



Итоги гастронедели

В Москве в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ 3–5 октября 2016 г. состоялась 22 объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя с международным участием. Программа мероприятия включала обсуждение широкого спектра теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Особое место в программе гастронедели было отведено лекциям мастер-классов.

Заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, главный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения РФ, президент Российской гастроэнтерологической ассоциации Владимир Трофимович ИВАШКИН выступил с лекцией мастер-класса «Новые возможности гастро- и энтеропротекции».

Резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к повреждающему воздействию зависит от комплекса защитных факторов, в частности состояния слизистого барьера. Слизистый слой имеет сложную структуру, основу которой составляют структурные полимеризованные гликопротеины слизи. Слизисто-бикарбонатный барьер состоит из белково-углеводных комплексов, представленных аминокислотами, образующими белковые цепочки, и углеводами (фукоза, сиаловые кислоты, гексозы, гексозамины). В состав секретов всех слизистых желез входят муцины, представляющие собой мукопротеин, относящийся к семейству высокомолекулярных гликопротеинов,

содержащих кислые полисахариды. Муцин считается основным фактором предэпителиальной защиты слизистой оболочки желудка и тонкой и толстой кишки от повреждений. Под воздействием повреждающего фактора развивается гиперплазия поверхностного эпителия желудка. При этом отек и воспалительная инфильтрация распространяются не только на слизистую оболочку, но и на подслизистый слой. Бокаловидные клетки – продуцирующие муцин клетки эпителия слизистой оболочки кишечника. Толстый кишечник имеет больше бокалоподобных клеток, чем тонкий. Поэтому в толстом кишечнике муцин распределяется двумя слоями, между которыми сосредоточены иммуноглобулины. Кроме того, в подслизистом слое двенадцатиперстной кишки находятся бруннеровы железы, которые также отвечают за синтез и накопление муцина.

Важным компонентом защитного барьера слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является трансэпителиальный потенциал.

Резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в значительной мере зависит от регионарного кровотока, снижение которого сопровождается нарушениями защитного барьера. Как известно,

факторами, снижающими резистентность слизистой оболочки желудка и кишечника, служат активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) в клеточных мембранах, тканевая гипоксия, нарушения клеточного водно-электролитного баланса с последующим осмотическим повреждением мембран, а также взаимодействие антител с антигенными детерминантами и нарушение липидного обмена.

К факторам, повышающим резистентность слизистой оболочки ЖКТ, относятся:

- интенсивность функционирования Na, K-АТФазы;
- тканевые концентрации кальция и магния;
- уровень окислительного метаболизма, в значительной степени определяемый мощностью нейрогуморальных регулирующих влияний;
- обмен сульфгидрильных групп на цитоплазматических мембранах и в ферментных комплексах слизистой желудка;
- состояние антиоксидантных систем (система глутатиона), блокирующих действие факторов, активирующих ПОЛ и приводящих к нарушению структурно-функциональной целостности липопротеиновых комплексов.

Одним из препаратов, характеризующихся высоким гастро- и эн-



22 объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя

теропротективным действием, является Ребагит (ребамипид). Препарат способствует активации энзимов, ускоряющих биосинтез высокомолекулярных гликопротеинов, и повышает содержание слизи на поверхности стенки желудка. На фоне применения ребамипида улучшается кровоснабжение слизистой оболочки желудка, активизируется ее барьерная функция, усиливаются пролиферация и обмен эпителиальных клеток желудка. Препарат очищает слизистую оболочку от гидроксильных радикалов и подавляет супероксиды, продуцируемые полиморфно-ядерными лейкоцитами и нейтрофилами в присутствии *Helicobacter pylori*, защищает слизистую оболочку желудка от поражения бактериями, оказывает гастропротективный эффект при воздействии на слизистую оболочку нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Ребагит показан пациентам с язвенной болезнью желудка, хроническим гастритом с повышенной кислотообразующей функцией желудка в стадии обострения, эрозивным гастритом, для предотвращения развития повреждений слизистой оболочки на фоне приема НПВП. Препарат принимают по одной таблетке три раза в сутки один-два месяца. В год проводится два-три курса.

В продолжение темы д.м.н., вице-президент Российского общества по изучению печени, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела инновационной терапии Научно-образовательного клинического центра ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России Марина Викторовна МАЕВСКАЯ рассмотрела клинический случай. В клиническом разборе принимала участие морфолог, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова Первого МГМУ И.М. Сеченова Татьяна Петровна НЕКРАСОВА.

Пациент С., 54 года. Хронического заболевания печени нет. На протяжении долгих лет считал себя здоровым. В 2011 г. были диагностированы сахарный диабет (СД) 2-го типа и артериальная гипертензия. После этого больной получал соответствующую терапию (коррекция уровня гликемии, бета-1-адреноблокаторы). В 2015 г. на фоне внешнего благополучия случилось желудочно-кишечное кровотечение из варикозно расширенных вен. В процессе обследования были обнаружены цирроз печени, варикозно расширенные вены пищевода. В 2016 г. пациенту провели эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода.

Следует отметить, что больной с 30 лет имеет избыточную массу тела, максимальный индекс массы тела (ИМТ) в возрасте 46 лет – 49,3 кг/м². В семейном анамнезе – у отца ожирение, СД и цирроз печени. Последние 15 лет пациент не злоупотребляет алкоголем, воздерживается от курения. При объективном осмотре состояние удовлетворительное, кожа и слизистые обычной окраски. Рост – 172 см, масса тела – 108 кг, ИМТ – 37,2 кг/м². Дыхание везикулярное, границы сердца в пределах нормы, тоны ясные. Частота сердечных сокращений – 68 в минуту. Артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. (под контролем). Печень расположена у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Предварительный диагноз: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – цирроз печени, класс А по шкале Чайлда – Пью; портальная гипертензия – варикозное расширение вен пищевода и желудка, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода в 2015 г., эндоскопическое лигирование с эрадикацией вен. Ожирение 2-й степени (ИМТ – 37,2 кг/м²). Сопутствующие заболевания: СД 2-го типа, стадия компенсации, гипертоническая болезнь I стадии, артериальная гипертензия 1-й степени.

Прежде чем определить тактику ведения пациента, необходимо обозначить факторы, влияющие на его жизненный прогноз. Цирроз печени ведет к риску прогрессирования процесса с развитием рецидива желудочно-кишечного кровотечения, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярного рака. В свою очередь ожирение, гипертоническая болезнь и СД повышают риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и почек.

Результаты анализа крови показали снижение уровня тромбоцитов до 98 тыс/мкл. Функциональные печеночные тесты выявили нормальные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, повышенный уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 129,3 МЕ/л. Уровни общего билирубина, протромбинового времени, альбумина в норме. Поскольку диагности-

В отличие от монотерапии статинами применение УДХК в сочетании со статинами приводит к более существенному снижению показателей общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. Кроме того, использование УДХК и статинов обуславливает статистически значимое снижение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и ГГТП у пациентов, нуждающихся в терапии статинами, у которых исходно выявлены отклонения функциональных печеночных тестов. Подтверждение тому – результаты российского многоцентрового исследования РАКУРС



УДХК оказывает модулирующее воздействие на процесс апоптоза, тем самым снижая фиброзную прогрессию. Антиканцерогенный эффект УДХК дополняется уменьшением агрессивного влияния токсичных желчных кислот на клетки печени и органов ЖКТ. Применение УДХК при НАЖБП позволяет снизить уровни АЛТ, АСТ, ГГТП, выраженность стеатоза. УДХК благоприятно влияет на метаболические показатели, определяющие риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НАЖБП

рован СД 2-го типа, были изучены показатели обмена глюкозы. Обнаружены повышенные уровни гликозилированного гемоглобина (HbA1c) – 7,88%, глюкозы – 6,42 ммоль/л, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) – 5,1. Показатели обмена холестерина в пределах нормы. Вирусные маркеры отрицательные. Анализ мочи и кала – без отклонений от нормы. Профессор М.В. Маевская отметила, что у пациентов с ожирением и другими коморбидными заболеваниями сердечно-сосудистый риск необходимо оценивать по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). У данного пациента по шкале SCORE умеренный риск сердечно-сосудистых осложнений. Фракция выброса левого желудочка удовлетворительная, но имеются признаки систолической дисфункции левого желудочка. Средний показатель толщины комплекса «интима – медиа» на верхней границе нормы. Таким образом, учитывая коморбидные состояния пациента, следу-

ет соблюдать настороженность по поводу дальнейшего сердечно-сосудистого прогноза.

Целью обследования ЖКТ пациента был дифференциально-диагностический поиск причины портальной гипертензии (внепеченочная, внутрипеченочная). В случае определения внутрипеченочной портальной гипертензии следует установить причину развития цирроза печени. Пациенту проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Данные УЗИ показали, что портальная гипертензия внутрипеченочной природы, причиной которой является цирроз печени, компенсированный в момент обращения. Дальнейшая задача исследователей – подтвердить, что причиной цирроза печени стала НАЖБП. Для определения точного диагноза, диагностирования стеатоза, воспаления и оценки стадии фиброза пациенту выполнили биопсию печени.

Доцент Т.П. Некрасова озвучила результаты морфологического исследования биоптатов печени. Она отметила, что в данном исследовании использовали в препаратах серийные срезы фрагмента ткани печени размером 1,3×0,1 см, окрашенные гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Дольковое и балочное строение нарушено: паренхима разделена на фрагменты небольшого размера широкими фиброзными септами, в части ложных долек дислоцированные центральные вены со слабым склерозом стенок и перивенулярным склерозом. Умеренный анизокариоз гепатоцитов. В просветах синусоидов незначительно увеличено содержание лейкоцитов, неравномерное кровенаполнение синусоидов. Фиброзная строма со слабой очагово-распространенной лимфо-макрофагальной инфильтрацией.

Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS) позволяет оценить степень

морфологических изменений в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза печени, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадию фиброза. Результаты оценки по шкале NAS-CRN интерпретируют следующим образом:

- ✓ NAS 0–2 – диагноз неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) маловероятен;
- ✓ NAS 3–4 – возможно наличие НАСГ;
- ✓ NAS ≥ 5 – диагноз НАСГ вероятен. По шкале NAS у пациента выявлен вероятный диагноз НАСГ (NAS=6).

В настоящее время в клинической практике широко используют шкалу SAF (Steatosis, Activity, Fibrosis) для полуклической оценки тяжести течения НАЖБП. Она включает такие характеристики, как выраженность стеатоза, степень баллонной дистрофии и лобулярного воспаления, стадия фиброза печени. Результат оценки записывают в виде индекса. В данном случае индекс составил $S_0A_2F_4$.

Таким образом, определена морфологическая картина преимущественно монолобулярного цирроза печени низкой гистологической активности, стадия фиброза 4. Учитывая морфологические находки и данные клинко-лабораторного исследования, можно предположить, что цирроз печени развился в исходе НАСГ.

На основании результатов исследований пациенту был поставлен окончательный диагноз: НАЖБП – цирроз печени, класс А по шкале Чайлда – Пью; портальная гипертензия – варикозное расширение вен пищевода и желудка, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода в 2015 г., эндоскопическое лигирование с эрадикацией вен. Ожирение 2-й степени (ИМТ – 37,2 кг/м²). Сопутствующие заболевания: СД 2-го типа, стадия компенсации, гипертоническая болезнь I стадии, артериальная гипертензия I-й степени.

УРСОСАН

БОЛЬШЕ ЧЕМ
ГЕПАТОПРОТЕКТОР

• ЗАЩИЩАЕТ ПЕЧЕНЬ

• ОБЕРЕГАЕТ СОСУДЫ*

• ПОМОГАЕТ
ПРИ РЕФЛЮКСЕ



Реклама П N016302/01 от 26.02.2010

УРСОСАН – препарат с высоким уровнем эффективности, доказательности и множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей, билиарного рефлюкса и метаболического синдрома.

УРСОСАН – эталонный препарат УДХК в России

Большинство российских исследований УДХК выполнено именно на препарате Урсосан.

Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

* Мультицентровое исследование «РАКУРС»

** GfK, ноябрь 2016

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Продолжая обсуждение клинического случая, профессор М.В. Маевская подчеркнула, что целью лечения данного пациента является снижение факторов, угрожающих жизни больного, которые заложены в самом факте ожирения, и ассоциированных с ним заболеваний. Главная задача – снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и риска прогрессирования фиброза/цирроза печени. В терапевтическую стратегию входят модификация образа жизни больного, где решающую роль играет нормализация массы тела, достижение целевых значений холестерина, HbA1c, и медикаментозная терапия. Правильное питание, адекватная физическая активность и нормализация массы тела – основа лечения НАЖБП. Лечение ожирения – сложный процесс, включающий поведенческую терапию, психологическую поддержку, медикаментозную терапию (орлистат) и при необходимости – бариатрическую хирургию. Последняя рассматривается только при неэффективности консервативного лечения ожирения. Тактика ведения пациентов с НАЖБП предполагает применение препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину (метформин, пиоглитазон), и лекарственной терапии заболевания печени (урсодезоксихолевая кислота (УДХК), витамин Е и др.).

Эффективность УДХК в терапии НАЖБП обусловлена плеiotропными эффектами – цитопротективным в отношении гепатоцитов, антиоксидантным и антифибротическим.

Данные метаанализа 12 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1160 паци-

ентов с НАЖБП показали, что при использовании УДХК уменьшалась выраженность стеатоза. УДХК эффективна в лечении НАЖБП как при монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами¹.

У пациентов с НАЖБП на фоне применения УДХК уменьшается толщина комплекса «интима – медиа» сонных артерий².

В отличие от монотерапии статинами применение УДХК в сочетании со статинами приводит к более существенному снижению показателей общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. Подтверждение тому – результаты российского многоцентрового исследования РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан». Данные исследования РАКУРС продемонстрировали, что прием УДХК и статинов обуславливает статистически значимое снижение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и ГГТП у пациентов, нуждающихся в терапии статинами, у которых исходно выявлены отклонения функциональных печеночных тестов³.

По словам профессора М.В. Маевской, данные клинических исследований плеiotропных эффектов УДХК служат основанием для ее применения у больных НАЖБП. В рассматриваемом случае пациенту С. была назначена терапия препаратом Урсосан 15 мг/кг массы тела 1500 мг/сут. Кроме того, рекомендовано изменение образа жизни (диетическое питание, физическая активность). Пациент

продолжает терапию гипертонической болезнью и СД 2-го типа бетакалолом (20 мг/сут), метформином (1500 мг/сут) и линаглиптином (5 мг/сут). На фоне использования УДХК наблюдается положительная динамика показателей уровней АЛТ, АСТ, ГГТП, HbA1c, снижается масса тела.

Подводя итог, профессор М.В. Маевская подчеркнула, что ожирение – фактор, ассоциированный с увеличением показателя смертности от различных причин, прежде всего от сердечно-сосудистых заболеваний. Именно поэтому пациенты с ожирением должны находиться под постоянным наблюдением врача, выполнять рекомендации общего характера. Ведение коморбидных больных с ожирением должно быть построено на оценке прогноза каждого компонента заболевания, что следует принимать за основу при планировании лечебных мероприятий.

В завершение обсуждения клинического случая академик В.Т. Ивашкин акцентировал внимание аудитории на целесообразности применения УДХК при НАЖБП. УДХК оказывает модулирующее воздействие на процесс апоптоза, тем самым снижая фиброзную прогрессию. Антиканцерогенный эффект УДХК дополняется уменьшением агрессивного влияния токсичных желчных кислот на клетки печени и органов ЖКТ. Применение УДХК при НАЖБП позволяет снизить уровни АЛТ, АСТ, ГГТП, выраженность стеатоза. УДХК благоприятно влияет на метаболические показатели, определяющие риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НАЖБП. ●

¹ 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.

² Ozel Coskun B.D., Yucesoy M., Gursoy S. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 27. № 2. P. 142–149.

³ Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Лерман О.В. и др. Повышение эффективности гиполлипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. Т. 11. № 2. С. 300–306.