

УДК 616-08+616.366-002-91+616.34-002

Т.Й. Бойко, О.В. Сорочан, М.В. Стойкевич, Т.М. Толстикова

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ «ГЕПАДИФ» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ НЕСПЕЦИФІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШЕЧНИКУ В ПОЄДНАННІ ІЗ ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

**Резюме.** У статті наведено результати оцінки клінічної ефективності препарату «Гепадіф» у комплексному лікуванні хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечника в поєднанні з гепатобіліарною патологією. У дослідження включено 43 пацієнти з неспецифічним виразковим колітом та хворобою

Крона. Ефективність лікування доведена позитивною динамікою клінічної симптоматики та біохімічних показників крові.

**Ключові слова:** запальні захворювання кишечника, гепатобіліарна патологія.

Патологія печінки та жовчовивідних шляхів є одним із найбільш частих проявів при неспецифічному виразковому коліті (НВК) та хворобі Крона (ХК). При цьому часто неможливо провести чіткої межі між ураженням печінки і жовчних проток як варіанта позакишкових проявів хронічних неспецифічних запальних захворювань кишечника (ХНЗЗК) та змінами гепатобіліарної системи.

Перебіг ХНЗЗК супроводжується змінами імунної відповіді, дисбалансом цитокінової регуляції, виснаженням системи антиоксидантного захисту, на тлі чого розвивається хронічна інтоксикація з метаболічними порушеннями, які негативно впливають на функціональний стан печінки. Надмірне накопичення вільних радикалів та продуктів переокислення ліпідів (ПОЛ) є одним із провідних патогенетичних механізмів ураження гепатоцитів за рахунок ушкодження ліпідного шару їх клітинних мембран та порушення обміну речовин у печінці. Крім того, ушкодження печінки в пацієнтів з ХНЗЗК може бути наслідком побічної дії препаратів, які застосовуються при основній патології: салазопрепаратів, глюкокортикоїдів, антибіотиків та імунодепресантів [1]. Тому разом із базисною протизапальною та імунокоригувальною терапією до лікувальних комплексів пацієнтів із ХНЗЗК доцільно включати гепатопротектори [2, 3]. Особливий інтерес у цьому напрямку викликає сучасний комплексний гепатопротектор «Гепадіф». Завдяки своєму багатокомпонентному збалансованому складу препарат здатний впливати одразу на кілька патогенетичних ланок захворювань гепатобіліарної системи різної природи.

Так, карнітин, який є однією з основних складових «Гепадіфу», сприяє регенерації та проліферації гепатоцитів, запобігаючи некрозу клітин печінки, бере участь у здійсненні трансмембранного транспорту в мітохондріях високомолекулярних жирних кислот. У мітохондріях жирні кислоти піддаються б-окисненню з утворенням ацетилкоензиму А, необхідного для мобілізації жиру з депо, що сприяє зниженню накопичення жиру в гепатоцитах, зменшенню вмісту холестерину та підсиленню утворення лецитину

в крові. Крім того, карнітин здатний покращувати енергетичний баланс в організмі та збільшувати його витривалість, підвищувати засвоєння протеїнів, вітамінів, вуглеводів, зберігати запас глікогену в печінці, стимулювати кровотворення та виділення кисню еритроцитами, забезпечуючи захисну дію в умовах гіпоксії [10].

Анаболічні властивості карнітину оротату з активацією білоксинтетичних процесів сприяють регенеративним властивостям препарату та дозволяють його розглядати як засіб для оптимізації парентерального харчування [8].

Отримана з екстракту печінки антиоксидантна фракція, яка надходить до складу препарату, є набором амінокислот, необхідних для активації метаболічних процесів та перебігу в гепатоцитах хімічних реакцій зі зв'язування та знешкодження токсичних речовин, що забезпечує потужну детоксикаційну дію [9].

Наявність у складі аденозину – ендогенного нуклеозиду, який міститься в усіх клітинах організму, сприяє зниженню тонуусу гладеньком'язових клітин, що знаходяться в стінках судин. За рахунок такої вазодилатації покращується надходження кисню до гепатоцитів, що зумовлює антигіпоксичний ефект препарату.

До складу «Гепадіфу» надходить і вітамінний комплекс групи В: рибофлавін (В2), піридоксин (В6) та ціанокобаламін (В12), завдяки якому препарат бере участь у нормалізації різноманітних метаболічних процесів, сприяє активації вуглеводного та ліпідного обміну, бере участь в утворенні холіну, метіоніну, нуклеїнових кислот, процесах еритропоезу, покращує травлення [7, 11].

Таким чином, «Гепадіф» нормалізує ліпідний та вуглеводний обмін, виявляє протинабрякову та мембраностабілізуювальну дію, покращує детоксикаційну функцію печінки, виявляє антиоксидантний, антигіпоксичний та репаративний ефекти. Такий широкий спектр фармакологічної дії препарату визначив можливість використання його в комплексному лікуванні хворих на ХНЗЗК.

**Мета дослідження.** Вивчити ефективність комбінованого гепатопротектора «Гепадіф» у складі комплексної терапії у хворих на ХНЗЗК.

**Матеріал і методи.** Під нашим спостереженням перебували 43 хворих на ХНЗК (26 – з НВК та 17 – з ХК) віком від 23 до 56 років. Середня тривалість захворювання становила  $3,6 \pm 1,2$  року. Всім пацієнтам проводилось ультразвукове дослідження гепатобіліарної системи за допомогою сонографічної установки лінійного сканування в реальному масштабі часу «Sonoscope-30» фірми Krancbuhler та біохімічний аналіз печінкового комплексу. Стан системи ПОЛ оцінювали за концентрацією малонового альдегіду (МА) у плазмі, який визначали за інтенсивністю забарвлення триметилового комплексу, який утворюється в кислому середовищі при реагуванні МА з 2-тіобарбітуровою кислотою [4]. Стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінювали за вмістом загальної антиоксидантної активності сироватки крові [5]. Процеси ендотоксемії оцінювали за вмістом сіркомуюкоїдів та молекул середньої маси за білком (МСМ) [6].

Критерієм включення пацієнтів до дослідження були зміни функціональних печінкових проб та/або сонографічної картини гепатобіліарної системи, які анамнестично були пов'язані з початком основного захворювання та його лікуванням, за відсутності маркерів вірусного та аутоімунного гепатитів, а також екзогенного впливу токсичних речовин.

Лікувальний комплекс усіх пацієнтів включав дієту 4в за методом Певзнера, препарати базисної групи (салазопірин або салофальк у дозі

2,0-3,0 г на добу, за тяжкого перебігу НВК та ХК – преднізолон 30-50 мг на добу з подальшим зниженням дози на 5-10 мг на тиждень), панкреоферментні препарати, пробіотики. Поряд із базисною терапією пацієнти отримували «Гепадиф» як гепатопротектор. Препарат призначався внутрішньовенно крапельно по одному флакону на 400 мл 5 % розчину глюкози протягом 10 днів, потім по дві капсули тричі на день упродовж місяця, після чого всім хворим проведено контрольне обстеження.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Крім скарг основного захворювання (біль у кишечнику, хибні позиви до дефекації, здуття живота, збільшення частоти випорожнень, патологічні домішки в калі), 24 (55,8 %) хворим був притаманний біль у правому підребер'ї, 9 (20,9 %) досліджуваних скаржилися на відчуття тяжкості та розпирання в правому підребер'ї, 13 (30,2 %) пацієнтів вказували на присмак гіркоти в роті.

При сонографічному дослідженні збільшення розмірів печінки спостерігалось у 15 (57,7 %) хворих на НВК та в 11 (64,7 %) – на ХК. У середньому, печінка була збільшена за рахунок товщини і довжини правої частки –  $(140,23 \pm 3,26)$  і  $(114,24 \pm 3,11)$  мм проти  $(123,12 \pm 5,64)$  і  $(99,68 \pm 2,16)$  мм в осіб контрольної групи, яку склали здорові донори ( $p < 0,05$ ). Розміри лівої частки печінки мали тенденцію до збільшення, проте відмінності показників були недостовірними. Ехогенність паренхіми печінки підвищена в 37

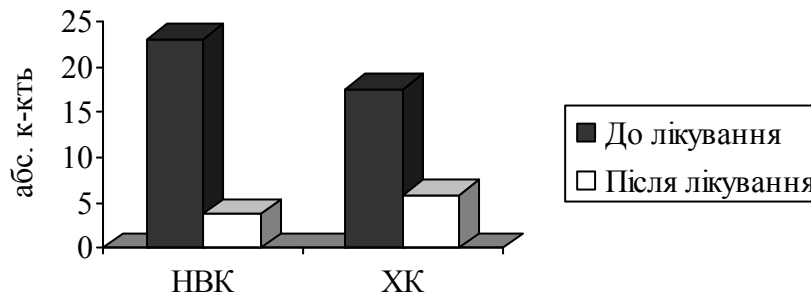


Рис. 1. Динаміка симптому тяжкості в правому підребер'ї у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечнику під впливом лікування

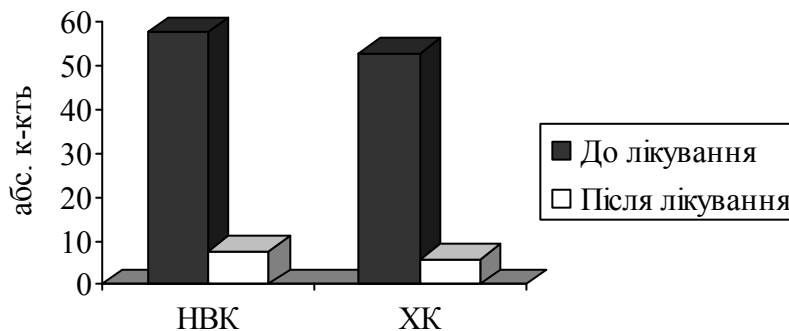


Рис. 2. Динаміка больового синдрому в правому підребер'ї у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечнику під впливом лікування

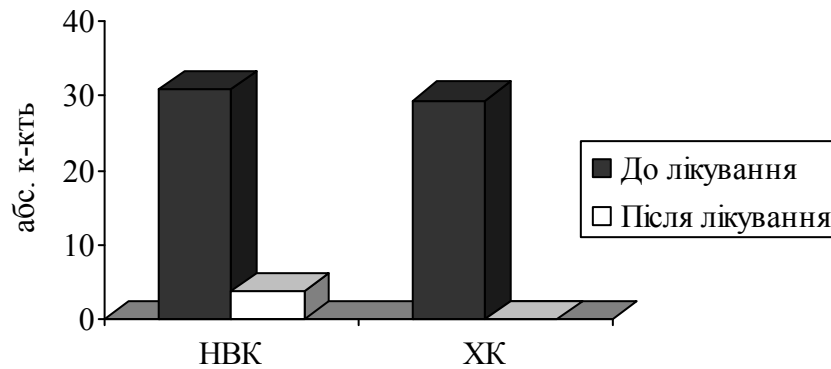


Рис. 3. Динаміка симптому присмаку гіркоти в роті у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечника під впливом лікування

Таблиця

**Біохімічні показники функціонального стану печінки в обстежених хворих у динаміці лікування**

Показники	До лікування		Після лікування	
	НВК (n=26)	ХК (n=17)	НВК (n=26)	ХК (n=17)
Білірубін, мкмоль/л	19,7±0,8	21,2±1,1	15,8±1,2	17,2±1,5
АлАТ, мкмоль/(гхл)	1,18±0,29	1,84±0,08	0,52±0,06*	0,98±0,07*
АсАТ, мкмоль/(гхл)	0,78±0,07	1,12±0,11	0,53±0,07	0,62±0,04*
Лужна фосфатаза, мккат/л	1,31±0,13	1,52±0,14	1,02±0,06	1,2±0,09
Тимолова проба, од	3,9±0,61	4,4±0,71	3,6±0,22	4,0±0,53
Загальний білок, г/л	62,2±0,6	60,7±0,5	71,4±0,3	68,3±0,6

Примітка. \* – (p<0,01) вірогідність порівняно до та після лікування

(86,1 %) пацієнтів, у тому числі в 1 (2,3 %) спостерігалася виражена грубозерниста неоднорідність. Дослідження жовчного міхура показало, що він був збільшеним у розмірах, його об'єм становив у середньому (33,09±2,86) мм, за тяжкого перебігу об'єм жовчного міхура збільшений майже вдвічі – (38,52±4,84) проти (20,12±2,11) мм у контролі. Стінки були потовщені та ущільнені в більшості хворих – 83,7 %, вміст – негомогенний за рахунок наявності жовчі підвищеної щільності й осаду у 84,8 % пацієнтів. Функціональний стан жовчовивідної системи змінений за рахунок зниження скорочувальної здатності жовчного міхура, що сприяло підвищенню літогенних властивостей жовчі і процесам каменеутворення.

Активність індикаторних печінкових ферментів (амінотрансфераз) була підвищеною у 26 (60,5 %) пацієнтів. Активність процесу переважно відповідала мінімальному (57,7 %), рідше – помірному (30,8 %) та вираженому (11,5 %) ступеням.

Супутня патологія печінки у хворих на ХНЗК сприяє розвитку синдрому метаболічної інтоксикації, який пов'язаний із накопиченням в організмі різних токсичних речовин, продуктів порушеного метаболізму, що належать переваж-

но до категорії МСМ, тобто речовин із молекулярною масою від 300-500 до 5000 дальтон, які мають високу токсичність.

До 75,0 % загального пулу МСМ складають середньомолекулярні пептиди – фрагменти білкових молекул, які вміщують від 6-7 до 20-30 амінокислот. Ці сполуки утворюються в результаті розпаду білків в умовах патологічно порушеного обміну, мають високу токсичність і роблять головний внесок у розвиток метаболічної інтоксикації [11].

Наявність ендотоксемії спостерігалась у 29 (67,4 %) пацієнтів, на що вказувало підвищення вмісту МСМ до (667,26±14,32) мг/л у пацієнтів з НВК і до (642,36±34,91) мг/л – з ХК порівняно зі здоровими донорами (450,00±18,60) мг/л, (p<0,05). Рівень сіркомукоедів (СМ) підвищений у 2,2 раза в обох групах пацієнтів і становив (0,74±0,12) г/л (p<0,01), що також свідчило про наявність ендотоксикозу.

Вільнорадикальне окиснення ліпідів є невід'ємною ланкою метаболічних процесів в організмі і має загальнобіологічний характер. Проте різка інтенсифікація процесів ліпопероксидації та вихід їх за межі фізіологічних рамок стає універсальним механізмом ушкодження клітин на мембранному рівні, сприяє процесам запалення. Ви-

вчення стану системи ПОЛ-АОЗ у хворих на ХНЗК у поєднанні з гепатобілярною патологією виявило вірогідне підвищення вторинного продукту ПОЛ – малонового альдегіду (МА) у плазмі крові до  $(2,64 \pm 0,22)$  ммоль/мл при НВК та до  $(2,57 \pm 0,14)$  ммоль/мл – при ХК проти  $(2,03 \pm 0,13)$  ммоль/мл у контролі ( $p < 0,05$ ), та зниження активності загальної антиоксидантної активності плазми (АОА) до  $(33,28 \pm 1,85)$  % при НВК та  $(35,46 \pm 2,67)$  % – при ХК проти  $(43,7 \pm 1,75)$  % у контролі ( $p < 0,01$ ).

На тлі комплексного лікування із застосуванням препарату «Гепадиф» відмічалася позитивна динаміка клінічного перебігу основного захворювання, яка проявлялася поліпшенням самопочуття, загального стану, зменшенням болю в животі, диспепсичних явищ, тенденцією до нормалізації випорожнень, зникненням патологічних домішок у калі. У той же час у більшості пацієнтів зменшилися скарги і з боку гепатобілярної системи (рис. 1-3).

Вивчення функціональних проб печінки під впливом терапії виявило зниження активності запального процесу в печінці переважно за рахунок нормалізації показників амінотрансфераз у пацієнтів із мінімальною та помірною активністю та їх зниження в пацієнтів з вираженою активністю, а також встановлено позитивний вплив препарату «Гепадиф» на білковий метаболізм, про що свідчило підвищення загального білка сироватки крові (табл.).

Аналіз вмісту показників ПОЛ-АОЗ після лікування у хворих на ХНЗК виявив вірогідне зниження вторинного продукту ПОЛ – МА у плазмі крові до  $(1,74 \pm 0,15)$  ммоль/мл при НВК та до  $(1,57 \pm 0,13)$  ммоль/мл – за ХК та підвищення загальної антиоксидантної активності плазми крові до  $(39,28 \pm 2,23)$  % при НВК та до  $(39,63 \pm 1,51)$  % – при ХК.

Під впливом лікування зменшилась активність запалення та явища ендотоксикозу, про що свідчило зменшення рівня сіркомуюкоїдів у сироватці крові з  $(0,74 \pm 0,12)$  до  $(0,48 \pm 0,06)$  г/л в обох групах хворих та МСМ до  $(601,20 \pm 38,41)$  мг/л при НВК та до  $(592,36 \pm 40,42)$  мг/л при ХК ( $p < 0,05$ ).

У ході дослідження побічних ефектів не виявлено.

### Висновок

Таким чином, у комплексному лікуванні хронічних неспецифічних запальних захворювань кишечника обґрунтованим є використання комбінованого гепатопротектора «Гепадиф»,

який має широкий спектр фармакологічної дії, зумовленої детоксикаційним, антигіпоксичним, протизапальним, метаболічним ефектами його компонентів.

Ефективність застосування препарату «Гепадиф» у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечника із супутньою гепатобілярною патологією доведено позитивною динамікою клінічних спостережень, покращанням показників біохімічного аналізу печінкового комплексу, та показників системи ПОЛ-АОЗ.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення впливу комплексного гепатопротектора "Гепадиф" на нутритивний статус пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями кишечника.

### Література

1. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А. Белоусова. – М.: Триада, 2002. – 128 с.
2. Ефективність комплексного лікування хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечника в сполученні з гепатобілярною патологією / Т.Й. Бойко, Н.М. Мосалова, О.О. Крилова [та ін.] // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2004 – Вип. 35. – С. 500-504.
3. Златкина А.Р. Внекишечные проявления болезни Крона / А.Р. Златкина, Е.А. Белоусова // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – Т. 10, № 6. – С. 60-64.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.
5. Спектор Е.Б. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови и ликвора / Е.Б. Спектор, А.А. Анапенко, Л.Н. Политова // Лаб. дело. – 1984. – № 1. – С. 26-28.
6. Способ определения "средних молекул" / В.В. Николайчук, В.М. Моин, В.В. Кирковский [и др.] // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 13-16.
7. Степанов Ю.М. «Гепадиф» – новый эффективный гепатопротектор для лечения диффузных хронических заболеваний печени / Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов // Сучасна гастроентерол. – 2010. – № 2 (52). – С. 75-80.
8. Харченко Н.В. Оптимизация парентерального питания больных в послеоперационный период / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, В.В. Харченко // Сучасна гастроентерол. – 2012. – № 4 (66). – С. 76-79.
9. Bode-Boger S.M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man / S.M. Bode-Boger // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 62, supp. 13. – P. 1-99.
10. Idisu H. Protection of the brain by carnitine (Review) / H. Idisu, M. Matsuoka, Y. Iryo // Sangyo Eiseigaku Zasshi. – 1995. – 37 (2). – 75-82.
11. Modulation of glutamate and aspartate release from slices of hippocampal area CA1 by inhibitors of arachidonic acid metabolism / C.L. Peterson, M.A. Trompson, D. Martin [et al.] // J. Neurochem. – 1995. – № 64 (3). – P. 1152-1160.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ГЕПАДИФ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

*Т.И. Бойко, Е.В. Сорочан, М.В. Стойкевич, Т.Н. Толстикова*

**Резюме.** В статье приведены результаты оценки клинической эффективности препарата «Гепадиф» в комплексном лечении больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника в сочетании с гепатобилиар-

ной патологией. В исследование были включены 43 пациента с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. Эффективность лечения доказана позитивной динамикой клинической симптоматики и биохимических показателей крови.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, гепатобилиарная патология.

## EFFICIENCY OF "HEPADIF" PREPARATION IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES WITH HEPATOBILIARY PATHOLOGY

*T.I. Boiko, O.V. Sorochan, M.V. Stoikevych, T.M. Tolstykova*

**Abstract.** The article presents the results of an evaluation of the clinical efficiency of "Hepadif" in the treatment of patients with inflammatory bowel diseases combined with hepatobiliary pathology. The investigation was performed on 43 patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. The efficacy of treatment is corroborated by positive dynamic of clinical symptomatology and biochemical blood indices.

**Key words:** inflammatory bowel diseases, hepatobiliary pathology.

SI "Institute of Gastroenterology of the AMS of Ukraine" (Dnipropetrovsk)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 129-133

Надійшла до редакції 08.05.2013 року

---

© Т.І. Бойко, О.В. Сорочан, М.В. Стойкевич, Т.М. Толстикова, 2013

УДК 616.329-002-036-055.2:618173

*М.Н. Вовченко*

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОДЕ ПЕРИМENOПАУЗЫ

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

---

**Резюме.** Несмотря на то, что доказано наличие гендерных особенностей в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в литературе очень мало данных о влиянии гормонального статуса женщины на особенности клинических проявлений и диагностики этого заболевания. Исследование проведено с участием 87 пациенток, которые были разделены в зависимости от уровня ФСГ на две группы: в группе I<sub>ФСГ</sub> уровень фолликулостимулирующего гормона был менее 30 МЕ/л (сохраненная эстрогенпродуцирующая функция яичников), а в группе 2<sub>ФСГ</sub> фолликулостимулирующего гормона был более 30 МЕ/л (отсутствующая эстрогенпродуцирующая функция яичников). Выявлено, что у пациенток с сохраненной эстрогенпродуцирующей

функцией яичников заболевание чаще проявлялось псевдокардиальными жалобами. Эзофагеальные и ротоглоточные проявления преобладали у пациенток, утративших эстрогенпродуцирующую функцию яичников. Сомнительный результат рабепразолового теста характерен для пациенток в группе с отсутствующей эстрогенпродуцирующей функцией яичников, что требует более детального обследования таких женщин и обязательного проведения эндоскопического исследования в этой группе.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, перименопауза, менопауза, рабепразоловый тест.

---

**Введение.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из широко распространенных заболеваний, поражающих до 20 % взрослого населения [7, 14]. Такая распространенность ГЭРБ соответствует тем случаям, когда заболевание проявляется типичной симптоматикой, если учитывать атипичные проявления заболевания, частоты встречаемости этой патологии значительно шире. Тем не менее, рядом исследований показаны гендерные различия в клинических проявлениях этого заболевания [12, 8]. Усугубление симптомов ГЭРБ уже в ранние сроки беременности позволяет предположить наличие возможной связи между данным заболеванием и

гормональным статусом женщины [4]. В пользу этой теории также свидетельствуют данные Van Thiel et al., показавшие снижение давления нижнего пищеводного сфинктера у молодых женщин, получающих оральные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол [13]. Palomba S. et al. демонстрируют связь между клиническими проявлениями заболевания, фазой менструального цикла, гормональными изменениями в перименопаузе [11]. Jacobson et al. в исследовании, включившем более 51 637, показали, что женщины, получающие гормональную заместительную терапию, селективные модуляторы эстрогена отмечают симптомы ГЭРБ значительно чаще, чем

© М.Н. Вовченко, 2013