

# СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФИТОПРЕПАРАТОВ ГЕПАКЛИН И СИЛИМАРИН у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени

ДОРОФЕЕВ А.Э.<sup>1</sup>, РУДЕНКО Н.Н.<sup>2</sup>, НАВКА О.Е.<sup>3</sup>, СИЛАКОВ А.И.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>3</sup> Авиационный медицинский центр Национального авиационного университета, г. Киев, Украина.

<sup>4</sup> КНП «Консультативно-диагностический центр» Святошинского района г. Киева, г. Киев, Украина

Конец прошлого и начало нынешнего века характеризуются ла-винообразным нарастанием количества людей с избыточной мас-сой тела и ожирением. Так, за последние 35 лет в мире количество больных с ожирением удвоилось и достигло 11 % среди мужчин и 15 % среди женщин. Причем ожирение стало проблемой не только в развитых, но и в развивающихся странах (Argojo-Johnson C., Minsey K.D., 2016). В 2014 году в мире насчитывалось около 1,9 миллиарда людей с избыточной массой тела, а у 650 миллионов находили ожи-рение. Наша страна не является исключением. Так, по данным ВОЗ, в 2016 году у 61,5 % взрослых жителей Украины индекс массы тела (ИМТ) превышал 25. В настоящее время ВОЗ характеризует ожире-ние как наиболее важную причину развития хронических заболева-ний, опередившую проблему недоедания (WHO, 2016). Это объясня-ется тем, что избыточная масса тела и ожирение приводят к росту сердечно-сосудистой, эндокринной и онкологической патологии (Yumuk V. et al., 2015).

Известно, что наиболее метаболически активным является вис-церальный жир. Поэтому абдоминальное ожирение закономерно сопровождается целым рядом изменений липидного, углеводного и других видов обмена веществ, повышая риск развития многих за-болеваний. Хорошо известны диагностические критерии метаболи-ческого синдрома (МС), включающие увеличение окружности талии (> 80 см у женщин и > 84 см у мужчин европеоидной расы), а также не менее 2 дополнительных критериев: повышение АД > 130/85 мм рт.ст.; повышение уровня триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л; повы-шение глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л; и снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 1 ммоль/л у мужчин и < 1,3 ммоль/л у женщин или прием гипотензивных, сахаросни-жающих, гиполипидемических препаратов (Alberti K.G. et al., 2009; Goldenberg R. et al., 2013). Помимо уже перечисленных заболеваний, МС часто сопровождается развитием остеоартроза, псориаза, моче-каменной болезни и такой гастроэнтерологической патологии, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и дискинезия желчевыводящих путей (Halmos T., Suba I., 2017).

В настоящее время НАЖБП вышла на первое место среди при-чин поражения печени в развитых странах и, по прогнозам, в бли-жайшее десятилетие станет самой частой причиной смерти от забо-леваний печени (Younossi Z. et al., 2018). Известно, что у большинства пациентов с НАЖБП выявляется стеатоз печени – накопление жира более чем в 5 % гепатоцитов без признаков воспаления, однако у части больных присоединяется воспаление – развивается стеато-гепатит. Исходом такого процесса будет фиброз, цирроз печени, а у некоторых больных – развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Золотым стандартом диагностики НАЖБП является биопсия печени с морфологическим исследованием. Однако усовершенствование ультразвуковой диагностики позволяет достаточно информатив-

но и, главное, неинвазивно подтвердить наличие стеатоза печени (Pappachan J.M. et al., 2017).

Среди функциональных заболеваний желудочнокишечного тракта, пожалуй, самой малоизвестной для практических врачей является функциональная патология желчного пузыря (ФПЖП). В нашей стране это заболевание лучше известно под названием «дискинезия желчевыводящих путей» (ДЖВП). В настоящее время ФПЖП имеет четкие диагностические критерии, подтвержденные в очередном IV Римском консенсусе по функциональной патоло-гии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако там же указывается достаточно слабая доказательная база методов диагностики и лечения этой патологии (Cotton P.B. et al., 2016). К диагностическим критериям ФПЖП относится наличие билиарных болей у пациентов с сохраненным желчным пузырем (ЖП) при исключении желчнока-менной болезни. У большинства этих пациентов обнаруживается снижение сократимости ЖП. В то же время у части больных с ФПЖП сократительная функция желчного пузыря оказалась повышенной или нормальной (Pihl K.D. et al., 2018). Истинная распространенность ДЖВП неизвестна, хотя предполагается, что у взрослых около 20 % всех холецистэктомий проводится в связи именно с этой патологией (Bielefeldt K. et al., 2014). Следует отметить, что вопросы лечения НАЖБП и ФПЖП в настоящее время недостаточно разработаны (Cotton P.B. et al., 2016; Pappachan J.M. et al., 2017). В Северной Америке больным с ФПЖП принято проводить холецистэктомию, хотя ее эффективность оказалась намного ниже, чем при желчнокаменной болезни (Goussous N. et al., 2014).

При НАЖБП в первую очередь лечится основная патология (ди-абет, ожирение). В то же время только модификация образа жизни (диета и физнагрузки), а также токоферол и пиоглитазон доказали эффективность и включены в рекомендации по лечению этой па-тологии. Во всем мире идет активный поиск новых препаратов для терапии НАЖБП (Younossi Z.M. et al., 2017).

В настоящее время пристальное внимание уделяется изуче-нию как отдельных фитопрепаратов, так и их комплексов в лечении больных с метаболическим синдромом и НАЖБП. При этом отмеча-ется воздействие отдельных растительных компонентов на аппетит, толерантность к глюкозе, уровень липопротеидов и сократимость ЖП (Yao H. et al., 2016; Valvi A.R. et al., 2016).

Одним из таких препаратов является Гепаclin (Ananta Medicare Ltd.) – аюрведический препарат, состоящий из 7 растительных ком-понентов. Каждый из компонентов этого препарата имеет не толь-ко тысячелетний опыт применения в традиционной индийской медицине, но и подтверждение эффективности современными методами исследования. Первый компонент – экстракт корневищ пикрорхизы курроа (Picrorhiza kurroa) – обладает противовоспалительным (ингибирует синтез IL-1β, IL-6, TNF-R1, VEGF, MMP-3 и MMP-

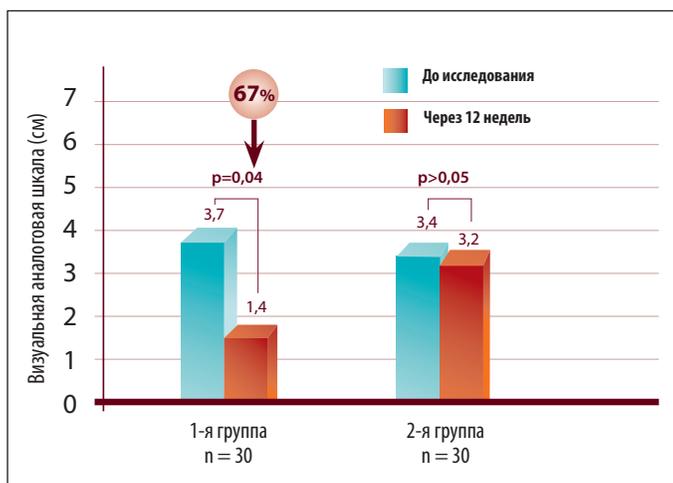
9) и антиоксидантным эффектами, а также уменьшает содержание липидов в печени при НАЖБП (Kumar R. et al., 2016; Shetty S.N. et al., 2010). Второй компонент – андрографис метельчатый (*Andrographis paniculata*) – оказывает противовоспалительное действие (подавление COX-2, LPS, снижение синтеза IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-17A и IL-6), гипогликемический, гиполипидемический, иммуномодулирующий, желчегонный и гепатопротективный эффекты (Hossain M.S. et al., 2014; Chua L.S., 2014). Следующий компонент – филантус (*Phyllanthus niruri*) – имеет доказанный противовоспалительный, антибактериальный и гепатопротективный эффект, также обсуждается его эффективность в лечении вирусного гепатита (Sarin B. et al., 2014; Xia Y. et al., 2013). Еще одним компонентом является тэфрозия пурпурная (*Tephrosia purpurea*), которая обладает противовоспалительным, антиоксидантным, гипогликемическим и гепатопротективным эффектами (Palbag S. et al., 2014). Стебли тиноспоры сердцелистной (*Tinospora cordifolia*) обладают противовоспалительным, гипогликемическим, спазмолитическим и желчегонным действием (Hussain L. et al., 2015). Бурхавия диффузная (*Boerhaavia diffusa*) оказывает гипогликемическое, противовоспалительное, желчегонное и гепатопротективное действие (Taccchini M. et al., 2015). Наиболее изученным компонентом препарата Гепаклин является хорошо нам известный в качестве специи перец длинный (*Piper longum*). Множество исследований показало антибактериальный, противовоспалительный, антиоксидантный, иммуномодулирующий, гиполипидемический и гепатопротективный эффекты длинного перца (Kumar S. et al., 2011; Gutierrez R.M. et al., 2013).

### Цель исследования

Учитывая вышеизложенное, мы поставили перед собой задачу изучить влияние комплексного фитопрепарата Гепаклин на состояние липидного, углеводного обмена, функцию печени и сократимость желчного пузыря у больных с метаболическим синдромом и НАЖБП и сравнить с хорошо изученным растительным гепатопротектором силимарином.

### Материалы и методы

Исследование носило характер открытого, многоцентрового, сравнительного. Под нашим наблюдением находилось 60 амбулаторных больных с МС. Мужчин было 33 (55 %), женщин 27, средний возраст составлял  $43,2 \pm 1,5$  года. Диагноз МС выставлялся на основании общепринятых диагностических критериев (Alberti K.G. et al., 2009). Кроме антропометрических показателей (рост, окружность талии — ОТ, масса тела и индекс массы тела – ИМТ), у всех больных определяли АД, гликозилированный гемоглобин (HbA1c), общий



**Рисунок 1.** Изменение выраженности биллиарной боли в основной и контрольной группах

холестерин, фракции липопротеидов, аминотрансферазы (АсАт и АлАт), билирубин и его фракции. При проведении сонографии органов брюшной полости определяли размеры долей печени, коэффициент ослабления ультразвуковой волны (Controlled Attenuation Parameter — CAP). Также оценивали фракцию сокращения желчного пузыря (ФСЖП) при помощи динамической холецистографии на фоне стандартного желчегонного завтрака (норма от 35 до 75 %). Выраженность биллиарной боли оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Критериями не включения были иные причины поражения печени – вирусные гепатиты, употребление алкоголя > 2 алкогольных единиц в сутки, употребление гепатотоксичных медикаментов, а также желчнокаменная болезнь, сахарный диабет, требующий медикаментозного лечения, клинически значимая печеночная, почечная или сердечная недостаточность, прием гиполипидемических препаратов.

Выбор CAP для оценки выраженности степени стеатоза печени у больных НАЖБП основывался на его высокой информативности. Показано, что при значении CAP от 206,5 до 232,5 dB/m у 83 % пациентов диагностируется стеатоз  $\geq S1$ ; при 232,5–282,5 dB/m у 96 %  $\geq S2$ , при показателе более 282,5 dB/m у 98 %  $\geq S3$  (Andrade P. et al., 2017).

У всех включенных в исследование больных сонографически выявлялся стеатоз печени. У 22 на основании повышения уровня

**Таблица 1.** Характеристика групп больных.

Показатели	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 30)
Возраст, (лет)	45,8 $\pm$ 3,2	41,1 $\pm$ 3,4
Пол, м/ж	17/13	16/14
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,1 $\pm$ 2,4	28,7 $\pm$ 2,7
ОТ М/Ж (см)	88,3 $\pm$ 3,6 /85,8 $\pm$ 4,1	89,1 $\pm$ 4,0 /84,5 $\pm$ 3,3
АД (мм.рт.ст.)	152,3/91,4 $\pm$ 7,9/4,2	157,5/93,2 $\pm$ 8,6/5,7
ДЖВП (%)	50	47
Билиарная боль (см)	3,7 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 0,3
CAP, (dB/m)	264,7 $\pm$ 21,7	257,5 $\pm$ 23,9
ФСЖП (%)	32,5 $\pm$ 9,2	37,1 $\pm$ 10,4
HbA1c (%)	6,7 $\pm$ 1,4	6,5 $\pm$ 1,3
АлАт, (Ед/л)	47,2 $\pm$ 2,6	49,1 $\pm$ 2,8
АсАт, (Ед/л)	41,3 $\pm$ 2,1	40,8 $\pm$ 2,3
Билирубин общ. (ммоль/л)	14,54 $\pm$ 0,91	17,02 $\pm$ 0,87
Билирубин прямой (ммоль/л)	2,48 $\pm$ 0,34	2,53 $\pm$ 0,42
Холестерин (ммоль/л)	6,77 $\pm$ 0,64	6,59 $\pm$ 0,61
ТГ (ммоль/л)	2,29 $\pm$ 0,36	2,16 $\pm$ 0,34
ЛПВП М/Ж (ммоль/л)	0,71/0,94 $\pm$ 0,05/0,06	0,69/0,93 $\pm$ 0,04/0,05

Таблица 2. Динамика некоторых показателей в группах пролеченных больных, М±m

Показатели	Группы обследованных			
	1 группа (Гепаклин)		2 группа (Силимарин)	
	n = 30		n = 30	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,1±2,4	27,9±2,6	28,7±2,7	27,8±2,3
Билиарная боль (см)	3,7±0,8	1,4±0,7	3,4±0,7	3,2±0,6
ФСЖП (%)	32,5±9,2	47,2±9,8	37,1±10,4	29,5±9,5
САР, (дВ/м)	264,7±21,7	243,5±26,1	257,5±23,9	255±24,4
НбА1с (%)	6,7±1,4	6,3±1,5	6,5±1,3	6,4±1,4
АлАт, Ед/л	47,2±2,6	40,1±2,2	49,1±2,8	42,3±2,5
Холестерин (ммоль/л)	6,77±0,64	6,26±0,59	6,59±0,61	6,73±0,62
ТГ (ммоль/л)	2,29±0,36	2,01±0,31	2,16±0,34	2,27±0,35

аминотрансфераз выставлялся диагноз стеатогепатита. При проведении динамической холецистографии у 29 человек найдена ДЖВП, причем у 26 – со сниженной ФСЖП, а еще у 3 – с повышенной.

Больные были рандомизированы на две группы по 30 человек. В обеих группах было по 11 больных со стеатогепатитом. Среди пациентов с ДЖВП в первой группе было 14 со сниженной и 1 с повышенной функцией ЖП, а во второй, соответственно, 12 и 2. Характеристика больных в обеих группах представлена в табл. 1. Как видно из приведенных данных, исходно отсутствовали достоверные различия изучаемых показателей между пациентами двух групп ( $p > 0,05$ ). Пациенты первой группы получали Гепаклин по 1 табл. три раза в сутки за 30 мин до еды. Во второй группе сравнения — силимарин по 45 мг 3 раза в сутки. Продолжительность лечения в обеих группах составляла 12 недель.

### Результаты

После 12 недель применения Гепаклина в первой группе больных нами найдено достоверное уменьшение выраженности билиарной боли на 67 % от исходного уровня ( $p = 0,04$ ) (рис. 1) и количества билиарного сладжа. Также отмечена тенденция к снижению массы тела (ИМТ снизился на 4 %), уменьшению окружности талии на 0,8 см, снижению НбА1с на 0,4 %, АлАт на 15 %, общего холестерина на 7,5 %, ТГ на 12 %, САР на 8 % и повышению ФСЖП на 45 % от исходного (рис. 2), однако все эти изменения не достигли достоверного значения ( $p > 0,05$ ). Нами не найдена динамика в показателях АД, АсАт, щелочной фосфатазы, билирубина и его фракций, липопротеидов низкой плотности, С-реактивного протеина, клинического анализа крови. Однако при анализе сократимости желчного пузыря у больных с его сниженной моторикой найдено достоверное улучшение ФСЖП на 85 % (с 21,3 ± 5,1 до 39,5 ± 5,7;  $p = 0,025$ ) (рис. 2).

Во второй группе отмечалось недостоверное снижение уровня АлАт на 16 % от исходного. Масса тела, окружность талии, уровень НбА1с, АсАт, щелочной фосфатазы, билирубина и его фракций, липопротеидов низкой плотности, С-реактивного протеина, клинического анализа крови остались практически на том же уровне, а содержание холестерина и ТГ даже незначительно повысились. В этой группе пациентов также не наблюдалось изменения АД, выраженности билиарной боли, сократимости ЖП и степени стеатоза.

В обеих группах отмечалась высокая безопасность препаратов и отсутствие клинически значимых побочных эффектов. В первой и второй группах у 3 и 4 больных отмечались головные боли, у 4 и 2 пациентов – боли в суставах нижних конечностей, у 3 и 1 больного – изжога, у 2 больных каждой группы – тошнота. Нами не найдено неблагоприятных изменений в общем анализе крови, маркерах холестаза и цитолиза.

### Обсуждение

У обследованных нами больных с метаболическим синдромом более чем в трети случаев найден неалкогольный стеатогепатит, а у остальных – стеатоз печени, что соответствует данным, полученным в западной и восточной популяциях (Gaharwar R. et al., 2015; Targher G.,

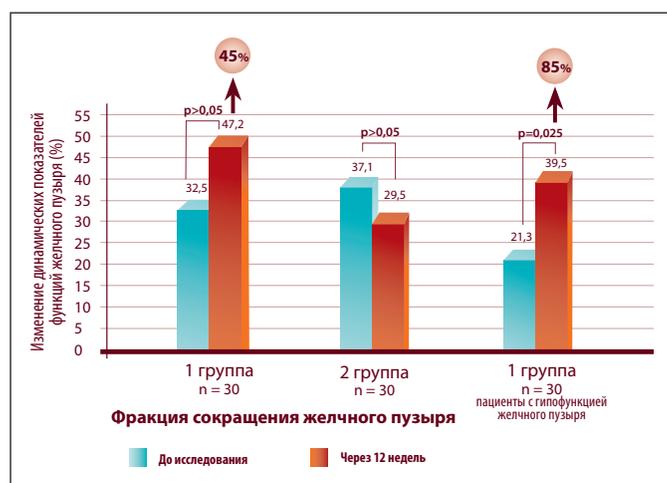


Рисунок 2. Изменение динамических показателей функций желчного пузыря

Вуппе С.Д., 2015). В то же время распространенность ДЖВП в группе больных с МС и НАЖБП недостаточно изучена, хотя известно, что эта патология чаще встречается у пациентов с ожирением и сахарным диабетом. По нашим данным, у 48 % таких больных встречалась ДЖВП, причем почти в 90 % случаев выявлялся ее гипомоторный вариант.

Как показало наше исследование, основное лечебное воздействие Гепаклин оказывает на желчный пузырь. В результате 12-недельного применения Гепаклина найдено достоверное уменьшение выраженности билиарной боли на 67 % по ВАШ, повышение фракции сокращения желчного пузыря, особенно у больных с гипомоторным вариантом ДЖВП, на 85 %. Также у больных, принимавших Гепаклин, отмечено уменьшение количества билиарного сладжа в желчном пузыре. Следует отметить, что у больных первой группы наблюдалось улучшение липидного (снижение общего холестерина и триглицеридов) и углеводного обменов (снижение НбА1с), а также выраженности стеатоза по данным сонографии, однако эти изменения не достигли достоверного уровня. Необходимо подчеркнуть высокую безопасность исследуемого фитопрепарата. За три месяца приема Гепаклина в единичных случаях отмечались незначительные побочные эффекты, не потребовавшие изменения лечения.

### Выводы

Таким образом, натуральный мультикомпонентный фитопрепарат Гепаклин оказывает нормализующее воздействие на сократимость желчного пузыря и уменьшает выраженность билиарной боли у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Гепаклин обладает хорошей переносимостью и высокой безопасностью.

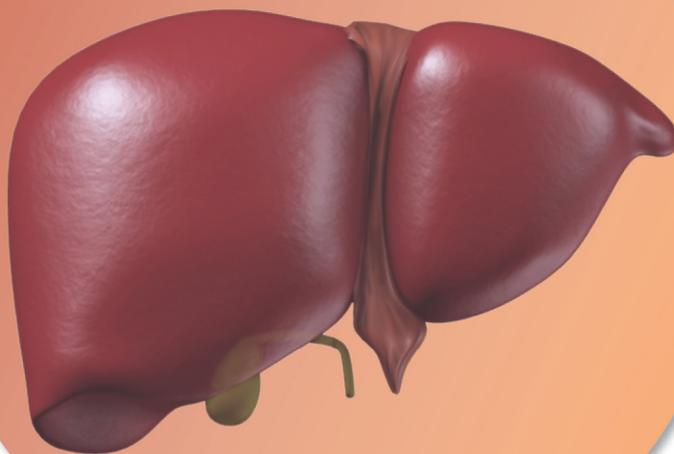
Список литературы находится в редакции.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

# ГЕПАКЛИН®

таблетки №60

## ПРИРОДНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПЕЧЕНИ



- 🌿 **Антиоксидантные и мембранопротекторные свойства<sup>1,2</sup>**
- 🌿 **Восстановление гепатоцитов<sup>2</sup>**
- 🌿 **Улучшение функции печени<sup>1</sup>**
- 🌿 **Спазмолитическое и противовоспалительное действие<sup>1,2</sup>**



1. Latha U, Rajesh MG. (1999): Hepatoprotective effect of an Ayurvedic medicine, Indian Drugs. 36 (7): 470-473; 2. Maleeka Begum, S.F., Santhana Kumar, J. and Swathi Balakrishnan, V. Antioxidant and hepatoprotective activity of andrographis paniculata against acetaminophen (paracetamol) induced hepatotoxicity in albino rats // International Journal of Current Research - № 3.064-068, December, 2011.