



Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Ключков, П. Г. Фоменко  
Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

## «Энгилен»: терапевтические возможности и клиническая эффективность

Врач, узнав, как природа излечивает болезни, только помогает ей.

*А. И. Полунин, выдающийся патолог*

Подробно проанализированы состав препарата «Энгилен», лечебные свойства лекарственных растений, входящих в состав препарата и показания к его назначению. Особое внимание уделено преимуществам препарата: оптимальные дозы и соотношение действующих веществ, широкий круг показаний, эффективность при сочетанных заболеваниях органов пищеварения и сопутствующей патологии других органов и систем. Приведены результаты собственного исследования, показавшего эффективность «Энгилена» при хроническом бескаменном холецистите и неалкогольном стеатогепатите у больных с избыточной массой тела или ожирением. Установлена эффективная коррекция разных вариантов дисфункции желчного пузыря.

**Ключевые слова:** фитогепатопротекторы, силимарин, инулин, куркумин, «Энгилен», хронический холецистит, неалкогольный стеатогепатит, дисфункции желчного пузыря.

Широкий спектр гепатопротекторов, представленных на фармакологическом рынке Украины, заставляет практического врача разбираться в их преимуществах и недостатках, особенностях клинического применения.

Из гепатопротекторов, которые применяют в клинической практике, 80 % имеют растительное происхождение, то есть являются фитогепатопротекторами [2, 4, 15]. Это не случайно, так как фитогепатопротекторы имеют ряд преимуществ перед синтетическими препаратами [2].

1. Фитогепатопротекторы позволяют соблюдать основной принцип лечения патологии печени — сведение к минимуму экзотоксических воздействий [6]. Метаболизм большинства синтетических препаратов происходит в печени, причем преимущественно с участием системы цитохрома P450. Это зачастую нарушает метаболизм не только самого синтетического гепатопротектора, но и параллельно назначаемых лекарственных средств. Попросту говоря, «заставляя» больную печень метаболизировать синтетическое средство, можно как усугубить состояние печени, так

и привести к нарушению метаболизма гепатопротектора и других лекарственных средств. Фитогепатопротекторы более родственны человеческому организму, поэтому обеспечивают максимальное щажение печени [2, 6].

2. Фитогепатопротекторы, как правило, обладают не одним, а несколькими фармакологическими свойствами (кроме собственно гепатопротекторного) — антимикробным, противовоспалительным, спазмолитическим, желчегонным, антиоксидантным, иммуномодулирующим и т. д. Таким образом, фитогепатопротекторы влияют сразу на несколько патогенетических звеньев заболевания печени, а в ряде случаев — и сопутствующей патологии [5].

3. Фитогепатопротекторы обладают большей биодоступностью, в связи с чем случаи передозировки, непереносимости, побочных эффектов относительно редки. В то же время максимальное накопление действующих веществ (например, силибинина) именно в гепатоцитах позволяет максимально реализовать терапевтические эффекты препаратов [2, 5].

4. «Мягкость» действия, безопасность, хорошая переносимость позволяют назначать фито-

гепатопротекторы в амбулаторных условиях, детям, пожилым.

5. Биологически активные вещества в растительных препаратах содержатся в оптимальных количествах и соотношениях, потенцируя друг друга, легко усваиваются организмом, являются средствами как патогенетической, так и симптоматической терапии [9].

6. Лечебный эффект при назначении фитогепатопротекторов 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 нед и более) [2].

7. Фитогепатопротекторы имеют выгодные фармакоэкономические характеристики [5].

Однако фитогепатопротекторы имеют и недостатки: сложность изучения фармакодинамики и фармакокинетики, возможность аллергических реакций, границы их применения четко не очерчены, отсутствие этиотропного действия, небольшое количество доказательных исследований, ни один из гепатопротекторов вообще (не только из фитогепатопротекторов) не отвечает требованиям к идеальному препарату [4].

Существуют как монокомпонентные («Карсил», «Легалон», «Силибор», «Хофитол» и др.), так и комбинированные («Энгилен», «Гепабене»), поликомпонентные (ЛИВ-52, «Галстена») фитогепатопротекторы [8, 11]. Комбинированные препараты, безусловно, являются патогенетически более обоснованными, т. к. 2 или 3 их компонента логично дополняют и потенцируют действие друг друга, обеспечивая оптимальный и разумный круг показаний. Многокомпонентные препараты с большим количеством компонентов (например, ЛИВ-52) и, следовательно, с большим количеством эффектов имеют, на наш взгляд, большие шансы вызвать нежелательное действие, непереносимость у конкретного больного. Монокомпонентные препараты хотя и эффективны, но имеют более узкий, чем комбинированные средства, спектр лечебного действия.

Один из наиболее эффективных комбинированных фитогепатопротекторов, имеющих также желчегонные свойства — «Энгилен» («Ротафарм Лимитед», Великобритания) [12]. В состав препарата входят три компонента: в одной капсуле содержится сухой экстракт плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum*) — 140 мг (силимарина > 80%), сухой экстракт листьев артишока посевного (*Cynara scolymus L.*) — 200 мг (цимарин > 5%) и сухой экстракт корневища куркумы длинной (*Curcuma longa L.*) — 25 мг (куркумин > 30%).

*Расторопша пятнистая* применяется в медицине более 2000 лет, в основном для лечения желтухи, заболеваний печени, желчного пузыря, селезенки, запоров, геморроя. Большая часть действующих веществ содержится в плодах («плоды святой Марии»). Эти действующие вещества на 1–3% состоят из производных флавонола. Смесь трех основных изомеров флавоноидов объединяют термином «силимарин». Наиболее действенным из этих флавоноидов является силибинин. Кроме флавоноидов, плоды расторопши содержат 0,08% эфирного масла, смолы, биогенные амины (тирамин, гистамин), слизи, 16–18% жирного масла [6].

Фармакокинетика силибинина имеет ряд особенностей. Он хорошо всасывается при приеме *per os*, максимальная концентрация в крови достигается в ближайшие 30–60 мин. В то же время силибинин имеет короткий период полувыведения — чуть более 6 ч, а полностью он выводится в течение 72 ч, что указывает на отсутствие кумулятивных свойств. Распределяется силибинин в организме человека неравномерно: накапливается в печени и почках, а в других органах его содержание после приема внутрь значительно меньше. Важно, что большая часть силибинина обнаруживается в цитоплазме гепатоцитов, а в ядрах его содержится в 200 раз меньше, т. к. он не связывается с нуклеиновыми кислотами [2].

Силибинин метаболизируется в печени путем конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами, причем в ограниченном количестве. Поскольку на микросомальную систему окисления он не влияет, его совместное использование с другими препаратами не отражается на их фармакокинетики и фармакодинамике. Установлено, что при флавоноидной недостаточности метаболизм лекарств в печени ослабляется [2].

Глюкурониды и сульфаты силибинина, выделяясь с желчью, в кишке расщепляются ферментами кишечной флоры. Освобождающийся силибинин вновь реабсорбируется. Создается энтерогепатическая циркуляция препарата, существующая короткое время после завершения лечения [2].

Токсичность силибинина крайне низкая (у собак токсическая доза — 142 мг/кг массы тела). Отрицательного влияния на внутриутробное развитие плода он не оказывает [2].

Силимарин имеет три основных терапевтических эффекта: мембраностабилизирующий, антиоксидантный и метаболический. Прямой мембраностабилизирующий эффект связан с биохимическими взаимодействиями силибинина с мембранами гепатоцитов и способностью ингибировать активность цАМФ [6].

Под влиянием силибинина изменяется качественный состав клеточных мембран: увеличивается содержание жирных кислот и фосфолипидов, снижается уровень триглицеридов и эфиров холестерина. Силимарин тормозит как синтез, так и расщепление лецитина и фосфатидил-этанолamina и основную обменную ферментативную реакцию между серином и эндогенными мембранными фосфолипидами в печени и в мозге [2].

Опыты с перфузией изолированной печени показали, что силибинин останавливает индуцированную фаллоидином (основное токсическое вещество бледной поганки) потерю калия. Возможно, это также играет роль в гепатопротекторном действии флавоноида [2].

Важнейшей особенностью фенольных соединений, в т. ч. биофлавоноидов, и в частности силимарина, с которой связаны их антиоксидантные свойства, является способность *in vivo* вступать в обратимые окислительно-восстановительные реакции «фенол — семихинон — хинон», в которых короткоживущий семихиноновый радикал выступает в качестве «ловушки свободных радикалов» [2]. Антиоксидантные свойства силимарина способствуют снижению уровня перекисного окисления липидов с уменьшением количества его токсического продукта — малонового диальдегида. Силимарин повышает активность антиоксидантной защиты, в частности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-редуктазы. Результатом этих эффектов является уменьшение повреждения структур гепатоцитов. Важно, что образование комплексов между силимарином и кислородом обратимо, это позволяет изменять локальную концентрацию кислорода в клетке, защищать ее легкоокисляемые участки и реакционные центры или поставлять кислород в случае его дефицита. Силимарин подавляет повышенное поглощение кислорода. Некоторые синтетические антиоксиданты снижают генерацию активных форм кислорода клетками крови, оказывая тем самым благоприятное действие на иммунный ответ [2]. Силимарин, напротив, при необходимости способен увеличивать генерацию активных форм кислорода клетками крови для обеспечения функциональной активности фагоцитов. Антиоксидантная активность силимарина проявляется в низких концентрациях, причем химические превращения высоко обратимы. Это еще одна из причин низкой токсичности и малой вероятности передозировки силимарина [2].

Силибинин способствует увеличению содержания восстановленного глутатиона в печени,

тем самым поддерживает ее дезинтоксикационную функцию [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. Участвуя в комплексообразовании белков и ферментов, силибинин играет роль в важных ферментативных реакциях, в т. ч. в дыхательном и окислительном фосфорилировании. Дезинтоксикационные свойства силибинина объясняют также тем, что он вступает в конкурентные отношения с гепатотропными ядами за связь с рецепторами гепатоцитов [2].

Силибинин уменьшает выраженность жировой дистрофии печени. При интоксикации ядом бледной поганки силибинин ограничивает нарушения липидного обмена, что проявляется снижением содержания эфиров холестерина в сыворотке крови и повышением уровня свободных жирных кислот в печени. Это увеличение происходит за счет жирных кислот с короткими цепями, тогда как количество ненасыщенных жирных кислот с длинными углеводными цепями в липидных фракциях печени, напротив, уменьшается. При гидразиновой интоксикации даже однократное введение силибинина крысам приводит к небольшому снижению содержания липидов в печени и крови [2].

Силибинин имеет свойство снижать синтез ацетальдегида — промежуточного токсического продукта, который образуется при метаболизме этилового спирта. В результате гепатотоксическое влияние алкоголя существенно уменьшается [6].

Кроме того, метаболический эффект силибинина обусловлен активацией им синтеза белка и регенерации гепатоцитов. Так, под влиянием силибинина увеличивается содержание ядерной и цитоплазматической РНК в гепатоцитах, причем стимулируется синтез преимущественно рибосомальной РНК. В результате увеличивается количество рибосом и синтез белка гепатоцитами. По мере увеличения количества РНК, индуцированного силибинином, содержание белка в гепатоцитах возрастает на 10% [6]. Усиление синтеза белка реализуется в ускорении регенерации гепатоцитов. Силибинин не влияет на репликацию и транскрипцию в измененных клетках, что объясняет невозможность стимуляции силибинином опухолевого роста [2].

Лечение силибинином приводит к уменьшению продукции воспалительных медиаторов (липоксигеназ, лейкотриенов), активности клеток Купфера и клеток Ито, под действием кото-

рых підвищується синтез колагена. Етим пояснюється гальмування фіброзування печини при прийомі силибініну [2].

Силибінін регулює функціональний стан стінок капілярів, зменшує їх ломкість, покращує мікроциркуляцію в внутрішніх органах [6].

Клінічна ефективність препаратів, що містять силибінін, доведена при гострих і хронічних гепатитах вірусної, токсичної етіології. Так, при гострому вірусному гепатиті лікування силибініном скорочує час, необхідний для зменшення на 50 % вмісту загального і прямого білірубину в крові, активності щелочної фосфатази та інших ферментів крові. Силибінін ефективний при токсичній пошкодженні печини в разі отруєння блідною поганкою, тетрацикліном і т. д. При хронічних гепатитах і циррозах печини силибінін сприяє зменшенню вираженості клінічних проявів (болі та важкості в правому подребер'ї, диспепсії) і активності процесу (зниженню рівня трансаміназ), покращенню білкового синтезу та дезінтоксикаційних функцій печини (виправленню диспротеїнемії, нормалізації показувачів бромсульфалеїнової проби), корекції рівня сировоточних імуноглобулінів [2]. У хворих циррозом печини тривалий прийом силімарину (в період 41 міс) по 0,14 г 3 рази в добу збільшував виживаність до  $(58 \pm 9) \%$  (в групі контролю —  $(39 \pm 9) \%$ ). Найкращий ефект отримано при алкогольному циррозі печини. Силибінін показаний також при алкогольній стеатозі та гепатиті. Кінець 3-місячного лікування хворих з алкогольним стеатозом печини, незважаючи на продовження прийому їми алкогольних напоїв, під впливом силибініну по 0,2 г тричі в добу знизилася активність амінотрансфераз та щелочної фосфатази в сировотці крові, зменшилось вміст холестерину та мочової кислоти в крові, покращились показувачі бромфенолової проби. При біопсії печини відзначено значуще зменшення вмісту жиру, іноді — на 50–75 % [2].

Силибінін високоєфективний при жировій дистрофії печини неалкогольної етіології, наприклад, виникаючій в зв'язі з впливом гепатотоксичних лікарських засобів. При цьому в період 7 днів нормалізується активність глутаматпіруваттрансамінази у хворих з жировою дистрофією печини або лікарським гепатитом, лікованим силибініном, тоді як у отримувачів плацебо такої результату не наступає на 23-й день. Активність глутаматоксала-

трансамінази нормалізується відповідно на 10-й та 14-й день [2].

Препарати силибініну дуже рідко викликають диспепсію, сухість у роті, шкірний свід. Нежелателен силибінін у хворих з поєднанням цукрового діабету та холестази [14].

Другим компонентом «Енгілена» — *екстракт листків артишоку посівного*. Доведено, що екстракти артишоку мають жовчегонні властивості, впливають на тонус та скоротильну функцію жовчного міхура, а також викликають гепатопротекторний ефект за рахунок вираженої антиоксидантної та гіпохолестеринемічної дії [29]. Артишок володіє антимікробними властивостями проти різних видів патогенних бактерій, дріжджових паличок та грибової флори [38, 39]. Позитивні ефекти артишоку, ймовірно, є результатом високого вмісту в ньому поліфенольних антиоксидантів [36]. Екстракт артишоку більш ефективно, ніж аскорбінова кислота, захищає ендотелій від оксидативного стресу та володіє здатністю підвищувати секрецію оксиду азоту [22, 25]. Антиоксидантна дія артишоку призводить до інгібування окислення ліпопротеїнів низької щільності за рахунок підвищення активності глутатіонпероксидази [3, 24].

Крім антиоксидантних, артишок володіє рядом інших лікувальних властивостей. Наприклад, екстракт артишоку інгібує желатиназну активність та секрецію матричної металопротеїнази-9, захищає з'єднательну тканину від дегенерації [3, 20].

Екстракти артишоку стимулюють апоптоз ракових клітин печини через мітохондріально-каспазний механізм [3, 29, 31].

Важливе терапевтичне дієння викликає ще один компонент артишоку — інулін — полісахарид, що міститься в клубнях та корнях георгінів, артишоків та одуванчиків. Він представляє собою фруктозан, т. к. при його гідролізі утворюється фруктоза. Показано, що інулін, крім стимуляції росту та активності біфідобактерій, підвищує всмоктування кальцію в товстій кишці, тобто знизює ризик остеопорозу, впливає на метаболізм ліпідів, зменшуючи ризик атеросклеротичних змін судин і, можливо, запобігаючи розвитку цукрового діабету 2 типу. Існують попередні дані про антиканцерогенний ефект інуліну [34]. Інулін легко засвоюється організмом людини, в зв'язі з чим його застосовують також як замінець крохмалю та глюкози при цукровому діабеті.

В складі артишоку входить ряд біофлавоноїдів, що володіють вираженими антиоксидантними властивостями (табл. 1).

Таблиця 1. Флавоноидные антиоксиданты экстрактов артишока (по О. А. Громовой и др., 2009 [3])

Флавоноиды	Физиологические эффекты
Лютеолин	Противовоспалительный, стимулирование метаболизма, вазодилатация
Апигенин	Препятствует продукции и секреции провоспалительных цитокинов, вазодилатация
Гесперидин	Снижает содержание общего холестерина и артериальное давление, оказывает противовоспалительный и антисептический эффекты
Кверцетин	Противовоспалительное действие, модулирование активности цитохрома СYP3A4
Рутин	Транспорт минералов, укрепляет капилляры, снижает цитотоксичность окисленных форм липопротеидов низкой плотности

Известно, что лютеолин и апигенин являются антиоксидантами, выделенными из артишоков (см. табл. 1). Апигенин обладает также противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Он способен блокировать образование мочевой кислоты. Лютеолин и апигенин тормозят продукцию и секрецию провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкинов 1 $\beta$ , 4, 6, 13 [23]. Апигенин снижает экспрессию генов фактора роста эпителия сосудов и фактора, индуцированного гипоксией [3, 21].

В экстрактах артишока обнаружены и другие биофлавоноиды — гесперидин, кверцетин и рутин. Гесперидин является антиоксидантом класса флаванонов, он снижает содержание общего холестерина, артериальное давление, а также оказывает антисептическое и противовоспалительное действия [32]. 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 СYP3A4, который участвует в метаболизме препаратов. Таким образом, кверцетин может потенцировать более высокий уровень этих средств в плазме крови [3].

Экстракты артишока богаты минералами и микроэлементами, прежде всего кальцием, калием, магнием и железом.

Применение артишока у больных с хроническими токсическими гепатитами способствует снижению концентрации малонового диальдегида, повышению активности супероксиддисмутазы, что отражает антиоксидантный эффект артишока. Кроме того, в результате лечения нормализуется детоксикационная функция печени, о чем свидетельствует повышение активности аргиназы в крови [6].

Очень важным для клинической практики является свойство артишока уменьшать жиро-

вую дистрофию печени вследствие снижения синтеза холестерина, увеличения образования желчных кислот. Полезным у пациентов с сочетанной патологией является диуретический эффект артишока.

Третий компонент «Энгилен» — экстракт корневища куркумы длинной. В последние годы возрос интерес к лечебным свойствам корневища куркумы. В течение сотен лет куркумин — один из компонентов куркумы был известен как восточная (индийская) пряность и применялся в кулинарии. Позже стали использовать лечебные свойства куркумы: желчегонные, противовоспалительные, антиоксидантные.

Родина куркумы — Восточная Индия и Вьетнам. Еще в древности арабы завезли эту пряность из Индии в Европу. В настоящее время куркума культивируется в Китае, Индии, на Яве, Гаити, Филиппинах и в Японии.

В состав куркумы входят углеводы (4,7–8,2%), эфирные масла (2,44%), жирные кислоты (1,7–3,3%), куркуминоиды (куркумин, деметоксикуркумин и бисдеметоксикуркумин), содержание которых составляет приблизительно 2%, хотя может достигать 2,5–5,0% от сухой массы, а также другие полипептиды, такие как турмерин (0,1% сухого экстракта) [17]. Действующими веществами куркумы являются куркумины 1, 2, 3, эссенциальные эфирные масла и пигменты. На основе куркуминов 1 и 2 получены активные субстанции фенипентол и мезитилкарбонат.

Куркумин (диферулоилметан) — вещество, окрашенное в желтый цвет. Его структура была установлена в 1910 г. Разработан синтез. Высокая липофильность куркумина позволяет быстро всасываться в пищеварительном тракте посредством пассивной диффузии.

В настоящее время открыты и изучены «новые» свойства куркумина: его способность регулировать активность факторов транскрипции, цитоки-

нов, протеинкиназ, молекул адгезии, редокс-состояния и ферментов, ассоциированных с иммунновоспалительным ответом. Согласно данным В. В. Aggarwal и соавт. куркумин подавляет [18]:

- $\beta$ -site APP-cleaving enzyme 1;
- cyclooxygenase-2;
- C-reactive protein;
- connective tissue growth factor;
- C-X-C chemokine receptor type 4;
- endothelial leukocyte adhesion molecule-1;
- glutathione-peroxidase;
- histone acetyl transferase;
- hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ ;
- intracellular adhesion molecule-1;
- interferon gamma;
- interleukin-1 $\beta$ ;
- interleukin-6;
- interleukin-8;
- inducible nitric oxide synthase;
- lipoxygenase;
- 5-lipoxygenase;
- lipid peroxidation;
- macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$ ;
- matrix metalloprotease 9;
- nuclear factor  $\kappa$ B;
- this gene is a member of the NAD(P)H dehydrogenase (quinone) family and encodes a cytoplasmic 2-electron reductase;
- nuclear factor-erythroid 2-related factor 2;
- ornithine decarboxylase;
- intracellular signaling pathway;
- signal transducers and activator of transcription protein 3;
- tumor necrosis factor  $\alpha$ ;
- urokinase-type plasminogen activator;
- vascular cell adhesion molecule-1;
- vascular endothelial growth factor.

Куркумин — блокатор (супрессор) NF- $\kappa$ B-активации, индуцируемой многими провоспалительными агентами благодаря ингибиции комплекса I $\kappa$ B- $\alpha$ -киназы и Akt [19, 26, 35], который обеспечивает супрессию NF- $\kappa$ B-регулируемых генных продуктов, апоптоза, а также участвует в процессах пролиферации и ангиогенеза. Отмечено торможение активации куркумином NF- $\kappa$ B в опухолевых клетках, которое сопровождалось супрессией антиапоптотических белков [7, 27].

Куркумин применяют в лечении широкого спектра заболеваний, в патогенезе которых участвует иммунновоспалительный ответ, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, эпилепсии, церебрального паралича, сердечно-сосудистых заболеваний, ревматоидного артрита, сахарного диабета, депрессии и других заболеваний [16, 17, 37]. Согласно дан-

ным В. В. Aggarwal и соавт., терапевтический потенциал куркумина можно использовать в таких случаях [17]:

- нейродегенеративные заболевания;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- кардиотоксичность;
- рак;
- воспалительные заболевания кишечника;
- аллергия;
- бронхит;
- артрит;
- астма;
- сахарный диабет;
- склеродермия;
- псориаз;
- рассеянный склероз;
- метаболические заболевания;
- катаракта;
- ишемия почки;
- колит;
- нефротоксичность;
- желчнокаменная болезнь;
- СПИД;
- пневмосклероз;
- повреждение ЦНС;
- эпилепсия;
- заживление ран.

Доказана антимикробная активность *in vitro* спиртового экстракта куркумы, куркумина и эфирных масел куркумы относительно грамположительных бактерий. Показано, что куркумин проявляет бактерицидные и бактериостатические свойства в отношении *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi*, *Mycobacterium tuberculosis*. В эксперименте получены противогрибковый и антипаразитарный эффекты куркумина. Важное свойство куркумина — ингибирование конца репликации генома вируса HIV-1, без причинения значительного ущерба клеткам [17].

В китайской медицине экстракты куркумы применяют как наружное средство при повреждениях кожи для заживления ран.

Через 3 ч после приема водного и метанольного экстрактов куркумы подавляется желудочная секреция; водный экстракт снижает секрецию кислоты, тогда как метанольный главным образом снижает выделение пепсина [18]. Установлено, что куркумин ингибирует синтез интерлейкина-8, индуцируемого *Helicobacter pylori*. Куркумин также ингибирует пролиферацию опухолевых клеток желудка и прямой кишки [17].

Продемонстрирована гипохолестеринемическая и гиполипидемическая активность куркумина. Показано значительное уменьшение уровня триглицеридов и несколько менее выражен-

ное снижение содержания общего холестерина в крови при назначении куркумина. Гиполипидемический эффект сопровождался уменьшением плазматической липидной перекисидации [17]. 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 разных веществ. Позитивные эффекты куркумина выявлены в экспериментальных и клинических исследованиях при вирусных гепатитах В и С, алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, первичном билиарном циррозе и первичном склерозирующем холангите, лекарственных поражениях печени [30, 33]. 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 холестерина в ней, что способствует уменьшению литогенности желчи [6]. Холеретический эффект куркумы дозозависимый: малые дозы увеличивают объем жидкой части желчи, при повышении дозы увеличивается экскреция билирубина [28, 30].

Действующие вещества куркумы имеют антиоксидантные свойства, улучшают полостное пищеварение, т. к. стимулируют желудочную и панкреатическую секрецию [6]. 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 [14].

Побочные эффекты при приеме куркумы развиваются редко (метеоризм, изжога, аллергические реакции). Противопоказания – острый холецистит, острый панкреатит, беременность.

Разобрав фармакологические свойства компонентов «Энгилен», обратимся к официальным показаниям для назначения препарата. «Энгилен» рекомендуют 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 разной этиологии, токсических поражениях печени (в том числе алкогольных и лекарственных), постхолестеремическом синдроме.

Побочные реакции при лечении «Энгиленом» развиваются редко, в частности, при индивидуальной гиперчувствительности к составляющим компонентам. Препарат противопоказан при механической желтухе, острых заболеваниях печени, почек, желче- и мочевыводящих путей, в период беременности и кормления грудью [12].

Несмотря на широкий выбор фитогепатопротекторов на фармацевтическом рынке Украины, «Энгилен» имеет преимущества. Важнейшим преимуществом является логичная и целесообразная комбинация компонентов, потенцирующих и дополняющих действие друг друга (табл. 2). Так, сочетание основных эффектов силимарина (гепатопротекторного, метаболического, антиоксидантного, дезинтоксикационного), цинарина (гиполипидемического) и фенипентола (желчегонного) обосновывает целесообразность назначения «Энгилен» при хронических гепатитах, циррозах печени (как алкогольной,

Таблица 2. Свойства компонентов препарата «Энгилен»

Свойства	Расторопша	Артишок	Куркума
Уменьшение содержания холестерина 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 холестерина в крови	+	+	+
Антиоксидантные свойства	+	+	+
Антиатерогенный эффект	+	+	+
Гепатопротектор	+	+	+
Иммуномодулирующие свойства	–	+	+
Эффективность при сопутствующих заболеваниях: мочегонный и др. эффекты	–	+	–

лекарственной, так, в качестве вспомогательного средства, и вирусной этиологии), холециститах, холангитах, функциональных нарушениях моторики желчных путей (дисфункция желчного пузыря 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.

Другим преимуществом «Энгилена» является его патогенетическое и симптоматическое действие не только на основное заболевание органов пищеварения, которым страдает больной, но и на сопутствующую, как гастроэнтерологическую патологию, так и патологию других органов и систем. Это важно, т. к. у большинства пациентов гастроэнтерологических клиник диагностируют 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 [14].

В этом отношении можно привести несколько примеров. Так, сочетание свойств куркумы увеличивать холерез, содержание желчных кислот в желчи, ее бактерицидных свойств и способности стимулировать панкреатическую секрецию с антиоксидантными качествами силибинина делает назначение «Энгилена» целесообразным при билиарном панкреатите, развившемся вследствие холецистита, билиарного сладжа и протекающего с легкой внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы.

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

При хронических диффузных заболеваниях печени вторично нарушается кишечная флора, развивается синдром избыточного бактериального роста, который может служить разрешающим фактором в отношении развития или усугубления печеночной энцефалопатии. Антимикробные способности куркумы имеют важное значение для лечения таких больных.

Учитывая данные литературы об антифибротическом действии силибинина и увеличении продолжительности жизни больных циррозом печени при его длительном приеме (см. выше), представляется удачной комбинация силибинина с куркумой. В этом отношении важными являют-

ся противоопухолевые свойства куркумы, которые гипотетически могут иметь значение для снижения вероятности развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных циррозом печени (особенно у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии, которые не получают противовирусную терапию) [30, 33]. Кроме того, исходя из гиполипидемических свойств, артишок в составе «Энгилена» полезен при лечении больных не только хроническим холециститом. Нам представляется перспективным изучение эффективности «Энгилена» при холестерозе желчного пузыря.

Если у пациента имеют место недостаточность кровообращения, пиелонефрит, цистит, то важен мочегонный эффект артишока (конечно, «Энгилен» имеет лишь вспомогательное значение при сердечно-сосудистых заболеваниях, патологии почек). Этот эффект артишока обосновывает назначение «Энгилена» при циррозе печени с портальной гипертензией при наличии у больного с заболеванием печени, желчных путей сопутствующей патологии почек.

У большинства больных с заболеваниями органов пищеварения имеют место гиповитаминозы и вторичный иммунодефицит [13–15]. Витамины А и С, являющиеся компонентами растений, входящих в «Энгилен», придают препарату также адаптогенные, неспецифические иммуностимулирующие свойства.

Таким образом, комбинированный фитогепатопротектор «Энгилен» патогенетически обоснован и эффективен при хронических гепатитах, жировой дистрофии печени, циррозах печени преимущественно токсической этиологии, хроническом холецистите, дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди, в т. ч. после холецистэктомии, сочетанных заболеваниях органов пищеварения, а также при наличии у больных гастроэнтерологического профиля сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем.

Цель исследования — оценить эффективность препарата «Энгилен» 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 неалкогольного стеатогепатита с минимальной биохимической активностью и избыточной массой тела или ожирением I степени. Диагноз устанавливали на основании клиники, результатов биохимического, ультразвукового и антропометрического исследований. Оценива-

Таблиця 3. **Объем желчного пузыря и индекс сократимости у обследованных пациентов**

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

\* Различия относительно здоровых лиц статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

ли динамику активности аминотрансфераз, уровня холестерина в крови. Выполняли ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря до и после лечения. Кроме того, проводили динамическую сонографию желчного пузыря перед началом и после проведенной терапии. Вариант дисфункции желчного пузыря оценивали по его объему через 15 и 60 мин после пищевой нагрузки (2 желтка) относительно объема натощак. Выделяли нормальную сократительную функцию желчного пузыря и 4 варианта его дисфункции: гиперкинетически-гипотоническую, гиперкинетически-гипертоническую, гипокинетически-гипотоническую и гипокинетически-гипертоническую. Резервуарную функцию желчного пузыря оценивали по его объему натощак [1]. Результаты динамической сонографии желчного пузыря представлены в табл. 3.

Пациенты получали рекомендации по оптимизации двигательной активности и питания, при необходимости назначали спазмолитики. Всем больным был назначен «Энгилен» по 1 капсуле утром и вечером до еды, запивая водой, в течение 18–20 дней.

### Результаты и обсуждение

У всех пациентов отмечена позитивная динамика клинических проявлений: болевой и диспептический синдромы полностью исчезли у 24 (75,0%) больных и значительно уменьшились у 8 (25,0%).

Активность аланинаминотрансферазы до лечения составляла ( $57,3 \pm 2,0$ ) ЕД/л, после лечения — ( $31,6 \pm 1,8$ ) ЕД/л ( $p < 0,05$ ; норма — ( $26,5 \pm 2,1$ ) ЕД/л), аспартатаминотрансферазы — соответственно ( $49,7 \pm 2,1$ ) и ( $27,3 \pm 1,8$ ) ЕД/л ( $p < 0,05$ ; норма — ( $24,4 \pm 1,9$ ) ЕД/л).

Уровень общего холестерина сыворотки крови при первом исследовании — ( $10,8 \pm 0,6$ ) ммоль/л, при втором исследовании — ( $6,5 \pm 0,7$ ) ммоль/л ( $p < 0,05$ ; норма — ( $5,4 \pm 1,6$ ) ммоль/л).

До лечения объем желчного пузыря натощак, по данным динамической сонографии, у наших больных был существенно увеличен (см. табл. 3),

что свидетельствовало о наличии у них гипотонической дисфункции желчного пузыря. После лечения объем желчного пузыря натощак у больных уменьшился в среднем до ( $94,9 \pm 3,9$ ) мл ( $p > 0,05$ ). Индекс сократимости желчного пузыря после лечения статистически значимо снизился до  $2,43 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ ).

Частота выявления разных вариантов дисфункции желчного пузыря и его нормальной функции после лечения приведена на рисунке. После лечения частота гиперкинетически-гипотонического и гиперкинетически-гипертонического вариантов дисфункции желчного пузыря была значительно меньше, чем до лечения. Так, частота гиперкинетически-гипотонической дисфункции желчного пузыря после лечения была в 1,99 раза меньше, чем до лечения, а частота гиперкинетически-гипертонической дисфункции — в 2,42 раза. Несколько реже после лечения встречалась гипокинетически-гипотоническая дисфункция желчного пузыря (в 1,46 раза). В результате более эффективного устранения воспаления слизистой желчного пузыря и коррекции его резервуарной и сократительной функций нормализация функционального состояния

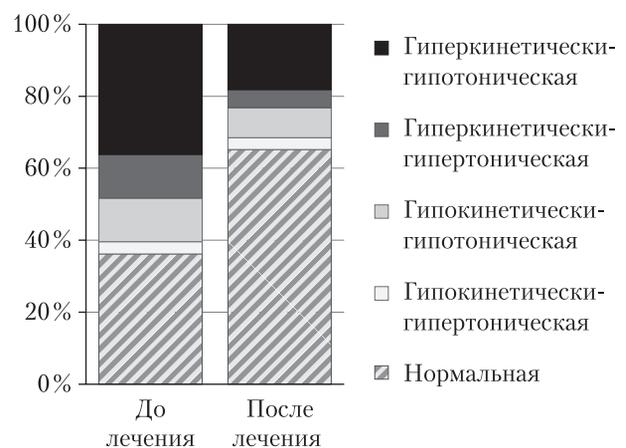


Рисунок. **Частота разных вариантов дисфункции желчного пузыря и нормальной функции желчного пузыря у больных до и после лечения**

желчного пузыря к моменту окончания терапии зафиксирована в 62,5 % случаев (у 20 больных).

Побочных реакций у обследованных больных мы не наблюдали.

В заключение приведем высказывание выдающегося врача Г. А. Илизарова: «Мы должны быть подмастерами природы» [10]. Именно такие препараты, как «Энгилен», позволяют нам в полной мере следовать этому совету.

### Выводы

«Энгилен» — комбинированный фитогепатопротектор с рациональным и сбалансированным составом и желчегонным действием.

*Статья опубликована при поддержке компании World Medicine Ukraine.*

*Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Н. Г.;*

*подбор пациентов, выполнение динамической сонографии желчного пузыря — Н. Б.;*

*обзор литературы — А. К.; обработка материала, статистическая обработка данных — П. Ф.*

### Список литературы

1. Бутов М. А., Ардатова В. Б., Шелухина С. В. Дисфункции билиарного тракта: диагностика, медикаментозная коррекция. — Рязань: [Б. и.], 2004. — 39 с.
2. Гарник Т. Гепатопротекторное действие фитосредств в комплексной терапии и реабилитации больных хроническим гепатитом // Ліки України. — 2002. — № 11. — С. 2—5.
3. Громова О. А., Торшин И. Ю. Хофитол — стандартизированный экстракт артишока. Биохимический состав и фармакологические эффекты // Трудный пациент. — 2009. — Т. 7, № 45. — С. 24—31.
4. Губергриц Н. Б., Фадеев Г. Д., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Гепатопротекторы: от теории к практике. — Донецк: Лебедь, 2012. — 156 с.
5. Губергриц Н. Б., Харченко Н. В. Хронічні гепатити та цирози печінки. — К.: Поліум, 2015. — 288 с.
6. Дегтярева И. И., Скрыпник И. Н., Невойт А. В. и др. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Новые мед. технологии. — 2002. — № 6. — С. 18—23.
7. Залесский В. Н. Дисрегуляция иммунновоспалительного ответа — ключевой фактор развития хронических (неинфекционных) заболеваний человека. Терапевтический потенциал куркумина // Укр. мед. часопис. — 2011. — № 1. — С. 81—88.
8. Застосування легалону для лікування хронічних токсичних гепатитів і жирової дистрофії печінки: метод рекомендацій / МОЗ України, Укр. центр наук-метод. інформ. та патент. — ліценз. роботи; Авт.: І. І. Дегтярьова та ін. — К.: Б. в., 2002. — 8 с.
9. Катикова О. Ю., Костин Я. В., Тишки В. С. Гепатопротекторное действие препаратов растительного происхождения // Эксперим. и клин. фармакол. — 2002. — № 1. — С. 41—43.
10. Мудрые мысли о медицине и врачевании / сост. Я. С. Циммерман. — М.: Гэотар-Медиа, 2015. — 256 с.
11. Справочник Видаль. — М.: Видаль Рус, 2017. — 1240 с.
12. Степанов Ю. М., Кононов І. М. Застосування Енгілену при дискінезії жовчовивідних шляхів: інформаційний лист. — К.: Укрмедпатентінформ, 2016. — 3 с.
13. Харченко Н. В., Черненко В. В., Родонежская Е. В. Постхолестерэктомический синдром или дисфункция сфинктера Одди? // Здоров'я України. — 2003. — № 8. — С. 32—33.
14. Циммерман Я. С. Гастроэнтерология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 816 с.
15. Циммерман Я. С. Хронический холецистит и хронический панкреатит. — Пермь: Перм. гос. мед. акад., 2002. — 252 с.
16. Aggarwal B. B. Inflammation, life style and chronic diseases: the silent link (oxidative stress and disease) / Eds.: B. B. Aggarwal, S. Krishnan, S. Guha. — Boca Raton: CRC Press, 2011. — 480 p.
17. Aggarwal B. B., Harikumar K. B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases // Int. J. Biochem. Cell Biol. — 2009. — Vol. 41, N 1. — P. 40—59.
18. Aggarwal B. B., Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets // Trends Pharmacol. Sci. — 2009. — Vol. 30, N 2. — P. 85—94.
19. Aoki H., Takada Y., Kondo S. et al. Evidence that curcumin suppresses the growth of malignant gliomas in vitro and in vivo through induction of autophagy: role of Akt and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways // Mol. Pharmacol. — 2007. — Vol. 72, N 1. — P. 29—39.
20. Bellosta S., Bogani P., Canavesi M. et al. Mediterranean diet and cardioprotection: wild artichoke inhibits metalloproteinase 9 // Mol. Nutr. Food Res. — 2008. — Vol. 52, N 10. — P. 1147—1152.
21. Fang J., Xia C., Cao Z. et al. Apigenin inhibits VEGF and HIF1 expression via PI3K/AKT/p70S6K1 and HDM2/p53 pathways // FASEB J. — 2005. — Vol. 19, N 3. — P. 342—353.
22. Grande S., Bogani P., de Saizieu A. et al. Vasomodulating potential of mediterranean wild plant extracts // J. Agric. Food Chem. — 2004. — Vol. 52, N 16. — P. 5021—5026.
23. Hirano T., Higa S., Arimitsu J. et al. Flavonoids such as luteolin, fisetin and apigenin are inhibitors of interleukin4 and interleukin13 production by activated human basophils // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2004. — Vol. 134, N 2. — P. 135—140.
24. Jimenez-Escrig A., Dragsted L. O., Daneshvar B. et al. In vitro antioxidant activities of edible artichoke (*Cynara scolymus* L.) and effect on biomarkers of antioxidants in rats // J. Agric. Food Chem. — 2003. — Vol. 51, N 18. — P. 5540—5545.
25. Juzyszyn Z., Czerny B., Pawlik A., Drozdziak M. The effect of artichoke (*Cynara scolymus* L.) extract on ROS generation in HUVEC cells // Phytother. Res. — 2008. — Vol. 22, N 9. — P. 1159—1161.
26. Kamat A. M., Sethi G., Aggarwal B. B. Curcumin potentiates the apoptotic effects of chemotherapeutic agents and cytokines through down-regulation of nuclear factor-kappaB and nuclear factor-kappaB-regulated gene products in IFN-alpha-sensitive and IFN-alpha-resistant human bladder cancer cells // Mol. Cancer Ther. — 2007. — Vol. 6, N 3. — P. 1022—1030.
27. Kunnumakkara A. B., Guha S., Krishnan S. et al. Curcumin potentiates antitumor activity of gemcitabine in an orthotopic model of pancreatic cancer through suppression of proliferation, angiogenesis, and inhibition of nuclear factor-

- kappaB-regulated gene products // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67, N 8. — P. 3853—3861.
28. Li Y., Li M., Wu S., Tian Y. Combination of curcumin and piperine prevents formation of gallstones in C57BL6 mice fed on lithogenic diet: whether NPC1L1/SREBP2 participates in this process? // *Lipids in Health and Disease.* — 2015. — Vol. 14, N 100. — P. 1—8.
  29. Miccadei S., Di Venere D., Cardinali A. et al. Antioxidative and apoptotic properties of polyphenolic extracts from edible part of artichoke (*Cynara scolymus* L.) on cultured rat hepatocytes and on human hepatoma cells // *Nutr. Cancer.* — 2008. — Vol. 60, N 2. — P. 276—283.
  30. Nabavi S.F., Daglia M., Moghaddam A.H. et al. Curcumin and liver disease: from chemistry to medicine // *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* — 2014. — Vol. 13. — P. 62—77.
  31. Nadova S., Miadokova E., Mucaji P. et al. Growth inhibitory effect of ethyl acetatesoluble fraction of *Cynara cardunculus* L. in leukemia cells involves cell cycle arrest, cytochrome c release and activation of caspases // *Phytother. Res.* — 2008. — Vol. 22, N 2. — P. 165—168.
  32. Ohtsuki K., Abe A., Mitsuzumi H. et al. Glucosyl hesperidin improves serum cholesterol composition and inhibits hyper trophy in vasculature // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* — 2003. — Vol. 49, N 6. — P. 447—450.
  33. Rivera-Espinoza Y., Muriel P. Pharmacological actions of curcumin in liver diseases or damage // *Liver Int.* — 2009. — Vol. 29, N 10. — P. 1457—1466.
  34. Roberfroid M.B. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 76, N 6 (suppl.). — P. 1682—1687.
  35. Shishodia S., Amin H.M., Lai R., Aggarwal B.B. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive NF-kappaB activation, induces G1/S arrest, suppresses proliferation, and induces apoptosis in mantle cell lymphoma // *Biochem. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 70, N 5. — P. 700—713.
  36. Skarpanska-Stejnborn A., Pilczynska-Szczesniak, Basta P. et al. The influence of supplementation with artichoke (*Cynara scolymus* L.) extract on selected redox parameters in rowers // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* — 2008. — Vol. 18, N 3. — P. 313—327.
  37. Surh Y.J. Oxidative stress, inflammation, and health / Ed. by: Y.J. Surh, L. Packer. — Boca Raton: CRC Press, 2005. — 660 p.
  38. Zhu X.F., Zhang H.X., Lo R. Antifungal activity of *Cynara scolymus* L. extracts // *Fitoterapia.* — 2005. — Vol. 76, N 1. — P. 108—111.
  39. Zhu X.F., Zhang H.X., Lo R. Phenolic compounds from the leaf extract of artichoke (*Cynara scolymus* L.) and their antimicrobial activities // *J. Agric. Food Chem.* — 2004. — Vol. 52, N 24. — P. 7272—7278.

Н. Б. Губерґріц, Н. В. Беляєва, О. Є. Клочков, П. Г. Фоменко

Донецький національний медичний університет, Лиман

## «Енгілен»: терапевтичні можливості та клінічна ефективність

Проаналізовано склад препарату «Енгілен», лікувальні властивості лікарських рослин, які входять до складу препарату та показання до його призначення. Особливу увагу приділено перевагам препарату: оптимальні дози в співвідношенні діючих речовин, широке коло показань, ефективність при поєднаних захворюваннях органів травлення та супутній патології інших органів і систем. Наведено результати власного дослідження, яке показало ефективність «Енгілену» при хронічному безкам'яному холециститі та неалкогольному стеатогепатиті у хворих з надлишковою масою тіла або ожирінням. Установлено ефективну корекцію різних варіантів дисфункції жовчного міхура.

**Ключові слова:** фітогепатопротектори, силімарин, інулін, куркумін, «Енгілен», хронічний холецистит, неалкогольний стеатогепатит, дисфункції жовчного міхура.

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, O. Ye. Klochkov, P. G. Fomenko

Donetsk National Medical University, Lyman

## *Engilen*: therapeutic capacity and clinical effectiveness

Composition of the *Engilen* preparation, medicinal properties of plants, ingredients of the preparation, indications for its administration have been analysed in details. A particular attention was paid to the advantages of *Engilen*, such as optimal doses and ratio of active ingredients, wide range of indications, effectiveness upon combined diseases of the digestive system and with the concomitant pathology of other organs and systems. The results of own investigation have been presented, showing the *Engilen* efficacy at the chronic acalculous cholecystitis and non-alcoholic steatohepatitis in patients with excessive body mass or obesity. The effective correction of various types of the gallbladder dysfunction has been obtained.

**Key words:** phytohepatoprotectors, silymarin, inulin, curcumin, *Engilen*, chronic cholecystitis, non-alcoholic steatohepatitis, dysfunction of the gallbladder. □

### Контактна інформація

Губерґріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини №2  
E-mail: profnbg@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 1 серпня 2017 р.