

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

гастроэнтерология, 2016



№

5

Спецвыпуск
Гепатология



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

ПЕЧЕНЬ КАК СЛОЖНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ «ПЫЛЕСОС» : В ЕЕ ЛЕЧЕНИИ ТРЕБУЕТСЯ УМНЫЙ ПОДХОД!



Гепа-Мерц® УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ

- **1 ОЧИЩАЕТ**
ОТ ТОКСИНОВ
- **2 ВОССТАНАВЛИВАЕТ**
ЭНЕРГИЮ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ
- **3 ВКЛЮЧАЕТ**
РАБОТУ ПЕЧЕНИ
- **4 УЛУЧШАЕТ**
ОБМЕН ВЕЩЕСТВ



**НОВЫЕ
ПОКАЗАНИЯ:**
СТЕАТОЗЫ И
СТЕАТОГЕПАТИТЫ
(различного генеза)

Эффективная фармакотерапия. 5/2016. Гастроэнтерология. Спецвыпуск

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР,

И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Ю.В. ВАСИЛЬЕВ,

А.В. КАЛИНИН, Е.А. КОРНИЕНКО,

Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, М.А. ЛИВЗАН,

И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Гастроэнтерология»

О. АВДЕЕВА (o.avdeeva@medforum-agency.ru)

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 12 000 экз.

Выходит 7 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию

журнала на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения

редакции журнала. Мнение редакции может

не совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор П.П. ОГУРЦОВ:

«Современная медицина должна быть ориентирована на персонифицированный подход к профилактике, диагностике и лечению»

4

Расширены показания к применению лекарственного средства Гепа-Мерц в России

10

Клинические исследования

С.С. СЛЕПЦОВА, А.Г. РАХМАНОВА

Развитие подходов к наблюдению и ведению пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, перенесших трансплантацию печени: опыт Республики Саха (Якутия)

12

Обзор

А.О. БУЕВЕРОВ

Перспективы клинического применения урсодезоксихолевой кислоты

18

Т.В. ЕРМОЛОВА, С.Ю. ЕРМОЛОВ, Е.Л. БЕЛЯЕВА

Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему

26

Лекции для врачей

А.Л. ВОЛЧЕЦКИЙ

Опыт применения препарата Гепамин у пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей

36

Медицинский форум

Печеночная маска пароксизмальной ночной гемоглобинурии

42

Препарат Бициклор® в лечении гепатитов различной этиологии

46

Effective Pharmacotherapy. 2016.
Issue 5. Gastroenterology.
Special Issue

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

M.D. ARDATSKAYA

I.G. BAKULIN

S.V. BELMER

I.A. BORISOV

Ye.I. BREKHOV

A.V. KALININ

Ye.A. KORNIYENKO

L.N. KOSTYUCHENKO

M.A. LIVZAN

I.D. LORANSKAYA

V.A. MAKSIMOV

Yu.V. VASILYEV

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

O. AVDEYEVA

o.avdeeva@medforum-agency.ru

Content

People. Events. Date

Professor P.P. OGURTSOV: 'Modern Medicine Must Be Oriented Towards a Personalized Approach to Prevention, Diagnostics and Treatment' 4

Indications for Use of Hepa-Merz Have Been Expanded in Russia 10

Clinical Studies

S.S. SLEPTSOVA, A.G. RAKHMANOVA
Development of Monitoring and Management Approaches for Patients with Chronic Hepatitis C Underwent Liver Transplantation: Experience from the Republic of Sakha (Yakutia) 12

Review

A.O. BUYEVEROV
Perspectives of Clinical Application of Ursodeoxycholic Acid 18

T.V. YERMOLOVA, S.Yu. YERMOLOV, Ye.L. BELYAYEVA
Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Modern Approach to the Problem 26

Clinical Lectures

A.L. VOLCHETSKY
Experience of Using Hepamin in Patients with Liver and Biliary Tract Diseases 36

Medical Forum

A Hepatic Mask of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria 42

Bicyclol® in Treating Hepatitis of Various Etiologies 46

ГЕПАМИН® *защита печени!*



✓ **восстанавливает функциональное состояние печени**

✓ **обезвреживает и выводит токсические вещества, защищая клетки печени**

✓ **нормализует моторику и восстанавливает естественную микрофлору кишечника**

ГЕПАМИН® обладает универсально широким спектром. Секрет столь высокой активности препарата заключается в том, что его компоненты являются ключевыми участниками многих важнейших биологических реакций и физиологических процессов, нарушение которых лежит в основе развития различных патологических состояний и заболеваний.

**продукты
для ЗДОРОВЬЯ
и АКТИВНОЙ
ЖИЗНИ**

ООО «АКАДЕМИЯ-Т»
г. Москва, Волгоградский
проспект, д. 42, корп. 13,
этаж 1, офис 111
тел.: 8 (495) 139-89-93
e-mail: info@ac-t.ru



СГР № RU.77.99.19.004.E.004126.02.15 от 13.02.2015

ГЕПАМИН - комплексный подход к восстановлению печени
www.act-health.ru

Специализированный продукт лечебного питания. Не является лекарственным средством.



Профессор П.П. ОГУРЦОВ: «Современная медицина должна быть ориентирована на персонифицированный подход к профилактике, диагностике и лечению»

Заболевания печени являются серьезной социально-экономической и клинико-эпидемиологической проблемой здравоохранения во всем мире.

Об актуальных проблемах и перспективах развития гепатологии в России наш корреспондент беседует с профессором, доктором медицинских наук, заведующим кафедрой госпитальной терапии Российского университета дружбы народов (РУДН), руководителем Центра изучения печени РУДН, деканом факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН Павлом Петровичем ОГУРЦОВЫМ.



– Павел Петрович, Вы ведете активную научно-исследовательскую, педагогическую и практическую деятельность в области хронических заболеваний печени, являетесь руководителем Центра изучения печени медицинского факультета РУДН. Скажите, с какой целью он был создан?

– Центр изучения печени РУДН имеет более чем десятилетнюю историю и пользуется заслуженной репутацией. Центр был создан с целью предупреждения, ранней диагностики хронических заболеваний печени и по возможности индивидуализированного лечения больных. В Центре изучения печени работают высоко-

квалифицированные врачи различных специальностей, которые оказывают пациентам комплексную медицинскую помощь. Основными направлениями работы центра являются диагностика и лечение хронических заболеваний печени различной этиологии, включая редкие, предупреждение тяжелых алкогольных, метаболи-



Актуальное интервью

ческих, ряда наследственно-обусловленных поражений. Применяются современные медицинские диагностические методы, такие как компрессионная эластография печени и эластография на принципе сдвиговой волны, ультразвуковые исследования нового поколения с контрастированием, неинвазивные дыхательные тесты. На базе центра осуществляются не только лечебная, но и научная, образовательная работа. Центр проводит оригинальные научные исследования и участвует в клинических исследованиях инновационных лекарственных препаратов.

– Какой контингент больных наблюдается в Центре изучения печени?

– За медицинской помощью к нам обращаются из разных регионов России – от Калининграда до Владивостока. Простых больных немного. Зачастую это пациенты с двойными или тройными диагнозами или заболеваниями печени неясной природы, требующей уточнения. Специалистам нашего центра часто приходится заниматься дифференциально-диагностической работой. На прием к гепатологу нередко обращаются пациенты, у которых под маской распространенных заболеваний или диагноза болезни печени неизвестной природы скрываются опасные орфанные заболевания. Часть редких болезней выявляет гепатолог, и об этом следует помнить. Так, под маской жирового гепатоза с нарушением обмена липидов, буквально мимикрируя под него, может протекать дефицит лизосомной кислой липазы – прогрессирующее метаболическое заболевание, приводящее к тяжелому поражению различных органов и смерти, под маской так называемого криптогенного цирроза печени – другие тяжелые заболевания, например пароксизмальная ночная гемоглобинурия, врожденный фокальный фиброз пе-

чени. Своевременное выявление этих болезней, вовремя начатое этиотропное, патогенетическое лечение меняют прогноз к лучшему. На фоне вирусного гепатита нередко в скрытой форме протекает наследственное заболевание гемохроматоз, характеризующееся нарушением обмена железа в организме. Задача врача – не просмотреть за маской на первый взгляд простого заболевания более сложные и жизнеугрожающие состояния, не ограничиться эрадикацией инфекции. Поэтому часто диагностика хронического заболевания печени должна включать не только классические лабораторно-инструментальные, клинические, но и молекулярно-генетические методы.

– Не могли бы Вы рассказать о молекулярно-генетических методах оценки риска тяжелых поражений печени?

– Молекулярно-генетические методы предназначены для выявления особенностей в структуре ДНК. Сегодня эти методы используются для диагностики ряда наследственных болезней. Ранняя генетическая диагностика позволяет врачу оценить риск развития заболеваний. Например, наследственный гемохроматоз, при котором железо накапливается в тканях и органах, подтверждают с помощью генетического тестирования. Это заболевание характеризуется высоким риском развития хронической болезни печени. Доказано, что неконтролируемое накопление железа способно привести, в частности, к циррозу и раку печени, быстрому синергетическому прогрессированию болезни печени при вирусных гепатитах или алкоголизме, сахарному диабету, бесплодию, сердечной недостаточности, артриту.

– Существуют ли эффективные способы лечения гемохроматоза?

– Способов контроля уровня железа много – от лекарственного

до метода кровопускания, или гемоэкспфузии. Эти методы способствуют выведению железа из организма, улучшению общего состояния, прекращению прогрессирования болезни печени.

– Еще один актуальный вопрос гепатологии – цирроз печени. Какими факторами обусловлено формирование и развитие алкогольного цирроза?

– Главное в клинической практике врача-гепатолога – не допустить развития цирроза печени. Для этого необходимы своевременная диагностика и лечение хронических заболеваний печени. На поздних, далеко зашедших стадиях заболевания наблюдается декомпенсация цирроза – в этом случае прогноз неблагоприятен. Цирроз опасен перерождением в гепатоцеллюлярную карциному.

Алкогольный гепатит считается одной из основных причин возникновения цирроза. В среднем алкогольный цирроз развивается у пациентов в возрасте 43–45 лет, иногда раньше. Ускорению развития цирроза в одной и той же популяции способствует разный генетический фон. Скорость прогрессирования алкогольной болезни печени во многом обусловлена генами, кодирующими скорость ферментов, участвующих в метаболизме этанола, – алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы. При наличии в организме высокоактивных ферментов формируется врожденная толерантность к алкоголю. Человек может выпить достаточно большое количество алкоголя, который у него быстро распадается в крови за счет работы этих ферментов, но при этом выделяется в большом количестве ацетальдегид, обуславливающий токсическое воздействие этанола на печень. Но основным фактор, повышающий вероятность развития цирроза печени, независимо от наследственной предрасположенности, – регуляр-

гастроэнтерология



Задача врача — не просмотреть за маской на первый взгляд простого заболевания более сложные и жизнеугрожающие состояния, не ограничиться эрадикацией инфекции. В связи с этим диагностика хронического заболевания печени должна включать не только классические лабораторно-инструментальные, клинические, но и молекулярно-генетические методы

ное злоупотребление алкоголем, то есть хроническая алкогольная интоксикация, возникающая при употреблении алкоголя в токсической дозе (в среднем более 64 г в пересчете на условный абсолютный этанол) и чаще одного раза в неделю. При этом необходимо помнить, что безопасных доз алкоголя не существует, поскольку это психоактивное вещество. Регулярное употребление алкоголя сопровождается повышенным риском несчастных случаев и травм, особенно у лиц пожилого возраста.

– Последние годы с проблемой вирусных гепатитов сталкиваются миллионы людей во всем мире. Причем, поскольку необратимые изменения печени при вирусных гепатитах В и С протекают медленно и нередко без клинических проявлений, многие пациенты обращаются к специалистам, когда заболевание находится на далеко зашедшей стадии. Какие диагностические методы хронических вирусных гепатитов признаны сегодня золотым стандартом?

– Сочетание простых диагностических методов позволяет выявить у пациента наличие хронического вирусного заболевания печени. Анализы на скрининг маркеров вирусных гепатитов выполняются повсеместно по медицинским и немедицинским показаниям, в частности при

трудоустройстве, постановке на учет по беременности, подготовке к госпитализации и оперативному вмешательству.

В случае положительных результатов скрининга на маркеры гепатитов (антитела к вирусу гепатита С, «австралийский» антиген), при нарушениях в биохимических анализах крови больному необходимо обратиться к специалисту для дальнейшей диагностики и лечения заболевания. Выявление РНК и ДНК вирусов гепатита методом полимеразной цепной реакции при наличии биохимической активности заболевания, признаков прогрессирования фиброза печени позволяет поставить вопрос о скорейшем начале лечения.

Тем не менее часто к гепатологам обращаются пациенты с заболеванием в неактивной форме, без признаков прогрессирования. Инфекция присутствует, а явной болезни печени нет. Большинство пациентов как будто не требует лечения, их достаточно наблюдать, чтобы не пропустить обострения вирусного гепатита. Почему мы говорим «наблюдать»? Конечно, в идеале лечить надо всех, поскольку вирусы гепатита – это системные заболевания, характеризующиеся широкой гаммой внепеченочных поражений, иногда смертельно опасных. Но пока терапия достаточно дорога, хотя и значительно подешевела в последнее время. И в этом

плане правительство предпринимает конкретные шаги. Речь идет о программе медицинского страхования, направленной на повышение обеспеченности пациентов с хроническими гепатитами соответствующими лекарственными средствами.

– В 1990-е гг. распространенность гепатита В в нашей стране заметно возросла. Как обстоят дела сегодня?

– После внедрения вакцинации против гепатита В в календарь профилактических прививок в нашей стране для детей, в частности новорожденных, а также лиц из групп риска резко снизилась частота новых случаев заболевания вирусным гепатитом В. Сегодня сохраняется накопленный за предыдущий период достаточно высокий пул лиц, инфицированных вирусным гепатитом В. К счастью, большинство из них – так называемые неактивные носители. Первоочередная задача врача – определить, какие пациенты нуждаются в немедленной терапии, какие – пока не нуждаются. Кому-то в процессе диспансерного наблюдения терапия не понадобится совсем, и они выздоровеют самостоятельно. Важным инструментом наблюдения и оценки прогноза для конкретного пациента является количественное определение HBsAg. Мониторинг уровня альфа-фетопротейна и периодическое ультразвуковое исследование печени важны для ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы, которая может возникнуть на любом этапе хронической HBV-инфекции. Пациентам, у которых возможна активация вирусной инфекции (предстоящие курсы иммуносупрессивной терапии, онкохимиотерапии), необходимо проводить терапевтические мероприятия в целях предотвращения обострения процесса, fulminантного вирусного гепатита.

– Не могли бы Вы рассказать о новейших методах лечения



Актуальное интервью

пациентов с вирусными гепатитами?

– В течение последних нескольких лет в плане лечения вирусных гепатитов произошла настоящая революция. До недавнего времени широко использовались интерфероны. Однако интерферонотерапия была эффективна только в 40% случаев при первом генотипе вируса. В настоящее время созданы препараты прямого противовирусного действия, которые подавляют или блокируют ключевые внутриклеточные этапы репликации вируса, прежде всего ингибиторы протеазы и полимеразы вируса гепатита С. Сроки лечения больных гепатитом С значительно сократились. Терапия стала более эффективной и безопасной.

Противовирусные препараты прямого действия, или ПППД, не лишены недостатков. К ним может развиваться резистентность. Могут распространиться устойчивые к лечению формы вируса гепатита С. В связи с этим важно избегать безрецептурного отпуска лекарственных средств, самолечения с применением этого класса препаратов при кажущейся простоте и безопасности их применения. Препараты прямого действия взаимодействуют с некоторыми широко применяемыми лекарствами в общей медицинской практике, которые могут изменять их концентрацию, снижать эффективность терапии, вызывать серьезные побочные реакции. Все эти риски можно и нужно оценивать перед началом лечения. Как ни парадоксально, для отдельных пациентов терапия новыми препаратами может быть даже нецелесообразной. Наоборот, некоторые комбинации простых генетических факторов, например аллельных вариантов интерлейкина 28В и групповой принадлежности крови, могут предсказывать очень высокую, более чем 85%-ную эффективность при первом генотипе HCV пегилированных интерферонов

альфа и рибавирина. Это важно для подбора терапии больным с устойчивостью к ПППД. Кроме того, такая терапия экономически доступна. Интерфероны пока рано сбрасывать со счетов. Лечение вирусного гепатита С, с одной стороны, упрощается, с другой – становится более индивидуализированным.

Более трудной задачей является лечение вирусного гепатита В – одного из наиболее сложно устроенных вирусов. Геном вируса состоит из двуспиральной ДНК, окруженной двойной оболочкой. Вирус гепатита В способен встраиваться в геном клеток печени и долго существовать в них, образуя ковалентно замкнутую кольцевую ДНК (сccHBV DNA). Лечение осуществляется длительными курсами пегилированных интерферонов и/или аналогов нуклеозидов. Эффективность их ниже, чем при современном лечении гепатита С. Известны случаи, когда из организма человека исчезают практически все маркеры вирусной инфекции и он считается клинически излеченным. Но в дальнейшем, при снижении активности иммунной системы, вирус гепатита В может активироваться. Часто в практике ревматологов, онкологов или онкогематологов успешно проводимое иммуносупрессивное лечение приходится прерывать или отменять из-за реактивации HBV-инфекции у пациентов, у которых исходно не определялся HBsAg. В этой связи некоторые надежды возлагаются на новые подходы, направленные на излечение инфекции, – элиминацию сccHBV DNA с помощью интерферонов альфа и агонистов рецепторов лимфотоксина бета.

Наиболее сложен для терапии хронический гепатит В + D, характеризующийся быстрым прогрессированием. Интерферонотерапия недостаточно эффективна. Других средств пока нет. Лучшей защитой от присоединения D-инфекции на сегодня считает-

ся вакцинация против гепатита В, поскольку РНК-содержащий вирус гепатита D не реплицируется без HBV-ДНК.

– С какими редкими и интересными случаями Вам приходилось сталкиваться в клинической практике?

– В нашем центре также наблюдаются больные с относительно редкими и орфанными заболеваниями, часто требующими междисциплинарного подхода. Из недавних обращений – печеночная маска пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия – прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарушением функции костного мозга, хроническим комплементопосредованным гемолизом и тромбозами. У пациента болезнь протекала под маской патологии печени, отмечались гепатоспленомегалия, изменения структуры печени, тромбозы печеночных вен с развитием тяжелой портальной гипертензии, цирроз. В результате совместной работы гепатологов и гематологов удалось установить истинную причину заболевания и назначить лечение, приведшее к регрессу печеночных симптомов.

К тяжелым наследственным болезням центральной нервной системы и внутренних органов относится болезнь Вильсона – Коновалова. При этом заболевании нарушается обмен меди в организме, появляется избыток «свободной» меди, которая в больших количествах откладывается в органах, в том числе в печени, вызывая цирроз. Бывают формы течения болезни Вильсона – Коновалова, когда неврологические нарушения уходят на второй план, а на первый выходят поражения печени часто под маской криптогенного цирроза. После выполнения исследования обмена меди, при необходимости биопсии печени, специалистам, гепатологам и неврологам, удают-

гастроэнтерология



Актуальное интервью

Главное в клинической практике врача-гепатолога — не допустить развития цирроза печени. Для этого необходимы своевременная диагностика и лечение хронических заболеваний печени

ся поставить диагноз. В настоящее время возможна и ДНК-диагностика этого заболевания. Интерес для клинициста всегда представляют диагностика и лечение заболеваний неясной этиологии, вызывающих серьезные изменения в организме. Так, в Центр изучения печени обратилась девушка 27 лет с клиникой портальной гипертензии, асцитом, увеличенной селезенкой, гиперспленизмом. Пациентке неоднократно проводилось лигирование вен пищевода в связи с рецидивирующими кровотечениями. При детальном обследовании признаков цирроза, хронического заболевания печени, видимых причин портальной гипертензии не выявлено. Синтетическая функция печени оставалась в норме. Диагностировано редкое заболевание — идиопатическая нецирротическая портальная гипертензия. Установка хирургами портосистемного шунта (TIPS) привела к быстрому регрессу портальной гипертензии, размеров селезенки, гиперспленизма, нормализации качества жизни.

— Павел Петрович, Вы занимаетесь образовательной деятельностью, преподаете на кафедре госпитальной терапии РУДН и факультете повышения квалификации медицинских работников РУДН. Как Вы думаете, необходимы ли изменения в системе образования врачей для улучшения качества диагностики и лечения пациентов

с заболеваниями печени в нашей стране?

— Значительные изменения уже происходят. Медицинское образование становится непрерывным. Окончив медицинский вуз, врач должен продолжать обучение. Как говорит Леонид Михайлович Рошаль, врач должен учиться до самой смерти.

Концепция непрерывного медицинского образования подразумевает ежегодное участие в различных конференциях, написание научных статей, посещение клинических разборов. Сегодня речь идет об аккредитации врачей — первичной аккредитации для тех, кто вступает в профессию со студенческой скамьи, специализированной — для тех, кто будет оканчивать ординатуру, и повторной — для тех, кто каждые пять лет должен подтверждать свою специальность, предъявляя накопленные баллы. Однако нельзя подходить к этому формально — врачу необходимо учиться постоянно, накапливая профессиональный опыт, перенимая его у более опытных коллег. Ведущие научно-образовательные учреждения страны предлагают медицинским работникам участие в семинарах, курсах, лекциях, в том числе очных курсах повышения квалификации. Научно-технический прогресс не стоит на месте, и практические врачи обязаны быть в курсе инновационных медицинских технологий, методов диагностики и лечения. Важно понимать, что нового происходит в профессии.

— Как Вы относитесь к вопросу формирования и развития гепатологии как отдельной научной и практической области медицины?

— Гепатология — одна из самых сложных, высокотехнологичных и узкоспециализированных областей медицины и заслуживает того, чтобы быть выделенной в самостоятельную специальность. Для решения этого вопроса необходимо изучать опыт других

стран, где гепатология существует самостоятельно. У нас имеется положительный опыт введения должности главного гепатолога в Московской области.

— В каком направлении отечественной гастроэнтерологии и гепатологии, по Вашему мнению, необходимо проводить новые научно-исследовательские работы?

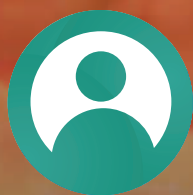
— В первую очередь необходимо совершенствовать методы ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническими заболеваниями печени, алкогольной болезнью и циррозом. Профилактика гепатоцеллюлярной карциномы печени должна быть основана на максимально ранней диагностике трансформации хронических заболеваний печени в рак.

Еще одним важным направлением исследований является улучшение методов трансплантологии в гепатологии, ведения больных после ортотопической трансплантации печени.

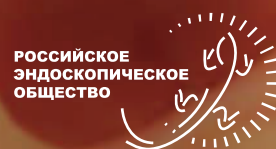
Необходимо развивать операции шунтирования при портальной гипертензии, совершенствовать лечение рефрактерных асцитов. Актуальными остаются исследования острого алкогольного гепатита тяжелого течения, фиброзирующих процессов при неалкогольной жировой болезни печени. Конечно, интересными и перспективными представляются исследования генома человека. Молекулярно-генетические методы изучения особенностей структуры ДНК изменяют подход к лечению заболеваний печени, делая его более персонализированным и превентивным.

Современная медицина должна быть направлена на превентивный персонализированный подход, суть которого заключается в управлении состоянием здоровья больного и предотвращении заболеваний.

— Спасибо за содержательное интервью. ●



актуальные вопросы
эндоскопии
Санкт-Петербург



Г Л А В Н О Е С О Б Ы Т И Е РОССИЙСКОЙ ЭНДОСКОПИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«Актуальные вопросы эндоскопии 2016»

НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ ЭНДОСКОПИИ

24-26 марта 2016

Санкт-Петербург, гостиница Холидей Инн Московские ворота

24 МАРТА:

- **1-я сессия.** Доброкачественные заболевания пищевода у детей и взрослых. Эзофагиты, дивертикул Ценкера, ахалазия пищевода, варикозное расширение вен пищевода, полипы пищевода, доброкачественные стриктуры пищевода, перфорации пищевода.
- **2-я сессия.** Язвенная болезнь. Эндоскопическая диагностика, осложнения (кровотечение, стеноз, пенетрация, перфорация), лечение.
- **Первенство России по эндоскопии**



• **Прямые включения из операционной**



• **Программа для эндоскопических сестер**



• **Выставка эндоскопического оборудования, инструментария и лекарственных средств**

25 МАРТА:

- **3-я сессия.** Доброкачественные заболевания трахеи и бронхов. Трахеиты, бронхиты, стенозы трахеи и бронхов, полипы, перфорации.
- **4-я сессия.** Острый и хронический панкреатит. Диагностика, эндо УЗИ, камни протоков поджелудочной железы, кисты, абсцессы, патология большого дуоденального соска.
- **5-я сессия.** Кровотечение из нижних отделов ЖКТ у детей и взрослых. Патология тонкой и толстой кишки, осложненная кровотечением (полипы, дивертикулярная болезнь, опухоли, НЯК, ангиомы)

26 МАРТА:



- **Российско-Японский симпозиум «Эндоскопия в диагностике и лечении доброкачественных заболеваний желудочно-кишечного тракта»**

Оргкомитет конференции:



ООО «Центр деловых контактов и сотрудничества»

Тел: +7 (812) 635 7016, 635 7015,
endo@cdkscenter.ru



Расширены показания к применению лекарственного средства Гепат-Мерц в России

Фармацевтическая компания Merz объявила о расширении показаний к применению препарата Гепат-Мерц. До последнего времени его использовали при острых и хронических заболеваниях печени, сопровождающихся гипераммониемией. Уже сегодня он может быть рекомендован врачами для лечения начальных стадий заболевания печени – стеатозов и стеатогепатитов различного происхождения.

В развитых странах болезни печени часто становятся причинами снижения качества жизни и смертности. Чаще других диагностируются жировые поражения печени неалкогольного генеза, приводящие к развитию неалкогольной жировой болезни печени.

По результатам эпидемиологического исследования, проведенного Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Российским обществом по изучению печени в 2014 г., эта патология выявлена у 37% населения нашей страны. Благодаря расширению показаний Гепат-Мерц теперь можно кор-

ректировать симптомы на ранних стадиях заболевания – при стеатозе и стеатогепатите.

«Основываясь на результатах проведенных нами клинических исследований, Министерство здравоохранения Российской Федерации одобрило новые показания к применению препарата Гепат-Мерц. Было установлено, что препарат Гепат-Мерц способен нормализовать функцию печени и улучшить качество жизни пациентов не только при тяжелых заболеваниях, таких как цирроз, но и на ранних стадиях развития патологий. Это позволит большему числу пациентов лучше себя

чувствовать. Мы гордимся тем, что не стоим на месте и двигаемся только вперед», – отмечает Лариса ЧЕРЕДЕЕВА, медицинский директор Merz Russia.

Выявленные в ходе исследований фармакологические свойства препарата – уменьшение астенического, диспепсического и болевого синдромов, нормализация повышенной массы тела (при стеатозе и стеатогепатите) позволили расширить инструкцию по применению препарата Гепат-Мерц. Изменения были зарегистрированы в Министерстве здравоохранения РФ. ●

Источник: www.merz.ru

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- ≈ Только НОВИНКИ
- ≈ Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств
- ≈ Ежедневное обновление
- ≈ Без регистрации
- ≈ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки
- ≈ Подарки и СКИДКИ покупателям
- ≈ Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города. **Зайдите к нам!**

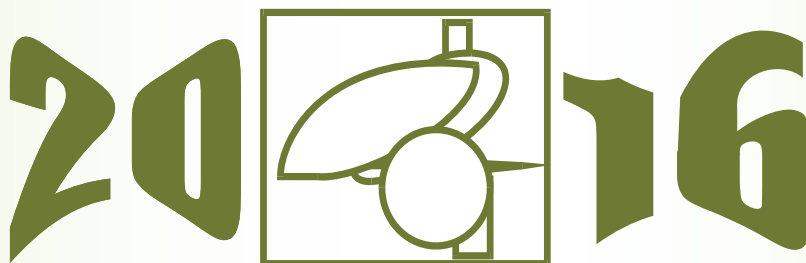
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ

XXIII КОНГРЕСС

ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ И СТРАН СНГ

«Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей»

Москва, 22–24 марта 2016 года



Глубокоуважаемые коллеги!

В марте 2016 года в Москве состоится очередной XXIII конгресс, посвященный актуальным проблемам гастроэнтерологии детского возраста. Оргкомитет приглашает всех желающих принять участие в его работе. На конгрессе будут обсуждаться научные и практические вопросы, связанные с изучением этиологии и патогенеза, разработкой методов диагностики, консервативного и оперативного лечения заболеваний пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени у детей.

Участие в конгрессе бесплатное!

Специальные темы: «Индивидуализированный подход к лечению болезней органов пищеварения у детей», «Орфанные заболевания органов пищеварения», «Реабилитация в детской гастроэнтерологии», «Гастродуодениты и функциональная диспепсия: где грань диагнозов?»

Состоится обсуждение рекомендаций по реабилитации в детской гастроэнтерологии.

Приглашаем принять в нем активное участие.

Настоящее информационное сообщение является официальным приглашением

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: МОСКВА, ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ДОМ УЧЕНЫХ, УЛ. ПРЕЧИСТЕНКА, 16.

Проезд – ст. м. «Кропоткинская», выход из первого вагона из центра,
троллейбусы 5 или 15 – остановка «Дом ученых» или пешком по улице Пречистенка ~5 мин.

Текущая информация на сайте www.gastroportal.ru

Все вопросы по поводу участия можно согласовать по e-mail: congresspg@gmail.com

Оргкомитет конгресса



¹ Северо-Восточный
федеральный
университет
им. М.К. Аммосова
(Якутск)

² Центр
по профилактике
и борьбе со СПИД
и инфекционными
заболеваниями
(Санкт-Петербург)

Развитие подходов к наблюдению и ведению пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, перенесших трансплантацию печени: опыт Республики Саха (Якутия)

С.С. Слепцова¹, А.Г. Рахманова²

Адрес для переписки: Снежана Спиридоновна Слепцова, sssleptsova@yandex.ru

Эпидемиологическая ситуация с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) в Республике Саха (Якутия) неблагоприятная. Заболеваемость ХГС наблюдается в основном среди трудоспособного населения в возрасте 20–49 лет. Регистрируется высокая частота неблагоприятных исходов, таких как цирроз и первичный рак печени.

Цирроз печени вирусной этиологии занимает первое место среди показаний к трансплантации печени, что определяет необходимость разработки алгоритмов посттрансплантационного наблюдения пациентов. Внедрение в практику здравоохранения новых схем безинтерфероновой терапии ХГС позволит оптимизировать подходы к ведению больных после пересадки печени.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома, трансплантация печени

В ирусный гепатит С – одна из актуальных проблем медицины и здравоохранения, обусловленных его повсеместным распространением и частым развитием хронических форм заболевания. Последние годы в России наблюдается рост заболеваемости хроническим гепатитом С (ХГС). Так, в 2014 г. соответствующий показатель составил 39,03 на 100 000 населения. В структуре первичной заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в России преобладает ХГС (более 79%) [1]. Особого внимания заслуживает тот факт, что половина среди за-

регистрированных больных – лица моложе 40 лет [2].

В структуре хронических вирусных гепатитов в Якутии на долю ХГС приходится 58,9%. По данным официальной статистики, в 2014 г. впервые было выявлено 413 больных ХГС. Показатель заболеваемости достиг 39,9 на 100 000 населения (рис. 1). Кроме того, высока частота отдаленных неблагоприятных исходов – цирроза и рака печени: среди наблюдаемой группы лиц с ХГС (n = 746) у 40,5% в течение пяти лет регистрируется цирротическая стадия заболевания.

Трансплантация печени стала распространенным видом помощи пациентам с терминальными стадиями болезней печени [3], что требует усовершенствования подходов к посттрансплантационному ведению и реабилитации данной категории больных.

Целью исследования стало определение на основе клинических данных пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, перенесших трансплантацию печени, подходов к оптимизации противовирусной терапии.

Материал и методы исследования

Исследование основано на изучении динамики многолетней заболеваемости вирусным гепатитом С и его исходов среди населения Республики Саха (Якутия) за период с 1996 по 2011 г.

В работе использованы материалы официальной статистики Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия), отделения вирусных гепатитов Якутской городской клинической больницы и Республиканской больницы № 1. Проанализированы исходы трансплантации печени у больных ХГС с 2011 г., выписные справки пациентов, которым подобная операция была проведена в Федераль-



ном медицинском биофизическом центре им. А.И. Бурназяна и Республиканской больнице № 1. Больным проводили комплекс общеклинических, серологических и молекулярно-биологических исследований для выявления маркеров вирусных гепатитов (анти-HCV, РНК-HCV).

Результаты исследования

В Республике Саха (Якутия) отмечался рост заболеваемости ХГС – с 15,2 в 2000 г. до 52,4 в 2011 г. При этом республиканские показатели превысили федеральные на 28,3% (в России – 40,2 на 100 000 населения) (рис. 1). Динамику заболеваемости оценивали с помощью двустороннего критерия Манна – Уитни на уровне значимости 0,05. Установлено, что заболеваемость ХГС с 2006 г. значимо увеличилась ($p = 0,0303$).

Под нашим наблюдением с 2008 г. в отделении вирусных гепатитов Якутской городской клинической больницы находилось 2700 пациентов с хроническими формами вирусных гепатитов (1712 – с хроническими гепатитами, 988 – с циррозом печени). В структуре хронических вирусных гепатитов преобладали больные гепатитом В (45%). Пациентов с гепатитом С насчитывалось 26,3%. Доля гепатита D в структуре госпитализированной заболеваемости составляла 23,4%. Возраст большинства наблюдаемых больных (54,3%) – до 29 лет. В 12% случаев диагностирована цирротическая стадия заболевания. У лиц в возрасте 40–49 лет и старше в основном имел место цирроз печени.

Частота развития рака печени при хроническом гепатите С составила 11,2% (у 16 из 143 пациентов). В большинстве своем это были пациенты с HCV-инфекцией в возрасте 60–69 лет (53,8%). У таких больных при гепатите С в 100% случаев выявлялась репликативная активность вируса гепатита С [4, 5]. В настоящее время в листе ожидания на трансплантацию печени в Республике Саха (Якутия) указаны 162 пациента с хроническим вирусным гепатитом В, С и D в стадии субкомпенсированного



Рис. 1. Динамика заболеваемости ХГС в Республике Саха (Якутия) и Российской Федерации

цирроза печени (рис. 2), со стадией В и С по шкале Чайлда – Пью. HCV-инфекция зарегистрирована у 60 (37%) больных.

При подготовке к операции через отдел оказания специализированной помощи Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) выписки пациентов отправляются в ведущие российские клиники согласно приказам указанного ведомства № 01-8/4-13 от 14.01.2010 «О порядке формирования и утверждения государственного задания на оказание в 2010 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет ассигнований государственного бюджета Республики Саха (Якутия)» и № 01-01-08/24 от 31.03.2010 «О мерах по реализации Соглашения ВМП-СУ-34/10 от 23.03.2010 о предоставлении в 2010 году субсидии из федерального бюджета бюджету Республики Саха (Якутия) на софинансирование государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации».

По согласованию с консультантами клиник проводятся отбор пациентов на трансплантацию печени и занесение в лист ожидания клиники, где на основании федеральной программы будет оказана высокотехнологичная медицинская помощь – трансплантация печени. В случае трансплантации печени от живого родственного донора проводятся

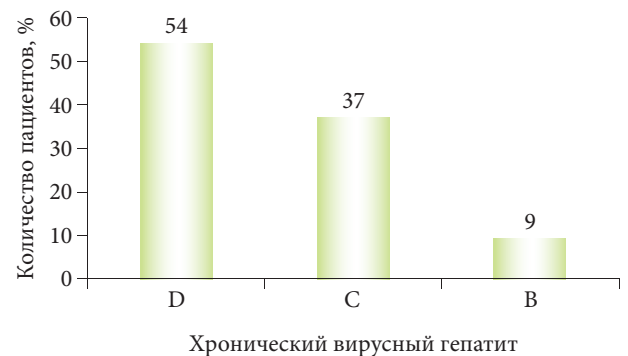


Рис. 2. Распределение больных хроническим вирусным гепатитом ($n = 162$), поименованных в листе ожидания, в зависимости от этиологии

его обследование и подготовка к оперативному лечению. С момента указания в листе ожидания больной-реципиент при пересадке трупной печени находится в городе, в котором запланировано выполнение операции. При поступлении донорского органа пациента вызывают в клинику для оперативного лечения.

Посттрансплантационное наблюдение осуществляется по месту жительства пациента врачом-инфекционистом. Больной получает необходимую терапию (противовирусную и иммуносупрессивную). За период с 2011 г. трансплантация выполнена 20 больным хроническими вирусными гепатитами с исходом в цирроз печени (100%) и гепатоцеллюлярную карциному (15%). 80% пациентов были прооперированы в Федеральном медицинском биофизическом центре им. А.И. Бурназяна, 20% –



Клинический случай

Рассмотрим пример, демонстрирующий достаточно позднее выявление болезни у пациента с ХГС с формированием первичной гепатоцеллюлярной карциномы. Больной, 53 года (национальность – якут), наблюдается с диагнозом «хронический вирусный гепатит С, 1b генотип, с исходом в цирроз печени с формированием гепатоцеллюлярной карциномы».

Из анамнеза известно, что впервые диагноз ХГС в цирротической стадии установлен в 2009 г. Тогда же при обследовании обнаружено опухолевое образование 3×5 см в 6–7-м сегменте печени. По результатам дополнительных обследований диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома 3,5 см в 6–7-м сегменте, после чего был проведен курс трансартериальной химиоэмболизации с последующим назначением противовирусной терапии ХГС пегилированными интерферонами с рибавирином в течение 48 недель. К окончанию курса вирусная нагрузка снизилась до 367 МЕ/мл. Результаты компьютерной томографии через полгода показали рецидив поражения. В правой передней доле выявлено новое поражение. После этого был выполнен курс радиочастотной абляции. До февраля 2013 г. состояние было стабильным, но по результатам магнитно-резонансной томографии обнаружены рецидив поражения в 7–8-м сегменте и новое поражение в 4-м сегменте. Пациенту были проведены три курса радиочастотной абляции и повторная стандартная противовирусная терапия. Состояние пациента ухудшилось, усилились слабость, кожный зуд, в анализах крови гипербилирубинемия до 500 мкг/л, снижение уровня альбумина до 26 г/л. Установлен цирроз печени с исходом в гепатоцеллюлярную карциному, класс В по шкале Чайлда – Пью (7 баллов), MELD – 16 баллов, портальная гипертензия, спленомегалия, хроническая печеночная недостаточность.

Из-за увеличения размеров опухоли и ухудшения самочувствия пациенту рекомендована пересадка печени. Вирусная нагрузка до операции составила 3537 МЕ/мл. В октябре 2013 г. в Федеральном медицинском биофизическом центре им. А.И. Бурназяна (Москва) выполнили пересадку печени от живого родственного донора с благоприятным генотипом ИЛ-28 (донором стал близкий родственник больного). В январе 2014 г. вновь выявлен цитоллиз до 2–3 норм, при анализе крови методом полимеразной цепной реакции – высокая вирусная нагрузка HCV – 71 611 091 МЕ/мл. Общий анализ крови: лейкопения – $2,8 \times 10^9$ /л, анемия – Hb 116 г/л, тромбоцитопения – 156×10^9 /л. Пациент жалуется на слабость, повышение артериального давления до 180/90 мм рт. ст., ноющие боли в крупных суставах. Общее состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы смуглые с землистым оттенком, видимые слизистые чистые, умеренная пальмарная эритема. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Дыхание проводится по всем легочным полям, хрипов нет. Сердечные тоны приглушены, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Стул регулярный.

Заключительный диагноз: хронический вирусный гепатит С, 1b генотип, ИЛ-28 СС/ТТ, с исходом в цирроз печени, F4, с высокой вирусной нагрузкой (71 611 091 МЕ/мл). Состояние после ортотопической трансплантации печени от живого родственного донора (2013) по поводу гепатоцеллюлярной карциномы. Состояние после курсов радиочастотной абляции (2009, 2013), двух курсов противовирусной терапии пегилированными интерферонами и рибавирином (2010, 2012), с последующим рецидивом HCV. Желчнокаменная болезнь. Хронический панкреатит. Киста правой почки. Гемангиома печени.

С учетом высокой вирусной нагрузки, выраженной лейкопении, тромбоцитопении, резистентности к стандартной противовирусной терапии препаратами интерферона, состояния после трансплантации печени, приема иммуносупрессантов рекомендована этиотропная терапия хронической HCV-инфекции с применением безинтерфероновых схем лечения.

В настоящее время пациенту начата противовирусная 3D-терапия HCV-инфекции. В первые две недели лечения отмечались значительные колебания уровня циклоспорина, что потребовало мониторинга колебаний и подбора доз иммуносупрессантов (Сандиммуна). В целом переносимость терапии удовлетворительная.

в Республиканской больнице № 1. Удельный вес ХГД составил 70% (14), ХГС – 25% (5) и ХГВ – 5% (1). Средний возраст прооперированных – 39,1 года. Лиц мужского пола было 13 (65%), женского – семь (35%), 90% – лица коренной национальности. Всем пациентам проведена родственная трансплантация печени. В условиях значительного дефицита донорских органов родственная пересадка печени является перспективным направлением в трансплантологии.

Средний возраст прооперированных пациентов с гепатитом С – $37,6 \pm 8,4$ года. Мужчин было трое (60%), женщин – две (40%), лиц коренной национальности – четверо (80%). Средний уровень общего билирубина до операции составлял около 55,26 мкмоль/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 73,85 Ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 122,1 Ед/л, альбумина – 29,13 г/л. Общий анализ крови: уровень лейкоцитов – $3,6 \times 10^9$ /л, гемоглобина – 110 г/л, тромбоцитов – 81×10^9 /л. Класс по шкале Чайлда – Пью у двух (40%) больных – В, у трех (60%) – С. Несмотря на класс В, из-за наличия гепатоцеллюлярной карциномы этим больным была рекомендована пересадка печени. Средний балл по MELD – 20. У всех пациентов по данным эластометрии отмечался фиброз 4-й степени по шкале METAVIR. У большинства (80%) пациентов была II (A) Rh (+) группа крови.

Всем пациентам проведена родственная трансплантация печени: от дочери матери – два случая, от сына отца – один и от брата брату – два случая. При этом лица с циррозом печени составили 100%, исход в гепатоцеллюлярную карциному наблюдался в 40% случаев. Послеоперационный период протекал без осложнений. Состояние доноров печени во всех случаях расценивалось как удовлетворительное.

Основная проблема при пересадке печени у больных с хроническими вирусными гепатитами – репликативная активность вирусов, которая может приводить к реинфицированию трансплантата. Как



известно, наличие репликации вируса гепатита С в крови не является противопоказанием к трансплантации печени. Реинфекция трансплантата вирусом гепатита С после пересадки печени развивается в 100% случаев (возвратная HCV-инфекция). В группе исследуемых пациентов в 100% отмечалась репликация HCV, вирусная нагрузка колебалась от 66 000 до 7 161 000 МЕ/мл, основной генотип в 80% случаев – 1b.

Целью противовирусной терапии в дотрансплантационном периоде является снижение вирусной нагрузки. Возможность проведения противовирусной терапии пациентам до трансплантации печени определяется степенью компенсации функции печени и решается в индивидуальном порядке. Противовирусную терапию получали до пересадки два пациента с ХГС, у обоих курс лечения стандартной двойной терапией пегилированными интерферонами с рибавирином оказался безуспешным. Троице (60%) пациентам лечение не проведено в дотрансплантационном периоде из-за позднего диагностирования болезни и противопоказаний к стандартной терапии к моменту установления клинического диагноза.

Общая летальность составила 5%, смерть наступила у одной больной ХГС с исходом в гепатоцеллюлярную карциному более чем через год после трансплантации печени вследствие прогрессирования гепатоцеллюлярной карциномы. Диагностированы отдаленные метастазы в костной системе. В послеоперационном периоде у больных ХГС средний уровень АЛТ составил 48,3 Ед/л, АСТ – 44,6 Ед/л, альбумина – 34 г/л, общего билирубина – 28,7 мкмоль/л. Общий анализ крови: уровень лейкоцитов – $4,0 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина – 122 г/л, тромбоцитов – $184,0 \times 10^9/\text{л}$.

Все больные после трансплантации получают иммуносупрессивную и патогенетическую терапию. Комбинированная противовирусная терапия (пегилированный интерферон с рибавирином) назначена одному пациенту с ХГС 3-го

генотипа. В настоящее время он находится на 24-й неделе терапии, отмечен ранний вирусологический ответ, но с начала лечения наблюдаются выраженная лейкопения (до $0,93 \times 10^9/\text{л}$) и анемия (89 г/л), корректируемые постоянным приемом эритропоэтинов и филграс-тима (30 млн ЕД три раза в неделю). Двум больным с хронической HCV-инфекцией после пересадки печени рекомендована безинтерфероновая схема лечения.

По данным UNOS (United Network for Organ Sharing – организация в США, контролирующая лист ожидания, вопросы забора и распределения органов и ведущей статистику), в 2000 г. около 1/3 трансплантаций печени в мире выполнено по поводу цирроза печени HCV-этиологии. При этом наиболее благоприятные результаты отмечались при исходном отсутствии репликации вируса. В посттрансплантационный период вирусный гепатит С развивается примерно у 90%, однако для развития цирроза печени в трансплантационной печени необходимо достаточно длительное время, в течение которого пациент полностью социально адаптирован и неинвалидизирован [6].

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют об улучшении состояния больных, перенесших трансплантацию печени. Однако известно, что у 23% пациентов в течение трех лет после трансплантации печени развивается цирроз печеночного трансплантата. Примерно 40% пациентов после трансплантации печени могут стать кандидатами для раннего начала противовирусной терапии (отсутствие цитопении). Комбинированная терапия пегилированными интерферонами с рибавирином позволяет добиться устойчивого вирусологического ответа в 9–39% случаев. При этом более высокие результаты имеют место при 2-м и 3-м генотипах HCV [7].

Поскольку подбор и обследование пациентов для трансплантации печени в ведущих центрах осуществляются на уровне Респуб-

лики Саха (Якутия), это требует наличия в регионе комплексной и качественной диагностики с мониторингом, преемственности действий специалистов, интеграции работы различных служб (инфекционной, онкологической, хирургической, терапевтической, социально-психологической), доступности и всеобщего охвата медицинской помощью.

Сложности применения стандартной противовирусной терапии у больных в посттрансплантационном периоде и пациентов с циррозом печени ограничивают наши возможности. В настоящее время для этиотропной терапии хронического гепатита С разработаны и готовы к применению полностью пероральные безинтерфероновые схемы лечения, характеризующиеся высокой эффективностью и безопасностью, удобством применения. Многокомпонентную схему с применением препаратов прямого противовирусного действия называют 3D-терапией. Это уникальная комбинация из трех составляющих – омбитасвира, паритапревира/ритонавира, дасабувира с добавлением «усилителя» – рибавирина. Важный момент: это первая и пока единственная тройная комбинация, эффективность и безопасность которой подтверждена с позиции стандарта GCP (Good Clinical Practice – надлежащая клиническая практика) и которая успешно сочетает представителей всех классов существующих прямых противовирусных агентов (direct-acting antiviral, DAA) с разным механизмом действия для получения максимального эффекта [8].

В настоящее время 3D-терапия одобрена для применения у сложной категории больных с ХГС после пересадки печени. Основанием послужило клиническое исследование фазы II CORAL-I [9, 10].

Результаты исследования M12-999 (CORAL-I) у взрослых пациентов ($n = 34$) с хроническим вирусным гепатитом С 1-го генотипа, ранее не получавших противовирусного лечения и перенесших трансплантацию печени, показали, что после 24 недель



пероральной безинтерфероновой терапии устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 97,1% пациентов (HCV 1a – 97%, HCV 1b – 100%). Переносимость терапии была хорошей. Зарегистрировано два случая развития серьезных нежелательных явлений: гипотензия и тахикардия, связанные с началом приема тамсулозина (Flomax) после плановой операции, умеренные периферические отеки и боль в конечности у пациента с сахарным диабетом и отеками в анамнезе. В ходе лечения не зафиксировано ни одного случая вирусологического прорыва и отторжения трансплантата. У одного пациента развился рецидив.

Заключение

Пациентам с хроническим вирусным гепатитом С необходимо назначать противовирусную терапию для снижения риска прогрессирования болезни до и после операции. Поскольку у больных с HCV-инфекцией после пересадки печени при стандартной противовирусной терапии существует риск развития нежелательных явлений, необходимо использовать безинтерфероновые схемы лечения гепатита С. Эффективность, безопасность 3D-схем, удобство применения при хронической HCV-инфекции предоставляют уникальную возможность проведения эрадикационной терапии у лиц с цирротической стадией болезни, в том числе пере-

несших трансплантацию печени. Таким образом, можно говорить о конкретных схемах ведения пациентов после пересадки печени при хроническом гепатите С и полном излечении даже при запущенных формах заболевания. Увеличение охвата диспансеризацией больных острыми и хроническими вирусными гепатитами с внедрением методов ранней диагностики цирроза и рака печени вирусной этиологии, грамотный отбор лиц, нуждающихся в противовирусной терапии, оказание им медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, будут способствовать снижению числа больных первичным раком печени в Республике Саха (Якутия). ●

Литература

1. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С / под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
2. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 3. С. 4–10.
3. Андрейцева О.И., Журавель С.В., Салиенко А.А., Козлова А.В. Комбинированная профилактика инфицирования печеночного трансплантата вирусом гепатита В // Трансплантология. 2009. № 1. С. 53–56.
4. Бугаева Т.Т. Характеристика печеночноклеточного рака при хроническом вирусном гепатите: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010.
5. Слепцова С.С. Вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия) и их роль в развитии первичного рака печени: автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2013.
6. Berenguer M., Prieto M., Rayón J.M. et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation // Hepatology. 2000. Vol. 32. № 4. Pt. 1. P. 852–858.
7. Игнатова Т.М. Особенности течения HBV- и HCV-инфекции в посттрансплантационном периоде // Гепатологический форум. 2007. № 1. С. 14–18.
8. Бакулин И.Г. Можно ли говорить о смене парадигмы при лечении хронического гепатита С? // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 43. Гастроэнтерология. Спецвыпуск «Гепатология». С. 36–40.
9. Kwo P., Mantry P., Coakley E. et al. Results of the phase 2 study m12-999: Interferon-free regimen of abt-450 /r/ abt-333+ Ribavirin in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection. EASL, 2014. Abstr. 114.
10. Mantry P., Kwo P., Coakley E. et al. High sustained virologic response rates in liver transplant recipients with recurrent HCV Genotype 1 infection receiving ABT-450/r/ Ombitasvir + Dasabuvir plus Ribavirin. AASLD, 2014. Abstr. 198.

Development of Monitoring and Management Approaches for Patients with Chronic Hepatitis C Underwent Liver Transplantation: Experience from the Republic of Sakha (Yakutia)

S.S. Sleptsova¹, A.G. Rakhmanova²

¹ North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov (Yakutsk)

² Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases (St. Petersburg)

Contact person: Snezhana Spiridonovna Sleptsova, sssleptsova@yandex.ru

In Republic of Sakha (Yakutia) there is an unfavorable epidemiological situation regarding chronic hepatitis C (CHC). CHC morbidity was mainly documented in working-age population aged 20–49. High incidence of unfavorable outcomes such as cirrhosis and primary liver cancer was recorded.

Liver cirrhosis of viral etiologies holds the first place among indications for liver transplantation that determines a need to develop algorithms for post-transplantation observation of such patients. By applying novel non-interferon containing regimens into public healthcare will allow to optimize approaches for management of patients underwent liver transplantation.

Key words: viral hepatitis C, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, liver transplantation

Первая в России безинтерфероновая схема терапии хронического гепатита С – Викеира Пак

НОВЫЙ ОБРАЗ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С

Викеира Пак:

- 3 препарата прямого противовирусного действия¹
- 97% УВО у различных групп пациентов²
- Простой и короткий курс терапии³
- Удобный пероральный способ применения⁴
- Более 2600 больных в программе исследований II и III фазы⁵

1. Паритапревир, бустированный ритонавиром, омбитасвир, дасабувир.
2. Средний показатель УВО у пациентов GT1, включая больных с компенсированным циррозом печени, а также безуспешным опытом двойной терапии ПегИФН/РБВ. SmPC от 09.03.2015. EMA (Европейское агентство по оценке лекарственных средств).
3. 12 недель терапии ± РБВ для большинства групп пациентов. 24 недели + РБВ только при GT1a с циррозом и GT1 после трансплантации печени.
4. Полностью пероральный режим: 4 таблетки Викеира Пак в сутки ± РБВ
5. Инструкция по применению препарата Викеира Пак, одобренная МЗ РФ в апреле 2015



реклама
RUHC150408

Краткая инструкция по применению препарата Викеира Пак, апрель 2015

МНН: Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир. **Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное средство, код АТХ J05A. **Лекарственная форма:** Набор таблеток, содержащий: Дасабувир — овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета с гравировкой «AV2» на одной стороне, 250 мг; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир — продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с гравировкой «AV1» на одной стороне, 12,5 мг + 75 мг + 50 мг. **Показания к применению:** Хронический гепатит С генотипа 1, включая пациентов с компенсированным циррозом печени, в сочетании с рибавирином или без него. Нет необходимости в коррекции дозы препарата Викеира Пак в зависимости от возраста, пола, массы тела, расы и этнической принадлежности. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к омбитасвиру, паритапревиру, ритонавиру, дасабувиру или любым вспомогательным веществам препарата; тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по Чайлд-Пью); противопоказания к применению рибавирина (при совместном применении препарата Викеира Пак и рибавирина); одновременное применение с мощными ингибиторами CYP2C8, индукторами изофермента CYP3A, алфузозином; карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, эфавирензом, алкалоидами спорыньи, гемфиброзилом, ловастатином, симvastатином, мидозоломом, триазоломом (внутри), пимозидом, рифампицином, сальметеролом, препаратами зверобоя, силденафилом для лечения легочной артериальной гипертензии, рилпивиром, лопинавиром/ритонавиром, дарунавиром/ритонавиром, препаратами этинилэстрадиола, атазанавиром/ритонавиром в фиксированной комбинации; детский возраст до 18 лет; дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** совместное применение Викеира Пак и флутиказона или других глюкокортикостероидов, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4; антиаритмическими препаратами. Печеночная недостаточность средней степени тяжести. **Способ применения и дозы:** Викеира Пак следует принимать внутрь во время еды, независимо от жирности или калорийности пищи. Рекомендуемая доза препарата Викеира Пак включает две таблетки омбитасвира/паритапревира/ритонавира 12,5/75/50 мг один раз в день (утром) и одну таблетку дасабувира 250 мг два раза в день (утром и вечером).

Генотип 1a без цирроза	Викеира Пак + рибавирин	12 недель
Генотип 1a с циррозом	Викеира Пак + рибавирин	24 недели*
Генотип 1b без цирроза	Викеира Пак	12 недель
Генотип 1b с циррозом	Викеира Пак + рибавирин	12 недель

Рекомендуется следовать режиму дозирования для генотипа 1a у больных с неизвестным подтипом генотипа 1 или генотипом 1 смешанного типа.

* Схема применения препарата Викеира Пак в комбинации с рибавирином в течение 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии.

У пациентов после трансплантации печени курс терапии Викеира Пак в комбинации с рибавирином составляет 24 недели при ХГС 1 генотипа при нормальной функции печени и стадии фиброза по шкале Metavir – 2 и менее. При применении препарата Викеира Пак с ингибиторами кальциневрина необходима коррекция дозы ингибиторов кальциневрина. В клинических исследованиях дозы рибавирина подбирались индивидуально и составляли от 600 мг до 800 мг в день.

У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1 следует выполнять те же рекомендации, что и при моноинфекции ХГС.

Побочные действия. Оценка безопасности основана на объединенных данных фазы 2 и 3 клинических испытаний более чем у 2600 пациентов, получавших препарат Викеира Пак с рибавирином или без него. У пациентов, получавших препарат Викеира Пак в сочетании с рибавирином, наиболее частыми побочными реакциями (более чем у 20% пациентов) были усталость и тошнота. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 1,2% (25/2044), 1,3% (27/2044) пациентов прервали (с возможностью дальнейшего возобновления) лечение из-за побочных эффектов, 7,7% (158/2044) пациентам потребовалось снижение дозы рибавирина вследствие возникновения побочных реакций. Профиль безопасности препарата Викеира Пак и рибавирина у пациентов с циррозом был таким же, что и у пациентов без цирроза. У пациентов в клиническом исследовании, получавших препарат Викеира Пак без рибавирина, единственной зафиксированной побочной реакцией был зуд. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 0,3% (2/588), 0,5% (3/588) пациентов сделали перерывы в лечении из-за побочных реакций. Для получения подробной информации о побочных эффектах, пожалуйста, обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению. **Лекарственные взаимодействия:** информацию о лекарственных взаимодействиях можно найти в полной инструкции по применению. Список препаратов, противопоказанных к применению с препаратом Викеира Пак указан в разделе «противопоказания». **Особые указания:** В ходе клинических исследований препарата Викеира Пак с рибавирином или без рибавирина, приблизительно в 1% случаев наблюдалось преходящее, бессимптомное повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы. Биохимические показатели печени следует измерять в течение первых 4-х недель терапии. Если показатели активности АЛТ в сыворотке превышают верхнюю границу нормы, необходимо повторно провести исследование и далее контролировать активность АЛТ у таких пациентов. У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1, которые получают курс терапии препаратом Викеира Пак, следует также проводить антиретровирусную терапию, направленную на уменьшение риска развития резистентности к ингибиторам протеазы ВИЧ-1. **Хранить** при температуре не выше 25 °С. **Срок годности** 2 года. **Условия отпуска** по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения** ООО «ЗббВи», Россия 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 1. **Производитель:** Дасабувир – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг: ЭббВи Айрлэнд НЛ Б.В., Ирландия Манорхамилтон Роуд, Слайго, Ирландия; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 75 мг + 50 мг: Фурнье Лэбораториз Айрлэнд Лимитед, Ирландия, Энтроув, Карригтвотхилл, Ко. Корк, Ирландия. **Фасовщик, упаковщик и выпускающий контроль качества:** ЗббВи Инк., США 32 Н. Воксган Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США. Регистрационное удостоверение ЛП-002965 от 21.04.2015.

Полную информацию о препарате можно найти в зарегистрированной инструкции по применению препарата Викеира Пак или обратившись по адресу: 141400, Московская область, г. Химки, ул. Ленинградская, владение 39, строение 5, тел. +7 495 258 42 77, факс +7 495 258 42 87, e-mail: Russia.info@abbvie.com

abbvie



Викеира Пак
паритапревир/ритонавир,
омбитасвир, дасабувир



Перспективы клинического применения урсодезоксихолевой кислоты

А.О. Буеверов

Адрес для переписки: Алексей Олегович Буеверов, Bcl72@mail.ru

Регулярно появляющиеся результаты клинических исследований дают основание рассматривать урсодезоксихолевую кислоту как перспективное и не до конца изученное лекарственное средство. Безусловно, какие-то новые факты подтвердятся и получат дальнейшее развитие, какие-то будут опровергнуты или рассмотрены в ином ракурсе. Но точку в истории изучения урсодезоксихолевой кислоты ставить преждевременно...

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, первичный билиарный цирроз, внутрипеченочный холестаз, первичный склерозирующий холангит, неалкогольная жировая болезнь печени

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – третичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-литоchoлевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки. Интересно, что химические формулы УДХК и гидрофобной хенодезоксихолевой кислоты ($C_{24}H_{40}O_4$) идентичны, различаются только позицией гидроксильной группы атома C_7 : у первой бета-положение, у второй альфа-положение. Именно 7-бета-позиция ОН-группы определяет гидрофильность и отсутствие токсичных свойств УДХК. Желчь человека содержит следовые количества УДХК – 0,5–3%.

УДХК была обнаружена в желчи гималайского (китайского) медведя в 1902 г., однако применение медвежьей желчи при заболеваниях печени и пищеварительного тракта описано еще в руководствах по древнекитайской медицине. В 1954 г. Т. Kanasawa описал процесс синтеза УДХК, а в 1975 г. I. Makino и соавт. опубликовали результаты первого клинического исследования по ее применению для растворения холестериновых камней. В 1980–90-е гг. спектр показаний к назначению УДХК существенно расширился за счет включения заболеваний печени, желудка, пищевода и других органов. Механизмы действия УДХК (Урсан) многообразны и продолжают

интенсивно изучаться. Накопленные на сегодняшний день данные позволяют сгруппировать их следующим образом [1]:

1) **холеретический эффект:**

✓ вытеснение пула токсических гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;

✓ стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой альфа-протеинкиназы ведет к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот;

✓ индукция бикарбонатного холереза усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник;

2) **цитопротективный эффект:** встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны способствует ее стабилизации и повышению устойчивости к повреждающим факторам;

3) **антиапоптотический эффект:** снижение концентрации ионизированного Са в клетках и предотвращение выхода цитохрома С из митохондрий, блокирующее в свою очередь активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов;

4) **иммуномодулирующий эффект:** ✓ уменьшение экспрессии молекул HLA класса I на гепатоци-



- тах и HLA класса II на холангиоцитах;
- ✓ снижение продукции Th_1 - и Th_2 -цитокинов, таких как интерлейкины 1, 2, 4, 6, фактор некроза опухоли альфа, интерферон-гамма;
- ✓ подавление синтеза иммуноглобулинов;
- ✓ взаимодействие с глюкокортикостероидным (ГКС) рецептором;
- 5) **гипохолестеринемический эффект**:
- ✓ уменьшение всасывания холестерина в кишечнике;
- ✓ подавление синтеза холестерина в печени;
- ✓ снижение экскреции холестерина в желчь;

6) **литолитический эффект**: снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина.

Перечисленные механизмы действия УДХК определяют разнообразие нозологических форм, при которых это вещество находит применение. Особого внимания заслуживает относительно недавно открытый частичный агонизм УДХК к ГКС-рецептору, что может объяснять ее адъювантный эффект при лечении аутоиммунных заболеваний [2].

Перечень заболеваний, служащих показанием к назначению УДХК (Урсосана), весьма обширен и продолжает обновляться:

- желчнокаменная болезнь;
- билиарный сладж;
- первичный билиарный цирроз (ПБЦ);
- аутоиммунный гепатит, хронические гепатиты В и С;
- первичный склерозирующий холангит (ПСХ);
- IgG4-ассоциированный холангит и панкреатит;
- алкогольный и неалкогольный стеатогепатит;
- лекарственные поражения печени;
- отторжение трансплантата, синдром «трансплантат против хозяина»;
- внутрипеченочный холестаз беременных;
- ВИЧ-инфекция и др. [3, 4].

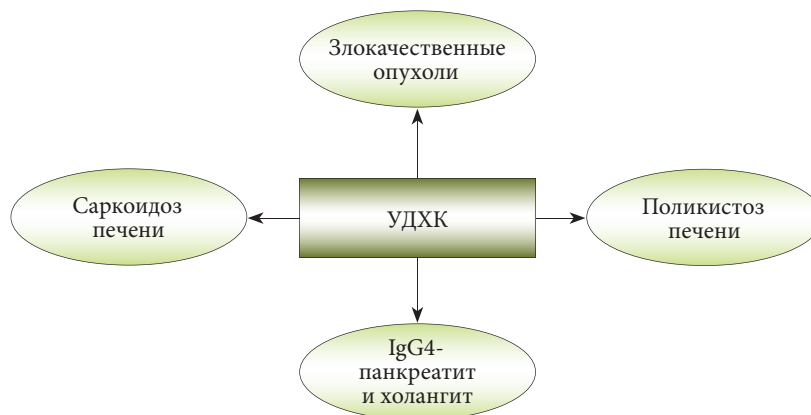


Рис. 1. Новые направления применения УДХК



Рис. 2. Традиционные направления использования УДХК, по которым появились новые данные

Этот впечатляющий перечень позволил М. Кнас и соавт. обозначить УДХК как панацею при болезнях печени, хотя и со знаком вопроса [4]. Понятно, что богиня Панацея, дочь Асклепия, существует только в древнегреческой мифологии и не при всех нозологических формах УДХК продемонстрировала однозначную эффективность. Рассмотрим основные нозологические формы, для лечения которых УДХК начали применять недавно (рис. 1), а также традиционные направления ее использования, по которым появились новые данные (рис. 2).

Первичный билиарный цирроз

ПБЦ представляет собой хроническое холестатическое заболевание, поражающее преимущественно женщин среднего возраста и ассоциированное с образованием антимитохондри-

альных антител. УДХК при ПБЦ применяется с 1978 г., оставаясь на сегодняшний день единственным препаратом, разрешенным к применению при этом заболевании. Стандартная доза УДХК составляет 13–15 мг/кг веса в день. Ее повышение не приводит к улучшению результатов лечения. У большинства пациентов УДХК замедляет прогрессирование болезни, хотя данные по влиянию на долгосрочную выживаемость неоднозначны [5–7]. Постулируется начало терапии непосредственно после установления диагноза и продолжение ее до тех пор, пока она эффективна. Длительное наблюдение за пациентами позволило установить, что эффективность УДХК вариabельна и во многом зависит от клинического фенотипа ПБЦ. ПБЦ характеризуется значительной гетерогенностью по клини-



ческому течению и прогнозу, что позволяет выделить несколько его фенотипов [8, 9]:

- **фенотип I** (видимо, наиболее распространенный) объединяет группу женщин среднего возраста со скудной симптоматикой или ее полным отсутствием. Эти пациентки хорошо отвечают на терапию УДХК, их жизненный прогноз рассматривается как благоприятный;
- **фенотип II** характеризуется слабым ответом на УДХК и неуклонной, хотя и относительно медленной прогрессией заболевания до собственно билиарного цирроза;
- **фенотип III** включает небольшую когорту, отличающуюся малоизмененными биохимическими показателями и неяркой клинической картиной, но на седьмом-восьмом десятилетии жизни демонстрирующими прогрессирующее портальной гипертензии и печеночной недостаточности;
- **фенотип IV** похож на предыдущий, но у пациенток старческого возраста цирротическая стадия ПБЦ диагностируется случайно и характеризуется минимальной симптоматикой;
- **фенотип V** редко встречается у молодых женщин, его достаточно сложно дифференцировать с генетически обусловленными синдромами прогрессирующего внутрипеченочного холестаза вследствие быстро прогрессирующей дуктопии и абсолютной резистентности к лечению.

Выделение обозначенных фенотипов не всегда применимо в широкой клинической практике, но важно для оценки прогноза и выбора оптимальной лечебной тактики, в том числе включения в протоколы исследований новых лекарственных препаратов. Поскольку многолетнее применение УДХК остается основным методом терапии ПБЦ и от ответа на нее во многом зависит жизненный прогноз пациента, были разработаны алгоритмы оценки эффективности терапии. Так, согласно критериям клиники Мейо в качестве показателя успешного лечения рассматривается умень-

шение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) ниже двукратного верхнего лимита нормы (ВЛН). Французские критерии определяют в качестве целевых значений ЩФ < 3 ВЛН, аспаратаминотрансферазы < 2 ВЛН и билирубина < 17,1 мкмоль/л. Испанские критерии базируются на снижении активности ЩФ более чем на 40% от исходной или до нормы. В основе Торонтских критериев 1 и 2 также лежит активность ЩФ, которая в случае успешной двухлетней терапии УДХК опускается ниже 1,67 (1) или 1,76 (2) ВЛН [4, 10]. Метаанализ 15 европейских и североамериканских исследований, объединивший около 5000 больных ПБЦ, подтвердил ключевую роль ЩФ и билирубина в качестве маркеров эффективности терапии. Так, среди пациентов с поддерживаемым уровнем ЩФ ≤ 2 ВЛН десятилетняя выживаемость составила 84%, тогда как при значениях ЩФ ≥ 2 ВЛН – 62% ($p < 0,0001$). Уровень сывороточного билирубина, не превышающий ВЛН, ассоциировался с 84%-ной десятилетней выживаемостью. В то же время в случае превышения выживаемость составила лишь 41% ($p < 0,0001$) [11].

Предпринимаются попытки применения различных комбинаций УДХК с другими препаратами. Наиболее перспективными из них считаются будесонид, мофетила микофенолат и фибраты. Применение УДХК в сочетании с будесонидом 9 мг/сут продемонстрировало обнадеживающие результаты, в том числе в отношении гистологической динамики [12]. Преимуществом будесонида перед системными ГКС является низкая частота побочных эффектов, прежде всего остеопении. Мофетила микофенолат при длительном использовании с УДХК в отдельных исследованиях также оказался эффективным [13]. Комбинация УДХК с безафибратом (400 мг/сут) в нескольких исследованиях позволила констатировать положительную клинико-лабораторную и гистологическую динамику те-

чения болезни [14, 15]. Y. Zhang и соавт. отмечали позитивный эффект фенофибрат, добавляемого к базисной терапии УДХК у пациентов с неполным ответом на монотерапию [16].

Низкий уровень сывороточного 25-гидроксивитамина D ассоциирован с ускоренной прогрессией ПБЦ и худшим ответом на УДХК [17]. В качестве меры, повышающей эффективность лечения, исследователи предлагают восполнение его запасов перед назначением УДХК.

Декомпенсированный ПБЦ, а также развитие резистентных к терапии осложнений служат показанием к выполнению трансплантации печени. Как и другие аутоиммунные заболевания, ПБЦ нередко рецидивирует в донорском органе. A. Bosch и соавт. представили результаты наблюдения 90 трансплантированных больных ПБЦ (86% – женщины) в среднем в течение 12 лет, которым через равные временные интервалы выполняли повторные биопсии печени. Средний срок рецидива ПБЦ в трансплантате составил шесть лет. Мультивариантный анализ показал, что единственным фактором, снижающим риск рецидива, является прием УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут (отношение рисков 0,31; 95%-ный доверительный интервал 0,11–0,85; $p = 0,014$) [18].

Аутоиммунный гепатит в сочетании с первичным билиарным циррозом

Перекрестный синдром «аутоиммунный гепатит + ПБЦ» наблюдается у 7–9% больных ПБЦ. При изначально диагностированном ПБЦ его можно заподозрить при наличии биохимических и гистологических маркеров гепатоцеллюлярного поражения (активность трансаминаз > 5 ВЛН, ступенчатые некрозы), иммунологических маркеров аутоиммунного гепатита (значительное повышение уровня гамма-глобулинов, IgG, сывороточные антитела к структурам ядра, гладкой мускулатуре, микросомам печени и почек, растворимому печеноч-

ному антигену), а также в случае резистентности к терапии УДХК. При первоначальном диагнозе аутоиммунного гепатита должны насторожить биохимические признаки холестаза (ЩФ > 3 ВЛН), гистологические признаки деструктивного или склерозирующего холангита, антитела к митохондриям в титре $\geq 1:80$ и резистентность к иммуносупрессивной терапии [19]. Метаанализ семи рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) убедительно доказал необходимость как можно более раннего назначения комбинации УДХК и ГКС у больных с перекрестным синдромом «ПВЦ/аутоиммунный гепатит». УДХК назначается в стандартной дозе 13–15 мг/кг/сут вместе с преднизолоном 60 мг/сут или преднизолоном 30 мг/сут и азатиоприном 100 мг/сут. По достижении биохимической ремиссии осуществляется ступенчатая редукция доз иммуносупрессоров с сохранением дозы УДХК [20].

Первичный склерозирующий холангит

ПСХ – хроническое холестатическое заболевание, характеризующееся диффузным воспалением и фиброзом внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков и приводящее в конечном итоге к развитию вторичного билиарного цирроза. Для лечения ПСХ нет ни одного терапевтического средства с доказанной эффективностью. Обнадеживающие результаты пилотных исследований средних и высоких доз УДХК были поставлены под сомнение в ходе РКИ с парными биопсиями печени. Бытует мнение, что УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут снижает активность ферментов цитолиза и холестаза, не влияя на выживаемость [21]. Вместе с тем Е. Wunsch и соавт. установили, что отмена УДХК приводит к усилению зуда, ухудшению биохимических параметров и ускорению прогрессирования ПСХ [22]. Это сообщение вызвало оживленную дискуссию среди специалистов,

в ходе которой обсуждался «релассанс» УДХК при ПСХ [23].

Злокачественные опухоли

Накапливаются экспериментальные и клинические данные о протективном действии УДХК при колоректальном раке, в том числе при ПСХ. Экспериментально установлено, что дезоксихоловая кислота участвует в патогенезе рака толстой кишки посредством влияния на процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза колоноцитов. УДХК в отличие от дезоксихоловой кислоты подавляет вызванную ею активацию транскрипционного фактора NF- κ B и активирующего протеина AP-1 [24]. Имеются также указания на снижение частоты развития колоректального рака на фоне применения УДХК у больных с воспалительными заболеваниями кишечника [21, 25].

Получены сведения о противоопухолевом эффекте УДХК и эффективности при раке иной локализации. Так, в РКИ, включавшем 102 пациента с компенсированным циррозом печени в исходе хронического гепатита С, продемонстрировано статистически значимое снижение частоты формирования гепатоцеллюлярной карциномы в течение пяти лет по сравнению с контрольной группой, причем независимо от уровня аланинаминотрансферазы (17,9 против 39,1%; $p = 0,025$) [26].

IgG4-ассоциированный панкреатит и холангит

IgG4-ассоциированная болезнь – недавно выделенная нозологическая форма с неизвестной этиологией, иммуноопосредованным патогенезом и мультиорганным синхронным или метакронным вовлечением различных органов и тканей в специфический воспалительный процесс, характеризующийся выраженной инфильтрацией IgG4-позитивными плазматитами и прогрессирующим фиброзом. Наиболее характерными абдоминальными проявлениями IgG4-ассоцииро-

ванной болезни являются панкреатит и холангит.

IgG4-ассоциированный панкреатит диагностируется в 4,8–5,8% всех случаев хронического панкреатита. Его распространенность составляет примерно 0,7 случая на 100 000 населения, с соотношением мужчин и женщин 2:1 – 5:1. Распространенность IgG4-ассоциированного склерозирующего холангита неизвестна. Свыше 80% пациентов – мужчины старше 50 лет [3].

Ввиду того что IgG4-ассоциированный панкреатит и холангит часто сочетаются друг с другом, их клинические проявления во многих случаях общие. Доминируют абдоминальная боль (27–50%) и механическая желтуха (30–79%). Реже в дебюте отмечается неспецифическая диспепсия (10%). Клиническую картину также формируют нарушение экзо- и эндокринной функции поджелудочной железы, похудание, астения и симптомы поражения других органов: слюнных желез, почек, легких, забрюшинного пространства и т.д.

Диагностика IgG4-ассоциированной болезни основана на сочетании лучевых методов, определения сыровороточного уровня IgG4, выявления аутоантител, гистологического исследования с иммуногистохимической окраской на IgG4. К дополнительным диагностическим критериям относится ответ на терапию ГКС при условии надежного исключения злокачественной опухоли.

Основная схема лечения предусматривает применение преднизолона в дозе 40 мг/сут в течение четырех недель с последующим снижением на 5 мг в неделю до поддерживающей дозы 5 мг/сут на протяжении менее шести месяцев. Ответ на преднизолон наблюдается в 80% случаев, однако на фоне редукции дозы и после отмены у 40% больных имеет место рецидив. В качестве препаратов резерва рассматривают азатиоприн и ритуксимаб [3].

Японскими исследователями еще в начале 2000-х гг. продемонстрирован эффект от приме-



ния УДХК при IgG4-ассоциированной болезни, в частности при аутоиммунном панкреатите, протекавшем с синдромом холестаза на фоне стеноза терминального отдела холедоха и сахарного диабета, а также комбинации УДХК и преднизолона при ассоциации аутоиммунного панкреатита и ПБЦ [27, 28]. Клинический результат заключался в снижении уровня маркеров холестаза, уменьшении размеров поджелудочной железы и стабилизации течения диабета. Можно предположить доминирующую роль иммуномодулирующего эффекта УДХК, а именно подавления продукции Th₁- и Th₂-цитокинов и взаимодействия с ГКС-рецептором. Препарат назначается в стандартной дозе 12–15 мг/кг/сут. Продолжительность и оптимальный режим применения требуют уточнения.

Внутрипеченочный холестаз и другая патология беременных

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) наблюдается в 0,1–2% случаев. Патогенез ВХБ точно не установлен, но предполагают, что избыток эндогенных половых гормонов, свойственный периоду беременности, оказывает стимулирующее влияние на процессы желчеобразования и ингибирующее влияние на желчевыделение.

ВХБ развивается, как правило, в третьем, реже во втором триместре беременности. Характерно нарастание клинической симптоматики к родам и исчезновение проявлений болезни сразу после родов или через несколько недель после них. Основное клиническое проявление ВХБ – различной степени кожный зуд, возникающий иногда за несколько недель до появления желтухи, отмечающейся у 20–25% пациенток. Наблюдение за естественным течением ВХБ позволило установить его ассоциацию с повышенной частотой преждевременных родов, гипотрофии плода и перинатальной смертности [29]. Следовательно, ВХБ представляет собой не эпифеномен, а патоло-

гическое состояние, требующее лечения.

На основании метаанализа 11 РКИ и шести нерандомизированных исследований, включавшего в общей сложности 836 пациенток, установлено, что прием УДХК в дозе 750–1000 мг/сут способствует уменьшению зуда и улучшению биохимических показателей в 73–100% случаев. Это в свою очередь ассоциировано с улучшением прогноза для плода [30].

УДХК также продемонстрировала эффективность и безопасность в качестве средства профилактики и лечения билиарного сладжа и желчнокаменной болезни у беременных [31].

Помимо корригирующего влияния на процесс солюбилизации холестерина в желчи получены экспериментальные доказательства противовоспалительного действия УДХК [32].

Саркоидоз

Саркоидоз – системное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии. Если ранее считалось, что саркоидное поражение печени наблюдается у меньшинства больных (10–20%), то более поздние работы указывают на обнаружение саркоидных гранул в 50–90% случаев [33, 34]. Выявление специфических гранул в печени само по себе не является показанием к лечению, решение о необходимости которого основывается на клинических проявлениях. Поражение печени чаще протекает бессимптомно, однако у ряда пациентов развиваются хронический холестаз, портальная гипертензия и цирроз.

В качестве препаратов первой линии рассматриваются ГКС. Кроме того, при саркоидозе с переменным успехом применялись азатиоприн, метотрексат, гидроксихлорохин, инфликсимаб. Лечение способствует редукции клинической симптоматики, улучшению биохимических показателей и уменьшению гепатомегалии, но, видимо, не влияет на прогрессирование болезни. При развитии печеночной недостаточности выполняется транс-

плантация печени. В то же время анализ накопленных данных литературы свидетельствует о том, что назначение УДХК в стандартных дозах может препятствовать прогрессированию поражения печени при саркоидозе. Как и в случае с другими препаратами, показанием к назначению УДХК служит клиническая манифестация заболевания [34].

Неалкогольная жировая болезнь печени

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) крайне высока и в общеевропейской популяции достигает 33% [35]. Помимо риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с НАЖБП высока вероятность манифестации сердечно-сосудистой патологии [36].

При нарастающей медико-социальной значимости возможности терапии НАЖБП не расширяются. Из лекарственных средств наибольшей доказательной базой характеризуются ниоглитазон и витамин Е. Однако эти препараты имеют ряд побочных эффектов, существенно ограничивающих их применение.

В двойном слепом РКИ V. Ratziu и соавт. наблюдали достоверную позитивную динамику биохимических показателей у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом на фоне применения УДХК в дозе 28–30 мг/кг/сут [37]. Годом позже были опубликованы результаты РКИ с парными биопсиями печени, показавшие влияние УДХК в дозе 23–28 мг/кг/сут на активность лобулярного воспаления ($p = 0,011$) без значимого влияния на стеатоз и фиброз [38]. Между тем в 2013 г. Z. Xiang и соавт., проанализировав результаты 12 РКИ, суммарно включавших 1160 пациентов, установили, что монотерапия УДХК при НАЖБП улучшала функции печени в пяти исследованиях и уменьшала выраженность стеатоза и фиброза в двух. Все пять исследований, в которых оценивали эффективность комбинации УДХК с другими



препаратами, продемонстрировали существенное улучшение функциональных печеночных показателей. При этом в двух из них зафиксировано уменьшение стеатоза и воспаления [39].

Поликистоз печени

Поликистоз печени – генетически детерминированное заболевание, характеризующееся гиперпролиферацией холангиоцитов. Показано, что процесс формирования кист характеризуется снижением внутриклеточного уровня кальция [40]. Как правило, развитие кист печени не сопровождается клинической симптоматикой, они обнаруживаются случайно при обследовании. Однако у ряда

больных могут развиваться осложнения, такие как механическая желтуха, кровотечение, разрыв кисты. При угрозе развития осложнений выполняется эндоскопическое или хирургическое вмешательство [41]. Предотвратить или замедлить образование новых кист не представляется возможным. Вместе с тем в последнее время появились сообщения о результатах экспериментальных исследований на крысах с индуцированным поликистозом печени. Применение УДХК в течение пяти месяцев повышало содержание внутриклеточного кальция, снижало внутрипеченочную концентрацию желчных кислот, тормозило избыточную

пролиферацию холангиоцитов и препятствовало образованию кист [40, 42].

Заключение

В медицине нередки ситуации, когда, казалось бы, всесторонне изученное лекарственное средство проявляет неизвестные до сих пор свойства, выходя за рамки привычных показаний к применению. В качестве примера можно привести ацетилсалициловую кислоту, метформин, силденафил. Результаты недавно завершившихся, а также продолжающихся исследований позволяют по-новому взглянуть на УДХК. История ее изучения продолжается. ●

Литература

1. Roma M.G., Toledo F.D., Boaglio A.C. et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications // Clin. Sci. (Lond.). 2011. Vol. 121. № 12. P. 523–544.
2. Solá S., Amaral J.D., Castro R.E. et al. Nuclear translocation of UDCA by the glucocorticoid receptor is required to reduce TGF-beta1-induced apoptosis in rat hepatocytes // Hepatology. 2005. Vol. 42. № 4. P. 925–934.
3. Буеверов А.О., Кучерявый Ю.А. IgG4-ассоциированная болезнь. М.: Форте Принт, 2014.
4. Knas M., Dutkiewicz E., Szajda S.D. et al. Ursodeoxycholic acid – pancrea for liver diseases? // E&C Hepatology. 2006. Vol. 2. P. 12–19.
5. Bowlus C.L., Gershwin M.E. The diagnosis of primary biliary cirrhosis // Autoimmun. Rev. 2014. Vol. 13. № 4–5. P. 441–444.
6. Rudic J.S., Poropat G., Krstic M.N. et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 12. CD000551.
7. Shi J., Wu C., Lin Y. et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. № 7. P. 1529–1538.
8. Hirschfield G.M., Gershwin M.E. Primary biliary cirrhosis: one disease with many faces // Isr. Med. Assoc. J. 2011. Vol. 13. № 1. P. 55–59.
9. Kumagi T., Guindi M., Fischer S.E. et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis // Am. J. Gastroenterol. 2010. Vol. 105. № 10. P. 2186–2194.
10. Parés A., Caballería L., Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. № 3. P. 715–720.
11. Lammers W.J., van Buuren H.R., Hirschfield G.M. et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study // Gastroenterology. 2014. Vol. 147. № 6. P. 1338–1349.
12. Angulo P., Jorgensen R.A., Keach J.C. et al. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid // Hepatology. 2000. Vol. 31. № 2. P. 318–323.
13. Jones E.A. Rationale for trials of long-term mycophenolate mofetil therapy for primary biliary cirrhosis // Hepatology. 2002. Vol. 35. № 2. P. 258–262.
14. Itakura J., Izumi N., Nishimura Y. et al. Prospective randomized crossover trial of combination therapy with bezafibrate and UDCA for primary biliary cirrhosis // Hepatol. Res. 2004. Vol. 29. № 4. P. 216–222.
15. Takeuchi Y., Ikeda F., Fujioka S. et al. Additive improvement induced by bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis showing refractory response to ursodeoxycholic acid // J. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 26. № 9. P. 1395–1401.
16. Zhang Y., Li S., He L. et al. Combination therapy of fenofibrate and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to UDCA monotherapy: a meta-analysis // Drug. Des. Devel. Ther. 2015. Vol. 9. P. 2757–2766.
17. Guo G.Y., Shi Y.Q., Wang L. et al. Serum vitamin D level is associated with disease severity and response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis // Aliment. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 42. № 2. P. 221–230.
18. Bosch A., Dumortier J., Maucort-Boulch D. et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence // J. Hepatol. 2015 [Epub ahead of print].
19. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста, 2-е изд. М.: М-Вест, 2011.
20. Zhang Y., Lu J., Dai W. et al. Combination therapy of ursodeoxycholic acid and corticosteroids for primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis: a meta-analysis // Gastroenterol. Res. Pract. 2013.

21. Williamson K.D., Chapman R.W. Primary sclerosing cholangitis: a clinical update // Br. Med. Bull. 2015. Vol. 114. № 1. P. 53–64.
22. Wunsch E., Trottier J., Milkiewicz M. et al. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis // Hepatology. 2014. Vol. 60. № 3. P. 931–940.
23. Tabibian J.H., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: if withdrawal is bad, then administration is good (right?) // Hepatology. 2014. Vol. 60. № 3. P. 785–788.
24. Shah S.A., Looby E., Volkov Y. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits translocation of protein kinase C in human colonic cancer cell lines // Eur. J. Cancer. 2005. Vol. 41. № 14. P. 2160–2169.
25. Wang R., Leong R.W. Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for colorectal cancer in the context of inflammatory bowel disease: a review of the literature // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 27. P. 8783–8789.
26. Tarao K., Fujiyama S., Ohkawa S. et al. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. 2005. Vol. 14. № 1. P. 164–169.
27. Li J., Zhao C., Wang X. et al. Education and imaging. Hepatobiliary and pancreatic: autoimmune cholangitis, pancreatitis and sialadenitis // J. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 27. № 5. P. 988.
28. Tsubakio K., Kiriyaama K., Matsushima N. et al. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid // Intern. Med. 2002. Vol. 41. № 12. P. 1142–1146.
29. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2011. Vol. 35. № 3. P. 182–193.
30. Grand'Maison S., Durand M., Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2014. Vol. 36. № 7. P. 632–641.
31. De Bari O., Wang T.Y., Liu M. et al. Cholesterol cholelithiasis in pregnant women: pathogenesis, prevention and treatment // Ann. Hepatol. 2014. Vol. 13. № 6. P. 728–745.
32. Guarino M.P., Cocca S., Altomare A. et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 31. P. 5029–5034.
33. Ayyala U.S., Padilla M.L. Diagnosis and treatment of hepatic sarcoidosis // Curr. Treat. Options Gastroenterol. 2006. Vol. 9. № 6. P. 475–483.
34. Bakker G.J., Haan Y.C., Maillette de Buy Wenniger L.J., Beuers U. Sarcoidosis of the liver: to treat or not to treat? // Neth. J. Med. 2012. Vol. 70. № 8. P. 349–356.
35. Gastaldelli A., Kozakova M., Højlund K. et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population // Hepatology. 2009. Vol. 49. № 5. P. 1537–1544.
36. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // J. Hepatol. 2015. Vol. 62. Suppl. 1. P. S47–64.
37. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F. et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatol. 2011. Vol. 54. № 5. P. 1011–1019.
38. Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G. et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Hepatology. 2010. Vol. 52. № 2. P. 472–479.
39. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // BMC Gastroenterol. 2013. Vol. 13. № 140.
40. Perugorria M.J., Masyuk T.V., Marin J.J. et al. Polycystic liver diseases: advanced insights into the molecular mechanisms // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 11. № 12. P. 750–761.
41. Кочиева М.П., Багмет Н.Н., Абдуллаев А.Г., Скипенко О.Г. Хирургический взгляд на лечение билиарных кист печени и поликистоза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. Т. 20. № 1. С. 30–37.
42. Munoz-Garrido P., Marin J.J., Perugorria M.J. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits hepatic cystogenesis in experimental models of polycystic liver disease // J. Hepatol. 2015. Vol. 63. № 4. P. 952–961.

Perspectives of Clinical Application of Ursodeoxycholic Acid

A.O. Buyeverov

Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Aleksey Olegovich Buyeverov, Bcl72@mail.ru

The results of clinical studies appearing on a regular basis give a reason to consider ursodeoxycholic acid as a promising yet not fully examined drug. Undoubtedly, some new data will be confirmed and further developed, some will be refuted or considered from a different perspective. However, it is premature to draw a line under investigating ursodeoxycholic acid...

Key words: ursodeoxycholic acid, primary biliary cirrhosis, intrahepatic cholestasis, primary sclerosing cholangitis, non-alcoholic fatty liver disease

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

Звезда гепатологии

**БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ**



- Оптимальный препарат для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза
- Входит по МНН в 11 стандартов терапии заболеваний печени и ЖКТ
- Единственный гепатопротектор в России с доказанным гиполипидемическим эффектом (исследование РАКУРС)
- Препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- Наиболее часто назначаемый гастроэнтерологами гепатопротектор*

* исследование Prindex 2014 компании Синовейт Комкон

PRO.MED.CS
Praha a.s.

www.ursosan.ru

Представительство в Москве. Тел./факс: (495) 665 61 03

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему

Т.В. Ермолова, С.Ю. Ермолов, Е.Л. Беляева

Адрес для переписки: Татьяна Владиславовна Ермолова, t.v.ermolova@mail.ru

В последние годы неалкогольная жировая болезнь печени становится самым распространенным заболеванием среди хронических заболеваний печени. В статье изложены современные представления о причинах, механизмах развития данной патологии, взаимосвязях с метаболическим синдромом, генетическими факторами. Приведены основные изменения терапевтических стратегий в рекомендациях европейских, американских ассоциаций по ведению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. На основе доказательной базы рассмотрены подходы к терапии, роль немедикаментозных методов как терапии первой ступени, эффективность патогенетического лечения.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, метаболический синдром, Гепат-Мерц

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самая частая причина хронических заболеваний печени в Европе [1]. НАЖБП ассоциирована с метаболическими расстройствами у лиц, не злоупотребляющих алкоголем, протекает от печеночного стеатоза до стеатогепатита и цирроза печени. Кроме того, НАЖБП – одна из причин развития гепатоцеллюлярного рака [2–4].

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – самостоятельная нозологическая единица, для которой характерны повышение активности печеночных ферментов в крови, морфологические изменения в биоптате печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите, – жировая дистрофия и воспалительная реакция. Последнее время появляется все больше доказательств, что НАЖБП – мультисистемное за-

болевание, повышающее риск сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистой патологии, хронической болезни почек, остеопороза и гипогонадизма [1]. Смертность при НАЖБП в пять раз выше, чем в популяции [3]. При стеатозе риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 8,6%, при НАСГ – 12,6–36% [5].

Историческая справка

В 1884 г. немецкий клиницист и патолог F.T. von Frerichs впервые описал поражение печени при сахарном диабете как диабетический жировой гепатоз. В 1949 г. появились работы А.Л. Мясникова о гепатодистрофии при сахарном диабете. В 1957 г. Н. Thaler исследовал патологию печени при сахарном диабете, которую охарактеризовал как стеатоз с воспалительной реакцией. В 1952 г. S. Zelman описал изменения печени у пациентов с ожирением [6], а в 1958 г. J. Westwater и D. Fainer подтвердили, что у многих пациентов с ожирением выявляются отклонения печеночных тестов и морфологические изменения, уменьшающиеся после снижения



веса [7]. В 1960–70 гг. С.Д. Подымова выделила группу больных, у которых в биоптатах печени был выявлен стеатоз с мезенхимальной воспалительной реакцией, впоследствии ретроспективно оцененный как стеатогепатит. И наконец, в 1980 г. J. Ludwig впервые предложил термин неалкогольного стеатогепатита, описал НАСГ как самостоятельное заболевание и обозначил его основные диагностические критерии: признаки жировой дистрофии печени с лобулярным гепатитом и отсутствие алкоголизма в анамнезе [8].

Эпидемиология

На долю НАЖБП в популяции приходится около 20–40%, на долю НАСГ – 5–8%, при этом у 15–20% пациентов отмечается цирротическая стадия [9–11]. Распространенность заболевания в США составляет 30% [12].

Согласно результатам первого эпидемиологического исследования в России DIREG L 01903 (n = 31 754), 26,1% пациентов, посещающих терапевта, имеют НАЖБП, а в районах Сибири встречаемость НАЖБП достигает 31,6% [13, 14]. Стеатоз печени выявлен у 80,3% пациентов, НАСГ – у 16,8%, цирроз – у 2,9%. При этом только у 1% больных в амбулаторной карте указан соответствующий диагноз [13]. В настоящее время продолжается исследование DIREG-2, в котором планируется обследовать 50 000 пациентов.

НАЖБП – медленно прогрессирующее заболевание, и у большинства пациентов цирроз не развивается. Однако у четверти пациентов со стеатозом печени возникает фиброз печени [15]. В исследованиях показано, что в 10% случаев стеатоз печени прогрессирует в НАСГ в течение десяти лет. В 5–25% случаев НАСГ трансформируется в цирроз. Развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) наблюдается приблизительно у 10% пациентов с цирротической стадией НАСГ в течение десяти лет [16]. Обратите внимание: 60–80% всех криптогенных циррозов являются

их исходами НАЖБП [17], и в 10% случаев направление на трансплантацию печени обусловлено цирротической стадией НАСГ.

Этиология

Ведущими этиологическими факторами НАЖБП являются метаболический синдром и его компоненты. НАЖБП – это результат сочетания в различных комбинациях метаболических риск-факторов: абдоминального ожирения, повышения уровня триглицеридов, снижения уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышения содержания мочевой кислоты, нарушения толерантности к глюкозе, развития сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии и самое главное – инсулинорезистентности [18, 19]. НАЖБП у пациентов с ожирением встречается в 40–90% случаев, при индексе массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² – более чем в 90% [20, 21], при сахарном диабете 2-го типа – более чем в 70% случаев [22].

Как показали результаты эпидемиологического исследования в России, у пациентов с НАЖБП частыми факторами риска являются артериальная гипертензия (69,9%), гиперхолестеринемия (68,8%), абдоминальное ожирение (56,2%) [13]. Частота случаев заболеваний печени возрастает с увеличением количества факторов риска метаболического синдрома. Важную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП играет такой генетический фактор, как полиморфизм генов, отвечающих за развитие стеатоза, окисление жирных кислот, окислительный стресс, экспрессию фактора некроза опухоли (ФНО) альфа [23].

Патогенез

В настоящее время общепринятой считается теория двух толчков. Согласно данной теории стеатоз (первичный толчок) развивается в результате последовательных процессов: инсулинорезистентности, стимуляции липолиза и повышения транспорта свободных жирных кислот в печень, увеличе-

ния синтеза и угнетения их окисления в митохондриях с накоплением триглицеридов и снижением экскреции жиров гепатоцитами. Окислительный стресс (второй толчок) реализуется вследствие образования продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (свободные жирные кислоты служат субстратом для ПОЛ) и реактивных форм кислорода, цитокинов (ФНО-альфа, интерлейкин 6 и др.) [2, 4, 24, 25]. ПОЛ сопровождается набуханием митохондрий, нарушением их функции, истощением митохондриального аденозинтрифосфата, нарушением целостности клеточных мембран, повреждением гепатоцитов, стимуляцией звездчатых клеток, коллагенообразованием. При ожирении нарушается секреция адипоцитокинов – повышается уровень лептина, снижается про-тективный фактор адипонектин, что приводит к стеатозу, воспалению и фиброзу [26].

Патогенез НАЖБП представлен множеством сложных механизмов (multi-hits), которые запускают процессы воспаления и гибели гепатоцитов (некроз, апоптоз), формирования НАСГ, активации звездчатых клеток, фиброгенеза, фиброза, трансформации в цирроз [24].

Как уже отмечалось, огромную роль в формировании и прогрессировании НАЖБП играют генетические факторы, полиморфизм генов. Выявлена ассоциация полиморфизма I148M (Panatin-Like Phospholipase) с НАЖБП [27]. Это риск-фактор для стеатоза и цирроза, особенно при инсулинорезистентности, ожирении. Варианты полиморфизма PNPLA3 I148M и NCAN rs 2228603 ассоциированы с увеличенным риском ГЦК [28].

Важным звеном патогенеза НАЖБП является дисфункция эндотелия, нарушение микроциркуляции [29].

Клиническая картина

НАЖБП обычно формируется у пациентов в возрасте старше 45 лет. Согласно данным эпидемиологического исследования

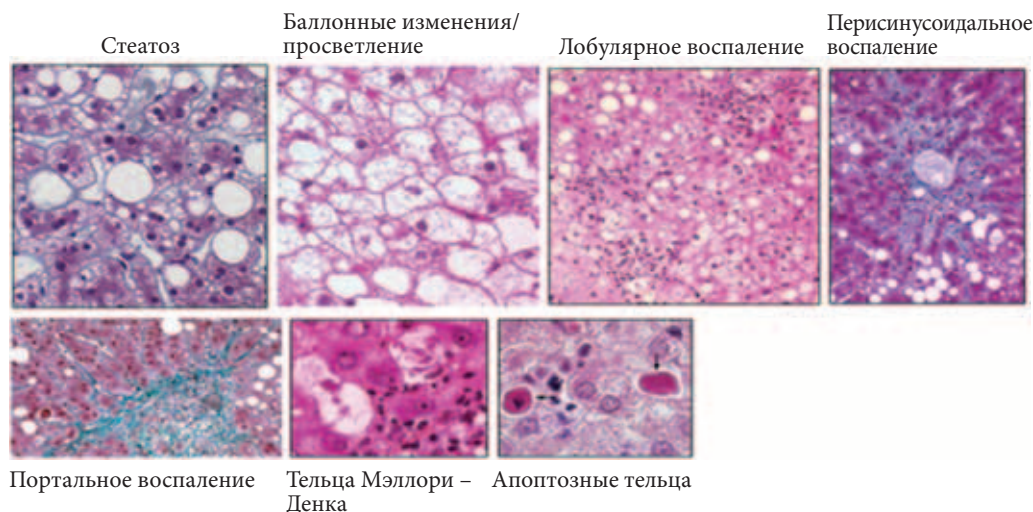


Рис. 1. Морфологические изменения при НАСГ

DIREG L 01903, НАЖБП чаще встречается в возрастной группе 50–59 лет [13]. Яркая клиническая картина для этого заболевания не характерна. Возможно наличие астенического синдрома, дискомфорта в правом подреберье, гепатомегалии примерно у 50–75% пациентов. На поздних стадиях НАСГ появляются клинические симптомы цирротического процесса с синдромом портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности.

Диагностика

Специфических жалоб нет. При наличии риск-факторов и проявлений метаболического синдрома следует подумать о диагнозе. Для диагностики НАСГ необходимо исключить злоупотребление алкоголем в анамнезе (анамнез, опросники CAGE, AUDIT), хронический вирусный гепатит, аутоиммунные болезни печени, лекарственный гепатит, более редкие заболевания печени – болезнь Вильсона, гемохроматоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, а также другие причины стеатоза печени.

Диагноз НАСГ – диагноз исключения [30], но при этом важно учитывать, что в последние годы в клинической практике часто имеет место коморбидная патология печени – гепатиты смешанной этиологии, например НАСГ и вирусный гепатит, НАСГ

и алкогольный гепатит, НАСГ и вирусно-алкогольный гепатит. Поэтому в любом случае целесообразно проводить полный скрининг заболеваний печени. Биохимические изменения носят неспецифический характер. Умеренный цитолиз регистрируется у части больных, соотношение аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), как правило, менее 1. Билирубин в норме или умеренно повышен, не исключено умеренное повышение щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Нередко одновременно определяются дислипотеинемия и нарушения углеводного обмена.

Рядом специалистов используются различные индексы для определения риска НАСГ. Например, индекс NAFLD (Hypertension, ALT > 40 U/L, Insulin Resistance) характеризуется 80%-ной чувствительностью и 89%-ной специфичностью для НАСГ [31]. Индекс BAAT (BMI (> 28), Age (> 50 лет), ALT (> 2 норм), Triglycerides (повышение)) менее 1 означает 100%-ное отсутствие НАСГ [24, 32].

J.-H. Lee предложил использовать NAFLD-индекс, рассчитываемый следующим образом: $8 \times \text{АЛТ/АСТ} + \text{ИМТ}$. Если индекс менее 31, диагноз НАЖБП маловероятен, если более 36 – вероятность диагноза превышает 90%.

Специфичность указанного индекса – 91,2% [33].

Инструментальная диагностика НАЖБП включает ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости на наличие гиперэхогенности печени и гепатомегалии, компьютерную и магнитно-резонансную томографию (МРТ) [34]. Чувствительность УЗИ и МРТ для диагностики НАЖБП – 45 и 90,9%, специфичность – 90 и 94% соответственно [35].

Неинвазивные методы оценки стеатоза печени, активности воспалительных изменений и фиброза печени также нашли практическое применение (фиброскан, фибромакс) [36]. Однако при стеатозе и ожирении, особенно при активности НАСГ, точность оценки фиброза печени с помощью эластографии значительно снижается.

Биопсия печени остается золотым стандартом диагностики НАЖБП. Гистологическая картина печени при этом заболевании характеризуется крупноклеточной жировой дистрофией в 3-й зоне, центрлобулярно. Позднее появляются признаки гепатита, фиброза, нередко – цирроза печени (рис. 1). При алкогольном и неалкогольном гепатите морфологическая картина идентична. Фиброз печени при НАЖБП прогрессирует по типу central-to-portal. Оценка гистологической активности и фиброза проводится согласно алгоритму, предложенному E. Brunt [37, 38].

В соответствии с алгоритмом FLIP и шкалой SAF для фиброза печени при НАЖБП предусмотрены следующие стадии: 0 – фиброз отсутствует, 1a – минимальный в 3-й зоне, перисинусоидальный, 1b – умеренный в 3-й зоне, перисинусоидальный, 1c – портальный-перипортальный, 2 – перисинусоидальный в 3-й зоне и портально-перипортальный, 3 – мостовидный, 4 – цирроз печени [39].

Тем не менее с учетом вариабельности результатов в пределах одной биопсии, инвазивности метода и риска осложнений при проведении биопсии печени, на-



личия неинвазивных методов диагностики вопрос о необходимости гистологического исследования решается индивидуально.

Лечение

Если в лечении хронических вирусных гепатитов прогресс достигнут, то в лечении НАЖБП – нет. Много лет НАЖБП не воспринималась как болезнь, вызывающая опасения. Казалось, это просто доброкачественные проявления ожирения и сахарного диабета. Кроме того, существовал миф о том, что фармакотерапия – основная составляющая при этом заболевании, и пациенты ждали назначения волшебной таблетки. Одна из трудностей лечения НАЖБП заключается в том, что многие пациенты не достигают цели в самом эффективном немедикаментозном лечении [40].

Стандартного метода лечения НАЖБП, основанного на доказательной базе, не существует [41]. Сегодня применяются различные рекомендации по ведению и лечению НАЖБП: EASL (European Association for the Study of the Liver – Европейская ассоциация по изучению болезней печени) (2009), APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver – Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени) (2011) [42], AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases – Американская ассоциация по изучению болезней печени), ACG (American College of Gastroenterology – Американская коллегия гастроэнтерологов) и AGA (American Gastroenterological Association – Американская ассоциация гастроэнтерологов) (2012) [43], WGO (World Gastroenterology Organisation – Всемирная гастроэнтерологическая организация) (2012) [5]. Российские медицинские стандарты в ближайшее время будут утверждены и опубликованы.

Заметим, что многие специалисты заблуждаются, думая, что самое главное в лечении НАЖБП – фармакотерапия без диеты и фи-

зических нагрузок. В настоящее время установлено с высоким уровнем доказательности, что ведение пациентов необходимо начинать с рекомендаций по режиму питания и физической активности, особенно на фоне ожирения и сахарного диабета. Гипокалорийная диета, режим питания, регулярные физические нагрузки (уровень доказательности 1B) приводят к целевому снижению веса для всех пациентов (1A), что уменьшает стеатоз печени [43].

Многочисленные клинические исследования доказывают, что физические нагрузки увеличивают чувствительность рецепторов к инсулину, а физические упражнения не менее 30–40 минут в день в сочетании с диетой способствуют достоверно значимому улучшению биохимических и гистологических параметров [21, 44–46]. Причем необходимый эффект достигается независимо от вида физических упражнений [47].

Немедикаментозные методы лечения НАЖБП должны включать гипокалорийную диету с достаточным количеством овощей, фруктов, богатую пищевыми волокнами, продуктами с низким гликемическим индексом. Средиземноморская диета с включением мононенасыщенных жирных кислот уменьшает стеатоз печени и инсулинорезистентность [48].

Постепенное снижение веса сопровождается положительной динамикой клинико-лабораторных показателей, уменьшением инсулинорезистентности, индекса гистологической активности и степени стеатоза [19, 30, 31, 49]. Потеря 3–5% массы тела способствует уменьшению стеатоза печени. Снижение веса на 10% в течение 6–12 месяцев позволяет уменьшить некро-воспалительный процесс. Более быстрая и значительная потеря веса с применением низкокалорийной диеты или голодания приводит к прогрессированию заболевания и даже развитию печеночной недостаточности [43].

В европейских клиниках пациентам со стеатозом печени или НАСГ с минимальной активностью первоначально рекомендуют только немедикаментозные методы лечения. Вопрос о назначении медикаментозной терапии решается во время последующих визитов по достижении целевого веса.

Американские рекомендации по ведению пациентов с НАСГ в качестве первой ступени терапии также предусматривают только немедикаментозные мероприятия, направленные на изменение образа жизни, – диету, увеличение физической активности, снижение веса.

Если диета и физические упражнения не дают результата, можно рассмотреть вопрос о назначении препаратов для снижения веса. Орлистат, ингибитор панкреатической липазы, способствует уменьшению уровня холестерина и массы тела. Эффективность препарата подтверждена результатами плацебоконтролируемого слепого рандомизированного исследования. У пациентов с НАСГ, применявших орлистат в течение шести месяцев, наблюдалось уменьшение цитоллиза, стеатоза и фиброза печени [49]. Возможна также бариатрическая хирургия.

Поскольку инсулинорезистентность – главное патогенетическое звено в развитии НАЖБП [20, 50], ее преодоление является основой патогенетического лечения данного заболевания [30]. С этой целью используют инсулиносенситайзеры: бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон, розиглитазон). Как показали результаты клинических исследований эффективность метформина при НАСГ, использование препарата в дозе 1,5–2 г/кг/сут в течение 6–12 месяцев способствовало снижению инсулинорезистентности, аппетита, гликемии, синтеза липидов в печени, усилению окисления жирных кислот, уменьшению уровня триглицеридов, ФНО, улучшению биохимической и гистологической



картины (снижение стеатоза и фиброза) [51, 52]. Применение метформина в дозе 1,5 г/кг/сут в течение четырех месяцев приводило к уменьшению инсулинорезистентности и цитолитического синдрома [53]. Повторная пункционная биопсия у пациентов, получавших метформин в дозе 2 г/сут в течение года в рамках рандомизированного исследования, продемонстрировала значительное уменьшение жировой инфильтрации, некровоспалительной активности, а также фиброзных изменений печени [51, 54, 55].

Тиазолидиндионы (агонисты PPAR-гамма (peroxisome proliferator-activated receptor)) – одни из наиболее изученных фармакологических агентов для НАСГ с хорошей доказательной базой [40]. Данные препараты снижают инсулинорезистентность, уровень триглицеридов, повышают уровень ЛПВП.

В ряде исследований, в частности в исследовании PIVENS, продемонстрированы противовоспалительный и метаболический эффекты пиоглиитазона. Наблюдалось уменьшение инсулинорезистентности, синтеза жирных кислот в гепатоцитах, воспаления, а также улучшение гистологической картины печени [56–58]. В ряде случаев возможно развитие побочных эффектов: увеличение веса, остеопороз, сердечная недостаточность.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании FLIRT 2 на фоне применения розиглиитазона зарегистрированы уменьшение инсулинорезистентности, уровня трансаминаз, улучшение гистологической картины печени [56, 59].

Бытует мнение, что инсулиносенситайзеры не показаны как специфическое лечение при НАЖБП (1А) [43], а применяются только при сочетании НАЖБП и сахарного диабета.

В исследовании PIVENS (247 пациентов без сахарного диабета) зафиксирован положительный эффект в отношении снижения стеатоза и воспаления на фоне

применения витамина Е у 43% пациентов, пиоглиитазона – у 34%. В группе плацебо данный показатель составил 19% [60].

В крупном исследовании TONIC, посвященном оценке эффективности витамина Е и метформина при НАЖБП, эффект получен только при использовании витамина Е (снижение уровня АЛТ, улучшение гистологической картины) [61].

В настоящее время создаются новые инсулиносенситайзеры: полусинтетическая желчная кислота (обетихоловая кислота), агонист фарнезоидного X-рецептора (Farnesoid-XR) – регулятор углеводного и липидного обмена, GFT505 – агонист ядерного PPAR, лираглутид (аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1, liraglutide – glucagon-like-P-1R).

В исследовании FLINT показано, что обетихоловая кислота уменьшает инсулинорезистентность, способствует снижению веса, уровня АЛТ, нормализации морфологической картины при НАСГ, уменьшая тем самым проявления воспалительной реакции и фиброза у 35% пациентов (в группе плацебо – 19%) [62]. В исследовании препарата GFT505 показано, что он уменьшает инсулинорезистентность, нормализует липидный спектр и печеночные тесты, способствует снижению веса, влияя на липогенез, инсулинорезистентности, уровня глюкозы, улучшает морфологическую картину печени (стеатоз и воспаление) [63]. Большинство специалистов считают антиоксиданты неотъемлемой частью лечения НАСГ [15, 20]. Согласно американским рекомендациям по лечению НАЖБП (2012), витамин Е может быть назначен в дозе 800 МЕ/день пациентам с НАСГ как терапия первой линии. Показания базируются на результатах таких исследований, как PIVENS и TONIC. У пациентов с НАСГ, применявших витамин Е в дозе 300–800 мг/сут в течение 12 месяцев, уменьшалась выраженность стеатоза, воспаления и фиброза печени [64].

Более значимый клинический эффект наблюдался при сочетании витамина Е с пиоглиитазоном (по сравнению с монотерапией витамином Е) [55]. Препарат не показан пациентам с сахарным диабетом, НАЖБП без биопсии, цирротической стадией НАСГ, криптогенным циррозом. Дискутируется вопрос о побочных эффектах витамина Е (риск канцерогенеза и тромботических осложнений).

Важный момент в лечении НАЖБП – нормализация липидного обмена. Применение статинов рекомендовано только при наличии дислипотеинемии у пациентов с НАСГ (1В) [5, 43].

В ряде плацебоконтролируемых слепых клинических исследований показаны безопасность и эффективность правастатина и аторвастатина, улучшение гистологической картины при НАЖБП [65–68].

Согласно данным Национальной ассоциации по безопасности статинов США (Statin National Lipid Association Safety) (2012), при назначении статинов (оригинальных препаратов) поражение печени отмечается только в 0,5–2% случаев. При этом необходимы мониторинг печеночных тестов и назначение в ряде случаев гепатопротекторов. Исследование HPS с участием 20 000 пациентов, длительно принимавших симвастатин, показало, что значимое повышение уровня трансаминаз имело место только в 0,8% случаев [69].

При гипертриглицеридемии рекомендован прием препаратов омега-3 (1В) [43].

Определенный интерес для лечения НАСГ представляют препараты с противовоспалительным действием. Результаты ряда исследований продемонстрировали, что пентоксифиллин при НАСГ подавляет воспалительный процесс в печени, снижает уровень ФНО, интерлейкинов 6 и 8, темпы фиброгенеза и улучшает микроциркуляцию в печени [70].

Исследования эффективности инфликсимаба (моноклональные



антитела к ФНО) не подтвердили его эффективность и безопасность при НАСГ.

На сегодняшний день накоплен клинический опыт применения ряда гепатопротекторов при НАСГ, в частности эссенциальных фосфолипидов, силимарина [50, 71]. К их основным эффектам относят мембраностабилизирующий, антиоксидантный и детоксицирующий.

Большинство клинических исследований эффективности гепатопротективных препаратов посвящено урсодезоксихолевой кислоте (УДХК). Как известно, УДХК обладает антиоксидантным, мембраностабилизирующим, цитопротективным, антиапоптотическим, антифибротическим действием и может успешно применяться при стеатогепатите [72]. На фоне лечения стандартными дозами УДХК у больных НАСГ достоверно улучшаются биохимические показатели, прежде всего холестаза [73].

Результаты плацебоконтролируемых мультицентровых исследований не продемонстрировали преимуществ высокодозового режима (23–28 мг/кг) перед стандартным [73, 74]. Одними авторами выявлены снижение N-терминального пептида коллагена 3-го типа и металлопротеиназы и улучшение гистологической картины печени при лечении УДХК [25, 75], другими четко не отмечен положительный эффект УДХК в отношении гистологической динамики [67, 76].

Получены данные о повышении эффективности УДХК в комбинации с другими препаратами: витамином Е [72, 77], симвастином [78], пентоксифиллином [25]. Однако данные ряда клинических исследований не подтвердили целесообразность назначения УДХК при НАСГ. В рекомендациях AGA 2012 г. препарат не показан при НАЖБП (1В) [43].

Клиническая эффективность препарата LOLA

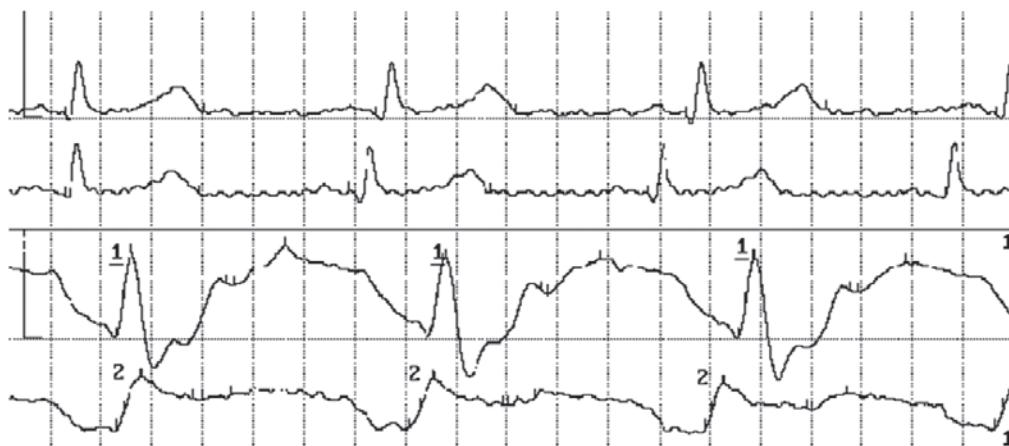
Перспективным направлением терапии НАСГ является применение L-орнитина-L-аспартата

(Гепат-Мерц). Гепат-Мерц (L-Ornithine-L-Aspartate – LOLA) – препарат, синтезированный в 1960-х гг. в Японии как средство детоксикации при отравлении аммиаком, впоследствии стали успешно использовать при печеночной энцефалопатии. LOLA способствует увеличению активности ферментов цикла обезвреживания аммиака в печени и мышцах и является одновременно донатором этих процессов. Существует достаточная доказательная база эффективности данного препарата при печеночной энцефалопатии, препарат включен в рекомендации EASL и AASLD 2014 г. по лечению печеночной энцефалопатии (1В, 2) [79]. Как детоксикант LOLA используется при эндотоксикозах различной этиологии (онкологические заболевания, ожоги, острый панкреатит и др.) [80–82]. Препарат применяется в ряде онкологических клиник с учетом не только детоксикации, но и гепатопротекции при развитии лекарственного гепатита на фоне химиотерапии [81]. Действительно, доказаны гепатопротективные свойства препарата, которые объясняют его успешное применение у пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии [41, 83, 84]. Данные многоцентрового нерандомизированного проспективного когортного исследования, проведенного в Германии, с участием 1167 пациентов с хроническими заболеваниями печени, в том числе 648 больных НАСГ, продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость LOLA [84].

В 2010 г. мы участвовали в многоцентровом нерандомизированном клиническом исследовании эффективности и переносимости препарата LOLA у пациентов с НАСГ. Лечение 289 пациентов с использованием LOLA на протяжении трех месяцев способствовало значимому улучшению клинико-биохимических показателей, качества жизни. Пациенты хорошо переносили препарат [85].

Гепатопротективные свойства препарата LOLA объясняют его успешное применение у пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии

В ряде других клинических исследований также показаны эффективность данного лекарственного средства и улучшение на фоне его применения биохимических показателей, прежде всего цитолитического синдрома, при НАСГ [41, 83, 86]. К его основным гепатопротективным свойствам относят способность улучшать энергетические процессы, синтез макроэргов в гепатоцитах за счет участия в цикле Кребса (орнитиновом цикле) и усиления бета-окисления жирных кислот в митохондриях, анаболический эффект и повышение синтеза белка, антиоксидантное действие [41, 83, 87–89]. Наши исследования показали, что гепатопротективные свойства LOLA обусловлены в том числе положительным воздействием на портوپеченочную гемодинамику. В нашей клинике оценка внутрипеченочной гемодинамики проводится методом полигепатографии (неинвазивный метод модифицированной импедансометрии печени, патент 2218070, 2003 г.) с выполнением функциональных тестов вазодилатации с нитропрепаратами, глубоким дыханием, позволяющим определять различные типы нарушений портوپеченочного кровотока, локализацию гемодинамического блока (пресинуоидальный, синусоидальный и постсинусоидальный уровни). При обследовании пациентов с НАЖБП нарушения портوپеченочного кровотока локализуются на синусоидальном уровне, как и при алкогольном поражении печени. С целью коррекции нарушений в зависимости от их типа применя-



1 – РЕО до приема препарата Геп-Мерц.
2 – РЕО после приема препарата Геп-Мерц.

Рис. 2. Изменения гемодинамики на фоне приема Геп-Мерц (РЕО 1)

ются различные препараты. Установлено, что LOLA улучшает показатели внутрипеченочного кровотока у пациентов с разными типами нарушений портальной гемодинамики, в том числе у больных НАЖБП (рис. 2) [90, 91]. В данном случае механизм улучшения гемодинамики скорее всего связан с участием LOLA в синтезе аргинина (донатора оксида азота) в процессе орнитинового цикла. LOLA – вазоактивный препарат, за счет стимуляции синтеза аргинина увеличивает продукцию NO и улучшает кровоток во многих органах (печень, мышцы, головной мозг). Коррекция нарушений портальной гемодинамики является важным фактором

для оптимизации патогенетической терапии хронических заболеваний печени. Улучшение портальной гемодинамики способствует регенерации и функции гепатоцитов, препятствует прогрессированию фиброза печени. Регенерация гепатоцитов при применении LOLA может также оптимизироваться за счет усиления синтеза белка и улучшения энергетических процессов в поврежденных гепатоцитах [92].

Свойства LOLA (Геп-Мерц), выявленные в ходе исследований, расширяют показания для его применения при хронических заболеваниях печени, включая НАЖБП. Целесообразно дальнейшее проведение рандомизиро-

ванных клинических исследований эффективности LOLA.

Таким образом, многочисленные клинические исследования, посвященные лечению НАЖБП, показали наибольшую эффективность немедикаментозных методов: снижения веса, диеты, физических нагрузок как первой степени лечения. Гиполипидемические средства показаны только при дислипидемии, инсулиносенситайзеры (пиоглитазон) – при сахарном диабете. Следующим шагом в лечении пациентов с НАЖБП является назначение антиоксидантов и гепатопротекторов.

Перспективы

Продолжается изучение новых звеньев патогенеза стеатогепатита как новых терапевтических мишеней: открытие регуляторной молекулы microRNA, обнаруженной в периферической жировой ткани больных НАЖБП [93], простеатотического фактора PPAR-гамма [94], митохондриального протеин-регулятора HINT2 [95], регулятора инсулинорезистентности KLF6 (Kruppel Like Factor) [64, 96]. Продолжаются клинические исследования селективных ингибиторов апоптоза (ингибиторы каспаз) GS-9450 и TRO 19622, антифибротического препарата GS-6624 (симтузумаб), лозартана, антиретровирусного препарата сенекривира (Cenicriviroc) с противовоспалительным и антилипидным эффектом [40].

Литература

- Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // J. Hepatol. 2015. Vol. 62. Suppl. 1. P. S47–64.
- Leuschner U. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH). 2008, 2009, 7th ed.
- Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity // Gastroenterology. 1999. Vol. 116. № 6. P. 1413–1419.
- Mauss S., Berg T., Rockstroh J. et al. Hepatology. A clinical textbook. 2nd ed. 2010.
- WGO Global Guidelines NAFLD and NASH, 2012.
- Zelman S. The liver in obesity // AMA Arch. Intern. Med. 1952. Vol. 90. № 2. P. 141–156.
- Westwater J.O., Fainer D. Liver impairment in the obese // Gastroenterology. 1958. Vol. 34. № 4. P. 686–693.
- Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // Mayo Clin. Proc. 1980. Vol. 55. № 7. P. 434–438.
- Jain A.K., Namdeo A., Jain S. et al. Is postprandial insulin a useful screening tool for insulin resistance: and its comparison with HOMA in patients with NAFLD // J. Hepatol. 2010. Vol. 52. Suppl. 1. P. S145.
- Lobello S., Floreani A., Bressan A. et al. High-fat diet and the risk for non-alcoholic fatty liver disease: a population based-study // J. Hepatol. 2009. Vol. 50. P. S365.
- McPherson S., Hardy T., Henderson E. et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis

- and clinical management // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62. № 5. P. 1148–1155.
12. Harrison S.A. Повышение активности печеночных ферментов и жировая дистрофия // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология.* 2009. № 3. С. 232–235.
 13. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2014. Т. 24. № 4. С. 32–38.
 14. Ivashkin V., Drapkina O., Ashikhmin Y. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 52. P. S138–S139.
 15. Adams L.A., Ratziu V. Non-alcoholic fatty liver – perhaps not so benign // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62. № 5. P. 1002–1004.
 16. Niederau C. NAFLD and NASH // *Hepatology: clinical textbook* / ed. S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh et al. 2015.
 17. Kojima H., Sakurai S., Matsumura M. et al. Cryptogenic cirrhosis in the region where obesity is not prevalent // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. № 13. P. 2080–2085.
 18. Успенский Ю.П., Балукова В.Е. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум // *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2009. № 1. С. 41–45.
 19. Ishibashi E., Eguchi Y., Mizuta T. et al. The change in serum aminotransferase level achieved by weight reduction predicts the improvement of liver steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 50. Suppl. 1. P. S360.
 20. Павлов Ч., Бакулин И. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения // *Врач.* 2007. № 10. С. 24–28.
 21. Andersen T., Gluud C., Franzmann M.B., Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects // *J. Hepatol.* 1991. Vol. 12. № 2. P. 224–229.
 22. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M. et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 58. № 3. P. 593–608.
 23. Aller R., de Luis D., Izaola O. et al. Influence of G308A polymorphism of tumor necrosis factor alpha gene on histological changes of non alcoholic fatty liver disease and insulin resistance // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 52. P. S138
 24. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Неалкогольный стеатогепатит: современные аспекты диагностики, клиники, лечения // *Consilium Medicum Ukraina.* 2008. № 2.
 25. Copaci I., Mindrut E., Micu L. et al. An disease progression in non-alcoholic steatohepatitis be stopped? // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 50. Suppl. 1. P. S538.
 26. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // *Obes. Rev.* 2010. Vol. 11. № 6. P. 430–445.
 27. DiStefano J.K., Kingsley C., Craig Wood G. et al. Genome-wide analysis of hepatic lipid content in extreme obesity // *Acta Diabetol.* 2015. Vol. 52. № 2. P. 373–382.
 28. Shen J.H., Li Y.L., Li D. et al. The rs738409 (I148M) variant of the PNPLA3 gene and cirrhosis: a meta-analysis // *J. Lipid Res.* 2015. Vol. 56. № 1. P. 167–175.
 29. Драпкина О.М., Чапаркина С.О. Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия // *Российские медицинские вести.* 2007. Т. 12. № 3. С. 67–75.
 30. Adams L.A., Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Postgrad. Med. J.* 2006. Vol. 82. № 967. P. 315–322.
 31. Dixon J.B., Bhathal P.S., Hughes N.R., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss // *Hepatol.* 2004. Vol. 39. № 6. P. 1647–1654.
 32. Ratziu V., Giral P., Charlotte F. et al. Liver fibrosis in overweight patients // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 118. № 6. P. 1117–1123.
 33. Lee J.-H., Kim D., Kim H.J. et al. NAFLD index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease in the Korean population // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 50. P. S25–S26.
 34. McPherson S., Cowin G., O'Rourke P. et al. Quantitation of steatosis by magnetic resonance imaging (MRI) and spectroscopy (MRS) in liver disease: effect of hepatic fibrosis // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 50. P. S365–S366
 35. Lee S.S., Park S.H., Kim H.J. et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 52. № 4. P. 579–585.
 36. Beaugrand M., de Ledinghen V., Douvin C. et al. Validation of controlled attenuation parameter (cap) as a non-invasive marker of steatosis in 228 patients with chronic liver disease from various causes // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 52. Suppl. 1. P. S35–S36.
 37. Brunt E.M., Janney C.G., Di Bisceglie A.M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. № 9. P. 2467–2474.
 38. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatol.* 2005. Vol. 41. № 6. P. 1313–1321.
 39. Bedossa P., FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatol.* 2014. Vol. 60. № 2. P. 565–575.
 40. Ratziu V., Goodman Z., Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62. Suppl. 1. P. S65–75.
 41. Бурков С.Г., Арутюнов А.Г., Годунова С.А. и др. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени // *Consilium Medicum.* 2010. Т. 12. № 8. С. 43–47.
 42. Chan H.L., de Silva H.J., Leung N.W. et al. How should we manage patients with non-alcoholic fatty liver disease in 2007? // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 22. № 6. P. 801–808.
 43. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // *Hepatol.* 2012. Vol. 55. № 6. P. 2005–2023.
 44. Cave M., Deaciuc I., Mendez C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition // *J. Nutr. Biochem.* 2007. Vol. 18. № 3. P. 184–195.
 45. Huang M.A., Greenson J.K., Chao C. et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement

- in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 5. P. 1072–1081.
46. *Petersen K.F., Dufour S., Befroy D. et al.* Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes // *Diabetes.* 2005. Vol. 54. № 3. P. 603–608.
 47. *Loomba R., Cortez-Pinto H.* Exercise and improvement of NAFLD: practical recommendations // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 63. № 1. P. 10–12.
 48. *Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T. et al.* The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 59. № 1. P. 138–143.
 49. *Harrison S.A., Fincke C., Helinski D. et al.* A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20. № 6. P. 623–628.
 50. *Буевров А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В.* Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // *Терапевтический архив.* 2007. Т. 79. № 8. С. 88–92.
 51. *Bugianesi E., Gentilecore E., Manini R. et al.* A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 5. P. 1082–1090.
 52. *Uygun A., Kadayifci A., Isik A.T. et al.* Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 19. № 5. P. 537–544.
 53. *Marchesini G., Brizi M., Bianchi G. et al.* Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet.* 2001. Vol. 358. № 9285. P. 893–894.
 54. *Nair S., Diehl A.M., Wiseman M. et al.* Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20. № 1. P. 23–28.
 55. *Schwimmer J.B., Middleton M.S., Deutsch R., Lavine J.E.* A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 21. № 7. P. 871–879.
 56. *Belfort R., Harrison S.A., Brown K. et al.* A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 22. P. 2297–2307.
 57. *Gastaldelli A., Balas B., Belfort R. et al.* Metabolic and anti-inflammatory beneficial effects of Pioglitazone (PIO) treatment in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and their associations with histological improvement // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 50. P. S24.
 58. *Promrat K., Lutchman G., Uwaifo G.I. et al.* A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* 2004. Vol. 39. № 1. P. 188–196.
 59. *Ratziu V., Charlotte F., Bernhardt C. et al.* Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial // *Hepatol.* 2010. Vol. 51. № 2. P. 445–453.
 60. *Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V. et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 18. P. 1675–1685.
 61. *Lavine J.E., Schwimmer J.B., Van Natta M.L. et al.* Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial // *JAMA.* 2011. Vol. 305. № 16. P. 1659–1668.
 62. *Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J. et al.* Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2015. Vol. 385. № 9972. P. 956–965.
 63. *Armstrong M., Hull D., Guo K. et al.* Effect of liraglutide on adipose insulin resistance and hepatic de-novo lipogenesis in NASH: substudy of a phase 2, randomized placebo-controlled trial // *Lancet.* 2014. Vol. 383. S21.
 64. *Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P. et al.* Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 11. P. 2485–2490.
 65. *Ekstedt M., Franzén L.E., Mathiesen U.L. et al.* Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study // *J. Hepatol.* 2007. Vol. 47. № 1. P. 135–141.
 66. *Hatzitolios A., Savopoulos C., Lazaraki G. et al.* Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia // *Indian J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 23. № 4. P. 131–134.
 67. *Kiyici M., Gulten M., Gurel S. et al.* Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis // *Can. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 17. № 12. P. 713–718.
 68. *Lewis J.H., Mortensen M.E., Zweig S. et al.* Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Hepatol.* 2007. Vol. 46. № 5. P. 1453–1463.
 69. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Буеверова Е.Л.* Статины и неалкогольная жировая болезнь печени: безопасность применения // *Российские медицинские вести.* 2010. Т. 15. № 1. С. 17–26.
 70. *Adams L.A., Zein C.O., Angulo P., Lindor K.D.* A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. № 12. P. 2365–2368.
 71. *Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О.* Неалкогольный стеатогепатит // *Болезни органов пищеварения.* 2000. Т. 2. № 2. С. 41–45.
 72. *Федосына Е.А., Маевская М.В.* Применение урсодезоксихолевой кислоты при алкогольном и неалкогольном стеатогепатите // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2010. Т. 20. № 3. С. 29–36.
 73. *Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F. et al.* A multicentric, double-blind, randomised-controlled trial (RCT) of high dose ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 50. P. S21.
 74. *Leuschner U., Lindenthal B., Herrmann G.* Treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with high dose ursodeoxycholic acid (UDCA). A randomized, prospective, placebo-controlled multicenter study // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 52. P. S35.
 75. *Holoman J., Glasa J., Kasar J. et al.* Serum markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.* 2000. № 32. P. 210.

76. Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S. et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study // *Hepatology*. 1996. Vol. 23. № 6. P. 1464–1467.
77. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // *Hepatology*. 2004. Vol. 39. № 3. P. 770–778.
78. Korneeva O.N., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Simvastatin and ursodeoxycholic acid in patients with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome // *J. Hepatology*. 2010. Vol. 52. P. S146.
79. American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases // *J. Hepatology*. 2014. Vol. 61. № 3. P. 642–659.
80. Алексеев А.А., Ушакова Т.А., Тюриков Ю.И., Малютина Н.Б. Изучение влияния препарата «Гепта-Мерц» на функциональное состояние печени и разработка методики его применения у тяжелообожженных пациентов // *Поликлиника*. 2012. № 1. С. 120–122.
81. Ларионова В.Б., Рябухина Ю.Е., Косухина Н.В. Возможности лечения и профилактики печеночной токсичности у онкологических больных // *Сопроводительная терапия в онкологии*. 2006. № 2. С. 2–15.
82. Остапенко Ю.Н. Гепта-Мерц при эндотоксикозах различной этиологии, 2004.
83. Осипенко М.Ф., Редькина А.В., Бикбулатова Е.А. и др. Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гепта-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита // *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2010. № 1. С. 35–38.
84. Грюнрайфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени // *Сучасна гастроентерологія*. 2008. № 2. С. 59–67.
85. Ермолова Т.В., Яковлева Д.М. Эффективность применения L-орнитина-L-аспартата у больных стеатогепатитом // *Современная гастроэнтерология и гепатология*. 2012. № 1. С. 22–26.
86. Chen M.F., Li R.C., Chen C.H., Gao X.C. Therapeutic effect of L-ornithine-L-aspartate on liver cirrhosis complicated by hepatic encephalopathy // *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2005. Vol. 25. № 6. P. 718–719.
87. Надинская М.Ю. Гепта-Мерц: биохимические свойства и клинические эффекты. М., 2008.
88. Kircheis G., Nilius R., Held C. et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study // *Hepatology*. 1997. Vol. 25. № 6. P. 1351–1360.
89. Nekam K. Effect of in vivo treatment with OA (Hepamerz) on the activity and expression of SOD in cirrhosis // *J. Hepatology*. 1991. № 11. P. 75–81.
90. Ermolova T., Ermolov S., Kolesnikov M. Pharmacological modification of intrahepatic vascular resistance // *EASL monothematic conference portal hypertension*. Budapest, Hungary, 2009. Poster 19. S85.
91. Ермолов С.Ю., Шабров А.В., Ермолова Т.В. и др. Новые подходы к диагностике и коррекции портальной гипертензии // *Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология*. 2007. № 4. С. 13–16.
92. Ткач С.М. Орнитин-аспартат как универсальный гепатопротектор-детоксикант с плейотропными эффектами // *Здоров'я України*. 2013. № 9. С. 60–61.
93. Estep M., Armistead D., Hossain N. et al. Differential expression of miRNAs in the visceral adipose tissue of patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 32. № 3. P. 487–497.
94. Morán-Salvador E., López-Parra M., García-Alonso V. et al. Role for PPAR γ in obesity-induced hepatic steatosis as determined by hepatocyte- and macrophage-specific conditional knockouts // *FASEB J.* 2011. Vol. 25. № 8. P. 2538–2550.
95. Balmer M.L., Maurhofer O., Ferrand G. et al. The mitochondrial protein Hint2 as a novel target in hepatic manifestations of the metabolic syndrome // *J. Hepatology*. 2010. Vol. 52. P. S37.
96. Beale G., Pascoe L., Miele L. et al. The Kruppel-like Factor 6 (KLF6) genotype which is associated with NAFLD progression is associated with higher fasting serum glucose levels in healthy individuals // *J. Hepatology*. 2009. Vol. 50. Suppl. 1. P. S25.

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Modern Approach to the Problem

T.V. Yermolova, S.Yu. Yermolov, Ye.L. Belyayeva

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Tatyana Vladislavovna Yermolova, t.v.ermolova@mail.ru

Over the last years, nonalcoholic fatty liver disease becomes the most common among chronic liver diseases. Here we outline modern understanding regarding causes, mechanisms of its development, relationships with metabolic syndrome, and genetic factors.

The major modifications in therapeutic strategies shaped in recommendations of European and American associations on management of patients with nonalcoholic fatty liver disease are presented. A therapeutic approach, role of non-medicated methods to be used as a first line therapy, and efficacy of pathogenetic treatment are discussed by considering evidence-based data analysis.

Key words: obesity, non-alcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome, Hepa-Merz



Опыт применения препарата Гепамин у пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей

А.Л. Волчецкий

Адрес для переписки: Алексей Леонидович Волчецкий, alvolch1@yandex.ru

Показано, что гепатопротектор Гепамин высокоэффективен в лечении пациентов с метаболическим синдромом, сочетанными нарушениями функции печени, желчевыводящих путей, заболеваниями желудочно-кишечного тракта. На фоне применения Гепамина отсутствовали побочные эффекты и нежелательные явления, что позволяет рекомендовать его при различных полиэтиологических повреждениях печени.

Ключевые слова: заболевания печени и желчевыводящих путей, гепатопротекторы, Гепамин

Печень – важнейший орган, который фильтрует кровь и очищает ее от токсических веществ. Любые повреждения печени приводят к серьезным нарушениям метаболизма, иммунного ответа, процессов детоксикации. Самочувствие пациентов с заболеваниями печени длительное время остается удовлетворительным, поскольку печень обладает уникальной способностью самовосстановления. И результаты современных исследований – подтверждение тому. Однако существует множество факторов, подавляющих эту способность. Речь, в частности, идет о загрязнении окружающей среды, техногенных авариях, катастрофах. Кроме того, на функциях печени негативно сказывается не-

рациональное питание. Фастфуд, алкоголь, пищевые добавки, красители, консерванты и усилители вкуса заставляют печень работать в усиленном режиме. И наконец, инфекционные болезни – вирусные, бактериальные и паразитарные. Особая роль в развитии патологии печени принадлежит вирусным инфекциям.

Заболевания печени нарушают качество жизни пациентов, носят прогрессирующее течение, приводят к неблагоприятным исходам. Одним из наиболее распространенных заболеваний печени считается неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Известны две стадии НАЖБП – жировой гепатоз (стеатоз) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Обычно НАСГ сочетается с ожи-

рением – 39–100% случаев. Сахарный диабет 2-го типа и увеличение содержания глюкозы в крови наблюдаются у 34–75% больных НАСГ. Гиперлипидемия (преимущественно гипертриглицеридемия) также часто наблюдается при НАСГ – 20–81% случаев. Вместе с тем, по данным исследований, у 50% пациентов с НАСГ масса тела, уровень глюкозы и липидов в крови остаются в пределах нормы. Клиническая картина при НАЖБП скудна и неспецифична: симптомы отсутствуют в 20–77% случаев, боль в правом подреберье отмечается в 25–48%, слабость – в 50–75%, гепатомегалия – в 25–50% случаев.

На фоне функциональных расстройств печени формируется липидный дистресс-синдром (ЛДС). Изменения метаболизма при ЛДС носят системный характер. Основную роль в развитии морфофункциональных изменений печени играет ее ретикулоэндотелиальная система, действующая в тесной метаболической связи с гепатоцитами и микрофлорой желудочно-кишечного тракта. Наиболее важным звеном патогенеза ЛДС является нарушение энтерогапатической циркуляции желчных кислот – природного механизма холестерина гомеостаза.



Основу лечения ЛДС составляет коррекция нарушений липидного метаболизма. Лечение дислипидемии должно быть длительным (иногда пожизненным) и безопасным для пациента. Лечение может быть самостоятельным и (или) сочетаться с каким-либо вмешательством на органе-мишене [1].

Лечебные воздействия осуществляются по четырем основным направлениям:

- ✓ нормализация липидного метаболизма;
- ✓ восстановление нарушенных метаболических функций печени;
- ✓ активизация функций ретикулоэндотелиальной системы;
- ✓ устранение дисбиоза толстой кишки.

Все направления в равной степени важны, выделить какое-либо невозможно вследствие тесной метаболической кооперации нарушений.

Формирование и прогрессирование ЛДС необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с микробиотой пищеварительного тракта.

Особое значение в процессе взаимодействия нормальной микрофлоры и макроорганизма имеют низкомолекулярные метаболиты, образуемые кишечной микрофлорой и способные оказывать существенное влияние на организм человека через модуляцию различных физиологических реакций.

В настоящее время внимание уделяется также летучим жирным кислотам (уксусной, пропионовой, масляной, изомасляной) – важнейшим регуляторам водного, электролитного и кислотно-щелочного балансов. В присутствии этих кислот тормозится развитие условно патогенных штаммов, которые в большинстве своем обладают протеолитическим типом метаболизма. Подавление протеолитических штаммов сопровождается угнетением гнилостных процессов и подавлением образования аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов [2–4].

Принципы лечения заболеваний печени включают два основных

направления. Во-первых, этиотропную терапию, то есть подавление патологического возбудителя, его элиминацию и санацию организма. В настоящее время применение этиотропной терапии регламентируется наличием парентеральных вирусных гепатитов. Во-вторых, патогенетическую терапию, направленную на коррекцию различных звеньев патогенеза. Следует отметить, что, несмотря на многообразие повреждающих факторов, печень реагирует на них достаточно однообразно, что позволяет использовать схожую патогенетическую терапию.

Препараты для коррекции заболеваний органов гепатобилиарной системы

Для фармакологической коррекции различных заболеваний органов гепатобилиарной системы используются препараты, которые условно можно разделить на группы [5].

1. Средства, влияющие на процессы тканевого обмена (витамины, аминокислоты и гидролизаты белков, пептиды, стероидные и нестероидные анаболики, адаптогены).
2. Средства, повышающие детоксикационную функцию печени и других органов (адсорбенты, антидоты).
3. Желчегонные средства.
4. Противовирусные и антимикробные средства.
5. Иммуномодуляторы.
6. Противовоспалительные препараты (стероидные и нестероидные).
7. Ингибиторы и индукторы микросомальных систем, осуществляющих метаболизм ксенобиотиков.
8. Гепатопротекторы.
9. Антиоксиданты.

В целом ассортимент лекарственных средств, применяемых в терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей, насчитывает свыше тысячи наименований. Однако из такого многообразия выделяют сравнительно небольшую группу лекарственных средств с избирательным воздействием на печень – гепатопротекторы.

Гепатопротекторы

Это группа лекарственных средств, направленных на восстановление гомеостаза в печени, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих репаративно-регенеративные процессы гепатоцитов. Данные о клинической эффективности гепатопротекторов при разных формах поражения печени противоречивы.

Основные требования к идеальному гепатопротектору, сформулированные R. Preisig в 1970 г., сводятся к следующему:

- достаточно полная абсорбция;
- эффект первого прохождения через печень;
- выраженная способность связывать высокоактивные повреждающие соединения или предотвращать их образование;
- уменьшение чрезмерно выраженного воспаления;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

На сегодняшний день ни один из используемых в медицинской практике гепатопротекторов не удовлетворяет в полной мере названным требованиям, хотя в последние годы арсенал современных препаратов расширился за счет появления новых природных и синтетических средств. В большинстве своем (54%) гепатопротекторные средства растительного происхождения. На фосфолипидные препараты приходится 16%, на другие средства, в том числе синтетические, органопрепараты и препараты аминокислот, – 30% общего количества истинных гепатозащитных препаратов [5].

Гепамин

Гепатопротекторы, характеризующиеся доказанной эффективностью, широкими показаниями и отсутствием побочных эффектов, занимают лидирующие позиции в лечении заболеваний печени. Одним из таких препаратов, созданных российскими учеными, является Гепамин. Это гепатопротектор



Таблица 1. Улучшение на фоне применения Гепамина печеночных ферментов (n = 156, курс лечения – два месяца)

Показатель	Гепамин	Плацебо	p
Аланинаминотрансфераза	-32%	-2%	0,001
Аспартатаминотрансфераза	-14%	+8%	0,001
Гамма-глутамилтранспептидаза	-53%	+17%	0,001

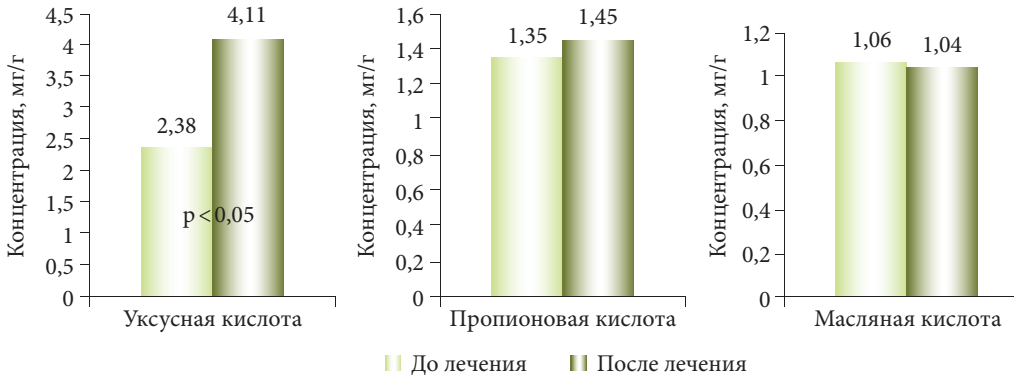


Рис. 1. Биохимическая оценка функциональной активности микрофлоры толстого кишечника до и после лечения препаратом Гепамин

тектор, предназначенный для коррекции заболеваний печени, в том числе тяжелых форм (цирроз печени, гепатит, печеночная энцефалопатия). Компоненты Гепамина способны непосредственно влиять на течение важнейших биологических и физиологических реакций, лежащих в основе патологических процессов при первичных или вторичных поражениях печени. На фоне применения Гепамина улучшается гистологическая картина печени (уменьшается внутрипеченочный холестаз, отмечается регрессия признаков жирового гепатоза). Достоверно снижается уровень печеночных трансаминаз и биохимических показателей холестаза. Повышается качество жизни пациентов: уменьшается выраженность астенического, диспепсического и холестатического синдромов (табл. 1). Механизм действия Гепамина обусловлен эффектом пребиотика. То есть компоненты препарата служат пищевым субстратом для сахаролитической флоры, к которой относят облигатные штаммы бифидо- и лактобактерий и молочнокислых стрептококков. В кишечнике под воздействием микробных ферментов входящий в состав Гепамина фибрегам гидро-

лизуются с образованием летучих жирных кислот (масляной, уксусной, пропионовой). Как уже отмечалось, эти кислоты являются важнейшим энергетическим субстратом кишечного эпителия. Они вступают в цикл Кребса, обеспечивая рост и регенерацию слизистой оболочки кишечника. Одновременно за счет их осмотического действия происходит увеличение фекальной массы, поскольку обеспечивается преимущественный рост сахаролитической флоры [6–8] (рис. 1). В организме человека баланс между образованием и обезвреживанием аммиака поддерживают два основных детоксирующих органа – печень, защищающая организм за счет окислительных реакций, и микрофлора пищеварительного тракта, использующая для этих целей гидролитические восстановительные процессы. Нарушение взаимодействия печени и кишечника приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом. Сниженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что способствует возникновению

в ней метаболических и структурных изменений [9–11]. В результате интенсификации процессов распада белка от высвобождающихся вследствие распада мышц аминокислот отщепляется аминокислотная группа. Как следствие – увеличение концентрации аммиака в организме. Углеродный скелет окисляется по гликолитическому пути. Препарат Гепамин содержит аминокислоты с разветвленной боковой цепочкой (АРЦ) (лейцин, изолейцин, валин), которые являются важнейшими участниками глюк- и кетогенеза. В критических ситуациях АРЦ могут покрывать до 40% энергозатрат, что приводит к существенному снижению их концентрации во вне- и внутриклеточном пространстве. Прослеживается взаимосвязь между усилением распада белка и снижением способности печени к его образованию при этих патологических состояниях и нарушениями функций кишечника. Фибрегам способствует снижению образования и всасывания аммония за счет:

- нормализации позитивной и подавления гнилостной микрофлоры толстой кишки;
- уменьшения образования аммиака из мочевины;
- снижения интенсивности всасывания аммония;
- улучшения моторно-эвакуаторной функции кишечника.

С одной стороны, при снижении детоксикационной функции микрофлоры кишечника, связанной с микробиологическими нарушениями различного генеза, первый удар принимает печень. С другой – подавляющее большинство микроорганизмов характеризуются резко выраженной способностью деконъюгировать желчные кислоты, в связи с чем усиленное размножение в подвздошной кишке таких бактерий и образование токсических эндогенных солей желчных кислот служат важными предпосылками для нарушений всех функций печени, включая деятельность клеток Купфера и системы мононуклеарных макрофагов. При дисбалансе микробной экологии, вызванном увеличенной пролиферацией потенциально пато-



генных грамотрицательных бактерий, значительно возрастает концентрация эндотоксинов в просвете кишечника. Эндотоксины, проникая через слизистую оболочку кишечника, поступают сначала в местную (интестинальную), а затем и через воротную систему в печень. Они способны инициировать в ней различные повреждения, включая жировое перерождение паренхимы. Кроме того, эндотоксины, повреждая ретикулоэндотелиальную систему печени, увеличивают различные гепатотоксические эффекты клеток Купфера.

По данным различных исследований, при заболеваниях печени более чем у 90% больных изменяется состав микрофлоры толстой кишки за счет снижения количества лакто- и бифидобактерий, роста числа уреаз-продуцируемых и протеолитических бактерий *Clostridium*, *Enterobacter*, *Bacteroides* и т.д., являющихся особо активными производителями аммиака [10, 11]. Общее количество микробов в полости толстой кишки значительно превышает уровень микробной обсемененности тонкой кишки – 10^{10} – 10^{13} клеток в 1 г содержимого. Микрофлора толстой кишки человека включает до 500 отдельных бактериальных видов и представляет собой одну из наиболее сложных субпопуляций бактерий в организме (рис. 2) [12, 13].

Проведенная оценка состояния микробиоценоза желудочно-кишечного тракта у пациентов с метаболическим синдромом выявила нарушения микрофлоры кишечника, требующие обязательной коррекции. Новый алгоритм применения препарата Гепамин в обычной дозе показал положительный эффект восстановления нормальной микрофлоры.

Характеристика исследуемой группы пациентов, режим приема и дозы препарата

В ряде клинических исследований оценивали эффективность препарата Гепамин, его влияние в составе комплексной терапии на развитие печеночной энцефалопатии, на характер клинического течения основного заболевания, динамику

состояния микробиоценоза толстой кишки и качество жизни пациентов. Отбор пациентов проводили на базе кафедры внутренних болезней с курсом терапии и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова [14].

Под наблюдением находилось 80 пациентов с хроническими заболеваниями печени в возрасте от 32 до 62 лет. Гепамин получали 50 больных, которые составили основную группу.

В группу сравнения вошли 30 пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Группы были сопоставимы по половозрастным характеристикам, этиологической структуре, тяжести и степени активности патологического процесса.

Показанием к назначению Гепамина стало наличие признаков печеночной энцефалопатии (различные варианты нарушения сознания). Этиологическая структура пациентов представлена в табл. 2. С целью коррекции метаболических нарушений пациентам обеих

групп назначали двухнедельный курс инфузионной терапии – 5%-ный раствор глюкозы ежедневно внутривенно капельно – 500,0, коррекцию электролитного баланса, тиамин бромид (витамин В₁) – 3%-ный раствор ежедневно внутримышечно – 2,0, пиридоксин гидрохлорид (витамин В₆) – 5%-ный раствор ежедневно внутримышечно – 2,0, аскорбиновую кислоту (витамин С) – 5%-ный раствор ежедневно внутривенно струйно – 5,0. Внутрь назначали гепатопротектор из группы эссенциальных фосфолипидов по стандартной схеме в течение двух – четырех недель. Программа лечения пациентов первой группы помимо традиционной метаболической терапии включала дополнительное назначение перорального приема Гепамина из расчета 0,25–0,3 г/кг веса больного. Средний режим дозирования – 5 г два-три раза в сутки (один пакетик – 5 г продукта), курс непрерывного приема – две или четыре недели в зависимости от степени печеночной энцефалопатии. Для оценки эффектив-

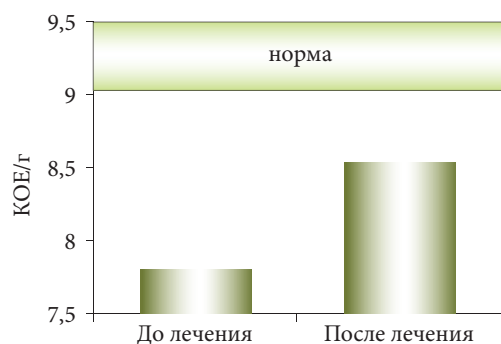


Рис. 2. Сравнение содержания бифидобактерий при микробиологическом исследовании кала до и после лечения препаратом Гепамин

	До лечения	После лечения
Среднее значение	7,8	8,53
Стандартная ошибка	0,18	0,13
р	< 0,05	

Таблица 2. Этиологическая структура больных

Этиологический фактор	Количество больных		
	основная группа	группа сравнения	всего
Хронический вирусный гепатит, цирротическая стадия	19	10	29
Хронический токсический гепатит, цирротическая стадия	13	10	23
Стеатогепатит	9	6	15
Перекрестный синдром: первичный билиарный цирроз/аутоиммунный гепатит	9	4	13
Всего	50	30	80



ности изучали динамику биохимических и клинических анализов крови, уровень нарушенного сознания (тест связи чисел и тест линии), исследования кишечного микробиоценоза. Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы SPSS13.0.

Проявления латентной печеночной энцефалопатии в основной группе выявлены у 32 (64%), 1-й степени – у десяти (20%), 2-й степени – у восьми (16%) больных. У всех пациентов в клинической картине заболевания преобладали расстройство стула, метеоризм (вздутие живота), болевой синд-

ром. Установлено, что нарушения кишечного микробиоценоза имели место у всех обследованных. При этом дисбиоз 1-й степени зафиксирован у 30 (60%) пациентов, 2-й степени – у 13 (26%), 3-й степени – у семи (14%) пациентов. Через три-четыре дня от начала приема препарата отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшение астенического синдрома и диспепсического синдрома (купирование либо смягчение метеоризма и задержки стула) отмечено у 35 (70%) больных. Использование Гепамина у больных с хроническими заболеваниями печени сопровождалось более выраженным сни-

жением проявления печеночной энцефалопатии и клинико-биохимической активности.

В результате проведенных независимых исследований гепатопротектор Гепамин показал высокую эффективность в лечении пациентов с метаболическим синдромом, сочетанными нарушениями функции печени, желчевыводящих путей, заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Во время приема Гепамина не зафиксировано побочных эффектов и нежелательных явлений, что позволяет рекомендовать его при различных полиэтиологических повреждениях печени. ●

Литература

1. Савельев В.С., Петухов В.А., Магомедов М.С. Липидный дистресс-синдром. Руководство для врачей. 2-е изд., доп. и перераб. М., 2007.
2. Приказ Минздрава России № 231 от 9 июня 2003 г. «Об утверждении отраслевого стандарта „Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника“» (ОСТ 91500.11.0004–2003).
3. Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia // Metab. Brain Dis. 2002. Vol. 17. № 4. P. 221–227.
4. Ferenci P. Hepatic encephalopathy // Dtsch. Med. Wochenschr. 2001. Vol. 126. Suppl. 1. P. S76–80.
5. Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология гепатопротекторов // Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра и клиника пропедевтики внутренних болезней. СПб., 2006.
6. Арискина М.А. Бронхиальная астма и дисбактериоз кишечника (клинико-бактериологические и биохимические аспекты): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 1999.
7. Богомолов П.О., Петраков А.В. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков // Consilium Medicum. 2006. Т. 8. № 7. С. 18–20.
8. Гинзбург М.М. Опыт применения препарата Мукофальк в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Самара, 2010. С. 9.
9. Радченко В.Г., Радченко О.Н. Печеночная энцефалопатия: пособие для врачей терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов. СПб.: СПбГМА, 2001.
10. Селиверстов П.В. Дисбиоз кишечника и пути коррекции у больных с хроническими заболеваниями печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011.
11. Селиверстов П.В., Радченко В.Г., Тетерина Л.А. Дисбиоз кишечника и хронические заболевания печени // Врач. 2011. № 7. С. 18–21.
12. Коришунов В.М., Потапшик Л.В., Ефимов Б.А. и др. Качественный состав нормальной микрофлоры кишечника у лиц различных возрастных групп // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001. № 2. С. 57–61.
13. Anderson J.W., Allgood L.D., Turner J. et al. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia // Am. J. Clin. Nutr. 1999. Vol. 70. № 4. P. 466–473.
14. Радченко В.Г., Козлов В.К., Ярилов С.В. и др. Пути коррекции латентной печеночной энцефалопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Усовершенствованная медицинская технология. СПб., 2010. С. 40.

Experience of Using Hepamin in Patients with Liver and Biliary Tract Diseases

A.L. Volchetsky

Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky

Contact person: Aleksey Leonidovich Volchetsky, alvolch1@yandex.ru

It was demonstrated that hepatoprotective agent Hepamin was high effective in treatment of patients with metabolic syndrome combined with disorders of the liver, biliary tract, and GI tract diseases. Use of Hepamin was not accompanied with side effects and adverse events, thus allowing to recommend it during various polyetiologic liver injuries.

Key words: liver and biliary tract diseases, hepatoprotective agents, Hepamin

Научное общество гастроэнтерологов России

Российская академия наук

Министерство здравоохранения России

Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

20-Я ЮБИЛЕЙНАЯ СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ
НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ФАРМАКОТЕРАПИЯ-2016»
10-Й ЮБИЛЕЙНЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГЕПАТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

23–24 МАРТА 2016 ГОДА

Отель Парк Инн от Рэдиссон «Пулковская»

Санкт-Петербург, пл. Победы, д. 1

www.gastroforum.ru

Оргкомитет:

8 (812) 644-53-44

gastroforum@list.ru



*Гастроэнтерология
Санкт-Петербурга*



Печеночная маска пароксизмальной ночной гемоглобинурии

В рамках V Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты гематологии и гепатологии» (Москва, 12 ноября 2015 г.) состоялся симпозиум «Гепатология в онкологии и гематологии». В ходе мероприятия прозвучали сообщения специалистов, посвященные диагностике и лечению редкой формы гемолитической анемии – пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Это заболевание относится к группе приобретенных гемолитических анемий, обусловленных изменениями структуры мембраны эритроцитов и протекающих с внутрисосудистым гемолизом.

Директор Центра изучения печени медицинского факультета Российского университета дружбы народов (РУДН), заведующий кафедрой госпитальной терапии РУДН, руководитель отделения соматической реабилитации Национального научного центра наркологии Минздрава России, д.м.н., профессор Павел Петрович ОГУРЦОВ в начале своего выступления рассмотрел особенности пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), сочетающейся с печеночной патологией.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия – прогрессирующее, угрожающее жизни заболевание, характеризующееся нарушением функции костного мозга, хроническим комплемент-опосредованным гемолизом и тромбозами. Распространенность заболевания составляет 8–16 случаев на 1 млн популяции. Заболеваемость ПНГ – 1,3 случая на 1 млн популяции в год. Болеют и мужчины, и женщины в равном соотношении. Медиана возраста на момент постановки диагноза около 30 лет.

В основе патогенеза ПНГ лежит неконтролируемая активация комплемента. Причиной развития ПНГ является точечная соматическая

мутация гена PIG-A на X-хромосоме. В результате мутации стволовые клетки крови продуцируют дочерние клетки, у которых на поверхности мембран отсутствуют GPI-якорные белки (гликозилфосфатидилинозитол-белки) – субстрат для прикрепления белков-ингибиторов терминального комплемента (CD55 и CD59). Утрата защитных белков приводит к хронической неконтролируемой активации комплемента, образованию мембран-атакующих комплексов и гемолизу^{1,2}.

Таким образом, при отсутствии на поверхности клеток защитных белков эритроциты подвергаются комплемент-опосредованному лизису, а тромбоциты и лейкоциты – активации, что клинически проявляется хроническим гемолизом и системными поражениями при ПНГ.

Осложнения ПНГ – венозные и артериальные тромбозы, почечная и печеночная недостаточность, легочная гипертензия и тромбоэмболия легочной артерии, сердечно-сосудистая недостаточность, ишемия желудочно-кишечного тракта – могут быть жизнеугрожающими.

Последствиями хронического гемолиза являются симптомы ПНГ,

протекающие под маской дисфагии, легочной гипертензии, одышки, боли в животе, хронической болезни почек, эректильной дисфункции, гемоглобинурии, анемии, тромбозов и выраженной слабости.

Для диагностики заболевания в качестве основного метода применяется высокочувствительная проточная цитометрия, которая с точностью до 0,01% позволяет выявить клетки с дефицитом GPI-связанных белков. Этот метод считается золотым стандартом диагностики ПНГ. У значительной части больных ПНГ тромботические осложнения выходят на первый план и маскируют течение заболеваний самой различной нозологии.

Тромбоз является ведущей причиной смертности при ПНГ³. Согласно данным исследований, 40–67% летальных исходов при ПНГ обусловлены тромботическими событиями. Все пациенты с ПНГ входят в группу высокого риска развития тромботических событий независимо от размера клона, трансфузионной зависимости и проводимой антикоагулянтной терапии. Установлено, что первое тромботическое событие повышает риск смерти в 5–10 раз⁴.

¹ Rosse W.F., Hillmen P., Schreiber A.D. Immune-mediated hemolytic anemia // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2004. P. 48–62.

² Rother R.P., Bell L., Hillmen P., Gladwin M.T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease // JAMA. 2005. Vol. 293. № 13. P. 1653–1662.

³ Parker C., Omine M., Richards S. et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // Blood. 2005. Vol. 106. № 12. P. 3699–3709.

⁴ Hillmen P., Muus P., Dührsen U. et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // Blood. 2007. Vol. 110. № 12. P. 4123–4128.

V Всероссийская научно-практическая конференция «Современные аспекты гематологии и гепатологии»

При ПНГ тромбозы могут быть локализованы как в венозном, так и в артериальном русле. Наиболее частая локализация – интраабдоминальные и церебральные вены. Выживаемость пациентов с ПНГ, перенесших тромбоз, – 40% за четыре года⁵.

Профессор П.П. Огурцов акцентировал внимание аудитории на заболеваниях печени, вызванных тромбозом печеночных вен, у пациентов с ПНГ. Он отметил, что если у таких больных органом-мишенью тромботических осложнений является печень, то значительно повышается риск смерти. Особенно если своевременно не распознать заболевание и не назначить соответствующее патогенетическое лечение.

Синдром Бадда – Киари – заболевание, связанное с затруднением оттока венозной крови от печени, обычно обусловленное тромбозом нескольких крупных печеночных вен при повышенной склонности к тромбообразованию и проявляющееся болью в животе, желтухой, асцитом и увеличенной болезненной печенью.

По данным когортного исследования, ПНГ является причиной синдрома Бадда – Киари в 8–10% случаев. Показано, что в группах пациентов с ПНГ частота сопутствующих тромбозов чревных вен (портальной, мезентериальной или селезеночной) достоверно выше, чем в контрольной группе, – 47 против 10%. Именно поэтому всем пациентам с синдромом Бадда – Киари необходимо проводить тщательное обследование для выявления ПНГ⁶.

На фоне применения препарата экулизумаб выживаемость пациентов с ПНГ соответствует таковой в здоровой популяции, сравнимой по половозрастным характеристикам⁷.

В заключение профессор П.П. Огурцов отметил, что в национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ПНГ сказано, что



Профессор П.П. Огурцов

наличие тромботических осложнений – прямое показание к применению препарата экулизумаб⁸.

Дискуссию продолжила врач-гепатолог Центра изучения печени РУДН Людмила Александровна КРИЦКАЯ. Она продемонстрировала тактику ведения пациентов с ПНГ и синдромом Бадда – Киари на конкретном примере.

Пациент, 20 лет, до февраля 2015 г. считал себя абсолютно здоровым, на диспансерном учете не состоял, к врачам не обращался. Впервые его стала беспокоить головная боль, которая длилась несколько дней. 20 февраля 2015 г. по назначению невролога больному была выполнена магнитно-резонансная томография сосудов головного мозга, по результатам которой установлен диагноз «субарахноидальное кровоизлияние». В связи с этим больной проходил лечение в неврологическом отделении по месту жительства, где по поводу тромбоцитопении (46 тыс/мкл) ему назначили консультацию гематолога. С учетом цитопении и повышенного уровня лактатдегидрогеназы гематолог в план обследования включил иммунофенотипирование клеток крови методом проточной цитометрии. Согласно данным от 16 апреля



Врач-гепатолог Л.А. Крицкая

2015 г., у пациента выявлен ПНГ-клон на эритроцитах – 50,2%, моноцитах – 84,22% и гранулоцитах – 84,58%.

В клинической картине обращали на себя внимание гепатоспленомегалия и нарастающий асцит, в связи с чем после консультации гастроэнтеролога для исключения заболеваний печени пациента направили в Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. 22 мая 2015 г. больного госпитализировали в гастроэнтерологическое отделение с выраженным асцитом и гепатоспленомегалией. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства установлены гепатоспленомегалия, изменения конфигурации и диффузные изменения структуры печени, асцит. На КТ с контрастированием признаков тромбоза не выявлено. При выписке установлен диагноз: идиопатический цирроз печени с сопутствующей ПНГ, панцитопения, гепатоспленомегалия, асцит, секвестрационная тромбоцитопения и анемия. По заключению врачебной комиссии пациенту была рекомендована терапия экулизумабом. Между тем на данном этапе патогенетическая терапия пациенту не была начата.

гастроэнтерология

⁵ Hill A., Kelly R.J., Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // Blood. 2013. Vol. 121. № 25. P. 4985–4996.

⁶ Hoekstra J., Leebeek F.W., Plessier A. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study // J. Hepatol. 2009. Vol. 51. № 4. P. 696–706.

⁷ Kelly R.J., Hill A., Arnold L.M. et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival // Blood. 2011. Vol. 117. № 25. P. 6786–6792.

⁸ Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // Онкогематология. 2014. № 2. С. 20–28.

V Всероссийская научно-практическая конференция
«Современные аспекты гематологии и гепатологии»

гастроэнтерология

В июле пациент был госпитализирован в федеральный научный центр с выраженными признаками анемии (гемоглобин – 83 г/л), высоким уровнем ретикулоцитов (57%) и сниженным уровнем тромбоцитов (31 тыс/мкл). Отмечались незначительное повышение температуры (37–37,5 °C), спленомегалия (+3 см), асцит и минимальный левосторонний гидроторакс. Диагностический поиск был направлен на исключение этиологических факторов развития цирроза. Данные обследования позволили исключить вирусную этиологию заболевания (HBsAg, anti-HCV, anti-HAV – отрицательные), болезнь Вильсона – Коновалова (медь сыворотки – 34,5 мкмоль/л, мутаций гена ATR7B не выявлено), гемохроматоз (железо – 16 мкмоль/л, ферритин – 85,2 мкг/л, трансферрин – 268 мкг/дл). Больному выполнено микроскопическое исследование биоптата печени, которое показало выраженные признаки белковой и очаговой крупнокапельной жировой дистрофии, слабо-умеренно-выраженного фиброза портальных трактов, слабо-умеренно-выраженной лимфоидной инфильтрации.

Учитывая прогрессирующий асцит, пациенту провели повторное иммунофенотипирование крови методом проточной цитометрии. Выявлено увеличение размера клона ПНГ на гранулоцитах до 89,66%. Отмечались прогрессирование гемолиза, снижение уровней гемоглобина и тромбоцитов. Диагноз при выписке: иммунная тромбоцитопения с криптогенным циррозом печени, ПНГ без признаков активного гемолиза. Несмотря на выявление клона ПНГ и тяжелое состояние пациента, ему была рекомендована только консультация гепатолога.

13 августа 2015 г. больной был направлен на консультацию в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, где ему окончательно подтвердили диагноз ПНГ. Таким образом, у пациента с доказанной ПНГ все имеющиеся симптомы, гематологические и органы, при отсутствии неопровержимых альтернативных объяснений должны трактоваться как осложнения ПНГ.

Специалисты пришли к заключению, что печеночные нарушения и спленомегалия должны быть переоценены с точки зрения последствий синдрома Бадда – Киари, субарахноидальное кровоизлияние – как следствие тромбоза венозных синусов головного мозга, тромбоцитопения – как проявление сниженного образования в костном мозге и повышенного разрушения вследствие портальной гипертензии и спленомегалии.

Риск повторных жизнеугрожающих тромбозов у пациента оценивается в 100% в течение ближайших трех – пяти лет даже при проведении медикаментозной специфической тромбопрофилактики. В связи с этим больному рекомендовано быстрое начало терапии экулизумабом после консультации гепатолога.

Экулизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело – к-иммуноглобулин (IgG2/4k), который связывается с белком C5 комплемента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток. Экулизумаб блокирует образование терминального комплекса комплемента и тем самым препятствует развитию тяжелых симптомов заболевания.

Пациент 5 сентября получил консультацию в Центре изучения печени РУДН, где после исключения всех этиологических факторов развития цирроза в ходе врачебного консилиума был поставлен диагноз: ПНГ с преимущественным поражением печени (синдром Бадда – Киари, портальная гипертензия, асцит, гепатоспленомегалия), данные о самостоятельном заболевании печени не выявлены. С учетом хронического гемолиза, сопровождающегося рецидивирующими тромбозами центральной нервной системы, сосудов печени, на фоне повышенных показателей Д-димера, вторичной тромбоцитопении, прогрессирующего цирроза печени с асцитом, больному рекомендовано по жизненным показаниям лечение экулизумабом под контролем гематолога.

В сентябре пациент получил первую инфузию препарата экулизумаб. На фоне патогенетической терапии экулизумабом регрессировали такие

симптомы заболевания, как асцит и отеки. Снижился уровень лактатдегидрогеназы – фермента, который повышается при хроническом гемолизе. Улучшились клинико-лабораторные показатели крови и состояние белково-синтетической функции печени.

Таким образом, в результате совместной работы специалистов, гепатологов и гематологов, удалось установить истинную причину заболевания и назначить патогенетически обоснованное лечение.

Своевременное назначение патогенетической терапии экулизумабом пациенту с ПНГ и синдромом Бадда – Киари приводит к регрессу заболевания и уменьшению частоты жизнеугрожающих тромбоэмболических осложнений. Данный препарат должен быть включен в протоколы терапии пациентов с ПНГ и синдромом Бадда – Киари.



Применение моноклональных антител – ингибиторов системы комплемента предотвращает развитие необратимых осложнений у пациентов с ПНГ.

В ходе исследований доказана эффективность и безопасность препарата экулизумаб (Солирис®, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT) у пациентов с ПНГ и признаками гемолиза. Экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предупреждает внутрисосудистый гемолиз. Пациенты с ПНГ после терапии экулизумабом отмечают уменьшение выраженности симптомов заболевания, слабости, анемии, частоты тромбоэмболических осложнений и повышение качества жизни. Кроме того, при наличии тромботического осложнения в анамнезе больных экулизумаб показан для предотвращения развития последующих тромбозов.

Экулизумаб обладает хорошим профилем безопасности при длительном применении и позволяет значительно снизить частоту осложнений и смерти пациентов с ПНГ.

Применение экулизумаба в лечении больных с ПНГ считается доказанным и рациональным методом патогенетической терапии. ●

РАННИЕ ДИАГНОСТИКА И НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ ЧРЕЗВЫЧАЙНО ВАЖНЫ ПРИ ПНГ И аГУС

ПОСКОЛЬКУ ОСЛОЖНЕНИЯ МОГУТ БЫТЬ ФАТАЛЬНЫМИ!

ПНГ

ПНГ – ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБУРИЯ

35%

всех пациентов с ПНГ погибают в течение 5 лет с момента постановки диагноза, несмотря на традиционную поддерживающую терапию¹

- Причиной прогрессирования заболевания, развития осложнений и ранней смертности при ПНГ является хронический комплемент-опосредованный гемолиз²
- 40-67% всех летальных исходов при ПНГ связаны с венозными или артериальными тромбозами¹
- У 64% пациентов с ПНГ развивается хроническая почечная недостаточность, ассоциированная с ранней смертностью³
- У пациентов высокой группы риска следует проводить скрининг-диагностику для выявления ПНГ⁴

аГУС

аГУС – АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

70%

пациентов с аГУС, имеющих самую распространенную мутацию*, умирают, нуждаются в диализе или приобретают терминальную стадию почечной недостаточности (ТСПН) в течение 1 года⁴

*CFH-мутация наиболее широко распространена в популяции

- При аГУС в результате неконтролируемой активации комплемента развивается системная тромботическая микроангиопатия (ТМА)^{4,10-14}
- От 33% до 40% всех пациентов погибают, или у них отмечается прогрессирование болезни до ТСПН после первой манифестации заболевания^{1,15}
- Плазмообмен/инфузии плазмы не способны остановить хроническую неконтролируемую активацию комплемента, основную причину ТМА при аГУС^{14,15,16-20}
- Существует обоснованный алгоритм дифференциальной диагностики при аГУС⁴

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата СОЛИРИС® (SOLIRIS®) (в сокращении)

Регистрационный номер: ЛП-001159

Торговое название: Солiris®

МНН: экулизумаб (eculizumab)

Лекарственная форма: Концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав: 1 мл препарата содержит: активное вещество: экулизумаб 10,0 мг

Описание: Прозрачный бесцветный раствор.

Показания к применению: Препарат Солiris® показан для лечения больных с: 1) Пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность лекарственного препарата Солiris® подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотранфузиях в анамнезе. 2) Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС). (см. полную версию инструкции).

Противопоказания: Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам мышинного происхождения или другим компонентам препарата; Период грудного вскармливания. Для больных ПНГ: Активная инфекция *Neisseria meningitidis*; Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis*. Для больных аГУС: (см. полную версию инструкции).

С осторожностью: Учитывая механизм действия препарата Солiris®, он должен с осторожностью назначаться больным с активными системными инфекциями. У больных с нарушениями функции печени в связи с отсутствием клинического опыта.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Не проводилось контролируемых исследований препарата при беременности.

Способ применения и дозы: Внутривенно капельно в течение 25-45 минут для взрослых и в течение 1-4 часов для пациентов детского возраста. ПНГ: Курс лечения для взрослых больных (старше ≥18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Солiris® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия – 900 мг препарата Солiris® на 5-ой неделе, с последующим введением 900 мг препарата Солiris® каждые 14±2 дней. Для больных ПНГ младше 18 лет доза препарата Солiris® определяется от веса ребенка. Для больных аГУС - см. полную версию инструкции.

Введение дополнительной дозы препарата Солiris® требуется в случае проведения плазмафереза, обменного переливания плазмы или вливания свежемороженой плазмы:

Побочное действие: Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: Часто – лейкопения, тромбоцитопения, гемолиз²; Нечасто – коагулопатия, агглютинация эритроцитов, нарушения свертывания крови, анемия, лимфопения. Доброкачественные, злокачественные и неопухолевые новообразования: Нечасто – миелодиспластический синдром, меланома. Нарушения со стороны сердца: Нечасто – ощущение сердцебиения. Нарушения со стороны сосудов: Часто – снижение артериального давления; Нечасто – гематома, повышение артериального давления, злокачественная гипертензия, «приливы» крови, заболевания вен. Нарушения со стороны других систем и органов, инфекционные и паразитарные заболевания, общие расстройства и нарушения в месте введения, лабораторные и инструментальные данные и дополнительная информация - см. полную версию инструкции. Обобщенный анализ данных по безопасности не выявил различий профиля безопасности у детей в возрасте от 11 до 18 лет и взрослых больных ПНГ. У детей наиболее часто отмечалась головная боль.

Передозировка: Случай передозировки экулизумаба неизвестны.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: Препарат Солiris® допускается смешивать только с 0,9% раствором натрия хлорида, 0,45% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы (глюкозы) для инъекций.

Особые указания: Применение препарата Солiris® должно проводиться под наблюдением врача. Не вводить препарат внутривенно струйно! Солiris® не оказывает влияния на апластический компонент анемии у больных ПНГ. Менингококковая инфекция: механизм действия препарата Солiris® предполагает повышение риска развития менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*) на фоне его применения. Для того, чтобы уменьшить вероятность инфицирования, всем больным необходимо проводить вакцинацию против менингококка за 2 недели до применения препарата Солiris®. Наиболее предпочтительна конъюгированная тервалентная вакцина против серотипов А, С, Y и W135. Все больные должны быть проинформированы о ранних симптомах менингококковой инфекции и о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью.

Лабораторный контроль при лечении ПНГ: У больных ПНГ на фоне лечения препаратом Солiris® для контроля выраженности внутрисосудистого гемолиза необходимо определение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови.

Прекращение лечения больных ПНГ: Больные, для которых терапия препаратом Солiris® была прекращена, должны находиться под медицинским наблюдением для обеспечения контроля за интенсивностью внутрисосудистого гемолиза.

Форма выпуска: Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл.

Условия хранения: В защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С, не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 2,5 года

Условия отпуска: Отпускается по рецепту.

Название и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение (Владелец РУ): Алексисон Фарма Интернешнл Карл, Авеню дю Трибунал Федераль 34, 1005 Лозанна, Швейцария.

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Алексисон Фарма», 143421 Московская область, Красногорский район, 26 км автодороги Балтия Бизнес-центр Рига Лэнд, Блок Б, этаж 2
Тел.: (495) 280 17 01

Для получения дополнительной информации см. полную инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата экулизумаб (СОЛИРИС®).

Литература: 1. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al. Cytometry Part B. 2010;78B:211-230. 2. Richards SJ, Barnett D. Clin Lab Med. 2007;27:577-590. 3. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Pediatr Nephrol. 2009;24:687-696. 4. Caprioli J, Norris M, Brioschi S, et al. Blood. 2006;108:1267-1279. 5. Hillmen P, Lewis SM, Besbas N, et al. N Engl J Med. 1995;333:1253-1258. 6. Brodsky RA. Blood Rev. 2008;22:65-74. 7. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Blood. 2007;110:4123-4128. 8. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. Am J Hematol. 2010;85:553-559. 9. Data on file. Alexion Pharmaceuticals, Inc., 2012. 10. Norris M, Caprioli J, Breslin E, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:1844-1859. 11. Lohat C, Norris M, Frémeaux-Bacchi V. Pediatr Nephrol. 2008;23:1957-1972. 12. Sallée M, Daniel L, Pierocchi M-C, et al. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:2028-2033. 13. Neuhaus TJ, Calender S, Lammann EP, Arch D, Challa R. 1997;76:518-520. 14. Langman CB. Poster 0490. Presented at the 17th Congress EHA, 15-19 June 2006, Vienna, Austria. 15. Lohat C, Gerner A, Sallée M, et al. Semin Thromb Hemost. 2010;36:673-681. 16. Remuzzi G, Ruggenenti P, Colanardi M, et al. Am J Transplant. 2005;5:1146-1150. 17. Maché CI, Acham-Rodchitz B, Frémeaux-Bacchi V, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:1312-1316. 18. Vergouwen MD, Adriani KS, Roos YB, et al. Am J Nephrol. 2008;29:834-839. 19. Malina M, Gubai A, Majid MA, et al. Pediatr Nephrol. 2011;26:1678. 20. Lankéeb A, Leroy S, Frémeaux-Bacchi V, et al. Pediatr Nephrol. 2007;22:1967-1970. 21. Lankéeb A, Leroy S, Frémeaux-Bacchi V, et al. Pediatr Nephrol. 2007;22:1967-1970. 22. Lankéeb A, Leroy S, Frémeaux-Bacchi V, et al. Pediatr Nephrol. 2007;22:1967-1970.

ООО «Алексисон Фарма»,
143421, Московская область, Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия»,
Бизнес-центр «Рига Лэнд», Блок Б, этаж 2
Тел.: +7 (495) 280 17 01

ALEXION



Препарат Бициклол® в лечении гепатитов различной этиологии



Комплексное лечение заболеваний печени предполагает применение этиотропной терапии, направленной на подавление патологического возбудителя, и патогенетической терапии, имеющей целью адекватную фармакологическую коррекцию звеньев патогенеза. Одними из наиболее часто назначаемых лекарственных средств являются гепатопротекторы – препараты различного состава, объединенные способностью защищать печень в случае каких-либо повреждений. Несмотря на богатый опыт применения гепатотропных препаратов, поиск идеального гепатопротектора продолжается.

В Москве 8 сентября 2015 г. состоялась Вторая российско-китайская конференция, посвященная оригинальному лекарственному препарату Бициклол®. Мероприятие было приурочено к успешному завершению государственной регистрации препарата в Российской Федерации. Партнерство России и Китайской Народной Республики продемонстрировало свою перспективность и долговременность во многих сферах науки и экономики. Последние годы отмечалась положительная динамика роста доверия к оригинальным китайским разработкам и в фармацевтической отрасли. Для европейских врачей стала нормой работа с оригинальными китайскими генно-инженерными препаратами, факторами роста и вакцинами.

Бициклол® – оригинальный лекарственный препарат, разработанный в Институте Материя Медика Академии медицинских наук Китая, характеризующийся выраженным противовоспалительным эффектом и используемый в лечении гепатитов различной этиологии уже около 15 лет.

Выход на российский фармацевтический рынок препарата Бициклол® стал знаковым событием для российской гепатологии, долгожданным и закономерным результатом кооперации коллективов российских и китайских гепатологов, фармацевтов и специалистов производства. Широкое внедрение в лечебную практику российских врачей этого препарата дает шанс изменить жизнь пациентов с заболеваниями печени к лучшему.

В рамках конференции ведущие китайские и российские специалисты в области гастроэнтерологии обсудили новости современной гепатологии, обменялись опытом применения препарата Бициклол® у пациентов с заболеваниями печени различной этиологии.

Вторая российско-китайская конференция, посвященная оригинальному лекарственному препарату Бициклол®

Клиническое применение Бициклола: предложения специалистов

Профессор первой школы клинической медицины Южного медицинского университета (Китайская Народная Республика) Гуо ЯБИНЬ (Guo YABING) подробно изложил основные пункты консенсуса китайских специалистов по применению гепатопротекторов в клинической практике.

Гепатит – заболевание печени, вызываемое вирусами, приемом лекарственных средств, алкоголя, а также развивающееся вследствие метаболических нарушений.

Наиболее распространенная причина развития гепатита в Китае – вирусы А, В, С, D, Е, которые различаются по способу передачи, скорости развития инфекции, проявлениям заболевания и его исходу. В последние годы заболеваемость вирусным гепатитом растет. Особого внимания заслуживают вирусные гепатиты В и С из-за их широкой распространенности и прогрессирующего течения.

Последние годы в Китае наблюдается также рост заболеваемости гепатитами невирусной этиологии, в частности алкогольным гепатитом и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Этому нередко способствует распространение западного образа жизни и стереотипов питания среди молодежи Китая, что приводит к увеличению процента людей с лишним весом и алкогольной зависимостью в популяции.

Методы лечения гепатита зависят от причины, вызвавшей его, и от формы заболевания. Как отметил Г. Ябинь, в Китае в лечении хронических гепатитов В и С, алкогольного гепатита и НАЖБП придерживаются международных стандартов.

В комплексном лечении гепатита обязательно уделяется внимание

противовоспалительной гепатотропной терапии. Профессор Г. Ябинь отметил, что противовоспалительная и защитная терапия печени, которая позволяет погасить воспаление в ткани печени и добиться более быстрого и выраженного клинического результата, остается важным и неотъемлемым компонентом лечения гепатита.

Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) сыворотки имеет исключительное значение в диагностике заболеваний печени и является наиболее чувствительным показателем поражения органа, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения. Высокий уровень АЛТ служит фактором неблагоприятного прогноза при вирусных гепатитах В и С. Подъем активности АЛТ прямо пропорционален степени некроза печеночной ткани. Однако пока единое мнение относительно верхней границы нормы для АЛТ в сыворотке крови не сформировано. Врачам рекомендовано дифференцировать лечение больных в зависимости от состояния и половозрастных характеристик.

Умеренное увеличение (15–44 Ед/л) или повторное колебание АЛТ свидетельствует о прогрессировании болезни. При высоком уровне АЛТ существует вероятность развития цирроза и рака печени. Оценивая состояние печени с помощью показателей АЛТ, специалисты должны помнить, что нормальные значения АЛТ зависят от таких факторов, как возраст, пол, пищевые привычки пациентов. Следует учитывать, что иногда гепатит выявляется даже при нормальных значениях АЛТ¹. По мнению китайских экспертов, противовоспалительные препараты – гепатопротекторы являются частью комплексной терапии ви-



Профессор
Г. Ябинь

русного гепатита, но не заменяют этиологическое противовирусное лечение. В свою очередь противовирусные препараты не всегда могут заменить противовоспалительный эффект от применения гепатопротекторов, в ряде случаев даже после устойчивого контроля этиотропного фактора. Терапия противовоспалительными гепатопротекторами проводится независимо от наличия эффективного этиологического лечения. При невозможности проведения противовирусной терапии адекватная противовоспалительная гепатотропная терапия едва ли не единственная возможность для пациента контролировать прогрессирование заболевания в ожидании этиотропного лечения.

Фармакологический эффект противовоспалительных гепатопротекторов реализуется по-разному. Поэтому препарат подбирается индивидуально в каждой клинической ситуации.

При значительном повышении уровня АЛТ в сыворотке или при некрозе и воспалении печени назначают противовоспалительные гепатопротекторы одновременно с этиологической терапией. Например, у больных вирусным гепатитом В в случае повышения уровня АЛТ в два раза и более по сравнению с нормальными показателями в сыворотке или видимого воспаления при патологическом

¹ Van der Poorten D., Kenny D.T., Butler T., George J. Liver disease in adolescents: A cohort study of high-risk individuals // Hepatology. 2007. Vol. 46. № 6. P. 1750–1758.



Вторая российско-китайская конференция, посвященная оригинальному лекарственному препарату Бициклол®

гастроэнтерология

и гистологическом исследованиях применяются противовоспалительные гепатопротекторы.

При хроническом вирусном гепатите С в отсутствие противопоказаний к назначению противовирусной терапии проводится полноценное противовирусное лечение. При повышении уровня АЛТ в сыворотке или видимом воспалении в гистологии печени используется также противовоспалительная терапия. Больные, которые не могут получать противовирусное лечение по той или иной причине, но имеют биохимические или гистологические признаки активности, должны получать гепатопротекторы.

Во время терапии противотуберкулезными и противоопухолевыми препаратами, вызывающими лекарственное поражение, с профилактической целью пациентам назначают противовоспалительные гепатопротекторы. Комбинированное применение разных гепатопротекторов способно обеспечивать хороший эффект. Но при этом не следует забывать, что количество одновременно принимаемых гепатопротекторных препаратов не должно превышать двух-трех. Не рекомендуется комбинированное использование лекарственных средств одинакового или аналогичного состава. Длительность применения гепатопротекторов определяется тяжестью заболевания. Дозу препаратов желательно постепенно снижать. После прекращения лечения больные остаются под наблюдением врача. Профессор Г. Ябинь представил классификацию гепатопротекторов в зависимости от механизма действия и остановился на свойствах и клинических преимуществах нового для российских специалистов гепатопротектора Бициклола.

Гепатопротектор Бициклол®, защищенный правом на независимую международную интеллектуальную собственность, появился на фармацевтическом рынке Китая в ноябре 2001 г. и был включен в многочисленные протоколы и руководства по лечению заболеваний печени.

Бициклол® представляет собой совершенно новый синтетический лекарственный препарат. Китайскими учеными проведен ряд фундаментальных доклинических и клинических исследований гепатопротективных свойств Бициклола. На экспериментальных моделях химического, иммунологического, медикаментозного, алкогольного и неалкогольного поражения печени показано, что одним из важнейших свойств Бициклола является способность предупреждать апоптоз гепатоцитов, стимулированный фактором некроза опухоли альфа и цитотоксическими Т-клетками. Механизм противовоспалительного действия Бициклола основан на торможении экспрессии и активности воспалительных цитокинов, образования свободных радикалов, защите оболочек и ядра клеток, структуры митохондрий. Результаты фундаментальных исследований подтверждают снижение пероксидации липидов (малональдегида), повышение содержания антиоксиданта (восстановленного глутатиона) в моделях иммунного повреждения печени. В моделях поражения печени парацетамолом и четыреххлористым углеродом Бициклол® помогает защищать оболочку митохондрий от разрушения, тем самым предотвращая вход цитохрома С в цитоплазму клетки и ее гибель. Бициклол® защищает:

✓ гепатоциты от поражения, вызванного хлороуглеродом,

что позволяет поддерживать целостность оболочек клеток;

✓ оболочку митохондрии от поражения, вызванного инъекцией парацетамола, тем самым положительно воздействуя на функцию митохондрий^{2,3}.

Бициклол® не влияет на плазматическую концентрацию и фармакокинетические параметры таких препаратов, как ламивудин, рифампицин и изониазид, а также на противоопухолевое действие цисплатина^{4,5}.

Кроме того, при вирусных заболеваниях печени Бициклол® не влияет на эффективность одновременно принимаемых противовирусных препаратов. Он способен тормозить образование и развитие фиброза печени.

Бициклол® может эффективно улучшать функцию печени и уменьшать некрозо-воспалительные патологические изменения печеночной ткани у пациентов с НАЖБП и алкогольной болезнью печени.

У пациентов с лекарственно-индуцированным поражением печени Бициклол® способствует быстрому восстановлению показателей функций печени. У пациентов с высоким риском развития лекарственного гепатита (находящихся на химиотерапии, длительно принимающих другие гепатотоксические препараты) профилактическое применение Бициклола помогает значительно снижать заболеваемость лекарственным гепатитом и обеспечивает успешное завершение полного курса лечения первичного заболевания. Клинические дозы Бициклола и длительность терапии зависят от типа гепатита. При вирусном гепатите обычная доза составляет 25–50 мг три раза в день *per os* в течение трех – шести месяцев. При необходимости этот период

² Liu G.T. Bicyclol: a novel drug for treating chronic viral hepatitis B and C // Med. Chem. 2009. Vol. 5. № 1. P. 29–43.

³ Wang H., Li Y. Protective effect of bicyclol on acute hepatic failure induced by lipopolysaccharide and D-galactosamine in mice // Eur. J. Pharmacol. 2006. Vol. 534. № 1–3. P. 194–201.

⁴ Yu Y.N., Chen H., Li Y. Effect of bicyclol on cisplatin-induced hepatotoxicity in the hepatocarcinoma 22 tumour-bearing mice // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2009. Vol. 104. № 4. P. 300–305.

⁵ Ju M.H., Li Y. Metabolism of bicyclol in rat and human liver microsomes in vitro // Yao Xue Xue Bao. 2005. Vol. 40. № 2. P. 111–116.

Вторая российско-китайская конференция, посвященная оригинальному лекарственному препарату Бициклол®

можно продлить. Дозу рекомендуется снижать постепенно в течение месяца при условии контроля стабильности показателей сывороточных трансаминаз.

При жировом гепатозе рекомендуемая доза – 25–50 мг три раза в день. В случае НАЖБП следует продолжать прием препарата по крайней мере в течение шести месяцев.

При медикаментозном поражении печени рекомендуемая доза – 25–50 мг три раза в день, в целях профилактики – 25 мг, в исключительных случаях – 50 мг.

При хроническом медикаментозном поражении печени после восстановления биохимических показателей Бициклол® применяется одновременно с базовой терапией. При остром медикаментозном поражении печени после восстановления биохимических показателей целесообразно использовать препарат дополнительно месяц, затем снижать дозу или прекращать прием. Влияние Бициклола на биохимические показатели функции печени дозозависимое. Пациентам, нуждающимся в сильном противовоспалительном эффекте, может быть назначен препарат в суточной дозе 150 мг.

Бициклол® характеризуется высоким уровнем безопасности, в Китае он разрешен к применению у детей старше 12 лет.

Результаты доклинических исследований у лабораторных животных подтвердили, что Бициклол® не обладает очевидной токсичностью. В ходе клинических исследований не выявлено каких-либо серьезных побочных эффектов препарата.

В клиническом исследовании Бициклола у пожилых пациентов с вирусным гепатитом В в возрасте 60–85 лет через 24 недели после лечения Бициклолом и адефовира

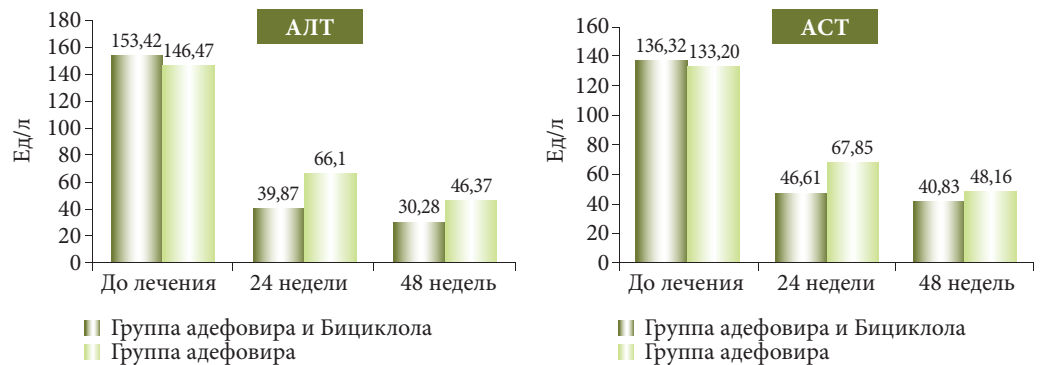
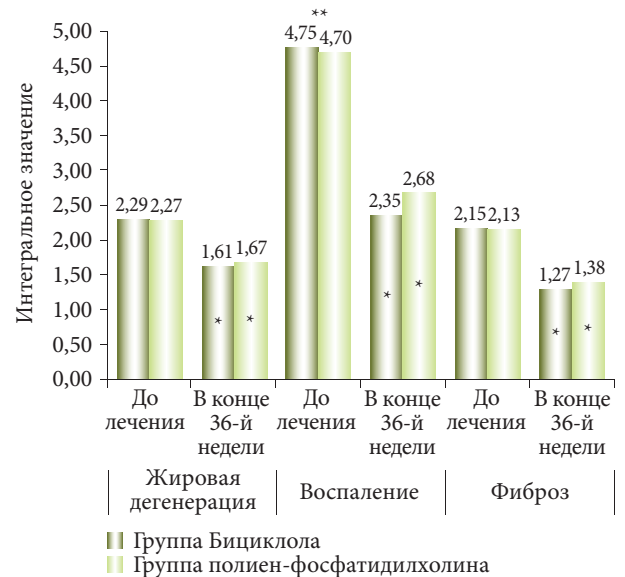


Рис. 1. Эффективность Бициклола в снижении АЛТ и АСТ

дипивоксиком не зафиксировано побочных реакций и отклонений лабораторных показателей, связанных с приемом лекарственного средства⁶.

Докладчик привел данные, подтверждающие, что комбинированное лечение Бициклолом более эффективно в снижении показателей уровней АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ). В рандомизированном многоцентровом контролируемом исследовании с участием пациентов с НВе-позитивным хроническим гепатитом В, принимавших адефовира дипивоксил или адефовира дипивоксил плюс Бициклол®, показано, что комбинированное лечение с Бициклолом эффективнее в уменьшении воспаления печени (рис. 1)⁷.

В другом сравнительном исследовании эффективности и безопасности Бициклола при алкогольной болезни печени 54 пациента из основной группы получали Бициклол® в дозе 50 мг, а 49 больных из группы контроля – полиен-фосфатидилхолин в дозе 456 мг. После 36 недель терапии 23 пациента из исследуемой группы и 21 больной из контрольной группы завершили лечение, им выполнены парные пункционные биопсии печени. Результаты продемонстрирова-



* Сравнение до и после лечения ($p < 0,05$).

** Сравнение между группами ($p < 0,05$).

Рис. 2. Эффективность Бициклола в улучшении интегральных показателей печени при алкогольной болезни

ли, что Бициклол® статистически достоверно эффективнее в улучшении интегральных показателей воспаления печени (рис. 2)⁸.

В рандомизированном контролируемом исследовании, завершившемся в 2013 г., участвовали пациенты с НАЖБП с нарушением толерантности к глюкозе. Исследу-

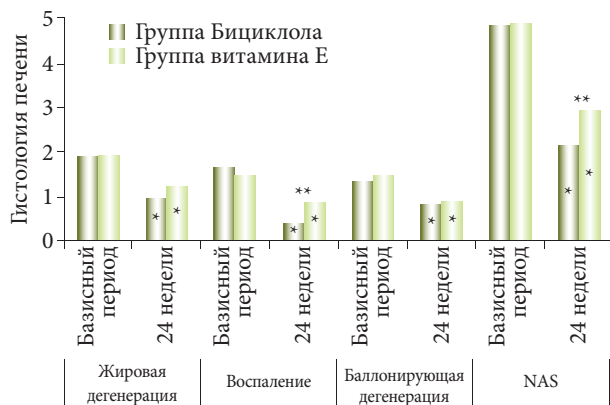
⁶ Zhang W.J., Cai S.P., Fan Z.P. et al. The clinical efficacy and safety of adefovir dipivoxil in combination with bicyclol for the treatment of senior patients with chronic hepatitis B // Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. 2011. Vol. 25. № 6. P. 453–456.

⁷ Xie W., Shi G., Zhang H. et al. A randomized, multi-central, controlled study of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B treated by adefovir dipivoxil or adefovir dipivoxil plus bicyclol // Hepatol. Int. 2011. Vol. 6. № 2. P. 441–448.

⁸ Ma A.L., Guo X.Z., Liu X. et al. Efficacy comparison between bicyclol and polyene phosphatidylcholine treatments for alcoholic liver disease // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2011. Vol. 19. № 6. P. 471–472.



Вторая российско-китайская конференция, посвященная оригинальному лекарственному препарату Бициклол®



* По сравнению с базисным периодом ($p < 0,01$).

** По сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

Рис. 3. Эффективность Бициклола в улучшении интегральных показателей печени при НАЖБП

емая группа (112 больных) получала базисную терапию в сочетании с приемом диметилбигуанида (метформина) (500 мг три раза в день) и Бициклола (25 мг три раза в день)

в течение 24 недель. Контрольная группа (111 пациентов) получала базисную терапию в сочетании с приемом диметилбигуанида (500 мг три раза в день) и витамина Е (100 мг три раза в день) также в течение 24 недель. Всего 66 больным из обеих групп выполнена биопсия печени. Повторная биопсия проведена 16 пациентам из группы Бициклола, 15 – из группы витамина Е. Показано, что эффективность Бициклола статистически достоверно превосходила таковую в группе витамина Е. В группе Бициклола значительно снизились интегральные показатели воспаления (NAS), активность сывороточных трансаминаз (АЛТ) (рис. 3)⁹. В ходе исследования эффективности Бициклола и диаммония глицирризината китайские исследователи доказали, что Бициклол® эффективен в лечении лекарст-

венного гепатита. Он предохраняет печень от токсического повреждения при проведении сеансов химиотерапии.

Г. Ябинь обратил внимание аудитории на особенности клинического применения Бициклола. Препарат следует принимать перед едой, пациенты с гастропатией принимают Бициклол® после еды. При медленном снижении уровня АСТ в процессе лечения рекомендуется продолжать использование Бициклола и увеличивать продолжительность терапевтического курса и дозу препарата. Завершая выступление, Г. Ябинь отметил, что перед исследователями открываются новые перспективы, связанные с изучением патогенеза гепатита, в частности медиаторов воспаления, и анализом новых методов профилактики и лечения заболевания.



**Профессор
Д.Т. Абдурахманов**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, профессиональных болезней и пульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Джамал Тинович АБДУРАХМАНОВ посвятил свое выступление проблеме распространенности и лечения хронических гепатитов.

Хронический гепатит опасен тем, что прогрессирует в цирроз пе-

Хронические гепатиты в России: эпидемиология, современная терапия и ее доступность для пациента. Роль и место гепатотропной терапии

чени. Цирроз печени обуславливает развитие ряда осложнений, в том числе фатальных, среди которых кровотечение из вен пищевода, энцефалопатия, асцит. Кроме того, высок риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Процесс трансформации гепатита в цирроз вариабелен и зависит как от этиологического фактора, так и от комплекса эндогенных и экзогенных факторов. ГЦК – распространенная финальная стадия хронических заболеваний печени, как правило формирующаяся у больных циррозом печени.

Степень прогрессирования и выраженности фиброза определяется скоростью образования и распада фиброзной ткани, регулируемой профиброгенными и антифиброгенными факторами.

По данным Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, за 1998–2007 гг. проанализировано почти 1334 случая цирроза печени. Этиологическая структура цирроза печени в России существенно не отличается от структуры заболевания в других странах, в том числе в Китае. Доминируют вирусы гепатита и злоупотребление алкоголем – 2/3 случаев цирроза печени. Вирус гепатита С – один из основных этиологических факторов хронического заболевания печени. По разным данным, число больных гепатитом С в мире около 200 млн. Самые высокие показатели в наиболее густонаселенных странах – Китае, Пакистане, Нигерии, Египте и Индии. В России число больных достигает почти 3 млн. Заболеваемость острым гепатитом с каждым

⁹ Han Y., Shi J.P., Ma A.L. et al. Randomized, vitamin E-controlled trial of bicyclol plus metformin in non-alcoholic fatty liver disease patients with impaired fasting glucose // Clin. Drug. Investig. 2014. Vol. 34. № 1. P. 1–7.



Вторая российско-китайская конференция, посвященная оригинальному лекарственному препарату Бициклол®

годом заметно снижается, в то время как заболеваемость хроническим гепатитом сохраняется на достаточно высоком уровне.

Сегодня в России создается регистр больных вирусными гепатитами В и С.

По данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, число больных в регионах различно; отмечается региональная дифференциация по числу больных или инфицированных в том или ином регионе.

Еще один актуальный вопрос современной гепатологии – доступность терапии. В развитых странах, таких как Германия, Франция, Австрия, за 2013 г. в среднем 5% всех больных получили противовирусную терапию гепатита С¹⁰.

В свою очередь, по данным регистра в Российской Федерации, из 165 242 пациентов с хроническим гепатитом С только 3% получили противовирусную терапию. Основной терапией гепатита С до недавнего времени считалась комбинированная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином. При этом у пациентов с первым генотипом эффективность терапии не превышала 50%, у больных со вторым и третьим генотипом она составляла около 80%, то есть у трети пациентов лечение оказалось нерезультативным.

На сегодняшний день число больных гепатитом В составляет около 400 млн. У 3/4 из них возможно развитие цирроза и рака печени.

Россия относится к странам с умеренной инфицированностью населения вирусом гепатита В (в среднем 2–3%), Китай – к странам с более высокой распространенностью гепатита В в популяции. Для лечения гепатита В используются два класса препаратов: иммуномодуляторы, прежде всего интерфероновая группа, и препараты с прямым про-

тивовирусным действием (аналоги нуклеозидов/нуклеотидов).

Сегодня нет оснований говорить о полной элиминации вируса, тем не менее в ряде случаев противовирусная терапия способна обеспечить клиническую и вирусологическую ремиссию.

Терапия нуклеозидными/нуклеотидными аналогами предполагает длительный прием препарата (от трех до десяти лет) и позволяет добиться вирусологической, клинической и биохимической ремиссии. Результаты исследований продемонстрировали, что при антигеннегативном гепатите В после первого года лечения энтекавиром и тенофовиром подавление репликации вируса наблюдалось более чем у 90% больных^{11, 12}.

Докладчик отметил, что вирус гепатита D – наиболее трудный для лечения вариант хронического вирусного гепатита. Распространенность гепатита D варьирует и в ряде стран превышает 60% общего числа больных, инфицированных вирусом гепатита В.

По данным анализа за 1999–2010 гг., проведенного в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, из 407 больных гепатитом В вирус гепатита D выявлен у каждого пятого. В 20,14% случаев у больных гепатитом В обнаружены маркеры вируса гепатита D.

Вирус гепатита D ассоциируется с высоким риском развития цирроза печени. В момент постановки диагноза цирроз печени выявляется почти у 50% пациентов. Основной проблемой при лечении гепатита D является низкая эффективность противовирусной терапии. Единственный препарат, с помощью которого можно добиться стойкого вирусологического ответа у больных гепатитом D, – интерфе-

рон-альфа. Но у 2/3 пациентов терапия оказывается неэффективной. За последние 20 лет не появилось ни одного нового противовирусного препарата для лечения этого вида вирусного гепатита.

Чрезмерное употребление алкоголя – значимый этиологический фактор при заболевании печени, вызывающий риск возникновения цирроза и ГЦК. В патогенезе алкогольного гепатита выделяют три основных механизма – окислительный стресс, гипериммунный ответ и цитокин-индуцированное воспаление. Именно эти три механизма считаются потенциальными мишенями для терапевтического воздействия.

Современный алгоритм лечения алкогольного гепатита, алкогольной болезни печени можно представить следующим образом. Тяжелые больные с высокой активностью алкогольного гепатита принимают преднизолон или пентоксифиллин. Пациенты со стеатогепатитом или циррозом менее активного течения получают преимущественно гепатопротективную терапию. Идеальный препарат для лечения алкогольной болезни печени должен уменьшать некроз клеток печени, способствовать пролиферации клеток-предшественников гепатоцитов, подавлять активацию и миграцию клеток воспаления, усиливать апоптоз активированных клеток Ито, при этом сохраняя иммунный ответ на бактериальные инфекции. Перспективы в лечении алкогольного гепатита связаны с применением препаратов, влияющих на молекулярно-биологические механизмы токсического действия этанола на печень.

Метаболический синдром – еще одна актуальная проблема, значение которой с каждым годом неуклонно возрастает. Метаболический синдром ассоциируется с НАЖБП,

гастроэнтерология

¹⁰ Razavi H., Waked I., Sarrazin C. et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm // J. Viral. Hepat. 2014. Vol. 21. Suppl. 1. P. 34–59.

¹¹ Lai C.L., Gane E., Liaw Y.F. et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 25. P. 2576–2588.

¹² Hadziyannis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J. et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. № 9. P. 800–807.



Вторая российско-китайская конференция, посвященная оригинальному лекарственному препарату Бициклол®

гастроэнтерология

которая также может прогрессировать в цирроз и ГЦК. В патогенезе неалкогольного стеатогепатита выделяют окислительный стресс, цитокин-индуцированное воспаление, неконтролируемый апоптоз, что в конечном итоге приводит к усилению фиброгенеза. Среди факторов риска развития ГЦК в исходе НАЖБП выделяют ожирение, сахарный диабет 2-го типа, наличие фибромы, перегрузки печени и организма железом, пожилой возраст. В 2008–2009 гг. на базе Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева был проведен анализ удельного веса НАЖБП в структуре хронических заболеваний печени. Из 608 больных хроническим гепатитом у 98 выявлена НАЖБП, у 11 из них – на стадии цирроза.

Безусловно, в основе лечения неалкогольного стеатогепатита лежит изменение образа жизни. Это прежде всего гипокалорийная диета и дозированные физические, желательны аэробные нагрузки, снижение массы тела. Алгоритм лечения включает селективную коррекцию компонентов метаболического синдрома, собственно печеночную терапию и на финальных стадиях заболевания – лечение осложнений цирроза. Таким образом, при всех хронических заболеваниях печени одну из ключевых ролей в патогенезе поражения печени независимо от его этиологического фактора играет окислительный стресс, запускающий процесс фиброгенеза печени, прежде всего активацию клеток Ито. Именно этот факт обуславливает неослабевающий интерес к антиоксидантной противовоспалительной терапии хронических заболеваний печени. Самыми распространенными в России препаратами с потенциально противовоспалительным антиоксидантным действием признаны урсодезоксихолевая кислота, глицирризин, силимарин и Бициклол®.

Бициклол® участвует в стабилизации мембран клеток печени, предо-

твращает повреждение митохондрий. Его антиоксидантное действие выражается в инактивации свободных радикалов, подавлении перекисного окисления липидов и восстановлении запасов глутатиона.

Прием Бициклола при хроническом вирусном гепатите показан в первую очередь тем, у кого противовирусная терапия оказалась неэффективной (особенно часто при хроническом гепатите D), пациентам с непереносимостью и/или противопоказаниями к назначению противовирусной терапии, а также с исходно выраженной активностью печеночного процесса (АЛТ более десяти норм) перед началом противовирусной терапии.

Бициклол® продемонстрировал эффективность у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, алкогольным и лекарственным гепатитом. Кроме того, сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, проведенное в России, было посвящено применению Бициклола при хроническом гепатите С. Перед исследователями стояла задача оценить влияние Бициклола на выраженность лабораторных и клинических признаков хронического гепатита С у пациентов, не получавших противовирусную терапию по тем или иным причинам. Согласно полученным данным, в результате 12-недельной терапии Бициклолом в суточной дозе 150 мг по сравнению с плацебо отмечалось значительное уменьшение активности АЛТ. Почти у 2/3 больных наблюдалась нормализация ее активности¹³.

Терапия Бициклолом ассоциировалась с улучшением показателей общей астении на основании тестирования по шкале MFI-20 в группе Бициклола по сравнению с плацебо. Имели место 23 нежелательных явления. Ни одно из них не отвечало критериям серьезного нежелательного явления.

Подводя итог, профессор Д.Т. Абдурахманов подчеркнул, что при

лечении хронических гепатитов следует использовать препараты, способствующие восстановлению гомеостаза в печени, повышению устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализации функциональной активности печени.

Заключение

Гепатопротектор Бициклол® представляет собой продукт современной биотехнологии, основанный на опыте традиционной китайской медицины. Бициклол синтезирован на основе действующего вещества, выделенного из лимонника китайского.

Бициклол® подавляет продукцию фактора некроза опухоли альфа и выводит из клеток свободные радикалы. Таким образом, Бициклол® угнетает окислительное напряжение, вызванное нарушением функции печеночной митохондрии, что предупреждает некроз и апоптоз гепатоцитов.

Результаты многочисленных клинических исследований продемонстрировали, что Бициклол® – эффективный и безопасный препарат в лечении хронических вирусных гепатитов В и С, хронических заболеваний печени невирусной этиологии, таких как НАЖБП, алкогольная болезнь печени, токсические (лекарственные) поражения печени, цирроз.

Бициклол® можно использовать при хронических гепатитах различной этиологии в качестве монотерапии и в комбинации с базовой терапией. Препарат не имеет клинически значимых побочных эффектов. Его можно применять у пациентов пожилого возраста. В некоторых странах препарат разрешен к применению у детей (с 12 лет).

Клиническая значимость Бициклола заключается в противовоспалительном, гепатопротективном, противофибротическом и иммуномодулирующем эффектах. ●

¹³ Протокол № 2011-07-01 версия 5.0 от 30.05.2012, фаза III, 2013–2014 гг. Спонсор исследования Beijing Union Pharmaceutical Factory.



XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 11–14 апреля 2016

УЧАСТИЕ В РАБОТЕ XXIII РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–14 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА
В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ МОСКВЫ,
КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12

- ◆ **Новое направление конгресса** — создание научной площадки для института главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации. Участники конгресса получат возможность ознакомиться с основными достижениями, приоритетными направлениями и перспективами развития различных областей здравоохранения, главные внештатные специалисты – представить свои научные школы и новейшие клинические рекомендации вверенных им отраслей медицинской науки.

Регистрация и заявки участников на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Предварительная регистрация на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Регистрация во время проведения конгресса — в холле первого этажа конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

Полная информация о конгрессе размещена на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ внутренние болезни
- ◆ гастроэнтерология
- ◆ гинекология
- ◆ кардиология
- ◆ клиническая фармакология
- ◆ педиатрия (антибактериальная терапия)
- ◆ педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- ◆ педиатрия (догоспитальная помощь)
- ◆ педиатрия (кардиология)
- ◆ педиатрия (скорая и неотложная помощь)
- ◆ клиническая иммунология и аллергология

Курс обучения 16 академических часов. Запись слушателей предварительная, не позднее первого дня работы школы. По окончании школы выдается сертификат с лицензией образовательного учреждения. Слушатели, обучающиеся по направлению «Организации», получают свидетельство на 4–16 кредитов.

ТЕЗИСЫ:

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 15 января 2016 года
- ◆ Стоимость публикации одной работы составляет 500 руб. с учетом НДС

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ:

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ внутренние болезни
- ◆ гастроэнтерология
- ◆ кардиология
- ◆ клиническая фармакология
- ◆ провизор
- ◆ стоматология

В конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени.

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- ◆ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4–6-х курсов медицинских и фармацевтических вузов.

В студенческих работах допускается один соавтор-студент.

МОСКВА

www.chelovekilekarstvo.ru

КОНТАКТЫ:

Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 5, офис 210. Тел./факс: +7 (499) 584 45 16





МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

| 25 • 27 мая | 2016 |
| Москва |

Включен в План
научно-практических
мероприятий Министерства
здравоохранения Российской
Федерации на 2016 год

Гостиница «Космос», пр-т Мира, 150,
ст. м. «ВДНХ»



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии
и инфекционным болезням (ESCMID)

Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)

Международное общество по химиотерапии (ISC)

НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ)

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Гостиница «Космос», г. Москва, пр-т Мира, 150 (ст. м. «ВДНХ»)



МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

20-23 АПРЕЛЯ 2016

Отель Ренессанс Москва Монарх Центр

WWW.OBESITYMOSCOW2016.RU

В программе конгресса доклады и обучающие семинары, посвящённые традиционным и современным технологиям бариатрической хирургии – желудочному шунтированию, бандажированию желудка, рукавной гастропластике, билиопанкреатическому шунтированию (операциям Duodenal Switch), новейшим малоинвазивным технологиям. Делегаты обсудят технику проведения операций, возможные осложнения, а также конкретные клинические случаи.

Организаторы



Конгресс-оператор - компания «СТО Конгресс»
www.obesitymoscow2016.ru
телефон: +7 (495) 960 21 90 доб. 146
e-mail: obesity@ctogroup.ru
Анастасия Федосова

Бициклол® – уникальный лекарственный препарат для патогенетической терапии хронических гепатитов

инновационная разработка академии медицинских наук китая

- Противовоспалительный, антиапоптотический и антиоксидантный эффект на уровне митохондрий и гепатоцита^{1,2,3}
- Достижение биохимической ремиссии уже через 4 недели приема^{4,5,6}
- Повышение качества жизни⁴
- Высокий профиль безопасности, хорошая переносимость⁴



БИЦИКЛОЛ® –
гармоничное единство традиций
восточной медицины и
современных фармацевтических
технологий

1. Bicyclol- a novel drug for treating chronic viral hepatitis B and C. Geng Tao Liu, Medicinal Chemistry 2009, 5, 29-43; 2. Protective effect of Bicyclol on acute alcohol-induced liver injury in mice. Jing Zhao et al, European Journal of Pharmacology, ELSEVIER. 586 (2008) 322-331; available online at www.sciencedirect.com; 3. Inhibition of FAS/FASL m-RNA expression and TNF- α release in concavalin-A induced injury in mice by bicyclol. Min Li, Geng Tao Liu, World Journal of Gastroenterology 2004; (10)12: 1775-1779; 4. Сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Бициклол у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С. Протокол № 2011-07-01 версия 5.0 от 30.05.2012, фаза III, 2013-2014гг.; 5. A randomized double blind controlled trial of bicyclol in treatment of chronic hepatitis B. Yao Guang-bi et al., Chin Journal of New Drugs and Clinical Remedies, August 2002, Volume 21, issue 8; 6. Randomized, Vitamin E-Controlled Trial of Bicyclol Plus Metformin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients with Impaired Fasting Glucose. Ying Han et al., Clinical Drug Investigation, volume 34, Published online: 1 October 2013, Springer International Publishing Switzerland 2013.

Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения: ЛП-003144-180815

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Эксклюзивный дистрибутор: ОАО «Бофарм», 123182, г. Москва, а/я 4.
Тел.: +7 (495) 942-5327.
info@bofarm.ru
www.bicyclol.ru

