl-2-подобного протеина 4 (Bax) и белков В-клеточной лимфомы, высвобождения цитохрома С и активации каспазы 3, каспазы 9. Антиоксидантные свойства обусловлены его способностью взаимодействовать с акцепторами свободных радикалов и ингибиторами перекисного окисления липидов, как это доказано в условиях *in vitro* и *in vivo* [49].

Силимарин также является модулятором сигнализации эстрогенов, сенситайзером инсулина, регулятором внутриклеточного транспорта лекарственных средств, антиканцерогеном, антидиабетическим (за счет регуляции сигналов от рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом γ — PPAR- γ), антифибротическим и холеретическим средством (рис. 2). Флавоноиды — активные комплексообразователи. Они образуют комплексные соединения и участвуют в выведении ионов тяжелых металлов, радионуклидов и металлов с переменной валентностью, активирующих перекисное окисление липидов [4–6]. Участвуя в комплексообразовании белков и ферментов, силибинин играет роль в важных ферментативных реакциях, в т. ч. в дыха-

тельном и окислительном фосфорилировании. Дезинтоксикационные свойства силибинина объясняют также тем, что он вступает в конкурентные отношения с гепатотропными ядами за связь с рецепторами гепатоцитов [25].

Разнообразие механизмов действия, свойственных силимарину, объясняет причину, по которой было проведено множество исследований, изучавших его эффективность при разнообразной патологии. При ревматологических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, силимарин действует как противовоспалительное средство за счет ингибирования миграции и активации нейтрофилов в суставах. При различных онкологических заболеваниях, таких как рак предстательной железы, рак влагалища, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), рак ЖП и легких, силимарин уменьшает жизнеспособность и репликацию метастатических клеток [49].

Благодаря своим детоксикационным свойствам водорастворимый (для внутривенного введения) силимарин применяется в качестве гепатопротекторного препарата при отравлениях ацетиминофеном, мышьяком, четыреххлористым углеродом, бутирофенонами, фенотиазидами и токсинами бледной поганки. При гиперхолестеринемии силимарин/силибинин ингибирует 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМК-КоА) редуктазу, уменьшая тем самым синтез холестерина (ХС). Наконец, при неврологических и психиатрических заболеваниях эта молекула действует посредством «выключения» воспалительных сигналов, лежащих в основе дегенерации дофаминер-



Рис. 2. Разнообразные терапевтические свойства силимарина (по A. Federico и соавт. (2017)) [55].

Примечания. ИЛ-1/6 — интерлейкин 1/6; ФНО-α — фактор некроза опухоли-α; ИФН-γ — интерферон-γ; ГМКСФ — грануляционно-макроцитарно колониестимулирующий фактор; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; Вах — bcl-2 подобный протеин; Bcl-2 — В-клеточная лимфома 2; ИПФР — инсулиноподобный фактор роста; ТФР-β — трансформирующий фактор роста-β; Akt — протеин-киназа B; GLUT4 — транспортер глюкозы 4-го типа.

гических нейронов при болезни Паркинсона; силимарин уменьшает клиническую симптоматику, свойственную обсессивно-компульсивному расстройству [49]. Следует отметить, что влияние растворимых лекарственных средств растительного происхождения на течение хронических заболеваний печени (представляющих в настоящее время одну из на-

сущных проблем со здоровьем у ≈10% населения земного шара) является наиболее изучаемой темой в научном сообществе. Действие силимарина при хронических заболеваниях печени реализуется посредством различных механизмов и сложных биологических взаимодействий, которые могут оказывать благоприятное действие при различных заболева-

ниях, некоторым из которых свойственно системное поражение с поражением печени. В течение длительного времени ученые изучали биологические эффекты такого природного соединения, как силимарин, в патогенезе вирусных гепатитов, алкогольной болезни печени, метаболических гепатитов, а также таких типичных терминальных гепатопатий, как

цирроз печени (ЦП) и ГЦК, при которых силимарин оказывает значимое биологическое действие.

Клиническая эффективность препаратов, содержащих силибинин, доказана при острых и хронических гепатитах вирусной, токсической этиологии. Так, при остром вирусном гепатите лечение силибинином сокращает время, необходимое для уменьшения на 50% содержания общего и прямого билирубина в крови, активности щелочной фосфатазы и других ферментов крови. Силибинин эффективен при токсическом поражении печени в случаях отравления бледной поганкой, тетрациклином и т.д. При хронических гепатитах и ЦП силибинин способствует уменьшению выраженности клинических проявлений (боли и тяжести в правом подреберье, диспепсии) и активности процесса (снижению активности трансаминаз); улучшению белковосинтетической и дезинтоксикационной функций печени (устранению диспротеинемии, нормализации показателей бромсульфалеиновой пробы); коррекции уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови [13, 25]. У больных ЦП длительный прием силимарина (в течение 41 мес.) по 0,14 г 3 раза в сутки увеличивал выживаемость больных до 5%±9% (в группе контроля 39%±9%). Причем наилучший эффект получен при алкогольном ЦП [25]. Силибинин показан также при алкогольных стеатозе и гепатите. К концу трехмесячного лечения у больных с алкогольным стеатозом печени, несмотря на продолжающийся прием ими алкогольных напитков, под влиянием силибинина, принимаемого по 0,2 г трижды в сутки, снижается активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы в сы-

воротке крови, уменьшается содержание ХС и мочевой кислоты в крови, улучшаются показатели бромфеноловой пробы. При биопсии печени отмечается значительное уменьшение содержания жира, иногда на 50–75% [25, 44].

Силибинин высокоэффективен и при жировой дистрофии печени неалкогольной этиологии, например возникающей в связи с воздействием гепатотоксичных лекарственных средств. При этом в течение 7 дней нормализуется активность глутаматпируваттрансаминазы у больных жировой дистрофией печени или лекарственным гепатитом, лечившихся силибинином, тогда как у получавших плацебо такой результат наступает на 23-й день. Активность глутаматоксалаттрансаминазы нормализуется соответственно на 10-й и 14-й дни [25].

Препараты силибинина крайне редко вызывают диспепсию, сухость во рту, кожный зуд. Нежелателен силибинин у больных с сочетанием сахарного диабета (СД) и холестаза [35].

Таким образом, силимарин обладает тремя важными свойствами: противовоспалительным, антиоксидантным и проапоптотическим, в совокупности они представляют собой «функциональную триаду», которая позволяет противодействовать возникновению и прогрессированию механизмов повреждения, ответственных за прогрессирование гепатита и трансформацию его в ЦП и ГЦК [49]. Доказано, что на терминальных стадиях заболевания печени силимарин может ограничивать фиброгенез *de novo* и препятствовать проканцерогенным механизмам, вызывающим ГЦК [49].

Артишок посевной (*Cynara scolymus L.*)

Вторым компонентом Энгилена является экстракт листьев артишока посевного (*Cynara scolymus L.*). Установлено, что экстракт артишока обладает желчегонными свойствами, влияет на тонус и сократительную функцию ЖП, а также оказывает гепатопротекторный эффект за счет выраженного антиоксидантного и гипохолестеринемического действия [62]. Артишок обладает антимикробными свойствами против различных видов патогенных бактерий, дрожжевых палочек и грибковой флоры [78, 79]. Положительные эффекты артишока, вероятно, являются результатом высокого содержания в нем полифенольных антиоксидантов [75]. Экстракт артишока более отчетливо, чем аскорбиновая кислота, защищает эндотелий от оксидативного стресса и обладает способностью повышать секрецию оксида азота [50, 54]. Антиоксидантное действие артишока приводит к ингибированию окисления липопротеидов низкой плотности за счет повышения активности глутатион-пероксидазы [7, 53].

Кроме антиоксидантных, артишок обладает целым рядом других лечебных свойств. Например, экстракт артишока ингибирует желатиназную активность и секрецию матриксной металлопротеиназы 9, защищая соединительную ткань от дегградации [7, 43].

Экстракты артишока стимулируют апоптоз раковых клеток печени через митохондриально-каспазный механизм [7, 62, 66]. Экстракты артишока богаты минералами и микроэлементами: прежде всего кальцием, калием,

магнием и железом. Полезным на практике у пациентов с сочетанной патологией является диуретический эффект артишока.

Существенное терапевтическое действие оказывает еще один компонент артишока — инулин. Инулин — полисахарид, содержащийся в клубнях и корнях георгин, артишоков и одуванчиков. Он представляет собой фруктозан, т.к. при его гидролизе образуется фруктоза. Было показано, что инулин, помимо стимуляции роста и активности бифидо- и лактобактерий, повышает всасывание кальция в толстой кишке, т.е. снижает риск остеопороза, влияет на метаболизм липидов, уменьшая риск атеросклеротических изменений сосудов и, возможно, предотвращая развитие СД 2-го типа [18, 71]. Имеются предварительные данные об антиканцерогенном эффекте инулина [59]. Инулин легко усваивается организмом человека, в связи с чем применяется также как заменитель крахмала и глюкозы при СД.

В состав артишока входит целый ряд биофлавоноидов, обладающих выраженными антиоксидантными свойствами (рис. 3).

Известно, что лютеолин и апигенин являются антиоксидантами, выделенными из артишоков. Апигенин — антиоксидант, обладающий противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами, который способен блокировать образование мочевой кислоты. Лютеолин и апигенин тормозят продукцию и секрецию провоспалительных цитокинов: ФНО- α и ИЛ-1 β , ИЛ-4, -6, -13 [51]. Апигенин понижает экспрессию генов фактора роста эпителия сосудов и фактора, индуцированного гипоксией [7, 48].

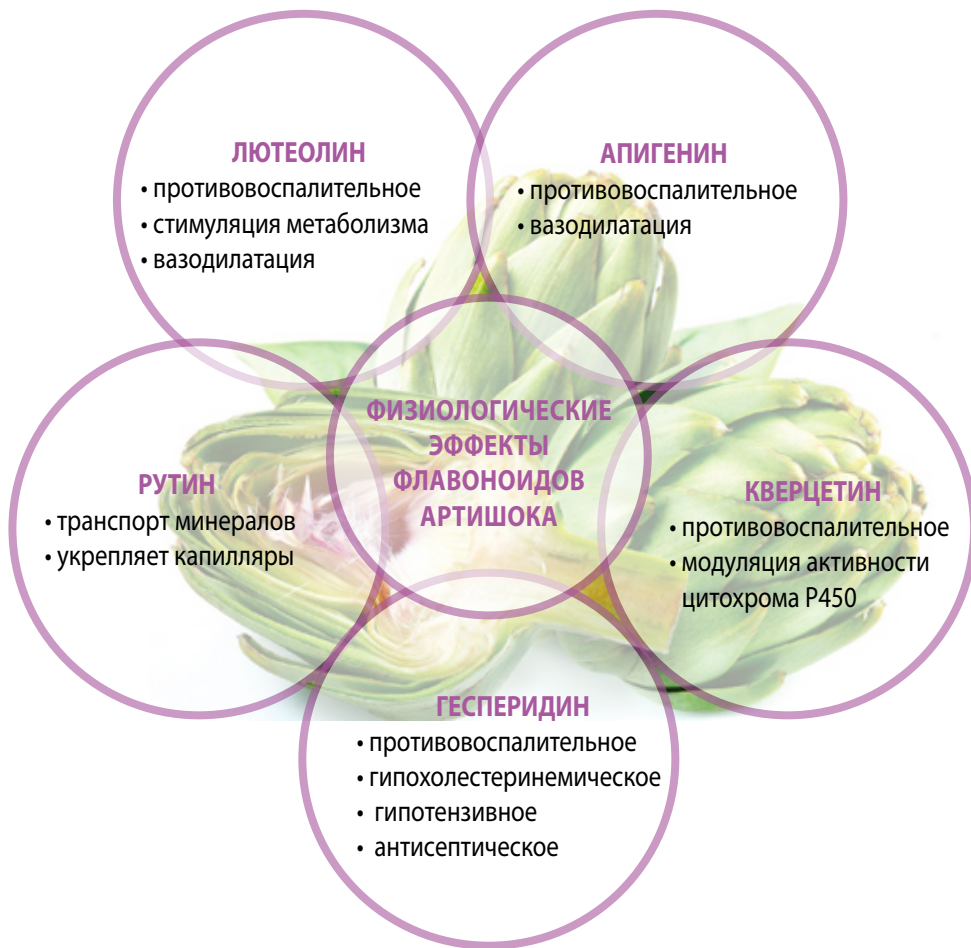


Рис. 3. Физиологические эффекты флавоноидов артишока (по О. А. Громовой с соавт., 2009 [7]).

В экстрактах артишока были обнаружены и другие биофлавоноиды: гесперидин, кверцетин и рутин. Гесперидин является антиоксидантом класса флаванолов, он снижает содержание общего ХС [63, 67], артериальное давление, а также оказывает антисептическое и противовоспалительное действие [47]. Кверцетин — наиболее активный флавоноидный антиоксидант. Его противовоспалительное действие состоит в замедлении синтеза и секреции гистамина, он способен ингибировать фермент липооксигеназу. Кверцетин является мощным ингибитором цитохрома СYP 3A4, который участвует в метаболизме медикаментов. Таким образом, кверцетин может потенцировать более высокие уровни этих лекарств в плазме крови [7].

Относительно недавно опубликован систематический обзор и метаанализ 39 исследований, в которых анализировалось влияние артишока на состояние печени [73]. Следует отметить, что из трайлов, вошедших в метаанализ, в двух исследованиях проведены с участием людей, в 23 — с привлечением лабораторных животных, а 14 работ проведены в условиях *in vitro*. Проанализировав данные исследований *in vitro*, авторы метаанализа доказали, что артишок обладает антиоксидантным действием. Изучив результаты экспериментальных работ, S. Salekzamani и соавт. (2019) подтвердили, что экстракт листьев артишока повышает содержание супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона в печени, а также снижает концентрацию малонового диальдегида в печени и плазме

крови лабораторных животных по сравнению с плацебо [73].

Эффективность артишока в лечении различных заболеваний печени доказана не только в экспериментальных, но и в клинических исследованиях. Y. Panahi и коллеги (2018), авторы рандомизированного двойного слепого исследования, рекомендовали больным неалкогольной жировой болезнью печени принимать экстракт листьев артишока в дозе 600 мг/сут (n=49) или плацебо (n=41) на протяжении двух месяцев [69]. Исследователи установили, что прием артишока сопровождался улучшением кровотока по печеночной вене ($p < 0,001$), уменьшением диаметра портальной вены и размеров печени (во всех случаях $p < 0,001$), снижением уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ), нормализацией соотношения АсАТ/АлАТ (во всех случаях $p < 0,001$), а также уменьшением уровня общего билирубина по сравнению с плацебо. Кроме того, прием экстракта листьев артишока благотворно влиял на уровень общего ХС, ХС липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов ($p = 0,01$) по сравнению с плацебо.

Выраженные противовоспалительные, антиоксидантные свойства экстракта артишока позволяют широко использовать его в лечении различных заболеваний, сопровождающихся активацией воспаления, перекисного окисления липидов.

Куркума длинная

Третий компонент Энгилена — экстракт корневища куркумы длинной (*Curcuma longa L.*). В течение сотен лет куркумин — один из компонентов этого корневи-

ща — был известен как восточная (индийская) пряность и применялся в кулинарии. Несколько позже стали использовать лечебные свойства куркумы: желчегонные, противовоспалительные, антиоксидантные.

Куркумин (диферулоилметан) — вещество, окрашенное в желтый цвет. Высокая липофильность куркумина позволяет ему быстро всасываться в пищеварительном тракте посредством пассивной диффузии. В настоящее время открыты и изучены «новые» свойства куркумина: его способность регулировать активность различных факторов транскрипции, цитокинов, протеинкиназ, молекул адгезии, редокс-состояния и ферментов, ассоциированных с иммунновоспалительным ответом.

Куркумин — блокатор (супрессор) NF-κB-активации, индуцируемой многими провоспалительными агентами благодаря ингибции комплекса IκB-α-киназы и Akt [41, 55, 74], который обеспечивает супрессию NF-κB-регулируемых генных продуктов, апоптоза; он участвует в процессах пролиферации и ангиогенеза. Отмечено торможение активации куркумином NF-κB в опухолевых клетках, которое сопровождалось супрессией антиапоптотических белков [15, 56].

Куркумин применяют в лечении широкого спектра заболеваний, в патогенезе которых участвует иммунновоспалительный ответ, а также при болезнях Альцгеймера и Паркинсона, рассеянном склерозе, эпилепсии, церебральном параличе, сердечно-сосудистых заболеваниях, ревматоидном артрите, СД, депрессии и других заболеваниях (рис. 4) [1, 39, 77].

Доказана антимикробная активность *in vitro* спиртового экс-

тракта куркумы, куркумина и его эфирных масел относительно грамположительных бактерий [60]. Показано, что куркумин проявляет бактерицидные и бактериостатические свойства в отношении *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi*, *Mycobacterium tuberculosis*. В эксперименте зафиксированы противогрибковый и антипаразитарный эффекты куркумина. Важное свойство куркумина — ингибирование конца репликации генома вируса HIV-1, без причинения значительного ущерба клеткам [58].

Через 3 часа после назначения водного и метанольного экстрактов куркумы подавляется желудочная секреция; водный экстракт снижает секрецию кислоты, тогда как метанольный экстракт главным образом снижает выделение пепсина [72]. A. Munzenmaier et al. (1997) установили, что куркумин ингибирует синтез ИЛ-8, индуцируемого *Helicobacter pylori* [64]. Куркумин также ингибирует пролиферацию опухолевых клеток желудка и прямой кишки [61].

Действующие вещества куркумы имеют антиоксидантные свойства, улучшают полостное пищеварение, т.к. стимулируют желудочную и панкреатическую секрецию [12]. Кроме того, фенипентол участвует в активации панкреатической липазы, улучшает эмульгирование жиров и их гидролиз в тонкой кишке, повышает уровень секретина в крови, увеличивая объем сока поджелудочной железы и содержание в нем бикарбонатов [35].

Продемонстрирована гипохолестеринемическая и гиполипидемическая активность куркумина [52]. U.R. Deshpande et al. (1997) наблюдали значительное уменьше-



Рис. 4. Терапевтический потенциал куркумина при различных заболеваниях (по В. В. Aggarwal et al., 2009 [40]).

ние уровня триглицеридов и несколько менее выраженное снижение общего ХС крови при назначении куркумина. Гиполипидемический эффект сопровождался уменьшением плазматической липидной пероксидации [46]. Эти эффекты особенно полезны при лечении неалкогольной жировой болезни печени, липидного дистресс-синдрома (см. ниже).

Одно из основных свойств экстрактов куркумы и куркумина — гепатопротекторное действие, защита печени от токсического влияния различных веществ. Позитивные эффекты куркумина найдены в экспериментальных и клинических исследованиях при вирусных гепатитах В и С, алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, первичном билиарном ЦП и первичном склерозирующем холангите, лекарственных поражениях

печени [65, 70]. Во многих исследованиях подтверждены холеретические и холекинетические свойства куркумина, его способность снижать литогенность желчи. Это обосновано свойством фенипентола увеличивать содержание желчных кислот в желчи, при этом существенно не влияя на уровень ХС в ней, что способствует уменьшению литогенности желчи [12, 13]. Холеретический эффект куркумы дозозависимый: малые дозы увеличивают объем жидкой части желчи, при повышении дозы увеличивается экскреция билирубина [57, 61, 65].

Недавно завершившееся рандомизированное контролируемое исследование, проведенное с участием больных неалкогольной жировой болезнью печени (n=102), подтвердило эффективность куркумина в лечении этой патологии [68]. Y. Panahi и коллеги

(2017) распределили больных неалкогольной жировой болезнью печени на две группы, рекомендовав пациентам основной группы принимать 1000 мг куркумина в сутки, тогда как лица, вошедшие в состав группы сравнения, получали плацебо. Спустя 8 недель лечения исследователи проанализировали антропометрические, биохимические и ультрасонографические характеристики. Оказалось, что прием куркумина ассоциировался со снижением индекса массы тела ($p=0,003$), уменьшением объема талии ($p=0,024$) по сравнению с плацебо. Куркумин оказал благотворное влияние на активность печеночных ферментов: в основной группе уровень АЛАТ и АсАТ снизился ($p<0,001$), тогда как в контрольной группе эти показатели повысились. У 70% участников основной группы исследователи констатировали улучшение ультрасонографического состояния печени ($p<0,001$), подобная положительная динамика в группе плацебо имела место всего у 4,7% пациентов. В заключение авторы исследования подчеркнули высокий профиль безопасности и хорошую переносимость куркумина.

ЭНГИЛЕН: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Разобрав фармакологические свойства компонентов Энгилена, обратимся к официальным показаниям для назначения препарата. Энгилен рекомендуется использовать в качестве диетической добавки к рациону питания как дополнительный источник силимарина, куркумина, цинарина, флавоноидов, хлорогеновой и кофеилхинных кислот с целью нормализации функционального состояния пищеварительной

системы при диспепсии, хроническом гепатите различной этиологии, токсических поражениях печени (в том числе алкогольных и лекарственных), постхолецистэктомическом синдроме.

Побочные реакции при лечении Энгиленом развиваются редко, в частности при индивидуальной гиперчувствительности к составляющим препарата. Энгилен противопоказан при механической желтухе, острых заболеваниях печени, почек, желче- и мочевыводящих путей, в период беременности и кормления грудью [29].

Несмотря на широкий выбор ФитоГП на фармацевтическом рынке Украины, Энгилен имеет определенные преимущества.

Важнейшим преимуществом Энгилена является логичная и целесообразная комбинация компонентов, потенцирующих и дополняющих действие друг друга (табл. 1).

Так, сочетание основных эффектов силимарина (гепатопротекторного, метаболического, антиоксидантного, дезинтоксикационного), цинарина (гиполипидемического) и фенипентола (желчегонного) обосновывает целесообразность назначения Энгилена при хронических гепатитах, ЦП (как алкогольной, лекарственной, так и (в качестве вспомогательного средства) вирусной этиологии), при холециститах, холангитах, различных функциональных нарушениях моторики желчных путей (дисфункция ЖП и сфинктера Одди), гастродуоденальной зоны (функциональная диспепсия). Кроме того, Энгилен может быть назначен в качестве симптоматического средства для уменьшения диспептических явлений, связанных с другими заболеваниями органов пищеварения.

Следующим преимуществом Энгилена является его патогенетическое и симптоматическое действие не только на основное заболевание органов пищеварения, которым страдает больной, но и на сопутствующую патологию, как гастроэнтерологическую, так и других органов и систем. Это важно, т.к. у подавляющего количества пациентов гастроэнтерологических клиник диагностируется не одно, а несколько заболеваний, особенно в старших возрастных группах. Так, у 70–90% больных в возрасте 40–60 лет имеют место в среднем 4,8 одновременно протекающих заболеваний [32, 35].

В этом отношении можно привести несколько примеров. Так, сочетание свойств куркумы увеличивать холерез, содержание желчных кислот в желчи, ее бактерицидные свойства и ее способность стимули-

ровать панкреатическую секрецию с антиоксидантными качествами силибинина делает Энгилен целесообразным при билиарном панкреатите, развившимся вследствие холецистита, билиарного сладжа и протекающим с легкой внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы.

Эффективность силибинина при жировой дистрофии печени, его способность подвергать дезинтоксикации ацетальдегид в сочетании со свойством куркумина активировать липазу, улучшают эмульгирование жиров обосновывают назначение Энгилена при сочетаниях алкогольных поражений печени и поджелудочной железы.

При хронических диффузных заболеваниях печени вторично нарушается кишечная микрофлора, развивается синдром избыточного

Таблица 1
Свойства действующих компонентов препарата Энгилен

Свойства	Расторопша	Артишок	Куркума
Уменьшение содержания ХС и увеличение уровня желчных кислот в желчи	+	+	+
Желчегонный эффект		+	+
Спазмолитическое действие			+
Антимикробный эффект			+
Противовоспалительное действие	+		+
Уменьшение диспептических явлений		+	+
Анальгетический эффект			+
Стимуляция желудочной и панкреатической секреции		+	+
Уменьшение жировой дистрофии печени и поджелудочной железы	+	+	
Снижение содержания ХС в крови	+	+	+
Антиоксидантные свойства	+	+	+
Антиатерогенный эффект	+	+	+
Противовоспалительный эффект	+		+
Гепатопротектор	+	+	
Иммуномодулирующие свойства		+	+
Эффективность при сопутствующих заболеваниях (мочегонный и др. эффекты)		+	+

бактериального роста, который может служить разрешающим фактором в отношении развития или усугубления печеночной энцефалопатии. Антимикробные способности куркумы важны для лечения таких больных.

Учитывая данные литературы об антифибротическом действии силибинина и об увеличении продолжительности жизни больных ЦП при его длительном приеме (см. выше), представляется удачной комбинация силибинина с куркумой. В этом отношении важными являются противоопухолевые свойства куркумы, которые гипотетически могут иметь значение в снижении вероятности развития ГЦК у больных ЦП (особенно при вирусной этиологии заболевания в условиях отсутствия противовирусной терапии) [33]. Кроме того, исходя из гипополидемических свойств, артишок в составе Энгилена полезен при лечении больных не только хроническим холециститом — перспективным нам представляется изучение эффективности Энгилена и при холестерозе ЖП.

Если у пациента имеет место недостаточность кровообращения, пиелонефрит, цистит, то уместным становится и мочегонный эффект артишока (конечно, Энгилен имеет лишь вспомогательное значение при сердечно-сосудистых заболеваниях, патологии почек).

Тот же мочегонный эффект артишока обосновывает назначение Энгилена при ЦП с портальной гипертензией при наличии у больного с заболеванием печени, желчных путей сопутствующей патологии почек.

Витамины А, С, являющиеся компонентами растений, входящих в Энгилен, придают препарату также адаптогенные, неспеци-

фические иммуностимулирующие свойства. В то же время у большинства больных с заболеваниями органов пищеварения имеют место гиповитаминозы и вторичный иммунодефицит [32, 34–36].

Таким образом, применение комбинированного ФитоГП Энгилена патогенетически обосновано и показано при хронических гепатитах, жировой дистрофии печени, ЦП преимущественно токсической этиологии, при хронических холециститах, дисфункции ЖП и сфинктера Одди, в т. ч. после холецистэктомии, при сочетанных заболеваниях органов пищеварения, а также при наличии у больных гастроэнтерологического профиля сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНГИЛЕНА

Цель исследования: оценить эффективность Энгилена в лечении хронического панкреатита и неалкогольного стеатогепатита у больных с избыточной массой тела и ожирением.

Материалы и методы. Обследованы 32 пациента с хроническим бескаменным холециститом в стадии обострения на фоне неалко-

гольного стеатогепатита с минимальной биохимической активностью и избыточной массой тела или ожирением I степени. Диагноз устанавливали на основании клиники, результатов биохимического, ультразвукового и антропометрического исследований. Оценивали динамику активности АлАТ, АсАТ, уровня общего ХС крови. Выполняли ультразвуковое исследование печени и ЖП в динамике лечения.

Кроме того, проводили динамическую сонографию ЖП перед началом и после проведенной терапии. Вариант дисфункции ЖП оценивали по его объему через 15 и 60 минут после пищевой нагрузки (2 желтка) относительно объема натощак. Выделяли нормальную сократительную функцию ЖП и 4 варианта его дисфункции: гиперкинетически-гипотоническую, гиперкинетически-гипертоническую, гипокинетически-гипотоническую и гипокинетически-гипертоническую. Резервуарную функцию ЖП оценивали по его объему натощак [2]. Результаты динамической сонографии ЖП представлены в табл. 2.

Пациенты получали рекомендации по оптимизации двигательной активности и питания, при необходимости — спазмолитики.

Таблица 2

Объем ЖП и индекс сократимости у обследованных больных и здоровых

Время исследования	Больные n = 32	Здоровые n = 30
Объем ЖП натощак, мл	108,7±3,8*	85,3±2,2
Объем ЖП через 15 мин после нагрузки, мл	36,3±2,8*	60,4±2,4
Объем ЖП через 60 мин после нагрузки, мл	63,4±2,2*	48,4±3,2
Индекс сократимости	2,99±0,08*	1,82±0,04

Примечание: * — разница между показателями больных и здоровых достоверна ($p < 0,05$).

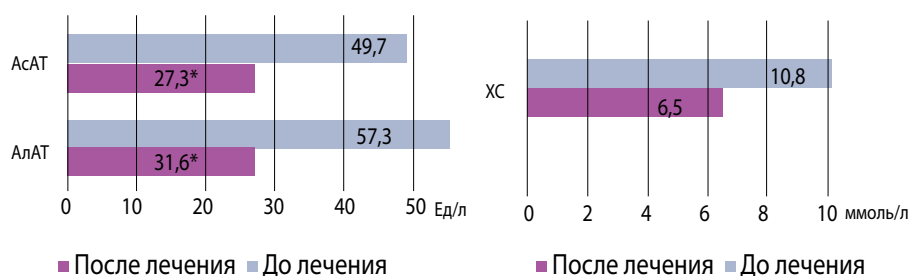


Рис. 5. Уровни АлАТ, АсАТ, общего ХС в динамике лечения Энгиленом.

Примечание: * — достоверные различия в динамике лечения ($p < 0,05$).

Всем больным был назначен Энгилен по 1 капсуле утром и вечером до еды, запивая водой, в течение 18–20 дней.

Результаты. У всех пациентов отмечалась позитивная динамика клинических проявлений: болевой и диспептический синдромы полностью исчезли у 24 (75,0%) больных и значительно уменьшились у 8 (25,0%) больных. На фоне лечения достоверно снизилась активность печеночных ферментов (АлАТ с $57,3 \pm 2,0$ Ед/л до $31,6 \pm 1,8$ Ед/л при норме до $26,5 \pm 2,1$ Ед/л; АсАТ с $49,7 \pm 2,1$ Ед/л до $27,3 \pm 1,8$ Ед/л при норме $24,4 \pm 1,9$ Ед/л), а также общего ХС (с $10,8 \pm 0,6$ ммоль/л до $6,5 \pm 0,7$ ммоль/л при норме $5,4 \pm 1,6$ ммоль/л; во всех случаях $p < 0,05$) (рис. 5).

До лечения объем ЖП натощак по данным динамической сонографии у наших больных был существенно увеличен, что отражает наличие у них гипотонической дисфункции ЖП (табл. 2). После лечения объем ЖП натощак у больных уменьшался до $94,9 \pm 3,9$ мл, однако это была лишь недостоверная направленность к измене-

нию показателя ($p > 0,05$). Индекс сократимости ЖП после лечения достоверно снизился до $2,43 \pm 0,09$ ($p < 0,05$). Таким образом, включение Энгилена в комплексную терапию хронического бескаменного холецистита в сочетании с избыточной массой тела и ожирением эффективно устраняет гиперкинетическую составляющую дисфункции ЖП (рис. 6).

После лечения частота гиперкинетически-гипотонического и гиперкинетически-гипертонического вариантов дисфункции ЖП была значительно меньшей, чем до лечения. Например, частота гиперкинетически-гипотони-

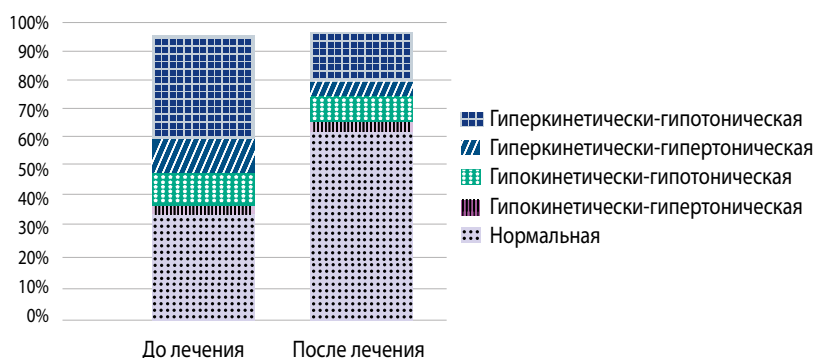


Рис. 6. Частота обнаружения разнообразной дисфункции ЖП у обследованных больных

ческой дисфункции у больных после лечения была в 1,99 раза меньшей, чем до лечения, а частота гиперкинетически-гипертонической дисфункции ЖП — в 2,42 раза меньшей, чем при первом исследовании. Несколько реже после лечения, чем до лечения была и гипокинетически-гипотоническая дисфункция ЖП — в 1,46 раза. В результате более эффективного устранения воспаления слизистой оболочки ЖП и коррекции его резервуарной и сократительной функций нормализация функционального состояния органа к моменту окончания терапии имела место в 62,5% случаев (у 20 больных).

Побочных реакций у обследованных больных мы не наблюдали.

В заключение приводим высказывание выдающегося врача Г. А. Илизарова: «Мы должны быть подмастерьями природы» [22]. Именно такие препараты, как Энгилен, позволяют нам в полной мере следовать этому совету.

Резюмируя все вышесказанное, можно сделать следующие выводы:

1. Энгилен — комбинированный ФитоГП с рациональным и сбалансированным составом и желчегонным действием.
2. Энгилен эффективен в лечении хронического бескаменного холецистита и неалкогольного стеатогепатита у больных с избыточной массой тела и ожирением.
3. Энгилен способствует коррекции дисфункции ЖП у пациентов с сочетанной патологией. Перспективы дальнейших исследований состоят, на наш взгляд, в изучении терапевтических возможностей Энгилена при других хронических диффузных заболеваниях печени (алкогольных, лекарственных и др.), при холестерозе ЖП, билиарном сладже.

Список литературы находится в редакции.