

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

2
2012

гастроэнтерология

Тема номера

Заболевания ЖКТ и метаболический синдром

Профессор Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ:
«Необходимо выработать единый подход
к ведению пациентов с сочетанной патологией»

Применение УДХК при холестатических
заболеваниях печени

Медикаментозное лечение абдоминального ожирения

Гиполипидемическая терапия у больных с НАЖБП

Бигуаниды в коррекции инсулинорезистентности
у детей с НАЖБП

Медицинский форум

Синдром избыточного бактериального роста

Клинические исследования

Комбинированные ферментные препараты при
хроническом панкреатите различной этиологии

Министерство здравоохранения Иркутской области

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ЭНДОСКОПИИ И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ»

22 мая 2012 года

Иркутск, бизнес-центр «Байкал», ул. Байкальская, 279

В работе конференции примут участие врачи гастроэнтерологи, гепатологи, инфекционисты, специалисты по диагностике ЖКТ, терапевты, врачи общей практики.

На конференции будут рассмотрены следующие вопросы:

- Язвенная болезнь
- Хронический панкреатит
- Заболевания печени
- Запор: диагностика, лечение
- Воспалительные заболевания кишечника
- Хронические гастриты – современные алгоритмы лечения
- Дисбактериоз кишечника
- Применение пробиотиков в практике гастроэнтеролога
- Синдром раздраженного кишечника: диагностика, профилактика, лечение
- Гепатопротекторы – эффективная фармакотерапия

ИНФОРМАЦИОННЫЕ
ПАРТНЕРЫ:

Hi+Med
Высокие технологии в медицине

ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОТЕРАПИЯ
Гастроэнтерология

УЧАСТИЕ В КОНФЕРЕНЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ БЕСПЛАТНОЕ.

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

Группа компаний «Медфорум», г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3.

Тел.: +7 (495) 234-07-34, www.webmed.ru

МЕДФОРУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

Звезда гепатологии

15 ЛЕТ В РОССИИ
БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ



Урсосан – это:

- препарат выбора для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза
- эффективный и безопасный препарат с европейским качеством, представленный в РФ компанией-производителем и отвечающий стандартам качества ЕС
- препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- включен в перечень льготных лекарственных средств Федеральной программы ДЛО/ОНЛС с 2004 года

XI Научно-практическая конференция «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ»

7 июня 2012 года

Москва, Центральный дом ученых РАН,
ул. Пречистенка, д. 16

Организаторы:

- ФГУ УНМЦ УД Президента России
- Группа компаний «Медфорум»

Информационные партнеры:

- Журнал «Вестник семейной медицины»
- Журнал «Эффективная фармакоterapia. Гастроэнтерология»
- Журнал «Hi+Med»

ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

ЭФФЕКТИВНАЯ
ФАРМАКОТЕРАПИЯ
Гастроэнтерология

Hi+Med
Высокие технологии в медицине

- При поддержке Ассоциации терапевтов и врачей общей практики Московской области.
- Научный модератор конференции – профессор, д.м.н. О.Н. Минушкин.
- Технический организатор выставки – Группа компаний «Медфорум».
- В конференции примут участие врачи гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики из Москвы, Московской области, ЦФО.

На конференции будут рассмотрены следующие вопросы:

- Язвенная болезнь
- Хронический панкреатит
- Заболевания печени
- Запор: диагностика, лечение
- Воспалительные заболевания кишечника
- Дисбактериоз кишечника
- Хронические гастриты – современные алгоритмы лечения
- Применение пробиотиков в практике гастроэнтеролога
- Синдром раздраженного кишечника: диагностика, профилактика, лечение
- Гепатопротекторы – эффективная фармакоterapia

Участие в конференции для врачей бесплатное.

Технический организатор:

Группа компаний «Медфорум», г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3.
Тел.: +7 (495) 234-07-34, www.webmed.ru

**Генеральный директор
издательского дома «Медфорум»**
А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта
И. КИРЕЕВА
(fgastro@mail.ru)

Научный редактор номера
Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ (Москва)

Председатель редакционного совета
О.Н. МИНУШКИН (Москва)

Редакционный совет
Е.А. БЕЛОУСОВА (Москва)
Ю.В. ВАСИЛЬЕВ (Москва)
И.В. ЗВЕРКОВ (Москва)
В.А. ИСАКОВ (Москва)
А.В. КАЛИНИН (Москва)
Л.Б. ЛАЗЕБНИК (Москва)
В.А. МАКСИМОВ (Москва)
П.А. НИКИФОРОВ (Москва)
М.Ф. ОСИПЕНКО (Новосибирск)
В.Д. ПАСЕЧНИКОВ (Ставрополь)
С.К. ТЕРНОВОЙ (Москва)
Е.И. ТКАЧЕНКО (Санкт-Петербург)

Редакция журнала
Шеф-редактор О. ПАРПАРА
Выпускающий редактор А. КНЯЗЕВА
Медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА
Пишущий редактор А. ЛОЗОВСКАЯ
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Набор Е. ВИНОГРАДОВА
Дизайнер Н. НИКАШИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО
Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

**Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»:**
127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Тираж: 20 тыс. экз.
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.

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ: «Назрела необходимость выработать единый подход к ведению больных с сочетанными заболеваниями» 4

Тема номера: заболевания ЖКТ и метаболический синдром

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, О.Н. ОВСЯННИКОВА, С.Г. ХОМЕРИКИ
Холестероз желчного пузыря и атерогенная дислипидемия: этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение 8

Т.В. МИЩЕНКОВА, Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, Е.В. ТКАЧЕНКО
Коррекция пищевого поведения в лечении пациентов с абдоминальным ожирением 14

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, Е.А. ЧЕРКАШОВА, Т.В. НИЛОВА
Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени 22

И.Н. ЗАХАРОВА, Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, С.В. ЯБЛОЧКОВА
Неалкогольная жировая болезнь печени у детей: современные возможности патогенетической терапии 32

О.Н. ОВСЯННИКОВА, Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ
Целесообразность применения таурина в лечении неалкогольной жировой болезни печени 38

Клинические исследования

Л.В. ВИНОКУРОВА, Е.А. ДУБЦОВА, С.Г. ШУСТОВА, Г.Г. ВАРВАНИНА, Т.В. НИЛОВА, М.А. АГАФОНОВ
Функциональная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите различной этиологии 44

В.И. КАСЬЯНЕНКО, Е.А. ДУБЦОВА
Эффективность применения продуктов пчеловодства при метаболическом синдроме 50

Медицинский форум

*XXXVIII сессия ЦНИИ гастроэнтерологии
XII съезд Научного общества гастроэнтерологов России
«Классическая и прикладная гастроэнтерология»*

Симпозиум «Есть ли выход из лабиринта кишечных проблем?»
Синдром избыточного бактериального роста.
Курс на антибиотики с минимальным всасыванием 56

Литература 65



Профессор Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ: «Назрела необходимость выработать единый подход к ведению больных с сочетанными заболеваниями»

Сегодня разработкой современных методов диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом, занимаются врачи различных специальностей. В отдельную группу можно выделить пациентов гастроэнтерологического профиля, поскольку ряд заболеваний органов желудочно-кишечного тракта встречается у больных с метаболическим синдромом так же часто, как и заболевания сердечно-сосудистой системы. Как считают специалисты, эффективная терапия у больных с метаболическим синдромом невозможна без коррекции пищевого поведения и нормализации содержания гормонов, ответственных за пищевое поведение. О том, какая научно-исследовательская работа проводится в этом направлении, какие новые методы применяются в диагностике и лечении больных с метаболическим синдромом, рассказывает доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом изучения метаболического синдрома ЦНИИ гастроэнтерологии Москвы Лариса Арсентьевна ЗВЕНИГОРОДСКАЯ.



Тема номера: заболевания ЖКТ и метаболический синдром

– Существует ли связь между метаболическим синдромом и полиморбидностью?

– Проблема метаболического синдрома (МС), несмотря на давность ее изучения, привлекает пристальное внимание клиницистов. В настоящее время, пожалуй, нет ни одного специалиста, который бы не сталкивался с заболеваниями, ассоциированными с метаболическим синдромом. Понятие метаболического синдрома появилось в 1960-е гг. Наиболее удачное и понятное для клиницистов определение этого состояния дал в 1988 г. Г. Риван (G. Reaven). Метаболический синдром, или «синдром X», или синдром инсулинорезистентности, является основой полиморбидности и коморбидности. Кроме этого основного признака в числе других обязательных критериев МС – повышенное артериальное давление, атерогенная дислипидемия, и, конечно же, основной составляющей МС является абдоминальный тип ожирения. Висцеральная жировая ткань представляет собой эндокринный орган, обладающий аутокринной и паракринной функциями.

У больных с МС в первую очередь повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. С МС также ассоциируются сахарный диабет, заболевания печени, в частности неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП); синдром поликистозных яичников; заболевания опорно-двигательного аппарата – артрозы, артриты; заболевания бронхолегочной системы, например, угрожающее больному состояние – синдром ночного апноэ, и целый ряд других серьезных заболеваний. Таким образом, МС и до настоящего времени таит в себе больше вопросов, чем ответов.

– Какие аспекты выходят на первый план в терапии метаболического синдрома?

– Главной целью лечения больных с МС является снижение массы тела. К сожалению, в последние

десятилетия ожирение приобрело характер неинфекционной эпидемии. Избыточный вес сегодня имеют более 60% населения планеты. Те же статистические данные приводятся и по Москве. Немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов пищевого поведения, пищевой аддикции эффективны, только когда больной и врач постоянно взаимодействуют. Особенно это важно в период реабилитации после снижения веса. Однако реально помочь пациенту с индексом массы тела (ИМТ) выше 40 кг/м² может, на мой взгляд, только бариатрическая хирургия – проведение шунтирующих, например билиопанкреатического шунтирования, рестриктивных операций с целью уменьшения активной зоны пищеварения и т.д. Так, в США, где ежегодно регистрируется 300 000 смертей от заболеваний, связанных с ожирением, бариатрические операции нашли широкое применение. У нас к этому методу пока настороженное отношение, однако уже в ближайшее десятилетие бариатрическая хирургия найдет широкое применение и в нашей стране. Дело в том, что терапевтические методы лечения ожирения, как правило, имеют кратковременный эффект по причине низкой приверженности пациентов лечению. Через некоторое время больные возвращаются к прежним пищевым привычкам, к прежнему ритму питания, в результате чего они набирают, как правило, еще большую массу тела, чем до коррекции веса. Изменить образ жизни, навсегда отказавшись от привычных и любимых пищевых пристрастий, очень сложно. В этой связи хочу подчеркнуть: ожирение – это хроническое, рецидивирующее заболевание с очень серьезными, опасными осложнениями, вплоть до острых сердечно-сосудистых событий, и требует постоянного, пожизненного наблюдения.

Все эти факты заставляют ученых-клиницистов изменить вектор своих исследований и больше

Разработка наиболее оптимальных схем лечения при сочетанной патологии – одна из актуальнейших задач современного здравоохранения. Наиболее часто встречающиеся сочетанные заболевания – это болезни органов пищеварения и сердечно-сосудистые заболевания.

внимания уделять профилактике и раннему выявлению групп риска развития МС, профилактике ожирения. В последнее время мы изучаем особенности пищевого поведения, гормоны, ответственные за чувство голода и насыщения, – лептин, грелин, холецистокинин, оцениваем состояние эндоканбиноидной системы, ее роль в развитии морбидного ожирения.

– Лариса Арсентьевна, расскажите о тех научных исследованиях, которые проводятся в ЦНИИ гастроэнтерологии по вопросам диагностики и лечения абдоминального ожирения и связанных с ним заболеваний.

– Согласно результатам исследований, проводимых ЦНИИ гастроэнтерологии совместно с РМАПО, основные факторы ожирения формируются уже в детском возрасте. Родители пухленьких розовощеких ребятшек порой даже не подозревают, что подкрадывается серьезное заболевание, что именно в этот период закладываются механизмы метаболических нарушений. Полнота ребенка, как правило, не признак здоровья, а свидетельство нарушений жирового обмена, развития жировой болезни печени. Поскольку ожирение носит полигенный характер, если в семье хотя бы один из родителей имеет абдоминальное ожирение и/или сахарный диабет, ребенка нужно как можно раньше обследовать. Однако генетическая предраспо-



Тема номера: заболевания ЖКТ и метаболический синдром

ложенность лишь предопределяет тенденцию к избыточному накоплению жировой ткани, а насколько она будет реализована, зависит от целого ряда факторов. В этой связи очень важны правильное формирование пищевого поведения у детей, стиль жизни родителей. Родители нередко прибегают к так называемому пищевому вознаграждению детей: походы в «Макдональдс», поощрения в виде шоколадок, киндер-сюрпризов, тортиков и т.д.; часто родители устраивают обильные застолья в присутствии детей, в семьях полных людей бытует культ обильной еды, так называемые «пищевые кутежи» – все это формирует па-

ча более охотно и педантично. Это свидетельствует о том, что профилактику МС следует начинать в детском и подростковом возрасте.

– В чем опасность НАЖБП? Как нужно лечить это заболевание?

– Уже вошло в практику позиционировать неалкогольную жировую болезнь печени как следствие безобидного переедания. Как правило, болезнь диагностируется по результатам УЗИ в стадии стеатоза. Напомню: термин «неалкогольная жировая болезнь печени» как нозологическая форма стал применяться не так давно, еще тридцать лет назад мы говорили о неалкогольном стеатогепатите, а стадия стеатоза трактовалась как безобидное состояние, которое развивается самостоятельно и может иметь регрессивное течение. В 2004 г. было введено понятие НАЖБП, включающее несколько патогенетически связанных механизмов поражения печени, или стадий заболевания: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз печени.

Известно несколько факторов риска развития ожирения печени, главные из которых – избыток жиров в пище в сочетании с дефицитом белков и витаминов, лекарственная терапия глюкокортикоидными, нестероидными противовоспалительными препаратами, эстрогенами, амиодароном и др. Однако можно считать доказанным, что в большинстве случаев НАЖБП представляет собой компонент метаболического синдрома. У большинства больных НАЖБП выявляется атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность. Дело в том, что печень не только становится органом-мишенью нарушений липидного обмена, но и сама участвует в патогенезе атерогенной дислипидемии. Специалисты Национального института здоровья США рассматривают НАЖБП как основной фактор риска и причину сердечно-сосудистых заболеваний. Атерогенная дислипидемия, в свою очередь, является важнейшим фак-

тором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но все процессы, связанные с развитием атерогенной дислипидемии, осуществляются на уровне гепатоцита. Известно, что «золотым стандартом» лечения атерогенной дислипидемии являются статины. Во избежание такого осложнения терапии статинами, как гепатотоксичность, обязательно следует провести глюкозотолерантный тест. При выявлении инсулинорезистентности в первую очередь необходимо восстановить чувствительность клеток к инсулину и уже после этого или параллельно с этим назначать статины. Современные представления о лечении атерогенной дислипидемии основываются на двойном ингибировании синтеза холестерина и его абсорбции. Именно поэтому у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний для достижения целевых уровней холестерина ЛПНП и снижения побочных гепатотоксичных эффектов наиболее эффективна комбинация статина с ингибитором абсорбции холестерина + терапия сопровождения – гепатопротекторы.

Гиполипидемическую терапию следует проводить с учетом стадии НАЖБП. При НАЖБП в стадии стеатоза целесообразна комбинация гиполипидемической терапии с эссенциальными фосфолипидами. При НАЖБП в стадии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) необходимо сочетать прием препаратов, снижающих холестерин, с препаратами урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан). У больных с высоким уровнем гиперхолестеринемии для достижения целевых уровней ХС ЛПНП и снижения побочных эффектов оптимальной является комбинация статинов с ингибитором абсорбции холестерина – эзетимибом. При изолированной гипертриглицеридемии препаратами выбора являются фибраты (Трайкор). В комплекс гиполипидемической терапии у больных с НАЖБП необходимо включать препараты, нормализующие ки-

Необходимо объединить усилия всего медицинского сообщества: педиатров, кардиологов, терапевтов, гастроэнтерологов и других специалистов. Целью консолидации должна быть выработка единого подхода к ведению больных с сочетанными заболеваниями.

тологические типы пищевого поведения в семье в целом и у детей в частности. Кстати, у наших педиатров очень низкая настороженность в отношении детского ожирения. А ведь у таких ребятшек наблюдается и эпизодическое повышение давления, и нарушения липидного обмена, развивается инсулинорезистентность. К примеру, у моей пациентки 14 лет уровень триглицеридов – 1,9 ммоль/л, пропорции тела уже формируются по абдоминальному типу.

Кстати, корректировать пищевое поведение и избыточный вес у детей легче, чем у взрослых. Девочка мечтает вырасти и стать красивой девушкой, добиться карьерного роста, быть успешной, поэтому она выполняет все рекомендации вра-

Тема номера: заболевания ЖКТ и метаболический синдром

печеную микрофлору: кишечные антисептики (Альфа Нормикс), пре- и пробиотики (Бактистатин, Бифиформ, Споробактерин и др.).

– В чем актуальность проблемы сочетанных заболеваний?

– Когда я читаю лекции практическим врачам, мне часто задают вопросы, касающиеся терапии сочетанных заболеваний. К примеру, больной с ишемической болезнью сердца перенес инфаркт, он принимает кардиоселективные бета-блокаторы, дезагреганты, препараты, нормализующие свертываемость крови, антикоагулянты, противоритмические препараты, средства для снижения артериального давления, всего 5–8 наименований. И вдруг у этого больного развивается язвенное кровотечение на фоне приема антикоагулянтов, дезагрегантов или обостряется язвенная болезнь. Как следствие, ко всем вышеперечисленным добавляются еще 3–5 препаратов. Ситуация отнюдь не редкая. К слову, наиболее часто встречающиеся сочетанные заболевания – это болезни органов пищеварения и сердечно-сосудистые заболевания.

Наша медицина сегодня находится в плену существующих стандартов. Есть стандарты лечения язвенной болезни, гепатита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ишемической болезни сердца и др. Формальное, но вместе с тем обязательное следование этим стандартам в клинической практике приводит к полипрагмазии или недостаточно эффективной терапии конкурирующих заболеваний. Разработка наиболее оптимальных схем лечения при сочетанной патологии – одна из актуальнейших задач современного здравоохранения.

– Отмечены ли какие-нибудь закономерности в развитии гастроэнтерологических заболеваний у пациентов с метаболическим синдромом?

– Первое место по частоте возникновения у больных с МС занимает гастроэзофагеальная рефлюксная

болезнь (ГЭРБ), причем, как правило, эндоскопически негативная. Далее: НАЖБП, билиарная патология, холестероз желчного пузыря, желчнокаменная болезнь, липогенный панкреатит, а также дивертикулярная болезнь кишечника. Дивертикулярная болезнь толстой кишки, ГЭРБ и НАЖБП выявляются практически у 80% больных с абдоминальным ожирением.

Как я уже упоминала выше, часто встречается сочетание патологии органов пищеварения и сердечно-сосудистых заболеваний, например ГЭРБ и ишемической болезни сердца. Пищевод и коронарные сосуды имеют одну иннервацию и идентично реагируют на бета-блокаторы: препараты, снимая спазм коронарных артерий, снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливая рефлюкс. Наиболее ярко это действие выражено у препаратов нитрогруппы. Таким образом, облегчая одни симптомы, мы провоцируем развитие других, поэтому мы должны внимательно относиться к выбору терапии. Так, больным с МС не рекомендуется назначать прокинетики центрального действия (метоклопрамид), которые показаны при лечении ГЭРБ. У больных с МС повышается уровень пролактина, что вызывает гиперпролактинемия. Не всем больным ГЭРБ показан длительный прием ингибиторов протонной помпы. И таких нюансов много, поэтому необходим, с одной стороны, индивидуальный подход, а с другой – комплексный подход к лечению больного с полиморбидностью, к тому же при условии соблюдения стандартов. А это бывает очень сложно.

– Чем чревато отсутствие единой терапевтической тактики и согласованных действий между врачами в лечении больных с сочетанными заболеваниями?

– Полипрагмазия приводит к проблеме лекарственных поражений. И это отнюдь не единичные случаи, ведь сегодня большинство пациентов с полиморбидностью. Назначение

препаратов в таком количестве, которое можно на данный момент наблюдать в историях болезни, ведет к возникновению целого ряда побочных эффектов, прежде всего к токсическим поражениям печени. При этом речь идет не только о пациентах старшего возраста. Это острые токсические гепатиты и тяжелые холестатические гепатиты у молодых людей, возникающие на фоне употребления энергетических и слабоалкогольных напитков, у спортсменов – на фоне приема анаболиков. Тяжелейшие осложнения дают ряд контрацептивов. Как упоминалось выше, существует целый ряд препаратов с заведомо гепатотоксичным действием, к примеру те же статины. Это не означает, что врач назначил «плохой» препарат, а говорит о том, что своевременно не была выявлена тяжелая патология, которая привела к тому, что на фоне больной печени реализуются все негативные последствия препарата, которые у здорового человека не разовьются.

– Как же все-таки лечить пациентов с сочетанными заболеваниями?

– Необходимо объединить усилия всего медицинского сообщества: педиатров, кардиологов, терапевтов, гастроэнтерологов и других специалистов. Целью консолидации должна быть выработка единого подхода к ведению больных с сочетанными заболеваниями. В целом вопросы полиморбидности следует более широко обсуждать, в том числе на конференциях, и разрабатывать терапевтические, физиотерапевтические, хирургические подходы к лечению. Думаю, что должны быть также созданы центры семейной медицины, школы по лечению ожирения, реабилитационные центры с активным привлечением различных специалистов, в том числе и педиатров. Безусловно, существует много социальных аспектов этой проблемы, которая должна решаться на государственном уровне. ☺

Беседовала Алла Князева



Холестероз желчного пузыря и атерогенная дислипидемия: этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение

Д.м.н., проф. Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, к.м.н. О.Н. ОВСЯННИКОВА,
д.м.н., проф. С.Г. ХОМЕРИКИ

В статье изложены современные представления о механизмах патогенеза холестероза желчного пузыря (ХЖП), приводятся данные исследования, целями которого были выявление специфических морфологических признаков поражения печени у больных с ХЖП и оценка эффективности различных методов лечения. Установлено, что лечение больных препаратом Урсосан (урсодезоксихолевая кислота) приводит к достоверному снижению уровня общего холестерина и печеночных ферментов, ослаблению болей и дискомфорта в правом подреберье, уменьшению ощущения горечи во рту, тошноты. Урсосан является препаратом выбора в лечении ХЖП у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и атерогенной дислипидемией. Препарат обладает уникальным гепатопротективным действием, восстанавливает структуру гепатоцитов, нормализует липидный обмен, незаменим при лечении холестатических заболеваний печени.

История изучения холестероза желчного пузыря (ХЖП) охватывает несколько десятилетий исследований зарубежных и отечественных ученых. Отложение липидов в стенке желчного пузыря (ЖП) впервые описано патоморфологами более 145 лет назад [1, 2]. Было предложено много терминов для обозначения этой патологии, что свидетельствует как о значительном интересе к этой проблеме, так и о разнообразии взглядов на симптоматику,

патогенез и морфологию ХЖП, например, такие термины, как «землянично-ягодный желчный пузырь» [3], «крапчатый», «чешуйчатый» [4], «холестериновый полипоз» [5], «рыбье-чешуйчатый», «медовый», «малиновый», «липоидный желчный пузырь», «холестеатоз», «холестеролоз», «липоидоз», «ксантомный холецистит», «катаральный папилломатозный холецистит» [6, 7]. До настоящего времени сохранился термин «холестероз», предложенный в 1925 г. S.H. Mentzer [8].

Классификация и клинические проявления

Морфологические проявления холестероза наблюдаются в виде желтоватой сетки на слизистой оболочке, а также мелких полиповидных разрастаний за счет отложения липидов. В основу классификации ХЖП положены макроскопические изменения слизистой оболочки ЖП. Выделяют следующие формы ХЖП: очаговая сетчатая, диффузная сетчатая, смешанная сетчато-полиповидная и полиповидная [9–13].



Четкие критерии для постановки клинического диагноза «холестероз желчного пузыря» не определены. Многие авторы считают, что ХЖП дает о себе знать только при развитии холецистита, желчнокаменной болезни (ЖКБ) [9, 14]. Другие полагают, что ХЖП может проявляться самостоятельной симптоматикой в виде коликообразных болей в правом подреберье в течение длительного времени, диспепсических явлений [15, 16]. По данным Р.А. Иванченковой и соавт., основанным на наблюдении 180 больных с ХЖП, характерными клиническими признаками заболевания были астеноневротический синдром, диспепсический синдром, боль ноющего характера в эпигастрии или в правом подреберье. Были выделены 3 варианта клинического течения ХЖП: бессимптомный, неосложненный, осложненный [9].

Распространенность

Анализ литературы свидетельствует о широкой распространенности ХЖП: встречается во всех возрастных группах (от 13 до 94 лет), при этом наибольший процент заболеваемости приходится на лиц молодого и среднего возраста (20–40 лет) [17, 18]. По заключению У. Лейшнера, ХЖП выявляется у 5–45% оперированных больных [19]. По данным ряда авторов, частота встречаемости ХЖП колеблется от 4,6 до 40,1%; в 39% случаев ХЖП выявляется при холецистэктомии и в 46% случаев – при аутопсии [20–23]. Существуют разные мнения о частоте поражения ЖП холестерозом у мужчин и женщин: одни авторы утверждают, что ХЖП чаще встречается у женщин [6, 14, 24], другие полагают, что ХЖП одинаково часто выявляется как у женщин, так и у мужчин [9, 10, 19, 25–27]. Подобная разница в выводах, возможно, связана с отсутствием четких диагностических критериев ХЖП и улучшением диагностики с появлением методов высокого разрешения, в том числе эндоскопической ультрасонографии. По результатам последних исследова-

ний установлено, что среди пациентов с заболеваниями ЖП холестероз встречается в 40,3% случаев, причем чаще среди мужчин (44,3%), чем среди женщин (38,5%), в возрасте от 40 до 59 лет [28]. Представляют интерес приводимые в литературе сведения о наибольшей распространенности ХЖП в Чили, а наименьшей – в странах Средней Азии, что связывают с особенностями питания в этих регионах [29–31].

Патогенез

Среди причин развития ХЖП чаще всего выделяют нарушение метаболизма холестерина в организме и локальные изменения со стороны ЖП [8, 32, 33].

За последние десятилетия появилось много новых данных о механизмах регуляции обмена холестерина. В настоящее время гиперхолестеринемия уже не может рассматриваться в качестве основного критерия нарушения обмена липидов. Концепция формирования ХЖП вследствие гиперхолестеринемии не отражает современных представлений об основных патогенетических механизмах его развития. Нормальный уровень холестерина сыворотки крови не исключает возможности нарушений в системе его внутриклеточного транспорта, а именно в концентрации различных фракций липопротеидов (ЛП), количестве и соотношении аполипопротеинов сыворотки крови (транспорт холестерина в организме регулируется соединениями белковой природы – аполипопротеинами А и В) [9, 17, 34, 35]. Аполипо-

«Золотым стандартом» лечения ХЖП является применение урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан). Препарат назначается в дозе 15 мг на 1 кг веса – 750–1000 мг/сут на протяжении 6–12 месяцев. Урсосан является препаратом выбора в лечении ХЖП у больных с НАЖБП и атерогенной дислипидемией.

протеины А1 и А2 входят в состав плазменных антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). АпоВ-содержащие липиды выполняют функцию доноров или резервуара холестерина, транспортируемого из печени, где синтезируется основное его количество. АпоА-содержащие липопротеиды являются средством обратного транспорта холестерина в печень, причем не только из клеток, но и из апоВ-содержащих липопротеидов [36–39]. В формировании холестероза имеет значение также всасывательная способность стенки ЖП. Установлено, что помимо солей и воды в норме стенка ЖП абсорбирует определенное количество свободного холестерина желчи и его циклических предшественников (свободных жирных кислот) [36, 40]. Треть абсорбированного холестерина поступает в слизистую оболочку ЖП, две трети возвра-

Таблица 1. Факторы риска развития стеатогепатита (n = 150)

Основные факторы риска	Количество больных, %
Атерогенная дислипидемия	100
Нарушение толерантности к глюкозе	59,33
Абдоминальный тип ожирения	54,66
Наследственные факторы	42,66
Пол	Женский, постменопаузальный период, соотношение ж : м – 4,17 : 1
Возраст	Средний возраст 64 ± 4,2 года



Таблица 2. Изменения биохимических проб печени у пациентов с холестерином желчного пузыря и стеатогепатитом (n = 77)

Показатель	Нормальные значения	Средние значения
Билирубин, мкмоль/л	5,0–19,0	28,44 ± 6,46
АЛТ, Ед/л	5,0–32,0	48,1 ± 19,21
АСТ, Ед/л	5,0–31,0	43,92 ± 16,07
ЩФ, Ед/л	100–290,0	315,07 ± 60,7
ГГТП, Ед/л	11,0–50,0	67,94 ± 34,28

Таблица 3. Изменения липидного спектра крови у больных с холестерином желчного пузыря и стеатогепатитом (n = 77)

Показатель	Средние значения, ммоль/л	Нормальные значения, ммоль/л
Холестерин	6,69 ± 1,56*	3,1–5,2
ЛПНП	4,3 ± 1,52*	2,1–3,4
ЛПВП	1,08 ± 0,3	1,1–2,3
ТГ	2,74 ± 1,55	0,0–1,7

* p < 0,05 вычислено по отношению к нормальным значениям.

щается в желчь, таким образом, депонирования липидов в стенке желчного пузыря не происходит [39]. Ряд авторов считают, что существует предел насыщения желчи холестерином, после которого начинается развитие холестероза, если сохранена способность желчи сольubilизировать холестерин, или – при снижении этой способности – холелитиаза. Исходя из этой гипотезы, можно предположить, что сольubilизация холестерина желчи зависит от баланса между активностью пронуклеаторов и ингибиторов нуклеации, изучению которых в последнее время уделяется особенно пристальное внимание [17, 34, 36, 41–46]. Поскольку транспорт воды осуществляется через поверхность слизистой, концентрация различных составляющих желчи будет выше в слоях, прилежащих к слизистой оболочке, чем в просвете ЖП. Вследствие этого градиент концентрации липидов желчи способствует дальнейшему наслоению и преципитации, что объясняет отложение холестерина преимущественно на по-

верхности слизистой оболочки [44, 47, 48]. Холестерин поглощается клетками эпителия ЖП и эстерифицируется в эндоплазматическом ретикулуме. В дальнейшем эфиры связываются с аполипопротеинами, которые служат для транспортировки холестерина по лимфатическим сосудам в общий кровоток и печень [49]. При нарушении транспорта липидов из эндотелия в кровь (вследствие ингибирования или недостаточного синтеза аполипопротеинов) эпителиальные клетки накапливают холестерин в виде липидных капель, располагающихся преимущественно в подъядерной части

цитоплазмы [40]. Далее эти липидные конгломераты выходят в межклеточное пространство, фагоцитируются макрофагами, которые трансформируются таким образом в пенные клетки, подобно тому как это происходит в артериях при атеросклерозе. Есть мнение, что ХЖП является местным проявлением атеросклероза вследствие нарушения липидного обмена [50]. Макрофаги увеличиваются до такой степени, что не могут пройти через эндотелий лимфатических сосудов, блокируют лимфатические капилляры, что приводит к их деструкции. Этот механизм в значительной степени объясняет накопление пенных клеток и эфиров холестерина в подслизистом слое по ходу лимфатических сосудов [51–53].

Таким образом, в патогенезе ХЖП можно выделить следующие звенья:

- нарушение метаболизма холестерина;
- уменьшение ХС ЛПВП, появление модифицированных ЛПВП;
- снижение акцепции свободного холестерина с мембран периферических клеток;
- изменение фосфолипидного состава поверхностного монослоя ЛП-частиц;
- модификация апобелков (изменение соотношения АпоВ/АпоА1 – увеличение поступления холестерина в клетку);
- усиление пассивного и активного (в составе везикул с модифицированным и немодифицированным апобелком) транспорта холестерина из перенасыщенной желчи в цитоплазму эпителиальной клетки слизистой желчного пузыря;

Таблица 4. Нарушения моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря (ЖП) у больных с холестерином желчного пузыря и стеатогепатитом (n = 77)

Тип дискинезии ЖП	Количество пациентов	
	%	абс. число
Гипомоторный	77,9	60
Гипермоторный	22,1	17



- интенсивное поглощение липидов макрофагами в результате модификации их апобелкового компонента. Уровень АпоС3 – маркер метаболизма липопротеидов (ЛП), богатых триглицеридами. Апобелки Е3/3, Е4/4 ответственны за модификацию белков-переносчиков и их рецепторов, что приводит к перенасыщению липопротеидами макрофагов, превращая их в пенные клетки [9];
- трансформация макрофагов в пенные клетки → накопление в слизистой ЖП → замедленное выведение холестерина из стенки ЖП;
- нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖП.

До недавнего времени основным методом лечения ХЖП являлась холецистэктомия [7]. Попытки воздействия на липидный обмен с помощью гиполипидемических препаратов у больных с нарушением функции печени приводили к развитию гепатотоксических реакций. Хорошие результаты получены при применении препаратов урсодезоксихолевой кислоты [28]. Показаны также препараты, улучшающие моторику желчного пузыря. Поскольку основным органом, в котором осуществляется синтез холестерина и формируются основные нарушения метаболизма липидов, является печень, необходимо продолжать изучение механизмов развития ХЖП на уровне гепатоцита.

Цель, материалы и методы исследования

Целью исследования, проведенного в ЦНИИ гастроэнтерологии (Москва), было выявление спе-

Таблица 6. Динамика биохимических показателей плазмы крови после 3-месячного курса терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты (n = 30)

Показатель	До лечения	После лечения
АЛТ, Ед/л	68,7 ± 17,48	36,4 ± 12,73*
АСТ, Ед/л	52,6 ± 15,84	34,9 ± 11,66*
ГГТП, Ед/л	88,2 ± 15,4	61,3 ± 19,72*
Билирубин общ., мкмоль/л	19,5 ± 7,1	17,4 ± 8,3
ЩФ, Ед/л	193,7 ± 15,62	187,6 ± 17,68
ХС общ., ммоль/л	6,52 ± 1,47	5,31 ± 1,12*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,24 ± 1,52	3,11 ± 0,92*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,18 ± 0,30	1,21 ± 0,26
ТГ, ммоль/л	2,65 ± 1,02	1,21 ± 0,26*

* p < 0,05, достоверное отличие в сравнении с показателями до лечения.

цифических морфологических признаков поражения печени у больных с ХЖП на фоне стеатогепатита.

Обследовано 150 пациентов со стеатогепатитом в возрасте от 35 до 68 лет, из них 121 женщина (средний возраст 63,3 ± 4,7 лет) и 29 мужчин (средний возраст 59,2 ± 3,6 лет). Обследование включало сбор анамнеза, осмотр, лабораторные методы: биохимический анализ крови (общий белок, холестерин, билирубин, аспаратаминотрансаминаза (АСТ), аланинаминотрансаминаза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутаминтранспептидаза (ГГТП), глюкоза, тест на толерантность к глюкозе, липидный спектр крови (общий холестерин (ХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ)),

анализ методом ПЦР на гепатит В, С, ТТ, G; инструментальные методы: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с измерением сократительной функции желчного пузыря (СФЖП); морфологические исследования: гистологическое исследование печени и ЖП.

ХЖП диагностирован на основании данных УЗИ, критерием являлось сочетание двух и более признаков: увеличение плотности стенки ЖП, неоднородность стенки ЖП, утолщение стенки ЖП, повышение плотности пузырной желчи (билиарный сладж), снижение сократимости ЖП (менее 50%).

При обследовании пациентов с нарушением обмена холестерина было отмечено, что у многих больных с атерогенной дислипидемией выявляется стеатогепатит. При обследовании больных (150 пациентов) с атерогенной дислипидемией и стеатогепатитом в 51,33% случаев был выявлен ХЖП. Высокий процент ХЖП у больных со стеатогепатитом является поводом для дальнейшего изучения проблемы с точки зрения взаимосвязи патологии печени, атерогенеза и ХЖП. Последовательность событий можно представить следующим образом: патология гепатоцита →

Таблица 5. Формы холестероза желчного пузыря (ХЖП) у обследуемых пациентов (n = 77)

Форма ХЖП	Количество пациентов, %
Диффузно-сетчатая	22,07
Очагово-сетчатая	44,15
Полипозно-сетчатая	33,76

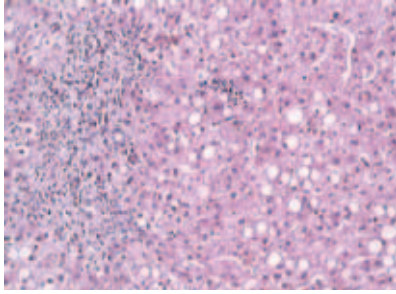


Рис. 1. Стеатогепатит с портальной и внутридольковой лимфоцитарной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 300 раз

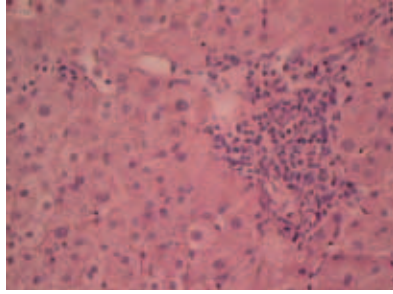


Рис. 3. Лобулярный гепатит, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 500 раз

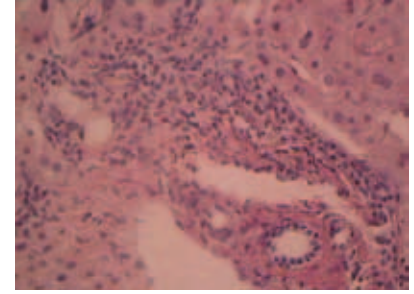


Рис. 5. Перидуктулярный фиброз, пролиферация дуктул, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 500 раз

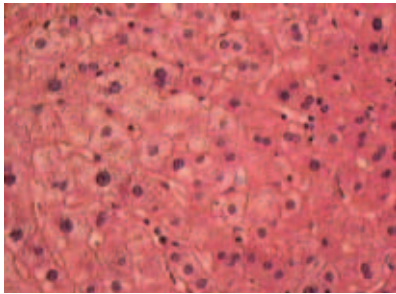


Рис. 2. Гидропическая дистрофия гепатоцитов, двуядерные гепатоциты, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 500 раз

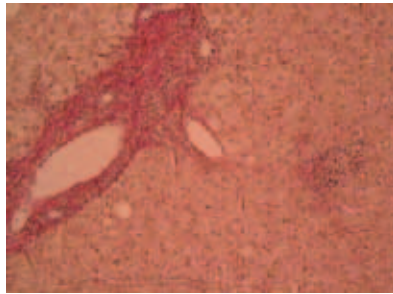


Рис. 4. Фиброз портальных трактов, окраска по Ван Гизону, увеличение в 250 раз

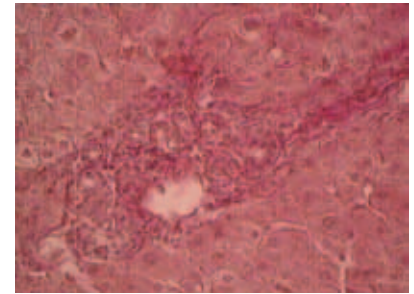


Рис. 6. Проплиферация дуктул, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 500 раз

атерогенная дислипидемия → стеатоз печени → ХЖП.

Следует отметить, что у больных с ХЖП наиболее часто встречается дислипидемия IIa и IIb типа, что соответствует типам атерогенной дислипидемии (по классификации Фредриксона).

На основании анамнестических данных было установлено, что длительность заболевания (проявление клинических симптомов ХЖП) превышала в среднем 6 лет ± 2,1 года.

Основные клинические симптомы у больных с ХЖП: боли, тяжесть в правом подреберье, диспепсические расстройства: горечь во рту, тошнота, снижение аппетита, метеоризм, нарушения стула (запоры, чередование поноса и запоров, диарея).

Выявлены факторы риска: атерогенная дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение, наследственность, пол, возраст (табл. 1). В биохимическом анализе крови

отмечалось повышение уровня трансаминаз, ЩФ, ГГТП и билирубина в среднем в 1,5–2 раза относительно нормы (табл. 2).

Нарушения в липидном спектре крови представлены в таблице 3. У всех пациентов выявлен атерогенный тип дислипидемии.

Из нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖП преобладал гипомоторный тип дискинезии (табл. 4).

По данным УЗИ выявлено преобладание очагово-сетчатой формы ХЖП (табл. 5).

У всех пациентов было выявлено нарушение сократительной функции ЖП, коэффициент сокращения ЖП был снижен в среднем до 38%.

При гистологическом исследовании печени выявлены следующие изменения: жировая инфильтрация – 90%, портальная и внутридольковая инфильтрация – 83,33% (рис. 1), гидропическая дистрофия, двуядерные гепатоциты – 43,33% (рис. 2), лобуляр-

ный гепатит – 76,66% (рис. 3), фиброз портальных трактов – 63,33% (рис. 4), перидуктулярный фиброз – 53,33% (рис. 5), пролиферация дуктул, отслойка эпителия дуктул – 33,33% (рис. 6, 7).

Данные гистологического исследования желчного пузыря: выявлены пенистые клетки в слизистом и подслизистом слое (рис. 8), аналогичные изменения выявляются в стенке печеночной артерии (рис. 9). Обнаружены холестериновые полипы, деструкция эпителия (рис. 10). В одном из случаев впервые были обнаружены пенистые клетки в строме папиллярной аденомы (рис. 11).

Результаты и их обсуждение

Восьми пациентам была проведена лапароскопическая холецистэктомия в связи с полипозной формой ХЖП и произведена интраоперационная биопсия печени с последующей гистологической верификацией полученных материалов. 22 пациентам проведена

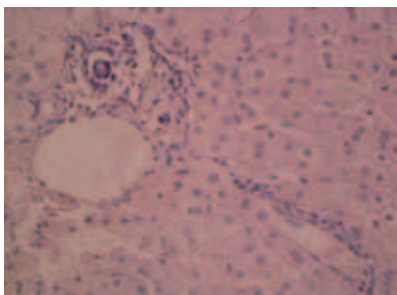


Рис. 7. Проплиферация дуктул, отслойка эпителия, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 500 раз

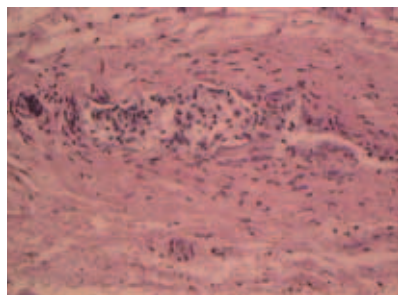


Рис. 9. Стенка печеночной артерии с явлениями атеросклероза (скопление пенистых клеток в подслизистом слое), окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 300 раз

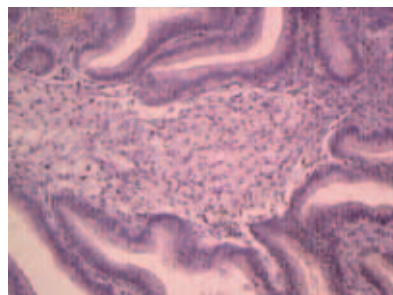


Рис. 11. Пенистые клетки в строме папиллярной аденомы, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 300 раз

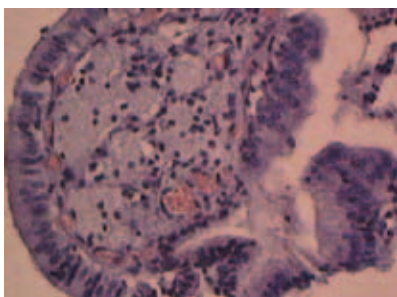


Рис. 8. Пенистые клетки в подслизистом слое стенки желчного пузыря, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 500 раз

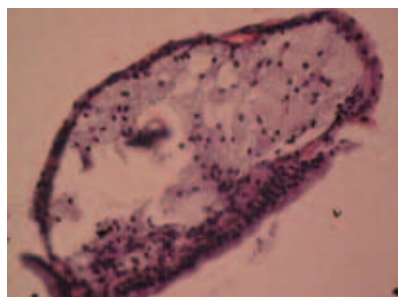


Рис. 10. Холестериновый полип, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 500 раз

Урсосан обладает уникальным гепатопротективным действием, восстанавливает структуру гепатоцитов, нормализует липидный обмен, незаменим при лечении холестатических заболеваний печени.

чрескожная пункционная биопсия печени под местной анестезией по стандартной методике одноразовым набором. 30 больным проводилась терапия препаратом урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан, PRO.MED.CS) в стандартной дозировке 15 мг/кг однократно в течение 3 месяцев с последующим контролем биохимического анализа крови и УЗИ желчного пузыря.

В результате лечения больных препаратом Урсосан улучшение самочувствия отметили 26 больных: ослабление болей и дискомфорта в правом подреберье, уменьшение ощущения горечи во рту, тошноты. У 2 пациентов препарат был отменен из-за появления болевых ощущений в правом подреберье, усиления болей в эпигастральной области и диареи. На основании анализа изменений биохимических показателей крови после 3-месячной терапии отмечено снижение уровня общего холестерина кро-

ви на 8,6% от исходных значений (в основном за счет уровня ХС ЛПНВ: уменьшение на 10,1%), достоверное снижение уровня печеночных ферментов (АСТ – на 33,7%; АЛТ – на 47%; уменьшение уровня ГГТП – на 30,5%), показатели общего билирубина и ЩФ оставались в пределах нормальных значений как до, так и после лечения, уровень ХС ЛПВП достоверно не изменялся (табл. 6).

Заключение

На основании полученных данных можно заключить, что ХЖП не может рассматриваться как самостоятельное заболевание. По-видимому, ХЖП следует рассматривать как цепь последовательных событий: нарушение липидного метаболизма на уровне гепатоцита, развитие стеатоза, стеатогепатита, фиброза, вовлечение в патологический процесс всех анатомо-морфологических структур печени, в том числе билиарного тракта (пролиферация

дуктул и последующий перидуктулярный фиброз), ХЖП.

ХЖП – патология, которая в первую очередь связана с нарушением липидного метаболизма в печени, изменением литогенных свойств желчи и нарушением моторно-эвакуаторной функции ЖП.

«Золотым стандартом» лечения ХЖП является применение урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан). Препарат назначается в дозе 15 мг на 1 кг веса – 750–1000 мг/сут на протяжении 6–12 месяцев. По требованию применяются билиарные прокинетики, спазмолитики, ферменты. Урсосан является препаратом выбора в лечении ХЖП у больных с НАЖБП и атерогенной дислипидемией. Препарат обладает уникальным гепатопротективным действием, восстанавливает структуру гепатоцитов, нормализует липидный обмен, незаменим при лечении холестатических заболеваний печени. ☺

*Литература
→ С. 65–66*



Коррекция пищевого поведения в лечении пациентов с абдоминальным ожирением

Т.В. МИЩЕНКОВА, д.м.н., проф. Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ,
д.м.н. Е.В. ТКАЧЕНКО

Наиболее эффективным в лечении ожирения является метод медикаментозного лечения, а оптимальным целевым типом пищевого поведения (ПП) – ограничительное ПП, при котором в процессе лечения формируется мотивированно-ограничительное ПП. Препаратом выбора при лечении абдоминального ожирения можно считать Редуксин® (сIBUTРАМИН). При лечении абдоминального ожирения сИБуТРАМИН, особенно в сочетании с физиотерапевтическими методами, продемонстрировал выраженные и длительные результаты коррекции веса. СИБуТРАМИН оказывает непосредственное воздействие на типы ПП (особенно при эмоциогенном и экстернальном типах ПП), способствует уменьшению количества потребляемой пищи, препятствует перееданию в ночное время. При назначении препарата пациентам с учетом наличия сопутствующих заболеваний можно добиться стойкого эффекта снижения веса с формированием нормального пищевого стереотипа.

Ожирение – одно из самых распространенных в мире хронических рецидивирующих заболеваний, которое требует постоянного динамического контроля и лечения. В настоящее время каждый четвертый житель планеты имеет избыточную массу тела (МТ) или страдает от ожирения [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается более 250 млн человек, страдающих ожирением [2]. В США более 50% населения имеют избыточную МТ, выраженное ожирение выявляется у 35% женщин и 31% мужчин [3]. Эксперты ВОЗ признали ожирение новой неинфекционной эпидемией XXI века, что требует активных мер, направленных на

решение этой проблемы. Основными задачами являются разработка эффективной стратегии профилактики ожирения, эффективных медикаментозных и немедикаментозных методов лечения больных с ожирением [4]. Ожирение характеризуется избыточным отложением жира в организме и нарушением функциональной активности жировой ткани (ЖТ). Выделяют два типа отложения жира: андронидный и гиноидный. При гиноидном типе ожирения (глутеофеморальное, ягодично-бедренное, «грушевидное») наблюдается равномерное распределение жира с преобладанием в области ягодиц и бедер. Андронидный тип ожирения (абдоминальное, висцеральное, «яблоковидное») характеризуется

избыточным отложением жира в области верхней половины туловища, на животе и увеличением висцерального жира (в сальнике, брыжейке и ретроперитонеальной области). Подкожная жировая клетчатка в области живота вместе с висцеральным жиром составляют абдоминальный жир. Важное диагностическое значение имеет измерение величины отношения объема талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ). ОТ измеряется в сантиметрах на уровне пупка, ОБ – на уровне ягодиц. Абдоминальное ожирение констатируют при $ОТ/ОБ \geq 0,94$ у мужчин и $ОТ/ОБ \geq 0,8$ у женщин [5]. Ведущую роль в развитии ожирения играют нарушения пищевого поведения (ПП) – избыточное потребление калорийной пищи



(жиры, легкоусвояемые углеводы), нарушение режима питания (основной прием пищи в вечернее и ночное время), а также низкая физическая активность [4, 6]. ПП человека – это культура потребления пищи, режимы приема пищи, вкусовые предпочтения, стиль питания человека, который зависит от культурных, социальных, семейных, биологических, этнических факторов [7].

Особенности ПП тесно связаны с мотивацией и эмоциональными факторами и играют важную роль не только в поддержании жизнедеятельности организма, но и могут являться пусковыми факторами формирования патологических типов ПП, которые приводят к развитию абдоминального ожирения [7].

Типы и регуляция пищевого поведения

В настоящее время выделяют три основных типа нарушения ПП.

Экстернальное ПП – прием пищи носит неосознанный характер, инициируется при виде пищи. Тучные люди с экстернальным пищевым поведением едят вне зависимости от времени последнего приема пищи. Определенное значение имеет доступность продуктов (переедание «за компанию», перекусы на улице, избыточный прием пищи в гостях, покупка излишнего количества продуктов). У больных ожирением отмечается медленно формирующееся неполноценное чувство насыщения. Появление сытости запаздывает по времени и ощущается как механическое переполнение желудка.

Эмоциогенное ПП – гиперфагическая реакция на стресс, эмоциональное переедание. Американский врач-гигиенист Г.М. Шелтон образно называл данный тип переедания «пищевое пьянство», считая, что стимулом к приему пищи является не голод, а эмоциональный дискомфорт: человек ест, не потому что голоден, а потому что беспокоен, тревожен, раздражен, подавлен, обижен.

Эмоциогенное ПП может быть представлено двумя подтипами:



Рис. 1. Типы нарушения пищевого поведения

пароксизмальной формой, или компульсивным ПП, и синдромом ночной еды (переедание с нарушением суточного ритма приема пищи).

Ограничительное ПП – избыточные пищевые самоограничения и бессистемные строгие диеты, когда на фоне строгих диет развивается диетическая депрессия, сменяющаяся периодом переедания, новым интенсивным набором веса и снижением самооценки. Периоды пищевого вознаграждения чередуются с периодами пищевого наказания, в результате чего образуется порочный круг (рис. 1) [8]. Процессы питания и ПП в организме человека контролируются сложной системой, центральным звеном которой является гуморальная регуляция. Ведущую роль в регуляции играют гастроинтестинальные гормоны, которые секретируются эндокринными клетками органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и кишечника. Эти клетки не объединены в железистую структуру, а расположены диффузно среди других клеток слизистого слоя [9]. В настоящее время известно более 20 гастроинтестинальных гормонов, и перечень их расширяется, открытие новых гормонов служит поводом для дальнейших клинических исследований.

В гипоталамусе расположены центры насыщения (вентроме-

диальные ядра) и голода (вентролатеральные ядра), которые функционируют в тесной связи с другими отделами центральной нервной системы (ЦНС) – корой больших полушарий (в том числе с корковыми отделами зрительного, вкусового и обонятельного анализаторов), а также с центрами регуляции эндокринной системы. Центры голода и насыщения поддерживают баланс между потреблением и расходом энергии, что обеспечивает сохранение МТ в оптимальных пределах. При стимуляции вентромедиальных ядер (в процессе приема пищи) происходит торможение нейронов вентролатеральных ядер гипоталамуса, вследствие чего аппетит снижается; и наоборот, в период голодания преобладает активность вентролатерального гипоталамуса, что приводит к усилению аппетита.

В регуляцию ПП вовлекаются нейроны, расположенные в аркуатных (дугообразных) ядрах на дне III желудочка мозга (в гипоталамусе), которые первыми отвечают на сигналы насыщения из ЖКТ. Они преобразуют информацию в нейрональный ответ через секрецию анорексигенных (подавляющих аппетит) и орексигенных (стимулирующих аппетит) нейропептидов и передают сигналы на нейроны второго порядка, локализованные в паравентрикулярном, латеральном и перифорникальном ядрах гипоталамуса и субталамической неопределенной зоне.

гастроэнтерология



В регуляции аппетита активное участие принимает гормон пептидной природы грелин. Грелин – липофильный гормон, секретлируемый специфическими клетками слизистой оболочки дна желудка и стимулирующий потребление пищи. Секреция грелина резко возрастает перед приемом пищи и снижается после еды; максимальный пик секреции отмечается в ночное время. Высокое содержание грелина в крови усиливает аппетит, увеличивает количество и продолжительность приема пищи.

Лептин секретируется адипоцитами белой ЖТ пропорционально массе ЖТ. Ведущей функцией лептина является обеспечение афферентной сигнализации в ЦНС о количестве жировой ткани, то есть участие в регуляции гомеостаза жирных кислот (ЖК) и предотвращения накопления жира (липидов) в периферических тканях [9, 10]. Лептин, про-

мулирует выделение нейронами в синаптическую щель ПОМК (меланокортина), угнетающего аппетит [9, 11, 12, 13].

Концентрация лептина в крови находится в прямой зависимости от количества ЖТ в организме [12]. Уровень лептина как в норме, так и при патологии зависит от пола, возраста, состояния и развития организма. При ожирении уровень плазменного лептина значительно повышается, причем у женщин этот уровень гораздо выше, чем у мужчин [14, 15].

Развитие ожирения связано не столько с недостатком лептина, сколько с устойчивостью к нему. Устойчивость к эндогенному лептину характерна для людей, страдающих ожирением, при этом у них наблюдается избыточная секреция лептина. Несмотря на повышенную концентрацию в плазме крови, лептин, в силу каких-то причин, либо не попадает в ЦНС, либо из-за мутации в рецепторе не способен вызвать нормальный клеточный ответ. В результате отсутствует сигнализация в центре насыщения – гипоталамусе, наблюдается лептинорезистентность [16]. Таким образом, лептин через гипоталамус, ствол мозга и лимбическую систему регулирует ПП: снижает потребность в пище, подавляет аппетит и увеличивает расход энергии [17].

Терапия ожирения препаратом сибутрамин

Медикаментозное лечение ожирения включает применение препаратов центрального (сибутрамин) и периферического (орлистат) действия, которые принципиально отличаются друг от друга. При выборе медикаментозной терапии решающее значение имеет определение типа ПП. Препарат центрального действия сибутрамин (Редуксин®) относится к группе ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Согласно инструкции по медицинскому применению, препарат противопоказан при установленной

повышенной чувствительности к сибутрамину или другим компонентам препарата, анорексии или булимии, наличии в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, пороки сердца, тяжелая гипертония, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, аритмия, тахикардия), тиреотоксикозе, нарушении функции печени и/или почек, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, глаукоме. Несовместим прием сибутрамина с использованием ингибиторов моноаминоксидазы.

При лечении абдоминального ожирения сибутрамин, особенно в сочетании с физиотерапевтическими методами, продемонстрировал выраженные и длительные результаты коррекции веса. Сибутрамин оказывает непосредственное воздействие на типы ПП (особенно при эмоциональном и экстернальном типах ПП), способствует уменьшению количества потребляемой пищи, препятствует переяданию в ночное время.

При назначении адекватной дозировки препарата сибутрамин (начальная доза составляет 10 мг/сут, постепенно увеличивается до 15 мг/сут с учетом субъективных ощущений больного), при соблюдении правил приема препарата (1 таблетка утром в промежутке с 10 до 11 часов, вне зависимости от приема пищи) достигается отличный эффект. Снижение веса происходит естественным путем – уменьшается количество потребляемой пищи, при этом пациент не испытывает дискомфорта или раздражения, отказываясь от любимых блюд, не возникает проблем с засыпанием без вечернего приема пищи.

Важно помнить, что во время проведения курса терапии препаратом сибутрамин пациенту следует ориентироваться на ощущение голода, а не принимать пищу по привычке. Вместе с тем необходимо поддерживать

При назначении адекватной дозировки препарата сибутрамин (начальная доза составляет 10 мг/сут, постепенно увеличивается до 15 мг/сут с учетом субъективных ощущений больного), при соблюдении правил приема препарата (1 таблетка утром в промежутке с 10 до 11 часов, вне зависимости от приема пищи) достигается отличный эффект.

никая через гематоэнцефалический барьер, взаимодействует с рецептором Ob-Rb (длинный рецептор лептина), локализованном в центре насыщения – вентромедиальном ядре гипоталамуса, а также в аркуатном, дорсомедиальном и паравентрикулярном ядрах. Лептин, проникнув в гипоталамус, одновременно сигнализирует структурам головного мозга о запасах ЖТ, подавляет выработку орексигенных гормонов ПП и в то же время сти-



оптимальный рацион питания, так как уменьшение объема потребляемой пищи не должно приводить к дефициту биологически активных компонентов пищи, таких как витамины, флавоноиды, каротиноиды и др.

Поскольку лечение ожирения необходимо начинать на ранней стадии, обосновано применение сибутрамина у молодых пациентов, особенно учитывая, что у пациентов данной возрастной группы реже встречаются сопутствующие заболевания, которые могут ограничивать прием препарата.

Основной задачей в терапии ожирения является нормализация ПП с сохранением правильного пищевого стереотипа, что требует проведения продолжительных терапевтических курсов. Препарат сибутрамин необходимо принимать длительно – от 4–6 месяцев до 2 лет. После отмены препарата сохраняются сформировавшиеся правильное ПП и масса тела. Синдром отмены препарата отсутствует. Таким образом, сибутрамин представляет собой единственный фармакологический препарат для патогенетического лечения ожирения.

В случае неэффективности проводимого комплексного лечения в течение 3 месяцев (ИМТ более 40 кг/м² или снижение массы тела менее чем на 10%) следует рассмотреть вопрос о проведении оперативного лечения.

Цель и методы исследования

Целью исследования являлось изучение влияния сибутрамина (Редуксин®, «Промо-Мед») на ПП пациентов с абдоминальным ожирением, а также на динамику клинических проявлений ожирения. В исследование включались больные с абдоминальным ожирением (ОТ/ОБ > 0,94 для мужчин и

Таблица 1. Динамика индекса массы тела (ИМТ) в зависимости от проведенного лечения

ИМТ, кг/м ²	1-я группа	2-я группа
До лечения	34,41 ± 7,31	34,21 ± 5,26
После лечения	34,0 ± 7,31	32,87 ± 4,95*

* Достоверная разница между показателями ИМТ до и после лечения, $p < 0,01$.

Таблица 2. Динамика значения ОТ/ОБ в зависимости от проведенного лечения

ОТ/ОБ	1-я группа	2-я группа
До лечения	1,07 ± 0,29	0,99 ± 0,07
После лечения	1,02 ± 0,21	0,96 ± 0,08*

* Достоверная разница между ОТ/ОБ до и после лечения, $p < 0,01$.

Таблица 3. Типы пищевого поведения (ПП) до и после проведенного лечения

Тип ПП	1-я группа, кол-во больных/%		2-я группа, кол-во больных/%	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Экстернальное	18/47,38	15/39,48	8/53,34	4/26,66
Эмоциогенное	11/28,94	7/18,42	4/26,66	2/13,33
Ограничительное	9/23,68	16/42,10	3/20,0	9/60,01

ОТ/ОБ > 0,8 для женщин, ИМТ > 25 кг/м²), мужчины и женщины в возрасте от 19 до 60 лет (включительно). Средний возраст составил 45,11 ± 10,73 лет.

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от метода проводимой терапии с целью коррекции веса:

- 1-я группа – больные, соблюдавшие только гипокалорийную диету (1600–1800 ккал/сут) без использования других методов воздействия на МТ. В группу были включены 38 больных с абдоминальным ожирением в возрасте 52,13 ± 7,14 лет, из них 12 мужчин (средний возраст 51,83 ± 8,42 лет) и 26 женщин (средний возраст 52,76 ± 6,29 лет);
- 2-я группа – больные, получавшие только медикаментозное лечение (сибутрамин) на фоне соблюде-

ния гипокалорийной диеты. Данную группу составили 15 больных с абдоминальным ожирением в возрасте 44,73 ± 10,15 лет, из них 5 мужчин (средний возраст 35,6 ± 5,13 лет) и 10 женщин (средний возраст 49,3 ± 8,88 лет).

Результаты исследования

Чтобы оценить эффективность проводимой терапии, мы сравнили изменения показателей индекса массы тела (ИМТ) у больных с ожирением до и после лечения. Из полученных данных можно заключить, что наиболее выраженное снижение ИМТ выявлялось во 2-й группе больных, получавших фармакологическое лечение, менее выраженная динамика ИМТ отмечена в 1-й группе больных, получавших терапию в виде гипокалорийной диеты (табл. 1).

Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) рекомендовало отказаться от использования сибутрамина (2010 г.). Вывод о безопасности сибутрамина был сделан ЕМА на основании данных клинического исследования, в котором приняли участие 10 тыс. пациентов с избыточным весом/ожирением, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе ишемической болезнью сердца и нарушениями сердечного ритма. Результаты исследования свидетельствовали о том, что прием сибутрамина существенно увеличивает риск нефатальных инфарктов и инсультов у людей, отнесенных к группе высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний. По данным ЕМА, сибутрамин и ранее не был рекомендован к применению для пациентов с выявленными сердечно-сосудистыми заболеваниями [18].

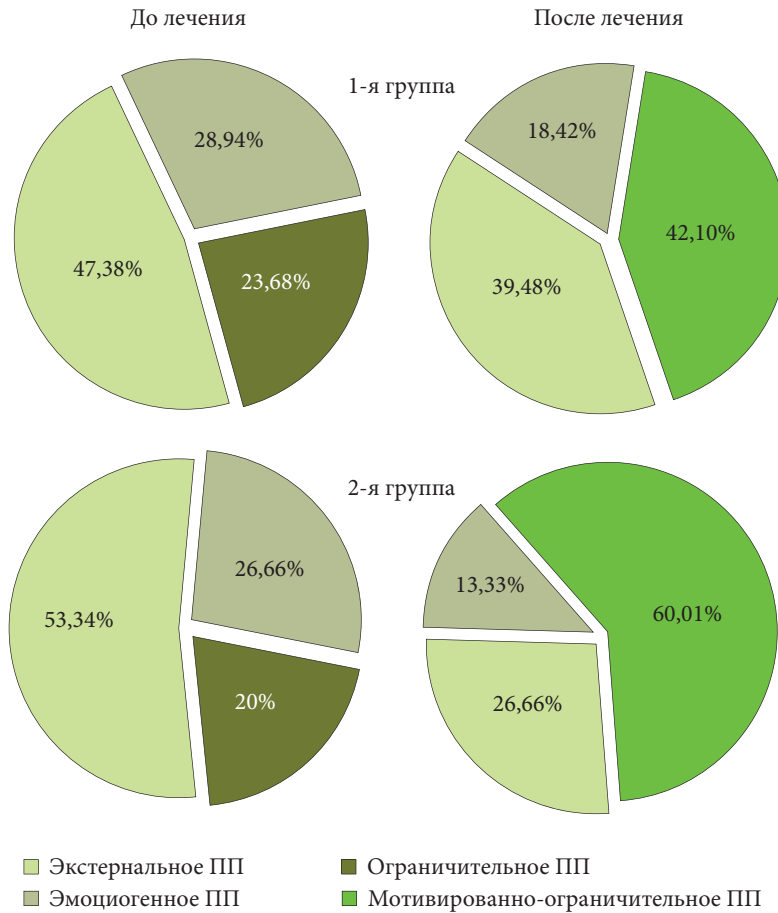


Рис. 2. Динамика типов пищевого поведения (ПП) до и после проведенного лечения

При анализе динамики показателей ОТ/ОБ наиболее выраженные результаты выявлены во 2-й группе больных, получавших медикаментозное лечение. Мототерапия в виде редуцированной диеты (1-я группа) оказалась наименее эффективной (табл. 2). В исследовании с целью оценки приверженности к терапии у всех больных (n = 53) определялся тип ПП до и после лечения. На основании полученных данных можно сделать вывод, что у больных с абдоминальным ожирением преобладает экстернальное ПП. Эмоциогенное и ограничительное ПП выявлялось примерно в равных долях (табл. 3). В результате проведенного лечения отмечается изменение (увеличение) доли ограничительного ПП за счет формирования у больных мотивированно-ограничительного ПП (рис. 2).

Следует уточнить, что введение нового понятия «мотивированно-ограничительное ПП» обусловлено необходимостью подчеркнуть эффективность проведенной терапии, направленной на коррекцию ПП. До начала лечения ограничительное ПП рассматривалось как патологический тип ПП в связи с тем, что периоды соблюдения диетических рекомендаций (периоды пищевых ограничений), как правило, сменялись периодами пищевого наказания. Соблюдение диеты сопровождалось развитием диетической депрессии, что приводило к отказу от продолжения соблюдения диеты и набору веса. Мотивированно-ограничительное ПП характеризуется отказом от любимых высококалорийных блюд без ощущения эмоционального дискомфорта.

Коррекция ПП является ключевым моментом в лечении ожирения. В начале терапии при назначении редуцированной диеты очень важна ежедневная работа лечащего врача и психолога с целью обоснования причин необходимости лечения и соблюдения диетических рекомендаций. В процессе снижения веса больной наблюдает положительный результат, что является дополнительной мотивацией к продолжению терапии в виде гипокалорийной диеты. В этот период большую роль также играет участие лечащего врача и психолога для поддержания психологической стабильности больного. Важно акцентировать его внимание на уже достигнутых результатах по снижению веса и поддерживать мотивацию к продолжению выполнения диетических рекомендаций с целью дальнейшей коррекции веса или закрепления его на необходимом уровне. Большое значение имеет доверие больного к лечащему врачу. Как правило, уровень доверия у больного при коррекции веса прямо пропорционален снижению МТ. Врачу, проводящему лечение, необходимо показывать заинтересованность и участие в проблемах больного, так как чаще всего это закомплексованные, «закрытые» люди, и всячески хвалить за их усилия, приободрять, указывать на положительные результаты с целью закрепления мотивации к продолжению лечения и, соответственно, снижению веса. Так формируется мотивированно-ограничительное ПП. В данной работе были оценены уровни гормонов ПП у больных с абдоминальным ожирением до и после проведенного лечения в зависимости от типов ПП. В результате анализа полученных данных выявлено достоверное уменьшение содержания лептина и грелина у больных с ожирением при различных типах ПП. Следует отметить, что уровень лептина и грелина до лечения достоверно превышал нормальные значения, однако после проведенной коррекции веса уровень

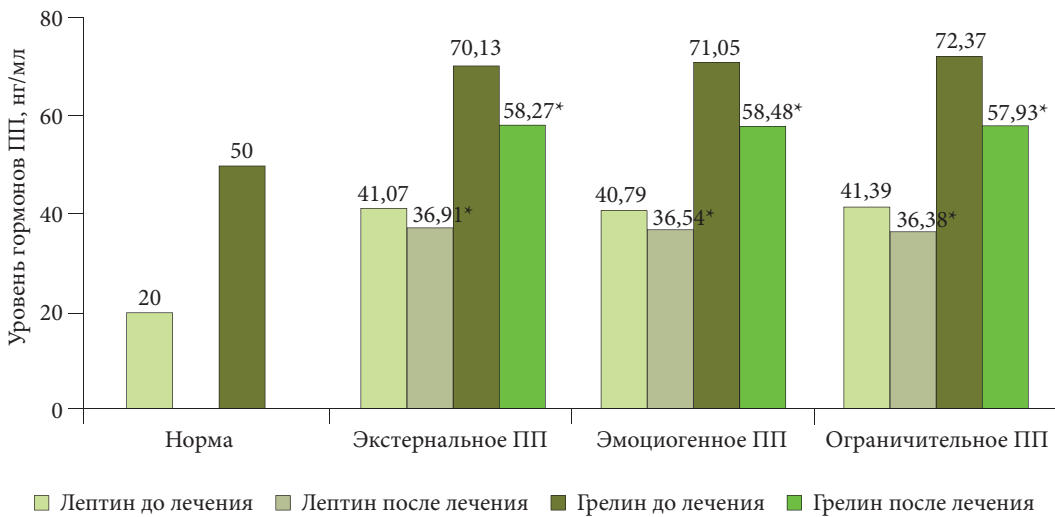
Редуксин®

ТЕПЕРЬ ТОЛЬКО МЫ ЗАБИРАЕМ ЛИШНИЙ ВЕС



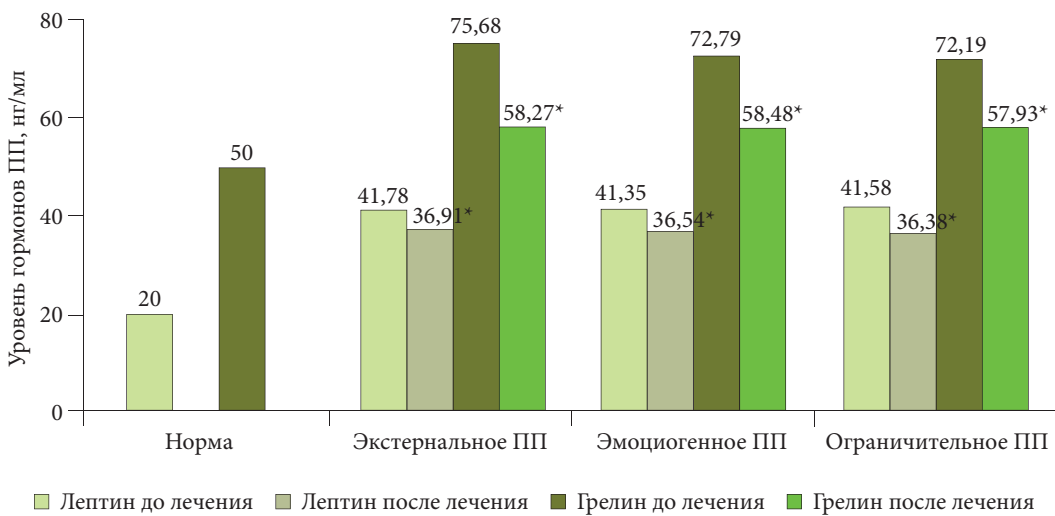
**6 месяцев -
и ничего лишнего!**

реклама



* Достоверная разница уровней лептина и грелина до и после лечения, $p < 0,01$.

Рис. 3. Динамика гормонов пищевого поведения (ПП) после проведенного лечения в зависимости от типов ПП в 1-й группе



* Достоверная разница уровней лептина и грелина до и после лечения, $p < 0,01$.

Рис. 4. Динамика гормонов пищевого поведения (ПП) после проведенного лечения в зависимости от типов ПП во 2-й группе

этих гормонов, хотя и достоверно снизился, тем не менее остался выше нормального уровня ($p < 0,01$) (рис. 3, 4).

Таким образом, метод медикаментозного лечения ожирения является более эффективным по сравнению с монотерапией в виде редуцированной диеты.

Представленные выше результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что ос-

новной целью при лечении абдоминального ожирения является модификация ПП, формирование у больного мотивированно-ограничительного (осознанно-ограничительного) ПП.

Маркерами абдоминального ожирения принято считать лептин и грелин, в результате проведенной терапии получены достоверные изменения уровня этих гормонов. Среди нежелательных явлений на

фоне приема сибутрамина в одном случае у пациента была зафиксирована бессонница, поскольку больной принимал препарат около 12:00. После изменения времени приема препарата на 10:00 сон больного нормализовался.

Одним из наиболее частых нежелательных явлений при приеме сибутрамина была сухость во рту, которая отмечалась в 80% случаев. При этом увеличение количества потребляемой жидкости в связи с данным побочным эффектом не вызывало у больных дискомфорта и не являлось поводом для отказа от продолжения лечения.

В 40% случаев была отмечена склонность к запорам, что, очевидно, было обусловлено уменьшением количества потребляемой пищи. При правильном, сбалансированном питании с достаточным количеством растительной клетчатки и жидкости данное нежелательное явление устранялось и не требовало отмены терапии.

Других нежелательных явлений или осложнений выявлено не было.

Редуксин® можно считать препаратом выбора при лечении абдоминального ожирения, применение которого позволяет добиться стойкого эффекта снижения веса и формирования нормального пищевого стереотипа. Как показало исследование, на фоне приема препарата отмечались минимальные, легко регулируемые побочные эффекты (сухость во рту, склонность к запорам, бессонница), которые не привели к отказу от проводимого лечения.

Препарат Редуксин® показан в первую очередь лицам молодого возраста без сопутствующих заболеваний. Лечение абдоминального ожирения на ранних этапах позволяет предотвратить развитие серьезных сопутствующих заболеваний. Начало лечения ожирения в молодом возрасте позволяет использовать наиболее эффективные методики для борьбы с лишним весом и тем самым достигать наиболее выраженных и заметных изменений (снижения МТ, ИМТ, уменьшения значения ОТ/ОБ). ☉



ВОСЕМНАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

8–10 октября 2012 года

**Москва, проспект Вернадского, д. 84,
ст. метро «Юго-Западная»**

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Восемнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 8 по 10 октября 2012 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии и эндоскопии, курс последипломного обучения.

Перед Неделями **5–7 октября 2012 года** будет проведена Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов. В рамках Гастроэнтерологической недели будут проведены симпозиумы по эндоскопии.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий. Мы приглашаем представителей отечественных и зарубежных фармацевтических компаний принять участие в выставке и работе научного форума.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефон для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.



Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени

Д.м.н., проф. Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, к.м.н. Е.А. ЧЕРКАШОВА,
к.м.н. Т.В. НИЛОВА

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При этом НАЖБП серьезно ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии, поскольку статины могут способствовать прогрессированию стеатоза печени. В связи с этим при лечении атерогенной дислипидемии статинами и фибратами целесообразно назначение гепатопротекторов. При НАЖБП в стадии стеатоза целесообразен прием статинов в комбинации с эссенциальными фосфолипидами, при НАЖБП в стадии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) необходимо прием статина сочетать с препаратами УДХК. Препаратом выбора среди гепатопротекторов группы эссенциальных фосфолипидов является Эслидин. Больным с высоким уровнем гиперхолестеринемии для достижения целевых уровней ХС-липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижения побочных эффектов рекомендован прием комбинации статинов с ингибитором абсорбции холестерина (ХС). В комплекс гиполипидемической терапии у больных с НАЖБП необходимо включать препараты, нормализующие кишечную микрофлору (кишечные антисептики, пре- и пробиотики).

Вопросы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии и осложнений, связанных с этими заболеваниями, сохраняют свою актуальность, поскольку, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию современными препаратами, осложнения атеросклероза лидируют среди других нозологических причин в структуре смертности населения во всем мире. На сегодняшний день общепризнано, что одним из основных факторов риска развития ССЗ и атеросклероза является дислипидемия [1, 4, 8].

Печень играет важную роль в развитии атерогенной дислипидемии, поскольку изменения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита (рис. 1).

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается одним из основных факторов риска ССЗ. При этом НАЖБП серьезно ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии, поскольку статины могут способствовать прогрессированию стеатоза печени (рис. 2). В связи с этим при лечении атерогенной дислипидемии статинами и фибратами целесообразно назначение гепатопротекторов. Выбор гепа-

топротекторов зависит от стадии НАЖБП.

Формирование и прогрессирование дислипидемии необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с состоянием микрофлоры пищеварительного тракта. При этом значению микробной экологии пищеварительного тракта в реализации физиологических функций и патологических нарушений при дислипидемии до настоящего времени уделяется необоснованно мало внимания.

Предположение, что кишечная микрофлора участвует в холестериновом обмене, было выдвинуто еще в 1935 г. С тех пор накоплено много доказательств того, что



Эндоплазматический ретикул шероховатый

- синтез специфических белков: белки свертывающей системы крови
- синтез триглицеридов из СЖК, липопротеидных комплексов
- гликогенез

Эндоплазматический ретикул гладкий

- активация системы цитохрома Р450, синтез стероидов: ХС, первичных ЖК

Митохондрии

- бета-окисление ЖК

Клетка Купффера

- захват и метаболизм ЛПНП
- эндотоксин-опосредованная функция ФНО-альфа, цитокинов
- имеет специфические рецепторы к инсулину, ЛП

Эндотелиальные клетки

- осуществляют рецепторно-опосредованный апоптоз
- транспорт в пространство Диссе макромолекул, насыщенных ретинолом и ХС
- связывают и поглощают ЛП

Звездчатая клетка

- хранит ретиноиды
- вырабатывает коллаген

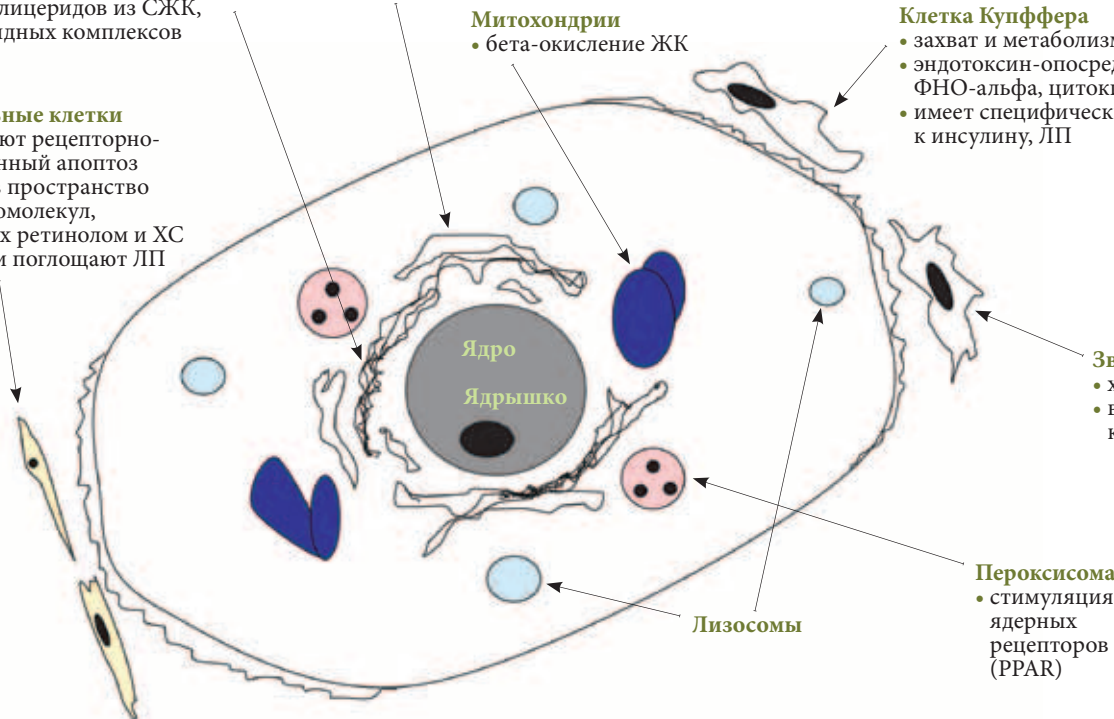


Рис. 1. Строение и функции гепатоцита

резидентная и транзиторная микрофлора в организме человека активно участвует в стериновом метаболизме (синтез, трансформация или разрушение экзогенных и эндогенных стеринов). В 2001 г. Карнейро Де Мура предложил теорию, которая рассматривает дисбаланс микробного сообщества в толстой кишке как один из путей реализации нарушений липидного метаболизма [9, 19, 21, 22, 26, 27, 28].

Атерогенные дислипидемии могут развиваться в результате аномалий генов, которые регулируют функции рецепторов, ферментов или транспортных белков, участвующих в липидном обмене. В этих случаях они проявляются как семейные (наследственные) нарушения липидного метаболизма и относятся к первичным [1]. Дислипидемии, сопровождающие ряд заболеваний, связанные с гормональными нарушениями или возникающие при приеме лекарственных препаратов (тиазиды, Оксодолин, неселективные бета-блокаторы (пропранолол),

Таблица 1. Классификация первичных гиперлипидемий по Фредриксену (1967 г.)

Фенотипы	Липопротеины, содержание которых увеличено	Уровень ХС	Уровень триглицеридов	Атерогенность
I	Хиломикроны	В норме или ↑	↑↑↑↑	Не установлено
IIa	ЛПНП	↑↑	В норме	+++
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++
III	ЛППП	↑↑	↑↑↑	+++
IV	ЛПОНП	В норме или ↑	↑↑	+
V	ЛПОНП и хиломикроны	↑↑	↑↑↑↑	+

иммунодепрессанты, половые стероиды, барбитураты и циметидин), классифицируются как вторичные.

В настоящее время в качестве стандартной номенклатуры гиперлипидемии используется классификация Фредриксена 1967 г., утвержденная ВОЗ в качестве международной в 1970 г. (табл. 1). В повседневной практике врачи чаще имеют дело с дислипидемией IIa, IIb и IV типов [4, 15]. Оптимальные значения липидных параметров, которые были приняты секцией атеросклероза

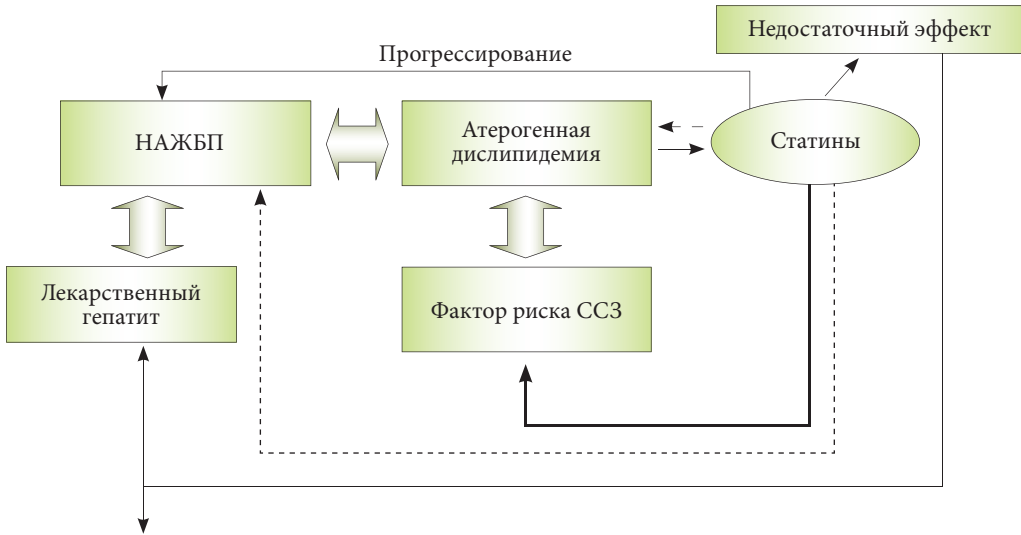
ВНОК в соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике ССЗ, представлены в таблице 2. Эти значения оптимальны для взрослых, практически здоровых людей.

Для больных с ИБС, облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, а также сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, сахарным диабетом оптимальными уровнями общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП являются: ОХС ≤ 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) и ХС ЛПНП 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) [5].



Таблица 2. Оптимальные значения липидных параметров плазмы крови у практически здоровых людей, Европейские рекомендации ВНОК (2007, 2008 гг.)

Липидные параметры	ммоль/л	мг/дл
ОХС	< 5,0	< 190
ХС ЛПНП	< 3,0	< 115
ХС ЛПВП	≥ 1,0 (муж.); 1,2 (жен.)	≥ 40 (муж.); 46 (жен.)



- Увеличение дозы статинов
- Комбинированная терапия (двойное ингибирование ХС)
- Гепатопротекторы: урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, гепатосан
- Отмена статинов

! Профилактика и лечение НАЖБП – залог успешной терапии атерогенной дислипидемии, снижения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Рис. 2. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

В клинической практике нарушение липидного обмена диагностируется на основании оценки липидного профиля: ОХС, триглицеридов (ТГ), ХС-липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ХС-липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [18]. Пациентам с дислипидемиями показано наблюдение и при необходимости специфическая гиполлипидемическая терапия. Ограничивающим фактором в терапии дислипидемии является поражение печени. Согласно современным представлениям, поражения печени при дислипидемии проявляют-

ся в виде НАЖБП [3, 7, 12, 17, 23, 24]. Понятие НАЖБП включает группу патогенетически связанных поражений печени, которые представляют собой различные стадии заболевания:

- жировая дистрофия печени (стеатоз);
- жировая дистрофия печени с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ);
- НАСГ с фиброзом (с возможностью прогрессии и исходом в цирроз печени (ЦП)).

НАСГ – вторая стадия развития заболевания – опасна тем, что мо-

жет перейти в ЦП и рак печени (в 60–80% наблюдений ЦП неясной этиологии развивается из нераспространенного НАСГ). Выделяют первичный и вторичный НАСГ. К основным причинам развития первичного НАСГ относятся: висцеральное ожирение, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия [3, 13, 17, 20]. Причины развития вторичного НАСГ: прием лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен), других противовоспалительных средств; недостаточное питание, дефицит белка (при обширных операциях на желудке и тонкой кишке, при резком, более 1,5 кг в неделю, снижении веса, при некоторых врожденных аномалиях обмена – болезнь Вильсона – Коновалова, болезнь Вебера – Крисчена). Патогенез НАСГ до конца не изучен. Существующая модель патогенеза НАСГ – теория «двух толчков» – заключается в следующем: при прогрессировании ожирения увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и развивается стеатоз печени («первый толчок»). В результате происходит усиление процессов окисления СЖК и образование продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивных форм кислорода (РФК) с развитием оксидативного стресса («второй толчок»). В развитии стеатогепатита более важное клиническое и прогностическое значение имеет оксидативный стресс. Непосредственными факторами, вызывающими воспаление, являются нарушение функций внутриклеточных структур (митохондрий), а факторами, вызывающими гибель гепатоцитов и развитие фиброза, – ПОЛ, секреция цитокинов [3, 17]. Одной из возможных причин, способствующих развитию воспаления при НАСГ, является эндотоксемия, связанная с дисбиозом кишечника [29]. Считается, что возникновение эндотоксемии при стеатогепатите характеризуется увеличением выработки



провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-8) и повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам. Диагностика НАСГ у больных с дислипидемией имеет принципиально важное значение в связи с тем, что применение гиполипидемических препаратов при наличии функциональных и морфологических изменений в печени увеличивает риск развития лекарственных поражений печени [12].

Медикаментозная терапия дислипидемии

Терапия дислипидемии включает немедикаментозные мероприятия по профилактике атеросклероза и лекарственную терапию [1, 2, 4, 5].

Немедикаментозные меры профилактики атеросклероза включают диету (ограничение жиров животного происхождения), коррекцию массы тела, увеличение физической активности, прекращение курения. В проспективных исследованиях было показано, что комплексные меры по изменению образа жизни способствуют снижению смертности от ССЗ на 40%, что сопоставимо с эффективностью медикаментозной коррекции [14].

В медикаментозной терапии нарушений липидного обмена используют следующие группы препаратов:

- ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины);
- комбинированная терапия: статины + ингибитор абсорбции холестерина (эзетимиб), статины + фибраты;
- производные фибровой кислоты (фибраты);
- никотиновая кислота (ниацин);
- секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы);
- омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты;
- кишечные антисептики, пре- и пробиотики.

В настоящее время наиболее распространенными препаратами в лечении дислипидемии являются статины [16, 18]. В рандомизированных клинических исследова-

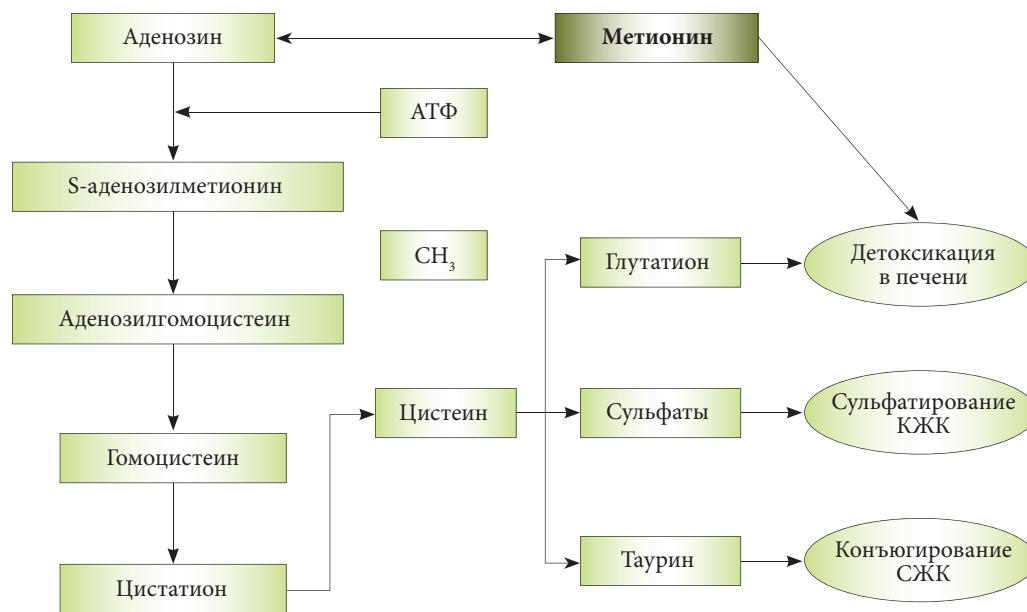


Рис. 3. Механизм действия препарата Эслидин

ниях (4S (1994); WOSCOP (1995); CARE (1996); Post-CABG (1997); LIPID (1998); AFCAPS/TexCAPS (1998); HPS (2002)) была показана высокая эффективность статинов в снижении ОХС и ХС ЛПНП. В этих исследованиях наблюдалось снижение риска ССЗ, а в некоторых из этих исследований – общей смертности. В современных исследованиях с использованием аторвастатина и розувастатина была продемонстрирована возможность стабилизации (REVERSAL) и обратного развития (ASTEROID) атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [16]. Традиционно статины считаются безопасными препаратами, что обусловлено опытом применения их у большого числа пациентов [6, 7]. Тем не менее препарат может вызывать побочные эффекты, одним из которых является повышение уровня трансаминаз (гепатотоксический эффект). В связи с этим статины противопоказаны при болезнях печени. Учитывая распространенность хронических заболеваний печени, можно предположить, что значительное число пациентов не могут принимать статины, несмотря на наличие показаний к их применению и хороший профи-

лактический эффект. Кроме того, атерогенная дислипидемия также приводит к изменениям функционального состояния печени [6, 11, 13]. Таким образом, при назначении статинов пациентам с НАЖБП необходимо учитывать не только наличие индивидуальной непереносимости препаратов, но и стадию заболевания.

У больных с дислипидемией и НАЖБП в стадии стеатоза возможно использование препаратов из группы статинов: ловастатин, симвастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин, флувастатин. В настоящее время наиболее широко применяются: ловастатин в дозе 20–40 мг в сутки, симвастатин – 20–40 мг в сутки (максимальная доза до 80 мг), аторвастатин –

Препаратом выбора среди гепатопротекторов группы эссенциальных фосфолипидов в настоящее время является Эслидин. Входящий в состав препарата метионин представляет собой незаменимую аминокислоту, которая является источником метильных групп.

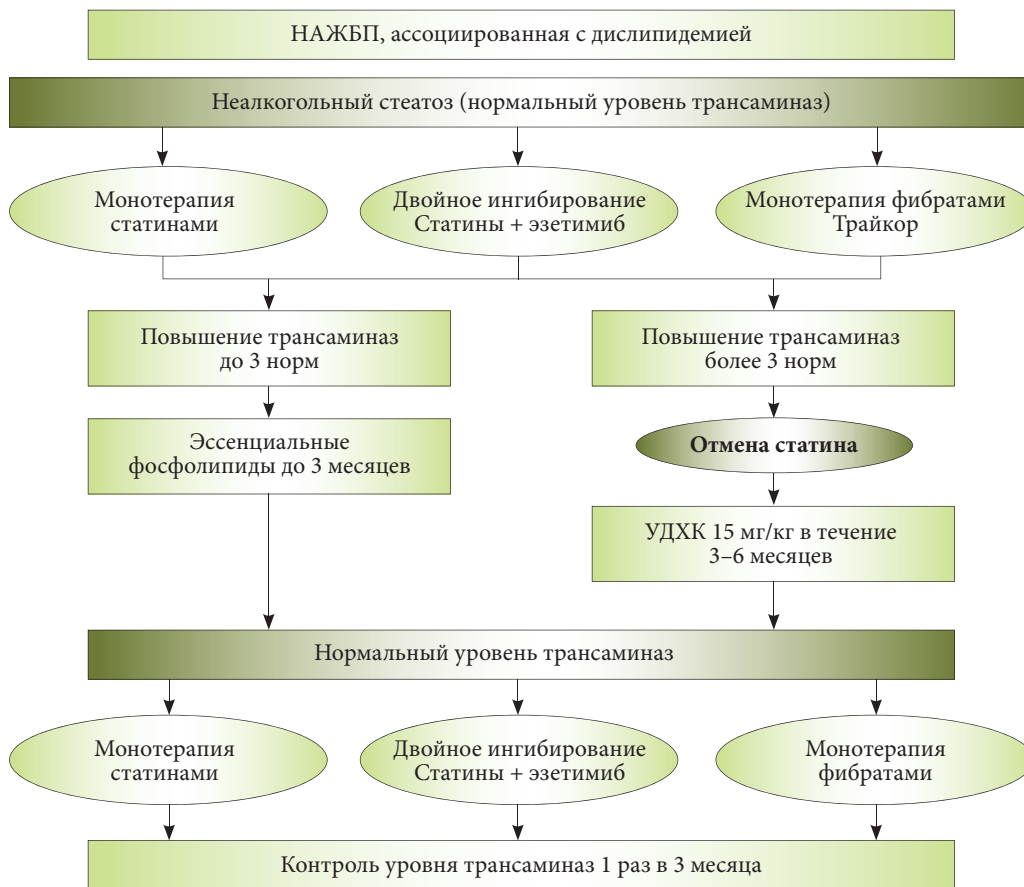


Рис. 4. Алгоритм коррекции дислипидемии у больных с НАЖБП в стадии стеатоза

20–40 мг в сутки (максимальная доза до 80 мг), флувастатин – 40–80 мг в сутки. Наибольший гиполипидемический эффект отмечается через 2–3 недели с момента начала лечения, следовательно, повышать дозу любого статина следует с интервалом в 2–3 недели [16]. Плейотропные эффекты статинов и результаты терапии по снижению сердечно-сосудистых осложнений начинают проявляться не ранее 6–9 месяцев с момента начала терапии. Длительность терапии обуславливает необходимость тщательного контроля уровня активности печеночных ферментов. Для предотвращения гепатотоксических реакций при приеме статинов у больных с НАЖБП целесообразно проводить курсы гепатопротективной терапии эссенциальными фосфолипидами (Эслидин) и препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Применение эссенциальных фосфолипидов (Эссливер

Форте, Эссенциале, Фосфоглив) по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 месяцев, 2–3 курса в год, способствует нормализации липидного спектра крови, показателей ПОЛ и системы антиоксидантной защиты. Длительное применение эссенциальных фосфолипидов предотвращает развитие фиброза печени и дальнейшее прогрессирование заболевания. Препаратом выбора среди гепатопротекторов группы эссенциальных фосфолипидов в настоящее время является Эслидин. Входящий в состав препарата метионин представляет собой незаменимую аминокислоту, которая является источником метильных групп. Метионин необходим для синтеза холина. Увеличение содержания холина способствует увеличению синтеза эндогенных фосфолипидов и уменьшению отложения нейтрального жира в печени. При атеросклерозе метионин снижает

концентрацию холестерина и повышает концентрацию фосфолипидов в крови. Метионин также участвует в обмене серосодержащих аминокислот, в синтезе эпинефрина, креатинина и других биологически активных соединений, активизирует действие гормонов, витаминов (В₁₂, аскорбиновой, фолиевой кислот), ферментов, белков, участвует в реакциях метилирования, дезаминирования, декарбоксилирования. Метионин и эссенциальные фосфолипиды усиливают действие друг друга. Таким образом, Эслидин восстанавливает дезинтоксикационную и синтетическую функции печени, а также нормализует жировой, углеводный и белковый обмен (рис. 3).

Некоторые из них при длительном применении в качестве терапии сопровождения снижают гепатотоксичный эффект статинов. Побочные эффекты от приема эссенциальных фосфолипидов выражены минимально, проявляются в виде аллергических реакций. Препараты УДХК в стандартной дозировке 15 мг/кг могут применяться не только как гепатопротекторы, но и использоваться в качестве альтернативной гиполипидемической терапии у больных с сопутствующей НАЖБП в стадии стеатогепатита. Широкий спектр применения препаратов УДХК обусловлен комплексным механизмом действия [10, 12, 25]: УДХК не только изменяет липидный обмен, но и обладает прямым гепатопротективным, желчегонным, холелитолитическим, а также иммуномодулирующим действием. Обладая высокими полярными свойствами, УДХК образует нетоксичные смешанные мицеллы с аполярными (токсичными) желчными кислотами, что уменьшает повреждающее действие желудочного рефлюктата на клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите. Кроме того, УДХК образует двойные молекулы, способные включаться в состав клеточных мембран гепатоцитов, холангиоцитов, эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта, обеспечивая их стабилизацию и невосприим-



чивость к действию токсичных мицелл. Уменьшая концентрацию токсичных для гепатоцитов желчных кислот и стимулируя холерез, богатый бикарбонатами, УДХК способствует разрешению внутрипеченочного холестаза, уменьшает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и понижения секреции в желчь; повышает растворимость холестерина в желчи, образуя с ним жидкие кристаллы; уменьшает литогенный индекс желчи. Результатом является растворение холестериновых желчных камней и предупреждение образования новых конкрементов. Иммуномодулирующее действие обусловлено угнетением экспрессии антигенов HLA-1 на мембранах гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах, стимуляцией активности Т-киллеров и др. УДХК препятствует прогрессированию фиброза у больных первичным билиарным циррозом, муковисцидозом и алкогольным стеатогепатитом; уменьшает риск развития варикозного расширения вен пищевода. УДХК также замедляет процессы преждевременного старения и гибели клеток (гепатоцитов, холангиоцитов). Минимальный курс терапии – 3 месяца (2–3 раза в год) или длительно (в течение 6–12 месяцев). Пациентам с НАЖБП в стадии стеатогепатита (более чем 3-кратное повышение уровня трансаминаз), которые относятся к группе высокого риска развития атеросклероза, и/или больным с высокими уровнями общего ХС и ХС ЛПНП назначается комбинированная терапия: статин 20 мг + УДХК 15 мг/кг курсом от 3 до 6 месяцев до достижения нормализации уровня трансаминаз. В последующем осуществляется переход на монотерапию статинами с контролем уровня активности печеночных ферментов 1 раз в месяц. При необходимости проводят курсы гепатопротективной терапии эссенциальными фосфолипидами (Эссливер Форте, Эссенциале, Фосфоглив): 2 капсулы



Рис. 5. Алгоритм коррекции дислипидемии у больных с НАЖБП в стадии стеатогепатита

3 раза в день в течение 2 месяцев, 2–3 курса в год, или препаратами УДХК в стандартной дозировке в течение 3–6 месяцев.

Возможные принципы коррекции дислипидемии у больных с НАЖБП представлены на рисунках 4, 5.

У многих пациентов при монотерапии статинами не удается достичь целевых уровней общего ХС и ХС ЛПНП и снижения риска развития ССЗ и их осложнений. В последних исследованиях используют более агрессивный подход к гиполипидемической терапии, основанный на принципе «чем ниже – тем лучше». Для решения этой проблемы раньше прибегали к увеличению дозы статина. Однако известно, что эффект снижения уровня ХС ЛПНП достигается в основном за счет начальной дозы статинов, увеличение же дозы обеспечивает дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП примерно на 6% («правило 6»). При этом увеличение дозы статина повышает риск развития побочных эффектов, в том числе и гипертрансаминаземии. Интенсификация терапии статинами сопровождается уве-

личением частоты токсических поражений печени. В частности, в исследовании TNT в группе пациентов, получавших 80 мг аторвастатина, в 6 раз чаще регистрировалось более чем 3-кратное повышение уровня трансаминаз по сравнению с группой больных, принимавших 10 мг препарата. Следует также отметить, что усиление гепатотоксического эффекта статинов может быть связано с недиагностированной НАЖБП. Современные методы лечения атерогенной дислипидемии основываются на двойном ингибировании синтеза ХС и его абсорбции, применении селективного ингибитора кишечной абсорбции

Метионин и эссенциальные фосфолипиды усиливают действие друг друга. Таким образом, Эслидин восстанавливает детоксикационную и синтетическую функции печени, а также нормализует жировой, углеводный и белковый обмен.

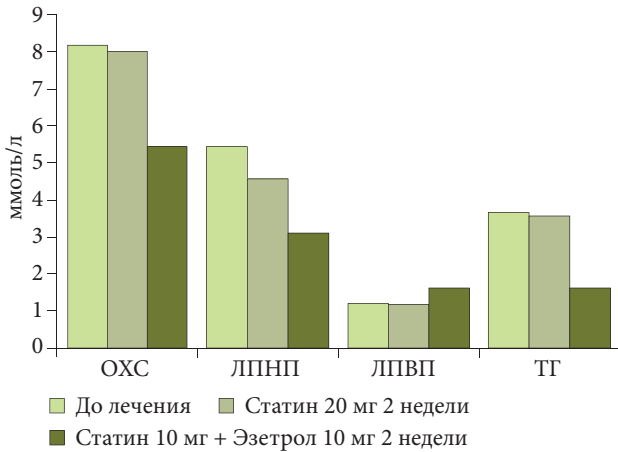


Рис. 6. Динамика показателей липидного спектра крови на фоне монотерапии статином 20 мг в течение 2 недель и при комбинированной терапии статин 10 мг + Эзетрол 10 мг в течение 2 недель

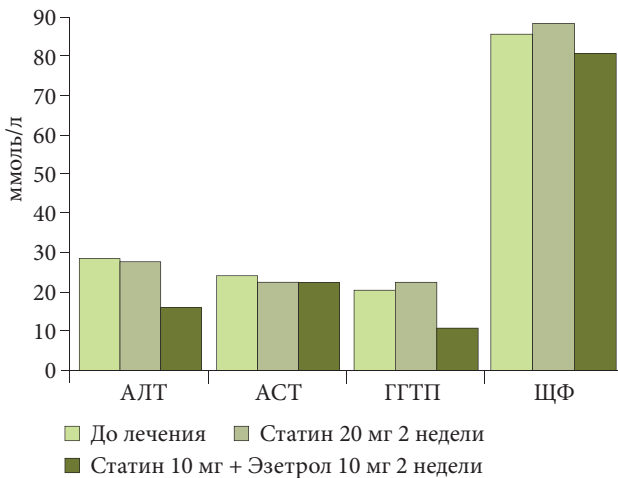


Рис. 7. Динамика биохимического анализа крови на фоне монотерапии статином 20 мг в течение 2 недель и при комбинированной терапии статин 10 мг + Эзетрол 10 мг в течение 2 недель

ХС – эзетимиба (Эзетрол). Использование комбинации эзетимиба и статина увеличивает снижение уровня ХС ЛПНП на 40% (рис. 6), не вызывая повышения уровня трансаминаз (рис. 7). Поэтому у больных с высоким риском развития ССЗ в терапии, направленной на достижение целевых уровней ХС ЛПНП и снижение риска побочных эффектов, целесообразно использовать наиболее эффективную и безопасную комбинацию статина (Симгал 10 мг) с ингибитором абсорбции ХС (Эзетрол 10 мг). При проведении комбинированной терапии уже в течение

2 недель удается достичь целевых значений ХС ЛПНП.

При изолированной гипертриглицеридемии предпочтительно назначение фибратов: Трайкор 145 мг ежедневно, поддерживающий курс после достижения целевых уровней ТГ – 145 мг через день.

Цель и методы исследования

В последнее время все большее внимание уделяется участию митохондриальной микрофлоры, ее метаболитов, эндотоксина и оксида азота в патогенезе атерогенной дислипидемии и НАЖБП. На базе ЦНИИ гастроэнтерологии (Москва) проведено исследование, целью которого являлось изучение роли коррекции дисбиоза в лечении больных с атерогенной дислипидемией и НАЖБП.

В исследование были включены 108 больных с абдоминальным ожирением, атерогенной дислипидемией и НАЖБП, из них 72 женщины и 36 мужчин в возрасте от 35 до 70 лет (средний возраст $53,0 \pm 9,32$ года). Проводилась оценка липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ), биохимических показателей функции печени (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ), уровня эндотоксина и оксида азота в крови, а также пункционная биопсия печени с определением индекса гистологической активности и индекса стеатоза. Больные были разделены на 2 группы по уровню печеночных ферментов (1-я группа: нормальный уровень ($n = 55$); 2-я группа: повышенный уровень ($n = 53$)) и на 3 подгруппы по назначенной терапии (А – 33 больных получали статин, Б – 35 больных принимали пробиотик (Бактистатин), В – 40 больных получали комбинированную терапию: статин с пробиотиком).

Бактистатин является биологически активной добавкой пробиотического действия; стимулирует рост и активность собственной нормальной микрофлоры; селективно выводит токсины, тяжелые металлы, радионуклиды; действует на всем протяжении кишечника; активен в течение суток. В состав препарата Бактистатин

включены три взаимосоиливающих компонента: стерилизованная культуральная жидкость природного микроба *Bacillus subtilis* штамма 3 с высокими медико-биологическими свойствами, содержащая пробиотические вещества (лизоцим, бактериоцины, каталазы), ферменты и аминокислоты. Бактерицидное и бактериостатическое влияние на патогенные и условно-патогенные микробы обусловлено содержанием пробиотических веществ, синтезируемых в процессе вегетативного роста бактерий *Bacillus subtilis* штамма 3, и концентрированием их в культуральной жидкости во время ферментации. Цеолиты (микрогидрины) обладают сорбционными, ионообменными, молекулярно-ситовыми и каталитическими свойствами. Наличие в составе уникального природного минерала – цеолита – обуславливает нормализацию моторно-эвакуаторной функции толстой кишки. Цеолит способен проявлять сорбционные свойства преимущественно по отношению к соединениям с низкой молекулярной массой, не вступая в прямое взаимодействие с витаминами, аминокислотами, белками, оставляя их в желудочно-кишечном тракте. Ионы, содержащиеся в организме, могут включаться в кристаллическую структуру минерала, и наоборот, из минерала организм получает те неорганические элементы, в которых испытывает потребность. Происходит так называемый селективный ионообмен. Цеолиты способствуют нормализации жирового, белкового, углеводного обмена, повышению иммунитета; повышают устойчивость к стрессу, улучшают репродуктивную функцию, функции печеночных клеток. Гидролизат соевой муки обеспечивает максимально благоприятные условия для бесконкурентного роста нормофлоры и восстановления микробного пейзажа организма. Бактистатин способствует пролонгированному действию – постепенному высвобождению из экскорпорального депо высокоактивных компонентов, что позво-

NEW

Эслидин®

**Уникальный гепатопротектор (ЭФЛ + метионин)
с детоксицирующим действием**



- 🕒 Восстанавливает целостность мембран пораженных клеток печени
- 🕒 Улучшает функциональное состояние клеток печени
- 🕒 Усиливает синтез фосфолипидов
- 🕒 Обладает выраженным детоксицирующим действием
- 🕒 Гепатопротектор выбора для пациентов с полиорганной патологией



Для предотвращения гепатотоксических реакций при приеме статинов у больных с НАЖБП целесообразно проводить курсы гепатопротективной терапии эссенциальными фосфолипидами (Эслидин) и препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Длительное применение эссенциальных фосфолипидов предотвращает развитие фиброза печени и дальнейшее прогрессирование заболевания.

ляет не менее 24 часов поддерживать терапевтический эффект в зоне их аппликации.

Выводы

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили сделать следующие выводы.

1. У больных НАЖБП с повышенной активностью печеночных ферментов наблюдается увеличение уровня эндотоксина в 1,5 раза и оксида азота в 1,2 раза по сравнению с группой больных с нормальным уровнем печеночных ферментов ($p < 0,05$). Выявлена прямая корреляция содержания эндотоксина и оксида азота с уровнем АСТ ($r_{\text{эндотоксина}} = 0,34$, $r_{\text{оксида азота}} = 0,34$), ГГТП ($r_{\text{эндотоксина}} = 0,88$, $r_{\text{оксида азота}} = 0,86$) ($p < 0,05$), что доказывает участие данных метаболитов кишечной микрофлоры в патогенезе НАЖБП.

2. Эндотоксин и оксид азота могут быть использованы в качестве маркеров развития неалкогольного стеатогепатита как стадии НАЖБП. При повышении эндотоксина и оксида азота выявлено прогрессирование воспалительной инфильтрации печени, о чем свидетельствует повышение индекса гистологической активности ($r_{\text{эндотоксина}} = 0,84$, $r_{\text{оксида азота}} = 0,69$).

3. Применение пробиотиков у больных НАЖБП в стадии стеатогепатита способствует снижению

активности печеночных ферментов (АЛТ – на 38,5%, АСТ – на 30%, ГГТП – на 33,2%). За счет снижения уровня эндотоксина и оксида азота уменьшается системное воспаление, в том числе активность печеночных трансаминаз, отражающих регресс цитолитического синдрома. Эти изменения отмечены примерно у 1/3 больных, однако нормализации липидного спектра при монотерапии пробиотиками не наступает.

4. При назначении монотерапии пробиотиками у больных НАЖБП и атерогенной дислипидемией отмечена тенденция к снижению общего холестерина у 12% больных, ХС ЛПНП – у 10%, триглицеридов – у 7% ($p > 0,05$).

5. Комбинированная терапия статинами и пробиотиками оказывает достоверный гиполлипидемический эффект в обеих группах (в 1-й группе общий холестерин снижался на 28%, ХС ЛПНП – на 33%, триглицериды – на 36%, во 2-й группе – на 23%, 46% и 49% соответственно, $p < 0,05$), сопровождается снижением эндотоксина (на 32% в 1-й группе и 38,9% во 2-й группе, $p < 0,05$), оксида азота (на 18,9% в 1-й группе и 23,1% во 2-й группе, $p < 0,05$). Отмечено уменьшение гепатотоксического эффекта статинов (в 1-й группе статистически значимого повышения печеночных ферментов не отмечено, во 2-й группе выявлена тенденция к снижению АЛТ на 19%, ГГТП на 12%, $p > 0,05$).

Таким образом, можно заключить, что пациентам с НАЖБП для улучшения гиполлипидемического эффекта статинов показана коррекция микрофлоры. Препаратом выбора является Бактистин, который следует принимать по 1–2 капсуле 2 раза в день во время еды, длительность терапии в среднем составляет 4 недели.

При выраженном дисбиозе кишечника необходима предварительная санация толстой кишки. В настоящее время широко применяют препарат Альфа Нормикс – бактерицидный антибиотик широкого спектра действия, производное рифамицина. Альфа Нормикс необратимо связывает бета-

субъединицы фермента бактерий ДНК-зависимой РНК-полимеразы, ингибирует синтез РНК и белков бактерий, вызывает их гибель. Проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. Альфа Нормикс активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов, вызывающих желудочно-кишечные инфекции, включая диарею путешественников. Рифаксимин не всасывается из желудочно-кишечного тракта и оказывает противомикробное действие в кишечнике (до 1% может всасываться при наличии язв слизистой кишечника). Альфа Нормикс принимают по 2 таблетки (2 мг) 2 раза в день, продолжительность лечения составляет 7–10 дней.

Заключение

НАЖБП является основным фактором риска ССЗ. С целью ранней диагностики поражения печени у больных с атерогенной дислипидемией рекомендуется проведение комплексного клинико-инструментального обследования для уточнения стадии НАЖБП. Гиполлипидемическую терапию следует проводить с учетом стадии НАЖБП в комплексе с гепатопротекторами. При НАЖБП в стадии стеатоза целесообразно применение комбинации гиполлипидемической терапии с эссенциальными фосфолипидами. При НАЖБП в стадии НАСГ необходимо сочетать прием препаратов, снижающих ХС, с препаратами УДХК. Большим с высоким уровнем гиперхолестеринемии для достижения целевых уровней ХС ЛПНП и снижения побочных эффектов рекомендован прием комбинации статинов с ингибитором абсорбции ХС. При изолированной гипертриглицеридемии препаратами выбора являются фибраты. В комплекс гиполлипидемической терапии у больных с НАЖБП необходимо включать препараты, нормализующие кишечную микрофлору (кишечные антисептики, пре- и пробиотики). ©



**МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ИНДУСТРИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«МЕДИЦИНА-2012»**

ГК «ПРЕЗИДЕНТ-ОТЕЛЬ»
МОСКВА

24-25
М А Я
2012

WWW.FORUMZDRAV.RU



Международная конференция
индустрии здравоохранения
«Медицина-2012»



Открытый Диалог
Группа Компаний



¹ ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская академия
последипломного
образования»
Минздравсоцразвития
России

² ЦНИИ
гастроэнтерологии,
Москва

Неалкогольная жировая болезнь печени у детей: современные возможности патогенетической терапии

Д.м.н., проф. И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., проф. Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ²,
С.В. ЯБЛОЧКОВА¹

В статье приведены сведения о распространенности, патогенезе и лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у детей. При лечении НАЖБП целесообразно применение лекарственных препаратов, уменьшающих инсулинорезистентность и оксидативный стресс. Для коррекции периферической и печеночной инсулинорезистентности у детей применяют метформин, в частности оригинальный препарат метформина Глюкофаж, относящийся к группе бигуанидов. Глюкофаж повышает чувствительность гепатоцитов к инсулину через активацию АТФ-зависимой протеинкиназы, снижая глюконеогенез в печени.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самое распространенное заболевание печени у детей и подростков [1, 2]. Известно, что НАЖБП наиболее часто диагностируется у детей с ожирением, инсулинорезистентностью и дислипидемией [3]. В связи с ростом заболеваемости НАЖБП во всем мире в 2002 г. Национальный институт диабета, заболеваний системы пищеварения и почек США (NIDDK) создал рабочую группу по клиническому исследованию НАЖБП (NASH CRN) для решения следующих задач: изучение истории развития, патогенеза и определение направлений тера-

пии НАЖБП у детей и взрослых [4, 5]. В 2003 г. по итогам Первого Всемирного конгресса по инсулинорезистентности (Лос-Анджелес, США) НАЖБП была отнесена к числу основных компонентов метаболического синдрома (МС).

Распространенность и диагностика НАЖБП у детей

Впервые изменения печени при НАЖБП, сходные с изменениями при алкогольном гепатите, были описаны J. Ludwig в 1980 г. при обследовании взрослых, употреблявших не более 40 г в сутки абсолютного этанола или вообще не принимавших никакого алкоголя [3, 6]. В дальней-

шем при проведении биопсии печени у тучных детей, у которых не было выявлено факторов риска хронического заболевания печени, обнаружили изменения, сходные с изменениями при НАЖБП у взрослых [7].

В последние десятилетия, в связи с ростом ожирения среди детского населения, проблема НАЖБП у детей привлекает внимание педиатров многих стран мира, включая Японию, США, Канаду, Австралию, Италию [8, 9, 10, 11, 12, 13]. НАЖБП чаще встречается у молодых людей из стран Азии, что, возможно, связано с более высоким уровнем резистентности к инсулину и висцеральным ожирением среди населения этих



стран [14]. Это может быть обусловлено особенностями диеты, уровнем физической активности, социально-экономическим статусом. До сих пор непонятна причина низких показателей распространенности НАЖБП среди афроамериканцев, несмотря на высокие темпы развития диабета у представителей этой этнической группы. Последние исследования генома выходцев из стран Латинской Америки, афроамериканцев и американцев европейского происхождения выявили влияние полиморфизма гена PNPLA3, кодирующего синтез белка адипонутрина, на степень отложения жира в гепатоцитах и выраженность воспалительного процесса в печени [15]. Не исключено, что изменения функционирования этого гена обуславливают этнические различия в распространенности НАЖБП. В настоящее время нет доказательных генетических исследований с использованием многонациональной когорты людей, которые позволили бы точно определить факторы, защищающие печень от развития НАЖБП. По оценкам Всемирной организации здравоохранения на 2006 г., у детей с ожирением в возрасте 5–17,9 лет, проживающих на территории Европейского Союза, жировая дегенерация печени определялась в 27,9% случаев, то есть у 1,42 млн детей [16]. В США наблюдается эпидемия детского ожирения, а распространенность НАЖБП составляет около 10% [17, 18].

Изучение распространенности НАЖБП у детей представляется трудной задачей, поскольку только морфобиоптическое исследование печени является «золотым стандартом» диагностики данной патологии. Для выявления НАЖБП у детей определяли уровень аминотрансфераз сыворотки крови в сочетании с ультразвуковым исследованием печени. A. Franzese и соавт. (1997) показали недостаточную корреляцию результатов этих методов исследования: среди 53% детей с ожирением и НАЖБП, диагнос-

тированной с помощью ультразвука, только у 32% больных было выявлено повышение уровня сывороточных аминотрансфераз [19]. Существуют альтернативные подходы к диагностике данной патологии. Так, в период с 1993 по 2003 г. в Сан-Диего (США) проводилась оценка результатов гистологического исследования печени 742 детей в возрасте от 2 до 19 лет, умерших от неестественных причин. Высокая частота НАЖБП была отмечена среди тучных детей и составила 38% [1].

НАЖБП чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. Эти половые различия обусловлены тем, что андрогены не оказывают протекторного действия, а по некоторым данным, даже могут способствовать прогрессированию НАЖБП [20].

Ожирение печени у подростков встречается чаще, чем у детей младшего возраста, что можно объяснить интенсивными гормональными изменениями в организме подростка, нарушениями питания вследствие недостаточного родительского контроля, недостаточной физической активности из-за высокой учебной нагрузки [21].

Недавно проведенное эпидемиологическое исследование выявило особенности семейной предрасположенности к НАЖБП. Оказалось, что раннее начало ожирения у отца повышает риск развития НАЖБП у детей [22]. В исследовании, в котором для количественного определения печеночного жира использовали метод магнитно-резонансной томографии (МРТ), жировая болезнь печени была выявлена у 17% братьев и сестер и 37% родителей детей с избыточным весом без НАЖБП и значительно чаще – у братьев и сестер (59%) и родителей (78%) детей с НАЖБП [23].

Факторы развития НАЖБП

Понятие НАЖБП включает две стадии заболевания:

1. Жировой гепатоз (стеатоз).
2. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

Стеатоз характеризуется наличием жировых везикул не менее чем в 5% гепатоцитов и является относительно доброкачественным состоянием [24]. Гистологическим признаком НАСГ помимо жировой дистрофии гепатоцитов является очаговое или тотальное воспаление [25].

Исследования, проведенные среди взрослых, показали, что стеатоз и НАСГ имеют различный прогноз. Стеатоз, как пра-

В настоящее время не существует стандартов терапии НАЖБП, поскольку не доказана эффективность многих предлагаемых для лечения препаратов. Исходя из представления о патогенезе НАСГ, целесообразно применение лекарственных препаратов, уменьшающих инсулинорезистентность и оксидативный стресс, то есть тех, которые влияют на основные патогенетические звенья развития НАЖБП.

вило, редко становится причиной цирроза печени, в то время как НАСГ – прогрессирующее заболевание печени, которое приводит к развитию фиброза, цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы и печеночной недостаточности у взрослых пациентов [25–28]. При длительном прогрессирующем течении фиброза печени постепенно исчезают все признаки, указывающие на наличие НАЖБП, – стеатоз, воспаление и баллонная дистрофия гепатоцитов, значительно улучшаются или нормализуются показатели уровня аминотрансфераз в сыворотке крови [29]. Поэтому длительно протекающая, нераспознанная НАЖБП приводит к внезапно возникшему циррозу печени, который часто описывается как крип-



тогенный, а не НАЖБП-обусловленный [30]. А.Е. Feldstein и соавт. (2009) на основании результатов долгосрочного наблюдения за детьми с НАЖБП, продолжавшегося в течение 20 лет, показали, что НАЖБП у детей носит прогрессирующий характер. За время наблюдения среди детей были выявлены случаи развития цирроза печени, потребовавшие проведения трансплантации печени [31]. Но, несмотря на то что НАЖБП у детей может прогрессировать до цирроза печени [11, 32], цирроз не рассматривается как стадия данной патологии. Факторы, вызывающие развитие НАЖБП, можно подразделить на две группы. Первая группа факторов включает причины, способствующие развитию вторичной НАЖБП:

- нарушение процессов переваривания и всасывания в тонкой кишке: синдром мальабсорбции, патология тонкой кишки и поджелудочной железы, недостаточное, избыточное, а также парентеральное питание, парентеральное введение глюкозы и др.;

- эндокринные заболевания и нарушения обмена веществ (гипотиреоз, синдром Кушинга и др.);
- инфекционные и воспалительные заболевания органов пищеварительной системы (язвенный колит, болезнь Крона, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, туберкулез, хронический вирусный гепатит С и др.);
- прием тетрациклина, метотрексата, глюкокортикоидов, синтетических эстрогенов и др.;
- действие химических веществ (фитотоксины, токсины грибов, соединения ртути, органические растворители и др.);
- хирургические вмешательства на органах брюшной полости (обширная резекция тонкой кишки, билиарно-панкреатическая стома и др.);
- гипоксия, например, вследствие анемии;
- наследственные и метаболические заболевания (абetalipoproteinемия, галактоземия, болезнь накопления гликогена, болезнь Вильсона – Коновалова и Вебера – Кричена и др.) [33, 34].

Наиболее часто развивается первичная НАЖБП у детей. К сожалению, не все механизмы патогенеза первичной НАЖБП в настоящее время изучены. Доказано, что ведущую роль в патогенезе данного заболевания играет инсулинорезистентность, которая развивается под влиянием генетических и приобретенных факторов, в особенности абдоминального ожирения [35]. Нечувствительность тканей организма к действию инсулина приводит к избыточному поступлению свободных жирных кислот в печень, усиленному липогенезу в гепатоцитах [35] и развитию стеатоза печени. Установлено, что гормональные изменения, происходящие в период полового созревания, также способствуют накоплению жира в печени [36]. N. Rotau и соавт. (1997) показали, что половое созревание связано с увеличением среднего уровня сывороточно-

го инсулина за счет нарастания инсулинорезистентности [37]. А. Moran и соавт. (2008) провели оценку инсулинорезистентности у 507 детей в возрасте 11–19 лет и обнаружили, что начало пубертатного периода у мальчиков связано с увеличением резистентности к инсулину и сопровождается повышением уровня триглицеридов и снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови, несмотря на снижение массы тела [38].

Накопление жира в печени является первичным звеном в патогенезе НАЖБП. С.Р. Day и соавт. (1998) предложили гипотезу «двух ступеней», которая впоследствии была дополнена и усовершенствована другими экспертами [39]. В результате избыточного поступления свободных жирных кислот (СЖК) в гепатоциты происходит «жировое перерождение» содержащихся в них митохондрий: из-за непосредственного контакта с каплями жира поражаются мембраны этих органелл и происходит проникновение липидов в матрикс, что приводит к нарушению бета-окисления жирных кислот (ЖК) и подавлению синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), необходимой для образования и выведения липопротеинов из гепатоцитов. Одновременно увеличивается митохондриальное и пероксисомное окисление ЖК, что приводит к образованию гепатотоксических активных форм кислорода, развитию окислительного стресса и синтезу побочных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [33]. Накопление продуктов ПОЛ вызывает некроз гепатоцитов, развивается воспалительная клеточная инфильтрация ткани печени. Избыточное количество СЖК и продуктов ПОЛ, некроз гепатоцитов провоцируют образование провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-8), которые стимулируют активность стеллатных клеток (клеток Ито), продуцирующих компоненты соединительной ткани, и способствуют апоптозу гепато-

NB

Механизм действия метформина

- Снижение глюконеогенеза в печени
- Повышение инсулин-опосредованной утилизации глюкозы в мышцах

Метаболические эффекты метформина

- ↓ Вес
- ↓ Индекс массы тела
- ↓ Окружность талии
- ↓ Лептин
- ↓ Ингибитор активатора плазминогена-1
- ↓ Холестерин липопротеинов низкой плотности
- ↓ Триглицериды
- ↑ Липопротеиновая липаза
- ↑ Холестерин липопротеинов высокой плотности
- ↑ Фибриноген
- ↓ Агрегация тромбоцитов



цитов [33, 34, 40–42]. Существуют данные, что провоспалительные цитокины играют важную роль в поддержании системной и печеночной резистентности к инсулину [43]. Активность всех этих процессов в наибольшей степени выражена у пациентов с НАСГ.

Таким образом, в соответствии с теорией «двух ступеней», окислительный стресс (вследствие дефицита пищевых антиоксидантов и глутатиона, митохондриальной дисфункции, гормонального дисбаланса, гипоксии из-за обструктивного апноэ), липотоксикоз, продукция провоспалительных цитокинов, изменение митохондриальной проницаемости и активация звездчатых клеток являются следующим этапом развития НАСГ и способствуют стойкому поражению печени [44, 45].

В исследованиях, которые проводились на крысах и гусях, доказано, что эстрогены снижают активность ПОЛ и приводят к уменьшению количества активных форм кислорода в тканях, оказывая антиапоптотическое и антифиброгенное действие [46, 47]. Исходя из этого, можно предположить, что девочки-подростки с гипоестрогенной находятся в группе высокого риска развития НАЖБП.

У большинства детей НАЖБП протекает бессимптомно. Некоторые дети с НАЖБП могут жаловаться на боли в правом подреберье или в эпигастральной области, чувство усталости и недомогания. Повышенные уровни аминотрансфераз у детей с ожирением нередко обнаруживаются случайно или после проведения скрининга [48]. Чаще всего при НАЖБП отмечается умеренное увеличение сывороточных аминотрансфераз (менее чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы). Соотношение уровней АЛТ/АСТ обычно > 1 [49]. Тем не менее необходимо помнить, что в некоторых случаях даже при подтвержденном диагнозе НАЖБП уровень аминотрансфераз может оставаться в пре-

делах нормальных значений. Показатели общего и прямого билирубина, как правило, в норме. Менее чем в 50% случаев отмечается умеренное повышение гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) [50, 51].

В связи с общностью патогенетических механизмов НАЖБП у детей в подавляющем большинстве случаев сочетается с другими проявлениями МС и ассоциированными с ним нарушениями (гипертония, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, обструктивное апноэ сна, синдром поликистозных яичников) [48]. Более 90% детей с НАЖБП страдают от абдоминального ожирения [10]. У 36–49% детей с НАЖБП выявляется черный акантоз кожи шеи, гиперпигментация кожных складок подмышечных областей, характерные для гиперинсулинемии [52, 53]. У 33–51% пациентов выявляется гепатомегалия [10, 52]. Сопоставляя данные различных исследований, можно сделать вывод, что наибольшему риску развития НАЖБП подвержены мальчики 11–13 лет, страдающие ожирением по абдоминальному типу.

В настоящее время не существует стандартов терапии НАЖБП, поскольку не доказана эффективность многих предлагаемых для лечения препаратов. Исходя из представления о патогенезе НАСГ, целесообразно применение лекарственных препаратов, уменьшающих инсулинорезистентность и оксидативный стресс, то есть тех, которые влияют на основные патогенетические звенья развития НАЖБП.

Комплексная терапия НАЖБП

В комплексном лечении НАЖБП рекомендуются следующие мероприятия:

1. Снижение веса и изменение образа жизни.
 2. Снижение инсулинорезистентности.
 3. Антиоксидантная терапия.
- Поскольку НАЖБП диагностируется у детей с избыточным весом или ожирением, меры, на-

правленные на снижение веса, должны способствовать повышению эффективности терапии и профилактике прогрессирования заболевания. Исследования, проведенные среди взрослых пациентов с НАЖБП, показали, что потеря веса способствует снижению уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и значительному улучшению гистологической картины печени [54]. Исследование, проведенное среди детей, показало, что потеря веса порядка 5 кг (базовый вес

Для коррекции периферической и печеночной инсулинорезистентности у детей применяют препарат из группы бигуанидов метформин. Оригинальный препарат метформина Глюкофаж одобрен к применению при сахарном диабете 2 типа у детей старше 10 лет в качестве монотерапии, а также в комбинации с инсулином в странах Европы, в США и России. Глюкофаж повышает чувствительность гепатоцитов к инсулину через активацию АТФ-зависимой протеинкиназы, снижая глюконеогенез в печени.

61 кг, возрастной диапазон 5–19 лет) сопровождается снижением уровня аминотрансаминаз сыворотки крови у большинства детей с НАЖБП [55]. Однако рандомизированных контролируемых исследований, которые позволили бы оценить эффективность влияния снижения веса на гистологическую картину НАСГ у детей, пока нет. Кроме того, отсутствуют точные рекомендации по выбору диеты при НАЖБП. Низкоуглеводные диеты, рекомендуемые взрослым, приводят к снижению уровня АЛТ в сыворотке крови и умень-



шению выраженности стеатоза печени [56]. Считается, что диета, обогащенная продуктами с низким гликемическим индексом, более предпочтительна, чем обезжиренная диета, для снижения веса у тучных подростков и взрослых [57]. Используя данный принцип терапии, необходимо помнить о том, что у

зультаты применения метформина в лечении НАЖБП у детей, не страдающих диабетом. Это исследование показало, что прием метформина в дозе 500 мг 2 раза в день в течение шести месяцев способствовал улучшению показателей АЛТ в сыворотке крови и уменьшению стеатоза печени [59]. Исследования, проведенные среди взрослых пациентов, страдающих НАСГ, позволяют предположить, что терапевтический эффект метформина при НАСГ обусловлен потерей веса [60].

Наличие окислительного стресса в патогенезе НАЖБП обосновывает необходимость применения антиоксидантов в комплексной терапии заболевания. Наиболее часто в педиатрической практике для лечения НАЖБП применяется альфа-липоевая кислота, которая обладает выраженным антиоксидантным действием. Альфа-липоевая кислота улучшает энергообеспечение клеток, в том числе и гепатоцитов, путем активного участия в процессах окисления ЖК в митохондриях. Снижение содержания в клетках печени субстрата для синтеза триглицеридов препятствует прогрессированию стеатоза. K.G. Park и соавт. (2008) обнаружили, что альфа-липоевая кислота уменьшает проявления жирового гепатоза печени у больных с инсулинорезистентностью [61]. Альфа-липоевую кислоту рекомендуют принимать в возрастной дозировке натощак, за 30 минут до завтрака. Экспериментальные исследования показали, что витамин Е, являясь естественным антиоксидантом, улучшает показатели биохимических анализов сыворотки крови у детей и взрослых с НАЖБП. Исследование с участием тучных детей с НАЖБП, которые принимали витамин Е в дозе от 400 до 1200 единиц в день перорально в течение 2–4 месяцев, подтвердило эффективность терапии, в частности, была отмечена нормализация уровня АЛТ в крови у данной группы пациентов [62–64]. В то

же время не все исследователи подтверждают роль антиоксидантов в терапии НАЖБП. Так, V. Nobili и соавт. (2008) провели рандомизированное исследование с участием 53 пациентов с НАЖБП в возрасте от 5 до 19 лет. В одной группе пациенты придерживались принципов здорового образа жизни и принимали плацебо, а в другой – антиоксиданты: альфа-токоферол 600 МЕ/сутки и аскорбиновую кислоту 500 мг/сутки в течение 24 месяцев. Выявленные улучшения гистологической картины печени исследователи объясняли тем, что за время исследования пациенты обеих групп снизили вес (в среднем на 5 кг) [65].

В комплексной терапии НАЖБП используют препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). По данным Z. Krastev и соавт. (2001), УДХК обладает гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами. В исследовании, проведенном J. Holoman и соавт. (2000) с участием взрослых пациентов, страдающих НАСГ, выявлено, что при приеме УДХК в течение 6 месяцев в крови значительно снизились уровни сывороточных аминотрансфераз и содержания маркера фиброза печени (пептида проколлагена 3-го типа (P1P1)) [66]. Одно из недавно проведенных исследований показало положительное влияние комбинации УДХК с витамином Е на состояние печени при НАЖБП у взрослых. В результате совместного применения данных препаратов отмечено улучшение гистологической картины НАЖБП, в основном за счет уменьшения степени стеатоза [67].

Таким образом, использование препаратов, способных уменьшать инсулинорезистентность и обладающих антиоксидантными свойствами, в комплексном лечении НАЖБП является патогенетически оправданным. Тем не менее требуется проведение дополнительных исследований, подтверждающих эффективность этих препаратов при данной патологии. ☺

В одном из первых открытых исследований были получены обнадеживающие результаты применения метформина в лечении НАЖБП у детей, не страдающих диабетом. Это исследование показало, что прием метформина в дозе 500 мг 2 раза в день в течение шести месяцев способствовал улучшению показателей АЛТ в сыворотке крови и уменьшению стеатоза печени.

пациентов с высокой степенью жировой инфильтрации печени быстрая потеря веса может спровоцировать развитие некротического воспаления, портально-фиброза и явлений холестаза, усугубив течение болезни [58]. Поэтому потеря веса не должна превышать 0,5 кг в неделю.

Для коррекции периферической и печеночной инсулинорезистентности у детей применяют препарат из группы бигуанидов метформин. Оригинальный препарат метформина Глюкофаж одобрен к применению при сахарном диабете 2 типа у детей старше 10 лет в качестве монотерапии, а также в комбинации с инсулином в странах Европы, в США и России. Данный препарат повышает чувствительность гепатоцитов к инсулину через активацию АТФ-зависимой протеинкиназы, снижая глюконеогенез в печени. В одном из первых открытых исследований были получены обнадеживающие ре-

Глюкофаж® метформин

**С МОМЕНТА ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА И НА ВСЕХ ЭТАПАХ
ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ МЕТФОРМИНА ГЛЮКОФАЖ®

**Влияет на основные
факторы риска развития
метаболического
синдрома и предиабета¹**

- Снижает
инсулинорезистентность²
- Улучшает профиль
липидов²
- Способствует снижению
массы тела³
- Разрешен к применению
у детей старше 10 лет*



Nycomed: a Takeda Company

www.nycomed.ru
www.glucophage.ru

1. Diabetes Prevention Program research group N Engl J Med 2002; 346: 393–403.

2. Nagi DK, Yudkin JS. Diabetes Care 1993; 16: 62.

3. Donnelly LA et al. Diabet Med 2006; 23: 128–33.

Сокращённая информация по медицинскому применению препарата Глюкофаж®
Регистрационный номер: П N 014600/01 от 13.08.08. Торговое название: Глюкофаж®. Международное непатентованное название: метформин. Таблетки, покрытые плёночной оболочкой 500, 850, 1000 мг.

Показания к применению: сахарный диабет типа 2 у взрослых; в комбинации с инсулином – при сахарном диабете типа 2, особенно при выраженной степени ожирения, сопровождающейся вторичной резистентностью к инсулину; сахарный диабет типа 2 у детей с 10-летнего возраста – как при монотерапии, так и в сочетании с инсулином. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, диабетический кетоацидоз, прекома, кома; нарушение функции почек; острые заболевания, протекающие с риском развития нарушения функции почек; дегидратация, лихорадка, тяжёлые инфекционные заболевания, острые и хронические заболевания, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии, серьёзные хирургические операции и травмы; нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; беременность, период грудного вскармливания; применение в течение не менее 2 дней до и после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества; лактоацидоз, соблюдение гипокалорийной диеты. **Способ применения и дозы:** монотерапия и комбинированная терапия. Начальная доза 500 мг 2–3 раза в сутки, поддерживающая доза 1500–2000 мг/сут. Максимальная доза 3000 мг/сут. Не рекомендуется применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжёлую физическую работу. **Побочное действие:** возможно нарушение вкуса, лактоацидоз, желудочно-кишечные нарушения.

*Полная информация содержится в инструкции по применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625.
Дата выпуска рекламы: февраль 2012 г.



Целесообразность применения таурина в лечении неалкогольной жировой болезни печени

К.м.н. О.Н. ОВСЯННИКОВА, д.м.н., проф. Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ

Проведено двойное слепое плацебоконтролируемое сравнительное клиническое исследование, в котором оценивалась клиническая эффективность таурина (препарат Дибикор, производитель «ПИК-ФАРМА») у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) в сравнении с плацебо. Результаты показали, что применение препарата Дибикор оказывает гиполлипидемический и гепатопротективный эффект, улучшает показатели углеводного и жирового обмена, способствует снижению массы тела, улучшению самочувствия больных и может быть рекомендовано для коррекции и профилактики метаболических нарушений в терапии НАЖБП.

В последние годы неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) рассматривают как неотъемлемый компонент метаболического синдрома (МС). МС представляет собой комплекс связанных между собой факторов, включающих инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, абдоминально-висцеральное ожирение, артериальную гипертензию, атерогенную дислипидемию и др. Печень при МС является одним из основных органов-мишеней [1, 2]. Согласно данным ряда источников, частота патологии печени у больных с МС составляет от 37 до 64%.

НАЖБП: этиология, патогенез, задачи терапии

К этиологическим факторам развития НАЖБП относятся метаболические расстройства и эндокринопатии (инсулиноре-

зистентность или СД, ожирение, подагра, гиперлипидемия, гипотиреоз, гипертиреоз, синдром Кушинга и др.); нарушение процессов пищеварения и всасывания (патология поджелудочной железы, тонкой кишки, синдром нарушенного всасывания, избыточное питание, голодание, парентеральное питание, синдром избыточного бактериального роста в кишечнике); действие лекарств, химических субстанций, фитотоксинов, токсинов грибов; инфекции; анемия, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность и др. [3, 4].

НАЖБП имеет несколько стадий развития: от простого стеатоза до стеатогепатита, фиброза и цирроза печени. Симптомы, свойственные заболеваниям печени, отсутствуют у большинства больных, только некоторые из них отмечают незначительный дискомфорт или боль в правом верхнем квад-

ранте живота [1]. У большей части пациентов НАЖБП протекает благоприятно, без значительных клинико-морфологических изменений. Поскольку возможность проведения пункции печени имеется далеко не всегда, истинная распространенность этого заболевания в популяции неизвестна. Чаще больные обращаются к врачам по другим причинам, например по поводу артериальной гипертензии (АГ), желчнокаменной болезни, ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваний периферических сосудов и др. [5, 6]. В связи с этим лечение назначается только больным с высоким риском прогрессирования НАЖБП или при наличии выраженных изменений биохимических показателей печени (повышение активности аланин-аминотрансаминазы (АЛТ) и аспартатаминотрансаминазы (АСТ) в крови в 2–3 раза и более).



МС обуславливает чрезвычайно высокий риск развития СД 2 типа, ИБС и других заболеваний, связанных с атеросклерозом [7–10], а также жировой болезни печени [2]. Среди механизмов поражения печени необходимо выделить нарушение синтеза и экскреции желчи в гепатоцитах, активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ), угнетение активности ретикуло-эндотелиальной системы печени.

В литературе представлены многочисленные данные о возможных патогенетических механизмах повреждения печени при МС, а также о роли печени в развитии и прогрессировании МС. Печень является единственным органом, где осуществляется синтез желчных кислот. Накопление в печени свободных жирных кислот приводит к нарушению проницаемости клеточных мембран, в том числе для глюкозы, к нарушению утилизации глюкозы гепатоцитами, что способствует повышению резистентности тканей к инсулину и поддержанию гипергликемии. В условиях инсулинорезистентности происходит накопление липидов в печени и синтез большого количества липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые быстро модифицируются в липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и, окисляясь под действием свободных радикалов, являются ведущим фактором развития атеросклероза [7, 10, 11]. Увеличение концентрации холестерина (ХС) в клетках приводит к изменению состава, физических свойств и функций клеточных мембран: рецепторно-опосредованного эндоцитоза, реактивности мембраносвязанных ферментов, проницаемости мембран для ионов и метаболитов. Сохранение определенной концентрации ХС плазматических мембран обеспечивает необходимое постоянство физических свойств и физического состояния бислоя мембран нормально функционирующей клетки, что лежит в основе холеsterинового гомеостаза и поддерживается равновесием поступления и выведения ХС из организма.

Таким образом, формируется порочный круг: постоянная гиперинсулинемия истощает секреторный аппарат бета-клеток поджелудочной железы, что приводит сначала к высокой гликемии натощак, снижению толерантности к глюкозе и впоследствии к СД 2 типа [12], гиперинсулинемия подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения. В свою очередь адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты, которые поступают непосредственно в воротную вену печени [13].

В последнее время появилось много работ, посвященных изучению влияния гипергликемии на обмен оксида азота как основного связующего звена в механизме патогенеза эндотелиальной дисфункции. При хронической гипергликемии происходит локальное снижение скорости синтеза оксида азота в эндотелии сосудов, что способствует возникновению ишемии [14]. Увеличение потребления кислорода гепатоцитами сопровождается образованием его активных радикалов и усилением реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ). Субстрат ПОЛ – свободные жирные кислоты – высокореактивные соединения, накопление которых стимулирует развитие воспалительных реакций [15].

Нарушение метаболизма и всасывания желчных кислот и избыточное всасывание литохоловой кислоты приводят к внутрипеченочному холестазу в результате повреждения холангиоцитов токсическими желчными кислотами, печеночной дисхолии и нарушению химического состава желчи. Первичные желчные кислоты – холевая и хенодезоксихолевая – синтезируются в печени из ХС, конъюгируются с глицином или таурином и секретируются в составе желчи. Вторичные желчные кислоты, включая дезоксихолевую и литохоловую, образуются из первичных желчных кислот в толстой кишке под действием бактерий. Урсодезоксихолевая кислота и ряд других вторичных желчных кислот образуются в

ничтожно малых количествах. При хроническом холестазе обнаруживается повышенное количество этих кислот. В норме соотношение количества желчных кислот, конъюгированных с глицином и таурином, составляет 3:1. Серосодержащая аминокислота таурин образует в печени конъюгаты с желчными кислотами. Образовавшиеся конъюгаты, например таурохолевая и тауродезоксихолевая кислоты, входят в состав желчи и, являясь поверхностно-активными веществами, способствуют эмульгированию жиров в кишечнике. В последнее время установлено, что таурин способствует улучшению энергетических и обменных процессов,

Применение препаратов на основе таурина в терапии МС и НАЖБП целесообразно не только на стадии повреждения ткани печени или нарушений углеводного обмена, подтвержденных лабораторными данными, но и для профилактики их развития.

нормализации функции клеточных мембран, стимулирует репаративные процессы при дистрофических заболеваниях.

Прогрессирование стеатогепатита зависит от уровня активности патологического процесса в печени. Неалкогольный стеатогепатит характеризуется доброкачественным и бессимптомным течением. Тем не менее гистологические изменения обнаруживаются почти у половины пациентов, а у 20% развивается цирроз. В связи с этим все усилия, направленные на лечение больных с неалкогольным стеатогепатитом, рассматриваются как профилактика цирроза печени.

Эта цель определяет основные задачи терапии: нормализацию массы тела с помощью диеты и физических нагрузок; отмену гепатотоксичных препаратов; нормализацию показателей углеводного, липидного и пуринового обмена;



Таблица 1. Динамика показателей биохимического анализа крови у больных первой группы, принимавших таурин (Дибикор)

Показатели	До лечения, М ± m	После лечения, М ± m	Достоверность, р	Норма
Общий белок	73,69 ± 1,19	74,46 ± 0,99	НД	66–87
Билирубин	15,39 ± 1,84	13,1 ± 1,24	0,02	3,4–21
Глюкоза	7,33 ± 0,45	6,79 ± 0,28	НД	4,1–6,4
АЛТ	51,48 ± 8,9	32,98 ± 5,93	0,001	5–34
АСТ	39,13 ± 6,53	26,81 ± 2,99	0,01	5–31
ЩФ	80,70 ± 4,7	79,29 ± 5,48	НД	30–120
ГГТП	67,86 ± 17,56	63,45 ± 18,4	НД	7–38
Мочевина	5,22 ± 0,39	5,69 ± 0,41	НД	1,7–8,3
Общий холестерин	7,275 ± 0,33	6,61 ± 0,31	0,03	1,4–5,2
ЛПНП	4,70 ± 0,23	4,22 ± 0,25	НД	2,1–3,3
ЛПВП	1,37 ± 0,12	1,37 ± 0,107	НД	1,1–2,3
ТГ	2,432 ± 0,21	2,27 ± 0,156	НД	0–1,7

увеличение содержания в гепатоцитах аминокислот, необходимых для синтеза апопротеинов, и коферментов для синтеза ЛПОНП; уменьшение эндотоксемии; нормализацию активности процессов ПОЛ; выведение токсических метаболитов; ингибирование воспаления в ткани печени и т.д.

Применение таурина в терапии НАЖБП и МС

Базисным методом в терапии НАЖБП является использование гепатопротекторов. Основные механизмы действия гепатопротекторов: повышение обезвреживающей функции гепатоцитов в результате увеличения запасов глутатиона, таурина, сульфатов, повышения активности ферментов, участвующих в окислении ксенобиотиков; стабилизация и репарация структур клеточных мембран в результате купирования реакций ПОЛ и связывания продуктов окисления; стимуляция процессов окисления жирных кислот и ацетата; увеличение синтеза и содержания гликогена в печеночных клетках; восстановление транспортных систем для компонентов желчи. Продолжается поиск эффективных препаратов, обладающих ги-

полипидемическими свойствами, для лечения метаболических расстройств. Препараты на основе таурина хорошо зарекомендовали себя в комплексном лечении больных с ССЗ и СД 2 типа. Таурин нетоксичен, не связывается с белками, обладает антиоксидантным, детоксикационным и осморегулирующим эффектом, способствует снижению синтеза оксида азота в макрофагах [16]. Было отмечено положительное влияние препаратов на основе таурина на липидный спектр крови. Таурин – вещество, которое не метаболизируется печенью, непосредственно включается в обмен веществ. Соединяясь с желевой кислотой, таурин образует так называемые парные желчные кислоты и непосредственно участвует во всасывании жиров и жирорастворимых витаминов, а также способствует деградации ХС [17]. Таким образом, таурин может применяться с целью коррекции и профилактики метаболических нарушений в терапии НАЖБП.

На базе ЦНИИ гастроэнтерологии (Москва) проведено двойное слепое плацебоконтролируемое сравнительное исследование, в котором оценивалась клиническая эффективность таурина у

больных с НАЖБП и СД 2 типа (легкое течение, нарушение толерантности к глюкозе) в сравнении с плацебо. В исследовании участвовали 40 больных, соответствующих критериям включения. Продолжительность и схема лечения: пациенты получали препарат Дибикор (фирма-производитель «ПИК-ФАРМА») в дозе 0,5 г 2 раза в день за 20 минут до еды в течение 3 месяцев.

Сопутствующая терапия: больные с СД 2 типа (нарушение толерантности к глюкозе) продолжали принимать назначенную эндокринологом терапию: метформина гидрохлорид 1000 мг в сутки; больные с ИБС, гипертонической болезнью, АГ принимали амлодипин 5 мг в сутки и эналаприла малеат 20 мг в сутки.

Критериями эффективности являлись динамика клинических и биохимических параметров крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), глюкоза), липидного спектра (ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ), снижение массы тела.

После окончания исследования с целью сравнения результатов больные были разделены на 2 группы: первая группа – больные, получавшие таурин (Дибикор), вторая группа – больные, получавшие плацебо.

Для обработки данных был использован стандартный статистический пакет Statistica 6,0 с применением непараметрических методов оценки (критерий Уилкоксона – Манна-Уитни). Критический уровень значимости в исследовании был принят $\leq 0,05$.

В результате проведенного исследования были получены следующие данные: переносимость препарата оценена как хорошая у 16 больных (50%), принимавших таурин (Дибикор), как удовлетворительная – у 4 больных (12,5%), неудовлетворительной оценки не отмечено. Среди пациентов, принимавших плацебо, хорошая переносимость отмечена у 10 больных (31,25%), удовлетворительная – у 2 (6,25%), неудовлетворитель-

Дибикор®

таурин

Гармония Вашего Здоровья

Дибикор (Dibicorum). МНН - таурин
Лекарственная форма: таблетки по 0,5 и 0,25 г
Фармакотерапевтическая группа: метаболическое средство, КОД АТС С01ЕВ

Показания к применению: Сахарный диабет типа 1, СД типа 2, в том числе с умеренной гиперхолестеринемией, хроническая сердечная недостаточность разной этиологии, интоксикация сердечными гликозидами.

Таурин является необходимым элементом питания. Он содержится в продуктах животного происхождения. Наибольшие его концентрации отмечаются в морепродуктах. Недостаток таурина приводит к развитию кардиопатии, ретинопатии, нарушению иммунитета и желчеобразования.

Цель лечения Дибикором состоит в устранении дефицита таурина в организме и нарушений обмена веществ, связанных с его недостаточностью.

Таурин регулирует жизненно важные биохимические процессы: уменьшает воспалительные реакции, опосредуемые через NFκB; участвует в регуляции синтеза белков дыхательной цепи в митохондриях; регулирует внутриклеточное осмотическое давление; корректирует внутриклеточное содержание Ca²⁺; соединяясь с желчными кислотами, участвует во всасывании жиров и жирорастворимых витаминов. При СД препарат постепенно снижает концентрацию глюкозы в крови натощак и после еды, уменьшает амплитуду гликемических колебаний, снижает гликозилированный гемоглобин, корректирует метаболизм липидов, уменьшает инсулинорезистентность, уменьшает апоптоз бета-клеток поджелудочной железы.

Подобное действие ведёт к компенсации СД и, соответственно, к профилактике осложнений СД.

Дибикор совместим со всеми сахароснижающими препаратами. Не токсичен. У пациентов с сердечной недостаточностью Дибикор улучшает липидный профиль: понижает общий холестерин, хол-ЛПНП и триглицериды, повышает хол-ЛПВП. При этом наблюдается улучшение сердечной деятельности и гемодинамики (понижается АД, уменьшается его суточная вариабельность).

Способ применения и дозы: при СД типа 1 - по 0,5 г 2 раза в день в сочетании с инсулинотерапией в течение 3-6 месяцев. При СД типа 2 - по 0,5 г 2 раза в день в качестве монотерапии или в сочетании с пероральными гипогликемическими ЛС.

При сердечной недостаточности - внутрь по 0,25 - 0,5 г 2 раза в день, за 20 минут до еды, курс лечения - 30 дней. Доза может быть увеличена до 2-3 г/сут или уменьшена до 0,125 г на приём.

Отпускается без рецепта врача.

С научными исследованиями по препарату Дибикор можно познакомиться на сайте www.dibikor.ru



PN 001698/01



Таблица 2. Динамика показателей биохимического анализа крови у больных второй группы, принимавших плацебо

Показатели	До лечения, М ± m	После лечения, М ± m	Достоверность, р	Норма
Общий белок	74,1 ± 1,33	73,54 ± 1,14	НД	66–87
Билирубин	18,14 ± 1,98	14,15 ± 1,7	0,005	3,4–21
Глюкоза	7,14 ± 0,36	7,23 ± 0,44	НД	4,1–6,4
АЛТ	37,33 ± 10,84	30,49 ± 7,92	НД	5–34
АСТ	31,67 ± 5,47	26,38 ± 2,7	НД	5–31
ЩФ	79,5 ± 5,26	83,15 ± 7,39	НД	30–120
ГГТП	52,91 ± 6,35	46,89 ± 5,14	НД	7–38
Мочевина	5,23 ± 0,47	5,75 ± 0,36	НД	1,7–8,3
Общий холестерин	6,18 ± 0,27	6,39 ± 0,26	НД	1,4–5,2
ЛПНП	3,97 ± 0,26	4,064 ± 0,3	НД	2,1–3,3
ЛПВП	1,27 ± 0,134	1,49 ± 0,12	0,007	1,1–2,3
ТГ	2,018 ± 0,09	1,89 ± 0,09	НД	0–1,7

Таблица 3. Динамика веса больных первой группы, принимавших таурин (Дибикор)

Показатели	До лечения, М ± m	После лечения, М ± m	Достоверность, р	Норма
Вес	91,32 ± 3,5	87,42 ± 3,06	0,001	–
ИМТ	33,97 ± 0,93	32,71 ± 0,93	0,002	18,5–25

Таблица 4. Динамика веса больных второй группы, принимавших плацебо

Показатели	До лечения, М ± m	После лечения, М ± m	Достоверность, р	Норма
Вес	87,59 ± 4,27	86,54 ± 3,99	НД	–
ИМТ	32,5 ± 0,9	32,23 ± 0,87	НД	18,5–25

ной оценки не зафиксировано. На основании этих результатов можно заключить, что существенной разницы между препаратом и плацебо с точки зрения переносимости не отмечено. На фоне лечения улучшение общего самочувствия отметили 20 больных (из них 18, принимавших Дибикор, и 2, принимавших плацебо): уменьшение быстрой утомляемости – 11 больных; уменьшение частоты приступов одышки – 3 больных, приступов стенокардии – 4 больных; не смогли охарактеризовать изменение самочувствия 2 больных.

При первичном осмотре избыточная масса тела была выявлена у 50% больных. Больные, получавшие таурин, отмечали более быстрое снижение веса – в среднем на 1 кг за месяц, что было подтверждено объективными данными. Анализ биохимических показателей крови до лечения показывал повышение уровней АЛТ и АСТ. При этом концентрация АЛТ была выше, чем концентрация АСТ. У больных первой группы отмечался достоверно более выраженный гиполипидемический эффект (снижение уровня ХС)

терапии, чем у больных, получавших плацебо (уровни ХС и ЛПНП недостоверно возросли, причина достоверного повышения ЛПВП пока неясна). Уровень ТГ недостоверно снижался у больных, принимавших Дибикор. На фоне приема таурина показатели щелочной фосфатазы (ЩФ), ХС, ЛПНП, глюкозы снижались, а у больных, принимавших плацебо, – возрастали (табл. 1, 2). Важно отметить, что АЛТ является более специфичным маркером повреждения гепатоцитов, чем АСТ, вследствие преимущественной локализации его в паренхиме печени. Еще одним специфичным печеночным ферментом является гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), уровень которой также был повышен у 35 пациентов (87,5%). Увеличение уровня билирубина выявлено у 5 больных (12,5%), максимальное значение не превышало 41,1 мкмоль/л. Показатели липидного спектра (общее содержание липидов, ЛПНП, ТГ) у обследованных больных были повышены. Прием Дибикора статистически значимо улучшал показатели билирубина, АСТ, АЛТ, ХС, фибриногена, веса, индекса массы тела (ИМТ) (табл. 3, 4).

Заключение

В результате проведенного исследования были сделаны следующие выводы: прием препарата Дибикор хорошо переносится больными, оказывает гиполипидемический и гепатопротективный эффект, способствует снижению массы тела и улучшению самочувствия больных; применение таурина при НАЖБП приводит к улучшению углеводного и жирового обмена и может быть рекомендовано для лечения и профилактики НАЖБП. Таким образом, применение препаратов на основе таурина в терапии МС и НАЖБП целесообразно не только на стадии повреждения ткани печени или нарушений углеводного обмена, подтвержденных лабораторными данными, но и для профилактики их развития. ☉

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!



Функциональная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите различной этиологии

Д.м.н. Л.В. ВИНОКУРОВА, д.м.н. Е.А. ДУБЦОВА, к.м.н. С.Г. ШУСТОВА,
д.м.н. Г.Г. ВАРВАНИНА, к.м.н. Т.В. НИЛОВА, М.А. АГАФОНОВ

Проведено исследование, целью которого являлось изучение степени тяжести экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ), состава желчных кислот (ЖК) у лиц пожилого возраста с хроническим панкреатитом (ХП). Выбор заместительной терапии у больных исследуемых групп зависит от тяжести нарушения экзокринной функции ПЖ. У больных с билиарным и инволюционным панкреатитом при наличии диспепсических расстройств, а также у пациентов с СД 2 типа, обусловленным ХП, оправдано применение комбинированных таблетированных ферментных препаратов. К таким препаратам относится Энзистал, содержащий, помимо ферментов, экстракт желчи, которая способствует эмульгированию жиров, повышает активность липазы, а входящая в состав препарата гемицеллюлаза способствует расщеплению растительной клетчатки. Препарат Энзистал-П, содержащий трипсин, подавляет стимулированную секрецию ПЖ, оказывая анальгезирующее действие.

Хронический панкреатит (ХП) – это длительно текущее воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), характеризующееся болевым синдромом и прогрессирующей функциональной недостаточностью органа. При ХП поражаются как секреторные, так и инкреторные отделы ПЖ, что на поздних стадиях заболевания приводит к развитию сахарного диабета (СД) [1, 2]. Поражение ацинарных клеток и протоков ПЖ коррелирует с нарушением ее эндокринной функции, которое клинически проявляется манифестацией метаболических нарушений [3, 4].

К наиболее частым причинам ХП относятся злоупотребление алкоголем, наличие заболеваний билиарной системы, старение. С возрастом выделение ферментов ПЖ снижается на 20% [5]. Клиническая картина и лечение воспалительных заболеваний ПЖ у пожилых больных имеют ряд особенностей. На тяжесть течения ХП влияет наличие сопутствующих заболеваний. Необходимо также проводить дифференциальный диагноз между ХП и раком ПЖ [6]. Лечение ХП у пожилых направлено на устранение метаболических нарушений и экзокринной недостаточности, так как боль и другие

симптомы у этой группы больных выражены незначительно [7]. Морфологические изменения ПЖ у лиц пожилого возраста похожи на изменения ПЖ при первичном ХП. Атрофия ПЖ начинается с периферии, с поражения ацинусов и долек. На ранней стадии заболевания изменяются мелкие протоки. Позднее появляются кальцификаты в больших протоках. Указанное сходство морфологических и возрастных изменений в ПЖ позволяет выделить особую форму ХП – старческий (инволюционный) панкреатит [8]. Кроме того, необходимо учитывать, что при ХП происходят изменения в метаболизме холестерина и желчных

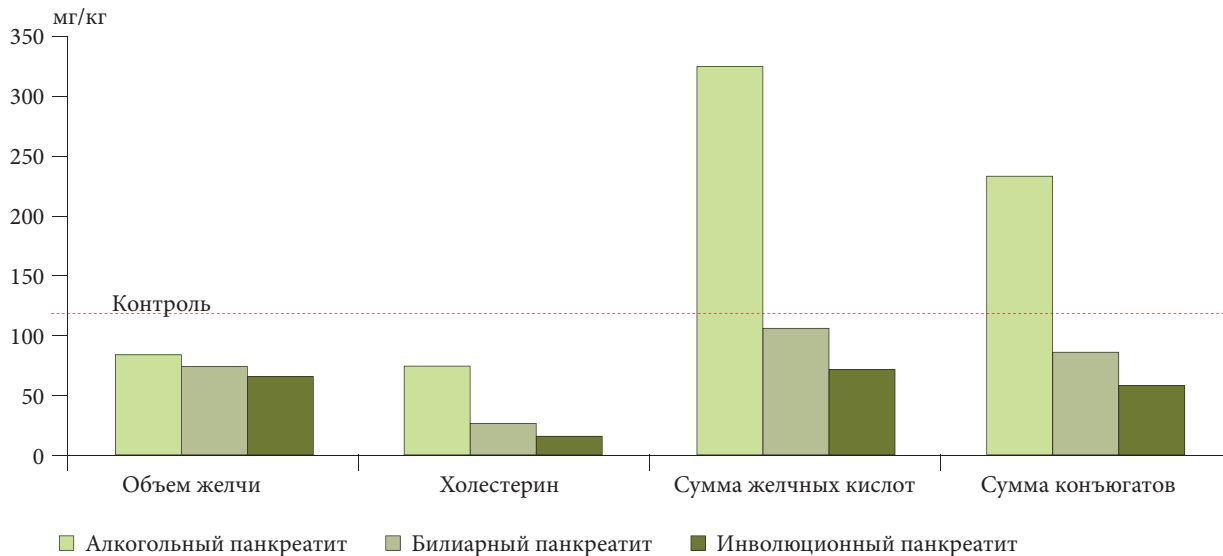


Рис. 1. Содержание компонентов желчи при различных этиологических формах хронического панкреатита

кислот (ЖК) вследствие нарушения их всасывания в кишечнике [9]. Известно также, что возрастные факторы влияют на синтез холестерина, а это не может не сказываться на количественном и качественном составе ЖК. Следует отметить, что исследования, посвященные изучению состава ЖК у лиц пожилого возраста, практически отсутствуют. Недостаточно изучена также связь различных этиологических форм ХП и факторов риска развития СД. Мало сведений о нарушениях гемостаза при сочетании ХП и СД.

Целью данного исследования являлось изучение степени тяжести экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ, состава ЖК и состояния гемостаза у лиц пожилого возраста.

Материалы и методы

Обследовано 76 больных ХП (46 женщин, 30 мужчин), из них у 20 больных выявлен алкогольный панкреатит (АП) (возраст больных – от 30 до 55 лет), у 26 – билиарный панкреатит (БП) (возраст больных – от 35 до 60 лет), у 30 – инволюционный панкреатит (ИП) (возраст – от 60 до 74 лет). 15 человек без признаков поражения желудочно-кишечного тракта составили группу контроля. Диагноз ХП был поставлен на осно-

вании клинических данных, лабораторных и инструментальных исследований.

Был исследован состав ЖК (таурохолевой, объединенной фракции тауродиоксихолановых кислот, гликохолевой, объединенной фракции гликодиоксихолановых кислот, холевой, объединенной фракции диоксихолановых кислот и литохолевой кислоты) в дуоденальном содержимом и сыворотке крови методом тонкослойной хроматографии на силикагеле [10]. Проведено определение панкреатической эластазы (Е-1) в кале иммуноферментным методом с применением стандартного набора реактивов компании Shebo (Германия). В сыворотке крови с помощью стандартного набора реактивов исследовали содержание С-пептида. Определение уровня фибриногена (Ф) проводили по методу Клаусса на коагулометре компании Аxiom (Германия) с использованием набора реактивов Boehringer Mannheim. Графическую регистрацию динамики свертывания крови проводили на гемокоагулографе.

Результаты исследования

У больных БП выявлено умеренное нарушение экзокринной функции ПЖ, уровень Е-1 снижался

до $170,0 \pm 28,9$ мкг/г при норме $365,3 \pm 24,8$ мкг/г. В группе пациентов с АП и у 10 больных ИП было отмечено значительное снижение Е-1, соответственно до $78,4 \pm 6,3$ и $80,1 \pm 8,5$ мкг/г. В ходе исследования выявлено снижение уровня холецистокинина (ХЦК) при АП, БП и ИП до $0,33 \pm 0,03$; $0,45 \pm 0,03$; $0,37 \pm 0,02$ нг/мл соответственно при контрольном значении $1,60 \pm 0,02$ нг/мл ($p < 0,05$).

В ходе исследования у всех больных ХП наблюдалось снижение секреции желчи и содержания в ней холестерина. Данные изменения прогрессируют в зависимости от этиологии ХП и возраста больных (рис. 1).

В дуоденальной желчи больных в зависимости от этиологии ХП и возраста отмечено статистически достоверное ($p < 0,05$) прогрес-

Ферментные препараты, в частности Энзистал, в невысоких дозах могут воздействовать на процессы всасывания, в том числе жирных кислот (ЖК), а также оказывать влияние на активность бактериальной флоры.



Таблица 1. Содержание желчных кислот (ЖК) в желчи больных хроническим панкреатитом

Желчные кислоты	Содержание фракций ЖК, % от суммы ЖК (соотношение в ед.)			
	Контроль (n = 10)	Алкогольный панкреатит (n = 8)	Билиарный панкреатит (n = 12)	Инволюционный панкреатит (n = 9)
<i>Конъюгированные</i>				
Таурохолевая	9,2 ± 0,7	4,5 ± 0,7*	7,3 ± 1,3	6,5 ± 0,5
Тауродиоксихолановые	9,5 ± 1,2	10,2 ± 1,6	15,0 ± 2,3	22,8 ± 9,1
Гликохолевая	36,4 ± 2,4	24,1 ± 1,6	23,7 ± 3,7*	18,3 ± 5,2*
Гликодиоксихолановые	44,0 ± 2,8	31,3 ± 2,8	23,0 ± 2,7*	21,2 ± 5,5*
<i>Свободные</i>				
Холевая	2,5 ± 0,6	24,2 ± 4,7*	17,4 ± 3,5*	11,3 ± 3,4*
Диоксихолановые	1,3 ± 0,4	2,1 ± 0,6	1,7 ± 0,5	0,8 ± 0,3
Литохолевая	3,1 ± 1,0	3,6 ± 0,9	10,8 ± 3,0*	12,4 ± 3,5*
Глицин/тауриновый коэффициент	4,6 ± 0,4	4,5 ± 0,8	2,6 ± 0,5*	2,8 ± 1,3

* Достоверность по отношению к контролю (p < 0,05).

сирующее снижение суммарного содержания ЖК до 12,7 ± 3,2 мг/кг за 30-минутный период секреции при АП и 2,76 ± 0,29 мг/кг при ИП соответственно.

Данные изменения обусловлены, в основном, постепенным снижением суммарного содержания конъюгированных ЖК от повышенного в 2,3 раза уровня содержания при АП (8,44 ± 2,02 мг/кг) до существенно сниженного уровня при БП и ИП, что составило соответственно 85,1 и 57,5% от уровня контроля.

В дуоденальной желчи больных ХП были выявлены существенные изменения состава ЖК. При ИП наблюдалось значительное увеличение абсолютного и процентного содержания (% от суммы ЖК) суммарной фракции тауродиоксихолановых кислот до 22,8 ± 9,1% при контрольном значении 9,5 ± 1,2% (табл. 1), увеличение данной фракции было особенно выражено у больных с сопутствующим СД 2 типа. По данным литературы отмечено влияние тауродезоксихолата натрия на изменение концентрации ХЦК в крови, объема и концентрации бикарбонатов, экзокринной панкреатической секреции и уровня панкреатического полипептида [11].

Уменьшение процентного содержания конъюгатов холевой кислоты (табл. 1), выявленное у всех больных ХП (максимальное снижение таурохолевой кислоты отмечено при АП до 4,5 ± 0,7% при контроле 9,2 ± 0,7%, гликохолевой кислоты при ИП – в 2 раза по сравнению с контролем), может привести к снижению всасывания экзогенного холестерина в кишечнике [12]. С другой стороны, описанные изменения в составе ЖК способны оказывать влияние на изменение концентрации секретина в крови больных ХП [8].

Значительный рост суммарного содержания свободных ЖК как в желчи, так и в сыворотке крови у больных ХП связан, в основном, с существенным увеличением содержания свободной холевой кислоты. Максимальное увеличение холевой кислоты отмечено в желчи (у больных АП – в 9,7 раза) и в сыворотке крови (у больных ИП – до 20,6 ± 6,1% при контроле 5,2 ± 1,7%; p < 0,02). В желчи больных БП и ИП отмечено существенное увеличение по сравнению с контролем процентного содержания литохолевой кислоты (табл. 1). Данные изменения могут являться одной из основных причин снижения синтеза ЖК в печени боль-

ных исследуемых групп, а также способствовать увеличению литогенных свойств желчи. В ходе исследования у больных с БП и ИП отмечено снижение глицин/тауринового коэффициента до 2,6 ± 0,5 и 2,8 ± 1,3 ед. соответственно при контроле 4,6 ± 0,4 ед. Данные изменения свидетельствуют о снижении в печени больных БП и ИП конъюгации ЖК с глицином. Таким образом, у больных ХП в зависимости от возраста и этиологии отмечены существенные изменения секреции, синтеза и конъюгации ЖК. Состояние эндокринной функции ПЖ у больных ХП зависит, скорее всего, от тяжести морфологических изменений в ткани ПЖ. Так, у больных АП с осложненным течением заболевания (осложнения выявлялись в 70% случаев: кисты, кальциноз, псевдотуморозная форма ХП) наблюдалась развернутая клиническая картина СД. Содержание С-пептида в крови данной группы составляло 558,1 ± 82,9 пМ при контроле 846,0 ± 62,2 пМ (p < 0,05). В то же время у больных БП и ИП признаков СД не наблюдалось. У части больных был выявлен СД 2 типа, уровень С-пептида был в пределах нормальных значений.

Желудок устал - прими **ЭНЗИСТАЛ®**



Рег уд: П №015075/01

- Погрешности питания
- Нарушение жевательной функции
- Подготовка к ультразвуковым и рентгенологическим исследованиям ЖКТ

Детям с 6 лет

КИШЕЧНОРАСТВОРИМАЯ ОБОЛОЧКА

ЛИПАЗА

АМИЛАЗА

ПРОТЕАЗА

ЭНЗИСТАЛ-П® при болезнях ЖКТ



- Хронический панкреатит
- Дискинезия желчевыводящих путей
- Гипофункция поджелудочной железы

Детям с 3 лет

Рег уд: ЛСР-002667/08



ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС

Представительство в России: г. Москва 117418 ул. Новочеремушкинская, д. 61
тел: (495) 258-59-90; факс: (495) 258-59-89; www.torrentpharma.ru



забота о здоровье...

...О ЖИЗНИ

Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией



Таблица 2. Характер изменения индекса коагуляции (CL), общей константы свертывания крови (Т), эластичности сгустка (Е) и фибриногена (Ф) у больных хроническим панкреатитом (ХП)

Группы	Возраст	CL, ед.	Т, мин	Е, ед.	Ф, мг/л
Контроль (n = 20)	30–55	4,74 ± 0,30	34,50 ± 3,50	109,20 ± 10,00	5,08 ± 1,80
ХП (n = 50)	30–60	8,12 ± 0,8*	21,30 ± 3,50*	185,70 ± 14,00*	4,30 ± 2,40
ХП (n = 25)	61–74	11,60 ± 1,07*	18,44 ± 2,00*	168,90 ± 15,00*	4,90 ± 2,50
ХП с осложнениями (n = 20)	30–60	12,58 ± 2,10*	14,82 ± 2,20*	258,00 ± 20,00*	5,36 ± 2,30

* Достоверность по отношению к контролю (p < 0,05).

В группе больных ХП выявлена активация фактора свертывания крови фибриногена (Ф), что является одной из основных причин нарушений реологических свойств крови (табл. 2). Гиперкоагуляция сопровождается уменьшением общей константы свертывания крови (особенно выраженной у больных ХП с осложнениями и у пожилых лиц), а также повышением в 2,5 раза содержания Ф, что подтверждается наличием отрицательной корреляции между содержанием Ф и константой коагуляции (R = -0,68). У больных с осложнениями индекс коагуляции увеличен в 3 раза. Эластичность сгустка по данным тромбоэластограммы у больных ХП с осложнениями и у пожилых больных повышена в 2,5 раза.

Таким образом, в зависимости от этиологии ХП и возраста больных выявлена различная степень нарушения экзокринной и эндокринной функций ПЖ. Более выражены данные изменения у больных АП, что связано с тяжестью заболевания и наличием осложнений.

В дуоденальной желчи больных отмечено достоверно прогрессирующее снижение суммарного содержания ЖК, что зависело от уменьшения суммарного содержания конъюгатов. Выявленное качественное изменение состава ЖК может приводить к снижению всасывания экзогенного холестерина в кишечнике больных ХП, а также отрицательно влиять на состояние экзокринной функции ПЖ. Особенно выражены данные изменения у больных ИП. У всех больных ХП наблюдалась

гиперкоагуляция крови, которая сопровождалась уменьшением общей константы свертывания крови, увеличением индекса коагуляции и эластичности сгустка. Особенно выражены данные изменения у больных с осложненным течением ХП, а также при ИП.

Выбор терапии

Выбор заместительной терапии у больных исследуемых групп зависит от тяжести нарушения экзокринной функции ПЖ и типа СД. При СД, обусловленном ХП, – СД 3 типа, который характеризуется отсутствием антител к инсулину и, как правило, тяжелой экзокринной недостаточностью ПЖ, – заместительная терапия должна проводиться современными ферментными препаратами четвертого поколения, покрытыми кишечнорастворимой оболочкой в форме мини-микросфер или микропланшетов, дозировка которых подбирается индивидуально [13, 14].

У больных БП, ИП при отсутствии внешнесекреторной недостаточности по данным эластазного теста или умеренном снижении уровня Е-1 все же присутствуют диспепсические расстройства как в период обострения, так и вне обострения: тошнота, метеоризм, «тяжесть» в эпигастриальной области после еды, неустойчивый стул (чаще запоры, чем послабление стула). В этих случаях оправдано применение комбинированных таблетированных ферментных препаратов, таких как Энзистал, содержащих, помимо ферментов, экстракт желчи, которая

способствует эмульгированию жиров, повышает активность липазы, а входящая в состав препарата гемицеллюлаза способствует расщеплению растительной клетчатки. В нашем исследовании у пациентов с БП и ИП выявлено снижение суммарного содержания ЖК и изменение качественного состава желчи, что указывает на обоснованность применения препарата Энзистал в данных группах больных. Ферментные препараты в невысоких дозах могут воздействовать на процессы всасывания, в том числе ЖК, а также оказывать влияние на активность бактериальной флоры.

Влияние ферментозаместительной терапии на метаболизм глюкозы у больных СД с недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ до настоящего времени является предметом дискуссии. В одних исследованиях установлено улучшение контроля глюкозы в крови, в других этот эффект не подтвержден, но течение СД стало более стабильным на фоне применения ферментных препаратов [14, 15]. Можно предположить, что применение у больных БП и СД 2 типа ферментных препаратов, например Энзистала, может положительно воздействовать на течение СД. Кроме того, препарат Энзистал-П, содержащий трипсин, подавляет стимулированную секрецию ПЖ, оказывая анальгезирующее действие.

Таким образом, при ферментотерапии необходимо применять индивидуальный подбор препаратов и гибкие схемы их дозирования. ☉



XIX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

23–27 апреля 2012 года

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Реформирование здравоохранения. Основные вопросы ■ Порядок, стандарты и качество оказания медицинской помощи больным ■ Новые методы диагностики и фармакотерапии основных заболеваний человека ■ Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезней детского возраста ■ Стандарты и алгоритмы диагностики и лечения инфекционных болезней у детей и взрослых ■ Медикаментозная терапия неотложных состояний ■ Вопросы восстановительной медицины ■ Персонализированная медицина и лечение редких болезней ■ Генетические аспекты болезней человека ■ Биомедицина ■ Современные информационные технологии в системе образования врачей

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

- Кардиология / пульмонология (междисциплинарная школа)
- Гастроэнтерология
- Гепатология
- Химиотерапия и антибиотики
- Инфекционные болезни
- Эндокринология
- Клиническая фармакология
- Стоматология (для врачей общей практики)
- Наркология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Гематология (клиническая гемостазиология)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология
- Клиническая фармакология
- Провизор

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIII выпуск)

<i>Прием документов</i>	<i>Дата начала</i>	<i>Дата окончания</i>
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.11	30.12.11
Тезисы	01.09.11	15.12.11
Конкурсные работы	01.09.11	20.01.12
Регистрационные карты	01.09.11	13.04.12
Заявки на участие в выставке	01.09.11	16.03.12

КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы), reg@medlife.ru (регистрационные карты), trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы), stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



Эффективность применения продуктов пчеловодства при метаболическом синдроме

Д.м.н. В.И. КАСЬЯНЕНКО, д.м.н. Е.А. ДУБЦОВА

В статье приведен положительный опыт применения биологически активных продуктов пчеловодства (меда, пыльцы, перги и их сочетаний) в качестве средств гиполлипидемической терапии у больных с метаболическим синдромом как альтернативы традиционного медикаментозного лечения нарушений липидного обмена. Результаты проведенных исследований достоверно показывают эффективность и безопасность данной методики.

В настоящее время метаболический синдром (МС) является одной из основных проблем общественного здоровья. Распространенность МС в мире, в том числе и в России, достигает 25–50% взрослого населения [1, 2, 3]. Это состояние предшествует возникновению и развитию сахарного диабета, а также заболеваний, основным этиологическим фактором которых является атеросклероз (ишемическая болезнь сердца, сосудистые заболевания головного мозга и др.) [4, 5, 6]. Для уменьшения выраженности основных проявлений МС и его обратимости необходимо комплексное лечение, которое должно предусматривать изменение образа жизни больного, коррекцию ожирения, нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии, дислипидемии.

В проспективных исследованиях показано, что комплексные меры по изменению образа жизни (соб-

людение гиполлипидемической диеты, нормализация массы тела, увеличение физической активности, отказ от курения) способствуют снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 40%, что сопоставимо с эффективностью медикаментозного лечения [7].

Медикаментозная терапия нарушений липидного обмена предусматривает применение ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы (статины), ингибиторов абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб), секвестрантов желчных кислот (ионообменные смолы), производных фиброевой кислоты (фибраты), никотиновой кислоты (ниацин), полиненасыщенных жирных кислот и др. [8, 9].

В настоящее время наиболее часто применяемыми препаратами для лечения дислипидемии являются статины [4, 10]. Считается, что они имеют высокую клиническую эффективность и безопасность

[11, 12]. Однако следует отметить, что одним из распространенных осложнений терапии статинами, даже в случае с исходными нормальными показателями аминотрансфераз, является токсическое поражение печени с развитием так называемого «статинового» гепатита, который встречается у 1–5% больных [1, 11, 13, 14, 15, 16]. Для ликвидации этого неблагоприятного побочного эффекта требуется назначение ряда других лекарственных средств: ингибиторов абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб) [17], урсодезокси-холевой кислоты [15], препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды, липосомальных препаратов, полифенолов растительного происхождения, синтетических гепатопротекторов, органопротекторов и др. [18, 19, 20, 21, 22].

Медицинской науке с давних пор известны биологически активные вещества растительного и животного происхождения, употребле-



ние которых может нормализовать различные, в том числе жизненно важные, функции человеческого организма. Среди этих веществ наиболее значимыми являются биологически активные продукты пчеловодства (БАПП): мед, пыльца (обножка), перга, прополис, маточное молочко, воск.

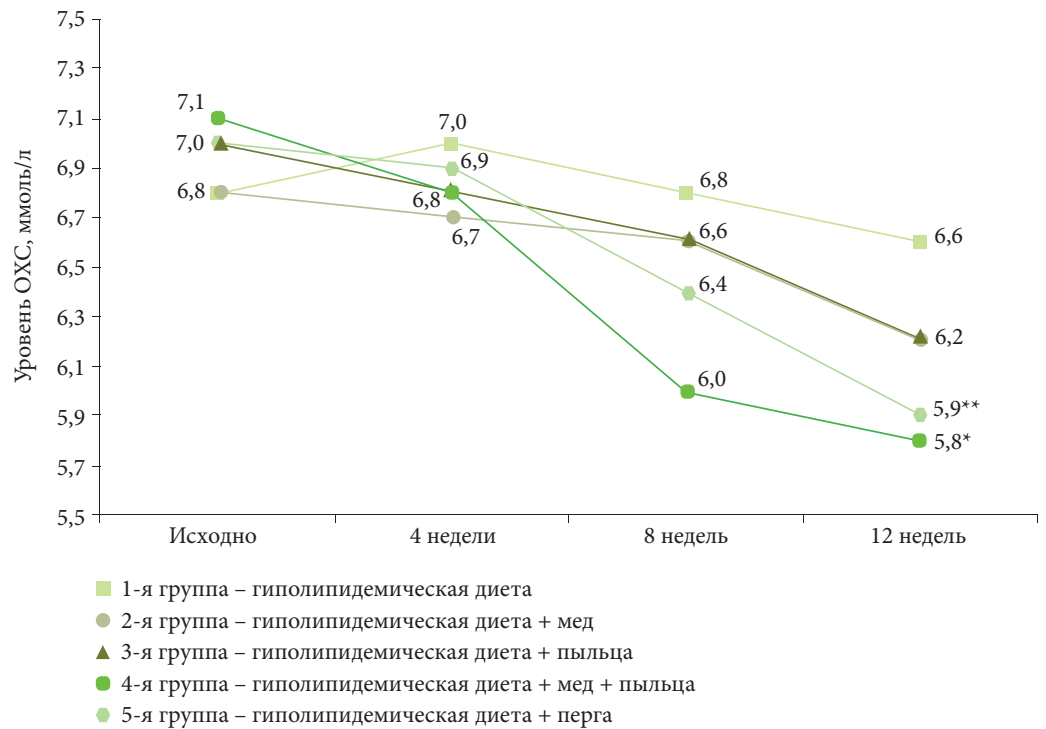
БАПП представляют собой естественное сочетание веществ растительного происхождения и продуктов жизнедеятельности пчел, обладающих разнообразными ценными свойствами. Их биоактивность определяют, главным образом, уникальные природные сочетания отдельных компонентов [23, 24, 25, 26, 27, 28]. Благодаря наличию в меде, пыльце и перге незаменимых аминокислот (аргинин, гистидин, метионин, лейцин, лизин и др.), насыщенных и ненасыщенных жирных кислот (линолевая, арахидоновая, олеиновая и др.), фосфолипидов, фитостеринов, флавоноидов, комплекса минеральных веществ и витаминов, моносахаридов, БАПП участвуют в регулировании окислительно-восстановительных процессов, а также углеводного и липидного обмена в организме. БАПП обеспечивают гепатопротекторное действие, что особенно важно при терапии МС, так как печень вследствие многообразия выполняемых ею функций определяет характер течения и степень тяжести МС, одновременно являясь основным органом-мишенью при этом патологическом состоянии [1, 29].

Актуальным для практической медицины является вопрос о гиполипидемическом действии продуктов пчеловодства при МС. Его изучение явилось целью нашего исследования.

Материалы и методы

Целью работы явилось определение эффективности гиполипидемической терапии продуктами пчеловодства (мед, пыльца, перга) у больных с атерогенной дислипидемией и ожирением.

В исследование было включено 157 больных (64 мужчины и 93 женщины) в возрасте от 39 до



* $p < 0,05$ в сравнении внутри группы; ** $p = 0,05$ в сравнении внутри группы.

Рис. 1. Динамика уровня общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови

72 лет (средний возраст $61,7 \pm 8,5$ лет) с атерогенной дислипидемией (уровень общего холестерина (ОХС) $> 5,0$ ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л, триглицеридов (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин). В исследование включались только те больные, которые соблюдали гиполипидемическую диету (ГД), рекомендуемую Европейским обществом атеросклероза (ЕАС) для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, проводили коррекцию массы тела, увеличивали физическую активность и принимали продукты пчеловодства в течение 12 недель.

В исследование не включались больные с гепатитами вирусной, алкогольной и лекарственной этиологии, болезнями накопления, кардиальным фиброзом и циррозом печени, повышением ферментов печени в 1,5 раза по сравнению с нормальными показателями, са-

харным диабетом, хронической почечной недостаточностью, нарушениями кровообращения.

Продукты пчеловодства назначались в случае отсутствия аллергии и индивидуальной непереносимости к ним.

Все больные были распределены на 5 групп, сопоставимых по возрасту, полу, патологии желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы:

- 1-я группа – соблюдали только ГД (50 человек, из них 20 мужчин и 30 женщин; средний возраст $60,9 \pm 8,6$ лет);
- 2-я группа – соблюдали ГД и дополнительно принимали мед до 100 г/сут в 3 приема (30 г, 30 г, 40 г на прием) (20 человек, из них 9 мужчин и 11 женщин; средний возраст $59,7 \pm 7,2$ лет);
- 3-я группа – соблюдали ГД и дополнительно принимали пыльцу по 40 г/сут в 2 приема в первой половине дня (17 человек, из них 7 мужчин и 10 женщин; средний возраст $65,5 \pm 5,9$ лет);
- 4-я группа – соблюдали ГД и дополнительно принимали мед



Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра крови после 12-недельного лечения

Группа	ОХС, ммоль/л			ХС ЛПНП, ммоль/л			ХС ЛПВП, ммоль/л			ТГ, ммоль/л		
	До лечения, М ± m	После лечения, М ± m	Δ, %	До лечения, М ± m	После лечения, М ± m	Δ, %	До лечения, М ± m	После лечения, М ± m	Δ, %	До лечения, М ± m	После лечения, М ± m	Δ, %
1-я	6,8 ± 1,1	6,6 ± 0,9	-2,9	4,5 ± 0,8	4,4 ± 0,6	-2,2	0,8 ± 0,7	0,9 ± 0,6	+11,1	2,9 ± 0,8	2,8 ± 0,6	-3,5
2-я	6,8 ± 1,0	6,2 ± 0,8	-8,8	4,8 ± 1,0	4,4 ± 0,5	-8,3	1,0 ± 0,8	1,1 ± 0,2	+9,1	2,8 ± 0,7	2,7 ± 0,5	-3,6
3-я	7,0 ± 0,8	6,2 ± 0,6	-11,4	4,6 ± 0,9	4,1 ± 0,3	-10,9	0,8 ± 0,7	0,9 ± 0,3	+11,1	2,3 ± 0,9	2,1 ± 0,6	-8,7
4-я	7,1 ± 0,6	5,8 ± 0,4*	-18,3	4,6 ± 0,7	3,5 ± 0,3*	-23,9	0,9 ± 0,6	1,2 ± 0,5	+25,0	2,2 ± 0,7	1,9 ± 0,5	-13,6
5-я	7,0 ± 0,7	5,9 ± 0,4**	-15,7	4,4 ± 0,5	3,5 ± 0,4**	-20,5	1,2 ± 0,5	1,4 ± 0,4	+14,3	2,4 ± 0,5	2,1 ± 0,3	-12,5

* p < 0,05 в сравнении внутри группы; ** p = 0,05 в сравнении внутри группы.

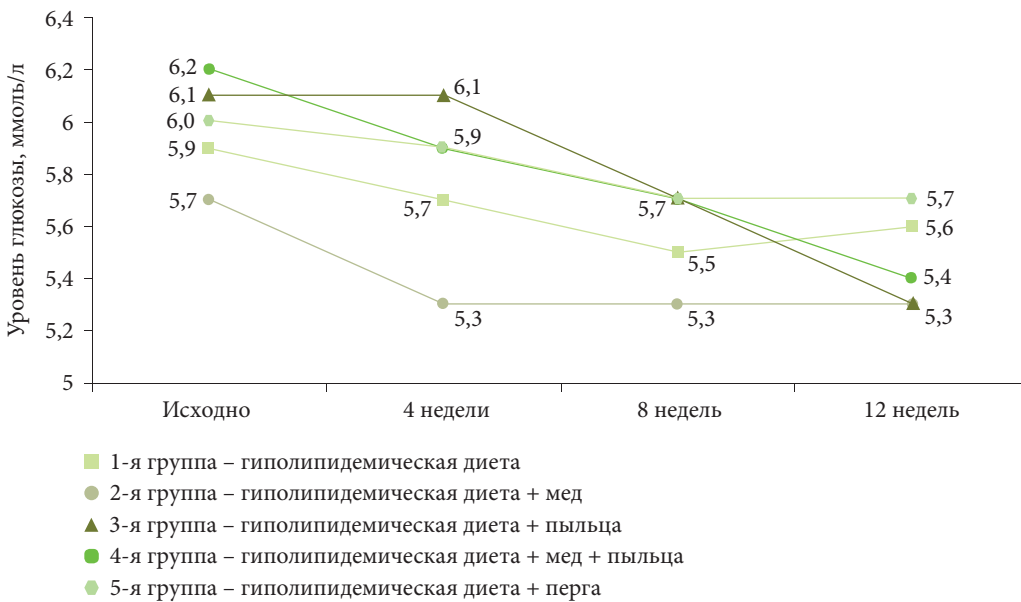


Рис. 2. Динамика уровня глюкозы в сыворотке крови

до 100 г/сут в 3 приема в комбинации с пыльцой по 40 г/сут в первой половине дня в 2 приема (52 человека, из них 20 мужчин и 32 женщины; средний возраст 58,7 ± 11,5 лет);

- 5-я группа – соблюдали ГД и дополнительно принимали пергу по 40 г/сут в 2 приема в первой половине дня (18 человек, из них 8 мужчин и 10 женщин; средний возраст 61,2 ± 4,3 года).

Лечение и наблюдение больных проводились в течение 12 недель с контрольным обследованием через 4, 8 и 12 недель. Определялись рост, масса тела пациентов, проводились клинический анализ и биохимическое исследование крови с определением следующих показателей: общий холестерин

(ОХС), триглицериды (ТГ), ХС-липопротеины высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС-липопротеины низкой плотности (ХС ЛПНП), глюкоза, билирубин, аспаргиновая аминотрансфераза (АСТ), аланиновая аминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП). До лечения у больных отмечались следующие колебания уровней показателей биохимического анализа в сыворотке крови: ОХС – от 5,8 до 10,4 ммоль/л (N = 1,4–5,2), ХС ЛПВП – от 0,6 до 1,2 ммоль/л (N = 1,1–2,3), ХС ЛПНП – от 3,5 до 7,3 ммоль/л (N = 2,1–3,3), ТГ – от 2,7 до 4,1 ммоль/л (N = 0–1,7), глюкозы – от 4,7 до 7,1 ммоль/л (N = 4,1–6,4). После 12-недельного лечения и наблюдения колебания составили:

ОХС – от 5,1 до 8,0 ммоль/л, ХС ЛПВП – от 1,0 до 2,2 ммоль/л, ХС ЛПНП – от 2,1 до 4,5 ммоль/л, ТГ – от 1,3 до 4,0 ммоль/л, глюкозы – от 4,3 до 6,2 ммоль/л.

Результаты исследования

К 12-й неделе лечения в 1-й группе больных (на фоне соблюдения только ГД) снижение уровня ОХС в сыворотке крови было незначительным (на 2,9% от исходного уровня). Во 2-й группе (на фоне соблюдения ГД и приема меда) отмечено снижение показателей ОХС на 8,8% по сравнению с исходным уровнем, в 3-й группе (на фоне соблюдения ГД и приема пыльцы) – на 11,4%. Эти изменения не имели статистически достоверной разницы (p > 0,05). Наиболее значимое снижение уровня ОХС в сыворотке крови (на 18,3%) отмечено в 4-й группе (на фоне соблюдения ГД и приема пыльцы с медом), и эти изменения были статистически значимы: с 7,1 ± 0,6 до 5,8 ± 0,4 ммоль/л (p < 0,05). В 5-й группе (на фоне соблюдения ГД и приема перги) выявлено снижение ОХС на 15,7% от исходного уровня: с 7,0 ± 0,7 до 5,9 ± 0,4 ммоль/л (p = 0,05) (рис. 1). При анализе изменений других показателей липидного спектра крови через 12 недель лечения по сравнению с исходным уровнем выявлено статистически значимое снижение (p < 0,05) уровня ХС ЛПНП в 4-й группе (с 4,6 ± 0,7 до 3,5 ± 0,3 ммоль/л; на 23,9%) и при значении p = 0,05 в 5-й группе (с 4,4 ± 0,5 до 3,5 ± 0,49 ммоль/л; на 20,5%). Снижение показателей



Таблица 2. Динамика показателей липидного спектра крови после 12-недельного лечения у больных с нормальной массой тела (ИМТ 18,5–25,0)

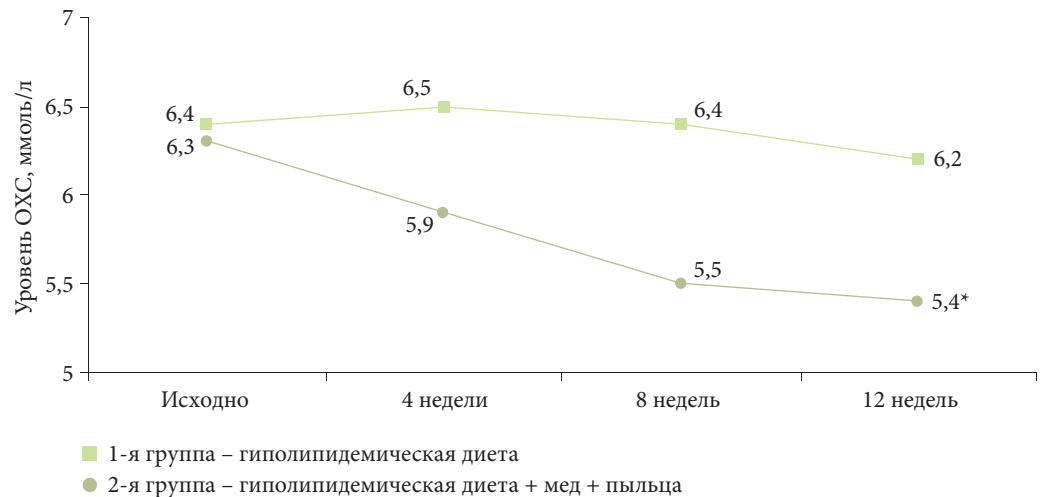
Показатель	1-я группа			2-я группа		
	До лечения, М ± m	После лечения, М ± m	Δ, %	До лечения, М ± m	После лечения, М ± m	Δ, %
ОХС, ммоль/л	6,4 ± 0,6	6,2 ± 0,7	-3,1	6,3 ± 0,5	5,4 ± 0,3*	-14,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8 ± 0,3	3,7 ± 0,4	-2,6	4,0 ± 0,2	3,5 ± 0,2*	-12,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 ± 0,7	1,1 ± 0,5	+9,1	1,0 ± 0,6	1,2 ± 0,3	+16,7
ТГ, ммоль/л	2,3 ± 1,1	2,2 ± 0,9	-4,4	2,2 ± 0,8	1,9 ± 0,6	-13,6

* $p < 0,05$ в сравнении внутри группы.

ТГ и повышение ХС ЛПВП также оказались более существенными в 4-й (на 13,6 и 16,7% соответственно) и в 5-й группе (на 12,5 и 14,3% соответственно), но эти изменения не имели статистически достоверной разницы ($p > 0,05$) (табл. 1).

При анализе уровня глюкозы в сыворотке крови в процессе лечения не отмечено существенных колебаний ($p > 0,05$) даже в группах больных, принимавших мед (2-я и 4-я группы); на протяжении всех периодов наблюдения во всех группах отмечалось снижение показателей к 12-й неделе лечения (рис. 2). Случаев повышения уровня печеночных ферментов зафиксировано не было. Переносимость продуктов пчеловодства (мед, пыльца, перга) была хорошей.

Таким образом, у больных с атерогенной дислипидемией на фоне приема продуктов пчеловодства (мед, пыльца, перга) происходила нормализация показателей липидного спектра крови (ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ), особенно в группе принимавших мед в комбинации с пыльцой или пергу на фоне соблюдения ГД. Уровень глюкозы крови вследствие употребления меда не повышался. Следует отметить, что ни в одном случае не произошло повышения уровня билирубина, активности АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП. Непереносимость, аллергические реакции на продукты пчеловодства у больных отмечены не были. Одним из факторов, способствующих развитию атерогенной дислипидемии, является ожирение. С целью анализа гиполипидического действия продуктов пчеловодства было проведено исследование их эффективности у больных с различной массой тела: нормальной (индекс массы тела (ИМТ) 18,5–25,0), избыточной (ИМТ 25,0–30,0) и с ожирением (ИМТ более 30,0). Суточный калораж определялся индивидуально для каждой группы с учетом ИМТ. Необходимыми условиями включения больных в исследование были коррекция массы тела и увеличение физической нагрузки.



* $p < 0,05$ в сравнении внутри группы.

Рис. 3. Динамика уровня общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови у больных с нормальной массой тела (ИМТ 18,5–25,0)

■ 1-я группа – соблюдали только ГД, составляющую 2500–2300 ккал/сут (18 больных, из них 8 мужчин и 10 женщин; средний возраст 58,9 ± 8,0 лет);

■ 2-я группа – на фоне соблюдения ГД (2500–2300 ккал/сут) принимали мед в комбинации с пыльцой (15 больных, из них 7 мужчин и 8 женщин; средний возраст 61,2 ± 4,2 года).

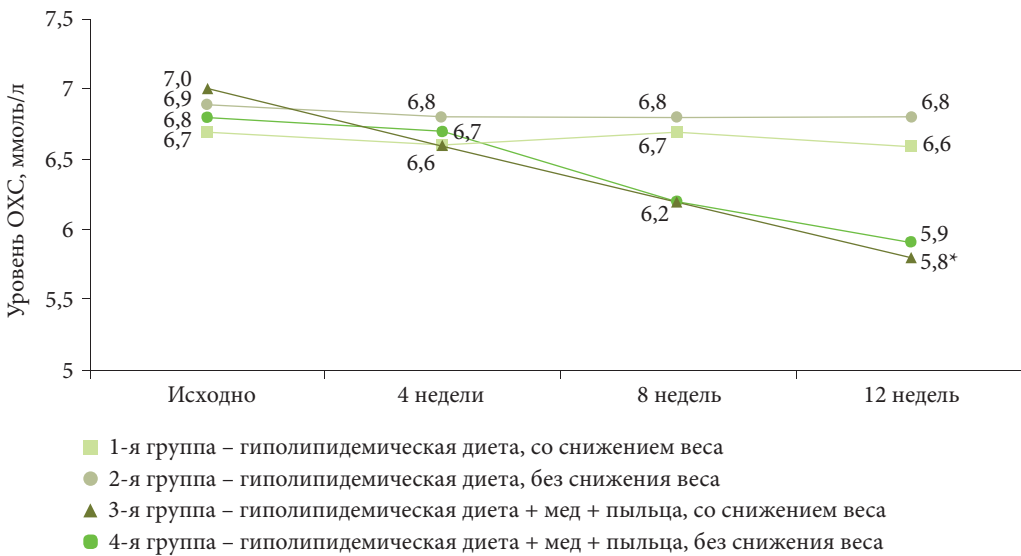
В 1-й группе больных с нормальной массой тела, соблюдавших только ГД, уровень ОХС через 12 недель наблюдения снижался всего на 3,1% от исходного ($p > 0,05$) (табл. 2, рис. 3). Также в этой группе отмечены незначительные изменения в показателях липидного спектра крови: ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ. Во 2-й группе больных, принимавших мед в комбинации с пыльцой на фоне соблюдения ГД, снижение уровня ОХС в сыворотке крови к 12-й неделе лечения было более существенным (с 6,3 ± 0,5 до 5,4 ± 0,3 ммоль/л; на 14,3%; $p < 0,05$).



Таблица 3. Динамика показателей липидного спектра крови после 12-недельного лечения у больных с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–30,0)

Группа	ОХС, ммоль/л			ХС ЛПНП, ммоль/л			ХС ЛПВП, ммоль/л			ТГ, ммоль/л		
	До лечения, М ± m	После лечения, М ± m	Δ, %	До лечения, М ± m	После лечения, М ± m	Δ, %	До лечения, М ± m	После лечения, М ± m	Δ, %	До лечения, М ± m	После лечения, М ± m	Δ, %
1-я	6,7 ± 0,9	6,6 ± 0,7	-1,5	4,6 ± 0,7	4,5 ± 0,4	-2,2	0,7 ± 0,6	0,8 ± 0,5	+12,5	2,7 ± 1,0	2,6 ± 0,6	-3,7
2-я	6,9 ± 1,0	6,8 ± 0,4	-1,5	4,3 ± 1,0	4,2 ± 0,8	-2,3	0,8 ± 0,6	0,8 ± 0,7	0	2,8 ± 0,7	2,8 ± 0,3	0
3-я	7,0 ± 0,7	5,8 ± 0,4*	-17,1	4,4 ± 0,5	3,5 ± 0,3*	-20,5	1,0 ± 0,9	1,2 ± 0,3	+16,7	2,6 ± 0,9	2,3 ± 0,5	-11,5
4-я	6,8 ± 0,9	5,9 ± 0,6	-13,2	4,5 ± 0,4	3,7 ± 0,3	-17,8	1,0 ± 0,7	1,1 ± 0,4	+9,1	2,8 ± 0,6	2,6 ± 0,4	-7,1

* p < 0,05 в сравнении внутри группы.



* p < 0,05 в сравнении внутри группы.

Рис. 4. Динамика уровня общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови у больных с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–30,0)

Статистически достоверно (p < 0,05) снижался также уровень ХС ЛПНП (с 4,0 ± 0,2 до 3,5 ± 0,2 ммоль/л; на 12,5%). Снижение показателей ТГ (с 2,2 ± 0,8 до 1,9 ± 0,6 ммоль/л; на 13,6%) и повышение уровня ХС ЛПВП (с 1,0 ± 0,6 до 1,2 ± 0,3 ммоль/л; на 16,7%) не имели статистической значимости (p > 0,05) (табл. 2). Таким образом, у больных с нормальной массой тела при применении меда в комбинации с пыльцой на фоне соблюдения ГД произошло значительное улучшение показателей липидного спектра крови (ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ) через 12 недель лечения по сравнению с группой больных, соблюдавших только ГД.

Больные с избыточным весом (ИМТ 25,0–30,0) были распределены на 4 группы в зависимости от потери массы тела (начиная с 1 кг за 12 недель), соблюдения ГД и приема меда с пыльцой:

- 1-я группа – на фоне соблюдения ГД отмечено снижение веса от 1,0 до 1,9 кг (среднее значение 1,6 ± 0,3 кг) за 12 недель (7 больных, из них 3 мужчин и 4 женщины, в возрасте 56,0 ± 12,8 лет);
- 2-я группа – соблюдали ГД, но снижение веса за 12 недель не отмечено (11 больных, из них 4 мужчин и 7 женщин; средний возраст 61,3 ± 9,2 года);
- 3-я группа – на фоне соблюдения ГД и приема меда с пыльцой

отмечено снижение веса от 1 до 3,6 кг (среднее значение 2,5 ± 0,8 кг) за 12 недель (8 больных, из них 4 мужчин и 4 женщины; средний возраст 55,2 ± 8,2 года);

- 4-я группа – соблюдали ГД, принимали мед и пыльцу, но снижение веса не отмечено (12 больных, из них 4 мужчин и 8 женщин; средний возраст 58,4 ± 10,6 лет).

Через 12 недель наблюдения во всех группах отмечено снижение уровня ОХС в сыворотке крови по сравнению с исходным: в 1-й группе – на 1,5%, во 2-й группе – на 1,5%, в 3-й группе – на 17,1%, в 4-й группе – на 13,2%, но статистически значимо (p < 0,05) – лишь в 3-й группе (с 7,0 ± 0,7 до 5,8 ± 0,4 ммоль/л) (рис. 4, табл. 3). Была выявлена нормализация других показателей липидного спектра крови, но статистически достоверное (p < 0,05) снижение уровня ХС ЛПНП (с 4,4 ± 0,5 до 3,5 ± 0,3 ммоль/л; на 20,5%) отмечено лишь в 3-й группе. Незначительное снижение уровня ТГ выявлено в 1-й группе (на 3,7%), во 2-й группе динамики не наблюдалось (0%), а в 3-й и 4-й группах изменения были более существенные, но статистически достоверной разницы не отмечено (p > 0,05): с 2,6 ± 0,9 до 2,3 ± 0,5 ммоль/л (на 11,5%) и с 2,8 ± 0,6 до 2,6 ± 0,4 ммоль/л (на 7,1%) соответственно. Повышение уровня ХС ЛПВП во всех группах было статистически незначимо (p > 0,05), в том числе в 3-й группе (с 1,0 ± 0,9 до 1,2 ± 0,3 ммоль/л; на 16,7%) и в 4-й группах (с 1,0 ± 0,7 до 1,1 ± 0,4 ммоль/л; на 9,1%) (табл. 3).



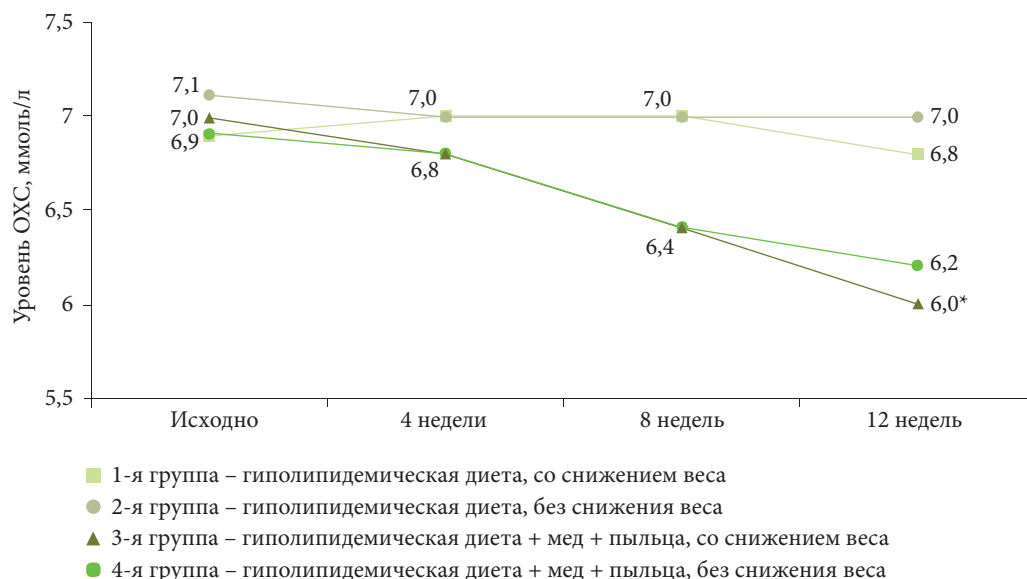
Таким образом, через 12 недель лечения у больных с избыточной массой тела при приеме меда в комбинации с пыльцой на фоне соблюдения ГД (суточный калораж 1800–2000 ккал) выявлено достоверное уменьшение уровня ОХС и ХС ЛПНП в случае снижения веса.

Больные с ожирением (ИМТ более 30) были распределены на 4 группы в зависимости от потери массы тела (начиная с 1 кг за 12 недель), соблюдения ГД (суточный калораж 1600–1800 ккал) и приема меда с пыльцой:

- 1-я группа – соблюдали ГД, отмечено снижение веса от 1,0 до 1,4 кг (среднее значение $1,2 \pm 0,2$ кг) за 12 недель (5 больных, из них 2 мужчин и 3 женщины, средний возраст $61,7 \pm 10,6$ лет);
- 2-я группа – соблюдали ГД, но снижение веса не отмечено (9 больных, из них 3 мужчин и 6 женщин; средний возраст $65,1 \pm 7,3$ года);
- 3-я группа – на фоне соблюдения ГД и приема меда в комбинации с пыльцой отмечено снижение веса от 1,0 до 2,4 кг (среднее значение $1,8 \pm 0,6$ кг); 3 больных, из них 2 мужчин и 1 женщина (средний возраст $62,5 \pm 9,0$ лет);
- 4-я группа – соблюдали ГД, принимали мед и пыльцу, но снижение веса не отмечено (14 больных: 3 мужчин и 11 женщин; средний возраст $64,5 \pm 9,8$ лет).

У больных с ожирением через 12 недель лечения отмечено снижение уровня ОХС в сыворотке крови: в 1-й группе – на 1,5% (с $6,9 \pm 0,7$ до $6,8 \pm 0,4$ ммоль/л; $p > 0,05$), во 2-й группе – на 1,4% (с $7,1 \pm 1,0$ до $7,0 \pm 0,6$ ммоль/л; $p > 0,05$); в 3-й группе – на 14,3% (с $7,0 \pm 0,5$ до $6,0 \pm 0,4$ ммоль/л; $p < 0,05$); в 4-й группе – на 10,2% (с $6,9 \pm 1,1$ до $6,2 \pm 0,3$ ммоль/л; $p > 0,05$) (рис. 5).

В отличие от больных с избыточным весом, в группе больных с ожирением при применении меда в комбинации с пыльцой на фоне соблюдения ГД со снижением веса изменение уровня ОХС менее выражено, и эти показатели остаются высокими.



* $p < 0,05$ в сравнении внутри группы.

Рис. 5. Динамика уровня общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови у больных с ожирением (ИМТ более 30,0)

Что касается других показателей липидного спектра крови, все изменения были статистически незначимы ($p > 0,05$), в том числе в 3-й и 4-й группах: снижение уровня ХС ЛПНП (с $4,3 \pm 0,7$ до $3,7 \pm 0,6$ ммоль/л; на 14,0% и с $4,8 \pm 1,0$ до $4,2 \pm 0,5$ ммоль/л; на 12,5%), ТГ (с $2,9 \pm 0,7$ до $2,6 \pm 0,4$ ммоль/л; на 10,4% и с $2,5 \pm 0,7$ до $2,3 \pm 0,4$ ммоль/л; на 8,0%) и повышение уровня ХС ЛПВП (с $1,0 \pm 0,8$ до $1,2 \pm 0,5$ ммоль/л; на 16,7% и с $0,8 \pm 1,0$ до $0,9 \pm 0,8$ ммоль/л; на 11,1%).

Таким образом, у больных с ожирением (ИМТ более 30) через 12 недель лечения улучшение показателей липидного спектра крови отмечено в группе соблюдавших ГД (1600–1800 ккал/сут) и принимавших мед с пыльцой, особенно в случае снижения веса. Но у больных с избыточной и нормальной массой тела по сравнению с группами пациентов с ожирением эти изменения были менее выражены.

Заключение

Продукты пчеловодства (мед, пыльца, перга), благодаря наличию в своем составе биологически активных веществ, обладающих системными эффектами, способст-

вуют улучшению показателей липидного спектра крови (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) у больных с атерогенной дислипидемией. Наибольший гиполипидемический эффект оказывает применение меда в комбинации с пыльцой (снижение ОХС на 18,3%, ХС ЛПНП на 23,9%, ТГ на 13,6%, повышение ХС ЛПВП на 16,7% по сравнению с исходным уровнем) и перги (снижение ОХС на 15,7%, ХС ЛПНП на 20,5%, ТГ на 12,5%, повышение ХС ЛПВП на 14,3%). При соблюдении ГД без применения продуктов пчеловодства эти изменения незначительны и выявляются только у больных с нормальной массой тела (снижение ОХС на 3,1%, ХС ЛПНП на 2,6%, ТГ на 4,4%, повышение ХС ЛПВП на 9,1%).

Улучшение показателей липидного спектра крови при применении меда в комбинации с пыльцой наблюдается у больных с избыточной массой тела (ИМТ от 25 до 30) и ожирением (ИМТ более 30) в случае снижения веса.

Гипергликемии и других нежелательных побочных эффектов при 12-недельном приеме продуктов пчеловодства (мед, пыльца, перга) не отмечено. ☉

Литература
→ С. 70–71



Синдром избыточного бактериального роста. Курс на антибиотики с минимальным всасыванием

В рамках XXXVIII сессии ЦНИИ гастроэнтерологии и XII съезда Научного общества гастроэнтерологов России «Классическая и прикладная гастроэнтерология», проходивших в Москве 1 марта 2012 г., состоялся сателлитный симпозиум «Синдром избыточного бактериального роста – есть ли выход из лабиринта кишечных проблем? Курс на антибиотики с минимальным всасыванием» под председательством профессора А.И. ПАРФЕНОВА. На симпозиуме ведущими специалистами-гастроэнтерологами обсуждалась роль изменений кишечной микрофлоры в патогенезе таких заболеваний, как синдром раздраженного кишечника (СРК), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК): болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК). Много внимания уделялось также алгоритмам коррекции дисбиоза, особенно месту антимикробной терапии. В качестве препарата первого выбора активно обсуждалось назначение антибиотика с минимальным всасыванием – рифаксимина, который представлен в российских аптеках под торговым названием Альфа Нормикс.

Синдром избыточного бактериального роста при патологии органов пищеварения. Причины и последствия

Открыл работу сателлитного симпозиума доклад, посвященный одной из часто встречающихся в практике врача-гастроэнтеролога клинических ситуаций – дисбиозу кишечника. Данное патологическое состояние обусловлено изменением количественного и качественного состава популяции бактерий, обитающих в кишечнике человека. Однако прежде чем говорить о нарушениях состава бактериальной микрофлоры, необходимо определить, что считать нормой. С ответа на этот вопрос и начала свой доклад к.м.н. Н.А. АГАФОНОВА, доцент кафедры гастроэнтерологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) распределена по разным биотопам достаточно неравномерно: в желудке, как

правило, микрофлора транзиторная, концентрация микроорганизмов составляет $< 10^3$ КОЕ/мл; в тонкой кишке возможность роста бактерий колеблется, концентрация достигает 10^2 – 10^9 КОЕ/мл; в толстой кишке, самом «населенном» отделе ЖКТ, количество микроорганизмов составляет 10^4 – 10^{12} КОЕ/мл. Неравномерность распределения микрофлоры обусловлена особенностями анатомии и физиологии ЖКТ, например изменением pH содержимого по мере продвижения от желудка к прямой кишке. Факторами, регулирующими состав кишечной микрофлоры, являются непрерывная пропульсивная перистальтика кишечника; кислотность желудочного сока; секреция иммуноглобулина А; целостность нормальной слизистой кишечника.



К.м.н. Н.А. Агафонова

Во всем многообразии проблем, связанных с микрофлорой ЖКТ, можно выделить два основных состояния: кишечные инфекции и дисбиоз кишечника. Первая группа нарушений микрофлоры обусловлена колонизацией ЖКТ патогенными микроорганизмами, в то время как вторая группа связана с изменением количества и состава микрофлоры отдельных биотопов (тонкой и/или толстой



Симпозиум «Есть ли выход из лабиринта кишечных проблем?»

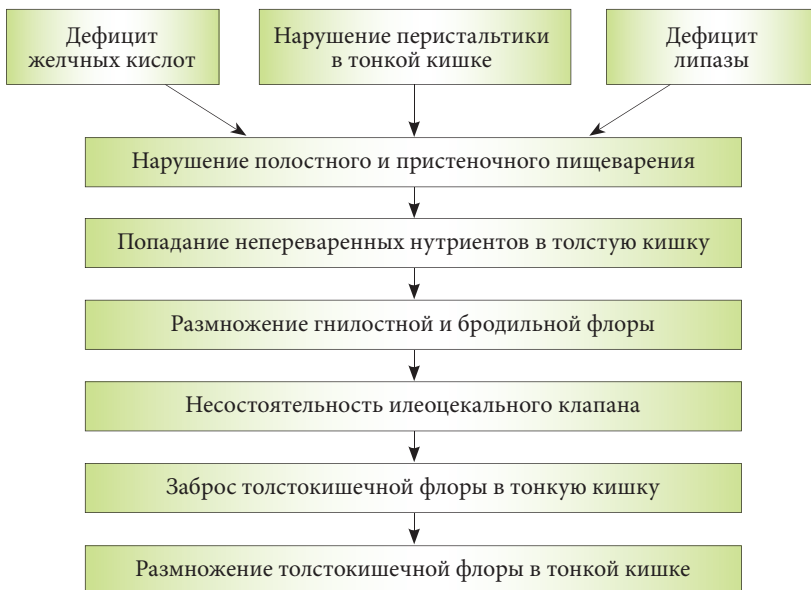


Рис. 1. Патогенез синдрома избыточного бактериального роста при заболеваниях холепанкреатодуоденальной зоны

кишки) и появлением факультативных штаммов, не входящих в состав резидентной микрофлоры. При описании нарушений микрофлоры второго типа, как правило, используются термины «синдром избыточного бактериального роста (СИБР) тонкой кишки» и «дисбиоз/дисбактериоз толстой кишки».

Диагноз «СИБР тонкой кишки» может быть поставлен при обнаружении более 10^5 микроорганизмов в 1 мл аспирата из тощей кишки или при обнаружении в нем бактерий, характерных для микрофлоры толстой кишки. Развитию СИБР способствуют различные патологические состояния органов пищеварительной системы: нарушения желудочной секреции, стаз кишечника, наличие свищей между различными отделами ЖКТ, повреждения слизистой кишечника, заболевания печени, желчных путей и поджелудочной железы, а также иммунодефицит. Частота выявления СИБР у пациентов, страдающих теми или

иными хроническими заболеваниями ЖКТ, составляет 70–97%¹. Предрасполагающим фактором для формирования СИБР у больных с заболеваниями холепанкреатодуоденальной зоны является билиарная и панкреатическая недостаточность (рис. 1).

Важно понимать, что СИБР является не только следствием заболеваний ЖКТ, но в ряде случаев и их причиной; может участвовать в патогенезе развития ряда хронических заболеваний органов пищеварения (панкреатит, желчекаменная болезнь, цирроз печени), а также ухудшать течение и способствовать прогрессированию уже имеющихся. Доказана взаимосвязь между билиарной недостаточностью и СИБР: снижение количества выделяемой желчи приводит к нарушению расщепления жиров и развитию мальабсорбции, что создает условия для СИБР в двенадцатиперстной и тонкой кишке. Бактериальная флора деконъюгирует желчные кислоты, увеличивая их

дефицит для процессов пищеварения. При этом формируются нарушения моторики двенадцатиперстной и тонкой кишки с повышением давления в просвете, что приводит к более выраженному нарушению выделения и секреции желчи по билиарному тракту и усугублению билиарной недостаточности.

Следующая часть выступления Н.А. Агафоновой была посвящена клиническим проявлениям кишечного дисбиоза, местным симптомам (боль, диспепсия), которые усугубляют течение основного заболевания, и системным нарушениям, вызываемым транслокацией микроорганизмов (развитие интоксикации, индукция синтеза провоспалительных цитокинов и др.). Таким образом, СИБР может являться не только следствием, но и причиной серьезных патологий, поэтому пациенты, страдающие нарушениями микрофлоры, должны находиться в зоне особого внимания гастроэнтеролога. Какие шаги следует предпринять врачу при подозрении на СИБР? Диагностика этого состояния основывается на результатах лабораторно-инструментальных исследований (посев аспирата из тонкой кишки и водородный дыхательный тест, которые трудновыполнимы в общей клини-

Альфа Нормикс практически не всасывается в кровь, что обеспечивает высокий профиль безопасности и позволяет достичь высокой концентрации в фекалиях (4000–8000 мкг/г), что превышает минимальные ингибирующие концентрации для бактерий.

¹ Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 302 с.

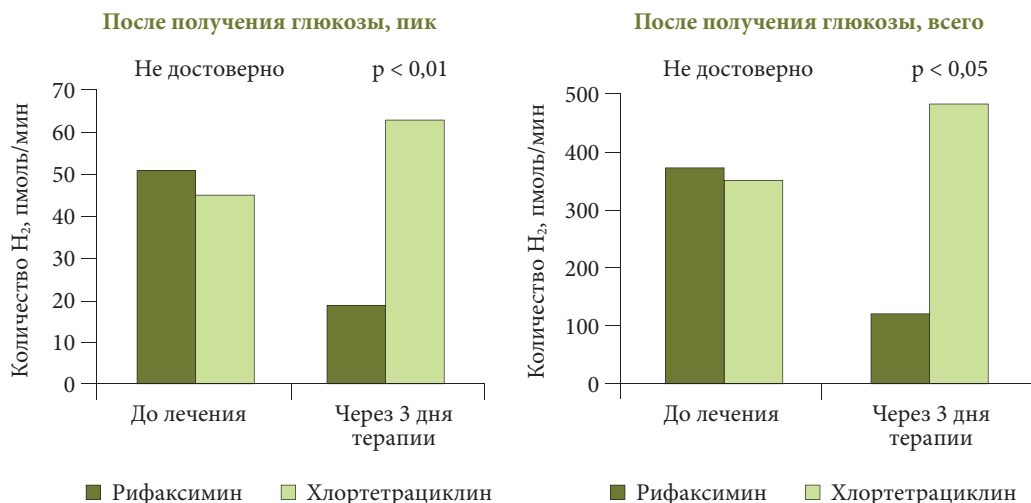


Рис. 2. Сравнительный анализ применения рифаксими́на и хлортетрациклина по водородному дыхательному тесту*

* Адаптировано по [2].

ческой практике) и клинических данных (быстрое достижение терапевтического эффекта при включении в лечение пациента курса деконтаминации кишечника). Необходимо установить основное заболевание, которое создало условия для развития СИБР.

Н.А. Агафонова, говоря о лечении СИБР, отметила, что для достижения устойчивого терапевтического эффекта необходимо, чтобы больному проводилось

лечение основного заболевания (этиологически обоснованное) одновременно с лечебными мероприятиями, направленными на нормализацию процессов пищеварения, устранение моторных нарушений и восстановление нормальной микрофлоры тонкой и толстой кишки. Для нормализации микрофлоры кишечника традиционно используются пребиотики, пробиотики и кишечные антисептики. Для лечения СИБР предпочтение отдается не всасывающимся кишечным антибиотикам. Среди препаратов первого выбора, рекомендуемых для деконтаминационной терапии, Н.А. Агафонова назвала, в частности, Альфа Нормикс (рифаксимин). По окончании антибактериальной терапии этим лекарственным препаратом пациенту следует назначать комбинированные (многовидовые и многоштаммные) пробиотики сроком на 2–4 недели.

Альфа Нормикс обладает рядом преимуществ по сравнению с

системными антибактериальными средствами: препарат практически не всасывается в кровь, что обеспечивает высокий профиль безопасности и позволяет достичь высокой концентрации в фекалиях (4000–8000 мкг/г), что превышает минимальные ингибирующие концентрации для бактерий. Рифаксимин характеризуется широким спектром действия в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, как аэробных, так и анаэробных. В подтверждение эффективности Альфа Нормикса в лечении пациентов с СИБР Н.А. Агафонова привела результаты двойного слепого рандомизированного исследования, проведенного М. Di Stefano и соавт. (2000), в ходе которого рифаксимин сравнивался с хлортетрациклином (результаты оценивались по водородному дыхательному тесту)². У больных, получавших рифаксимин, количество водорода в выдыхаемом воздухе через 3 дня после лечения оказалось достоверно меньше, чем у больных, принимавших хлортетрациклин (рис. 2), что свидетельствует об эффективности рифаксими́на в отношении СИБР.

В завершение своего выступления Н.А. Агафонова рассказала о месте применения кишечных антисептиков в лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК), в частности об исследовании эффективности терапии СРК препаратом Альфа Нормикс в высоких дозах (от 1200 мг/сут). Исследование J. Jolley (2011), посвященное данному вопросу, продемонстрировало высокую эффективность рифаксими́на для лечения пациентов, страдающих различными типами СРК (неопределенного типа, с запорами и с диареей)³.

Альфа Нормикс в высоких дозах (от 1200 мг/сут) показал высокую эффективность при лечении пациентов, страдающих различными типами синдрома раздраженного кишечника (неопределенного типа, с запорами и с диареей).

² Di Stefano M., Malservisi S., Veneto G., Ferrieri A., Corazza G.R. Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth // Aliment. Pharmacol. Ther. 2000. Vol. 14. № 5. P. 551–556.

³ Jolley J. High-dose rifaximin treatment alleviates global symptoms of irritable bowel syndrome // Clin. Exp. Gastroenterol. 2011. Vol. 4. P. 43–48.



Симпозиум «Есть ли выход из лабиринта кишечных проблем?»

Симбионтное пищеварение: нарушения, клиника, коррекция

Организм человека на протяжении всей жизни находится в сложных симбиотических взаимоотношениях с огромным количеством микроорганизмов, населяющих кожные покровы и открытые полости тела. При этом важно понимать, что интенсивность и характер влияния бактерий-симбионтов на макроорганизм могут меняться в зависимости от большого количества факторов. Подчеркивая важность и многообразие симбиотических взаимоотношений, д.м.н., профессор А.И. ПАРФЕНОВ, заведующий отделом патологии кишечника ЦНИИ гастроэнтерологии (Москва), в начале своего выступления процитировал великого русского ученого И.И. Мечникова: «Флора должна оказывать влияние на самые разнообразные процессы, совершающиеся в организме, то благоприятствуя, то препятствуя наступлению болезни». Бактерии-симбионты играют особую роль в пищеварении. Микро-

организмы, населяющие ЖКТ, продуцируют ферменты, способные гидролизировать потребляемые макроорганизмом питательные вещества. Еще одним аспектом симбиоза человеческого организма с бактериями, составляющими микробиоту, является так называемое симбионтное питание, процесс утилизации продуктов питания бактериями с последующим поглощением макроорганизмом пищи, состоящей из структур симбионтов. Бактерии-симбионты участвуют в кишечном пищеварении, осуществляя синтез витаминов, незаменимых аминокислот и других веществ, необходимых макроорганизму для нормальной жизнедеятельности. Кроме того, микроорганизмы снабжают эпителиоциты короткоцепочечными жирными кислотами, которые являются энергией для их функционирования (процессов клеточной регенерации, всасывания). Каковы же причины нарушения симбионтного пищеварения? Это



Профессор А.И. Парфенов

болезни органов ЖКТ, прием антибиотиков, заболевания иммунной системы и кишечные инфекции. При этом наблюдаемая у пациента симптоматика напрямую связана с тем, какая именно функция симбионтного пищеварения нарушена (рис. 3). Симптоматика нарушений пищеварения позволяет определить, идет ли речь о проблемах с симбионтным пищеварением или в патологический процесс вовлечено полостное или мембранное пищеварение (табл. 1).



Рис. 3. Патогенез симптомов нарушения симбионтного пищеварения



Таблица 1. Дифференциально-диагностические признаки нарушений полостного пищеварения (ПП), мембранного пищеварения (МП), симбионтного пищеварения (СП) и всасывания в кишечнике

Симптомы	ПП	МП	СП	Всасывание
Диарея	+/-	++	++	+++
Полифекалия	+++	+/-	+/-	+++
Стеаторея	+++	+/-	+	+++
Пищевая непереносимость	-	+++	-	-
Нарушения трофики	+/-	+/-	-	+++
Остеопороз	-	-	-	+++
↓ железа	-	-	+	++
↓ фолиевой кислоты	-	-	+	++
↓ витамина В ₁₂	-	-	+	++
↓ холестерина	-	-	+	+++
Тест с D-ксилозой	N	N	N	↓
Тест с лактозой	N	↓	N	N
Биопсия СОТК	N	N/пат	N/пат	Патология

Для коррекции нарушений симбионтного пищеварения сегодня применяются невсасывающиеся антибиотики, пре- и пробиотики, а также функциональное питание. В ряде зарубежных стран начинают применяться так называемые постбиотики, продукты метаболизма пробиотических микроорганизмов. В целом, как отметил профессор А.И. Парфенов, принципы терапии

нарушений симбионтного пищеварения и лечения нарушений состава микробиоты кишечника идентичны. Сначала пациенту необходимо провести деконтаминацию кишечника, лучше антибиотиком с минимальным всасыванием, таким как Альфа Нормикс (рифаксимин). Возможно проведение комбинированной терапии в сочетании с пробиотиками. Очень важно, что принятая доза данного препарата

практически полностью выводится с калом, в кровь всасывается менее 0,4% препарата. В результате использования рифаксимины уменьшается выраженность СИБР, после чего можно переходить к терапии, направленной на восстановление нормального состава микробиоты. Подчеркнув важность использования пребиотиков – веществ, необходимых бактериям-симбионтам для нормальной жизнедеятельности, – профессор А.И. Парфенов рассказал о рисках, связанных с использованием препаратов на основе живых бактерий у детей. По словам профессора, такие средства могут вызывать сепсис, поэтому в детской практике лучше использовать препараты, в состав которых входят компоненты метаболизма бактерий и нежизнеспособные бактериальные клетки. Завершая свое выступление, А.И. Парфенов еще раз подчеркнул, что для коррекции нарушений симбионтного пищеварения, которые клинически проявляются диареей, дискомфортом в животе, снижением уровня железа, витамина В₁₂, нужно применять антибактериальные препараты, например рифаксимин, пробиотики, пребиотики, симбиотики, постбиотики и продукты функционального питания.

Роль дисбиотических нарушений в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени



Профессор Л.А. Звенигородская

О роли дисбиотических нарушений в развитии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ассоциированных с ней заболеваний рассказала д.м.н., профессор Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, заведующая отделом изучения метаболического синдрома ЦНИИ гастроэнтерологии (Москва). К таким заболеваниям, в частности, относится атеросклероз. Атеросклероз напрямую связан с НАЖБП, так как именно нарушение работы печени считается одним из основных факторов развития и прогрессиру-

вания метаболического синдрома и сердечно-сосудистых осложнений. «Атеросклероз – это хроническая системная воспалительная реакция организма, возникающая на фоне дислипидемии и дисфункции липидрегулирующих систем печени, а значит, оценка функционального состояния данного органа и роли дисбиотических нарушений в реализации системного субклинически протекающего воспаления является одним из приоритетных направлений гепатологии и кардиологии», – подчеркнула профессор Л.А. Звенигородская. Роль печени в реализации системных воспалительных реакций достаточно многообразна: в печени синтезируются первичные ме-



Симпозиум «Есть ли выход из лабиринта кишечных проблем?»

диаторы воспаления, происходит синтез белков острой фазы воспаления, элиминируются циркулирующие иммунные комплексы. Эти процессы тормозят выполнение печенью других функций, в частности, затрудняют регуляцию липидного обмена, детоксикацию лекарств, нарушают функционирование системы цитохрома P450. Сегодня считается доказанным, что перекисно-модифицированные апобелки (В, Е), содержащие липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), приобретают свойства аутоантигенов. Уже идентифицировано более 100 специфических антител к пептидным фрагментам МДА-апобелков, которые могут быть удалены из сосудистого русла только при участии системы мононуклеарных фагоцитов, клеток лимфоидного ряда, фибробластов, которые реализуют и завершают воспалительную реакцию в сосудистой стенке. Наличие системного воспаления подтверждается результатами лабораторного исследования на высокочувствительный С-реактивный белок: повышение его уровня достоверно связано с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета.

На протяжении многих лет, отметила профессор Л.А. Звенигородская, стеатоз печени рассматривался как безобидное заболевание, не влияющее на жизненный прогноз пациента. К сожалению, стеатогепатоз и стеатогепатит являются звеньями одной цепи, результатом которой оказывается цирроз печени. На сегодняшний день среди всех больных, которым необходима трансплантация печени, пациенты с циррозом печени в исходе НАЖБП составляют 40%.

Нарушение процессов липидного метаболизма в печени развивается при наличии ряда факторов: активация процессов перекисного окисления липидов, экспрессия системы цитохрома P450 и нарушение состава микробиоты кишечника, которое, в свою очередь, приводит к



Рис. 4. Симптоматика при дисфункции кишечника у больных НАЖБП

эндотоксин-опосредованному увеличению интенсивности процессов перекисного окисления липидов. Нормально функционирующая микрофлора кишечника выполняет целый ряд важнейших функций: участвует в детоксикации и выведении токсических соединений, разрушении мутагенов, активации лекарственных соединений и др.

На поверхности грамотрицательных бактерий, входящих в состав микрофлоры кишечника, непрерывно вырабатывается особый гликопротеид – эндотоксин. Избыточное поступление этого вещества в кровь приводит к интенсификации синтеза эндогенного холестерина в печени, а также к выбросу провоспалительных цитокинов. В результате развивается так называемая эндотоксин-опосредованная гиперхолестеринемия. Под влиянием эндотоксина уменьшается содержание естественных ингибиторов абсорбции холестерина. Клиницистам важно помнить, что на фоне нарушений микрофлоры кишечника дислипидемия принимает устойчивую к лекарственной терапии форму: снижается эффективность статинов и некоторых гипотензивных препаратов.

НАЖБП тесно связана с другими заболеваниями органов пищеварения. Патология толстой кишки у больных НАЖБП встречается в 88,5% случаев, а патология пищевода – в 72%. Что касается

выраженных дисбиотических изменений, они наблюдаются почти у половины пациентов с НАЖБП: в одном из исследований, о результатах которых рассказала профессор Л.А. Звенигородская, дисбиоз кишечника был обнаружен у 38 из 86 больных. Дисфункция кишечника у обследованных пациентов была обусловлена, помимо СИБР, нарушением секреторной и абсорбционной функций толстой кишки, что сопровождалось разнообразной симптоматикой (рис. 4.).

Наличие дисбактериоза подтверждалось результатами бактериального исследования кала (табл. 2). У больных с повышенным содержанием эндотоксина был также повышен индекс фиброза и стеатоза печени.

Результаты эндоскопического и рентгенологического исследований показали наличие у 35 пациентов нарушений моторики, у 30 – дивертикулов толстой кишки, полипы были выявлены у 13 больных, участки гиперемии слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) – у 18, микроэрозии – у 12. По данным гистологического исследования, из 23 пациентов, которым проводилась биопсия, патологические изменения СОТК разной степени выраженности были обнаружены у 21 больного.

У пациентов, которым в ходе исследования назначался Альфа Нормикс, наблюдалось быстрое



Таблица 2. Изменение показателей бактериального исследования копрокультуры у больных НАЖБП

Микрофлора	Норма	ИБС	Группа сравнения
Патогенные микробы семейства кишечных	0	0	0
Общее количество кишечной палочки	10^7-10^8	10^8-10^9	$10^8 - 2 \times 10^8$
Кишечная палочка со слабовыраженными ферментативными свойствами	до 10%	0	0
Гемолизирующая кишечная палочка	до 10%	5%	0
Другие условно-патогенные энтеробактерии	10^4-10^5	10^6-10^8	$5 \times 10^5 - 10^6$
Энтерококки	10^6-10^8	10^6-10^7	$10^7 - 5 \times 10^7$
Стафилококки	$0-10^4$	10^3-10^5	0
Микробы рода протей	$0-10^3$	$0-10^3$	$0-10^2$
Грибы рода кандиды	$0-10^3$	10^3-10^5	0
Клостридии	$0-10^5$	$0-10^3$	$0-10^2$
Лактобактерии	10^6-10^8	10^5-10^6	10^6-10^8
Бифидобактерии	10^8 и выше	10^5-10^6	10^7-10^8

снижение числа бактерий в кале, что привело к уменьшению выраженности признаков синдрома раздраженного кишечника, симптомов печеночной энцефалопатии, а также дивертикулярной болезни и других расстройств, связанных с нарушениями бактериальной микрофлоры.

Гиполипидемическая терапия (для коррекции нарушений липидного обмена использовались различные схемы, включавшие применение статинов и пробиотиков), проводившаяся после окончания санации кишечника рифаксимом, была эффектив-

ной и приводила к нормализации уровня холестерина.

Согласно энтерогепатоцеллюлярной концепции развития НАЖБП и атерогенной дислипидемии, дисбиоз кишечника приводит к повышению уровня эндотоксина, который повреждает гепатоциты и клетки сосудистого эндотелия. Это обуславливает выбор терапии НАЖБП и атеросклероза: лечение должно осуществляться дифференцированно, с обязательным использованием гепатопротекторов, внутрикишечных бактериальных препаратов и биокорректоров.

Подчеркивая значимость такого важного параметра лекарственной терапии, как безопасность, профессор Л.А. Звенигородская отметила, что Альфа Нормикс полностью отвечает современным требованиям к безопасности лекарственных средств. По данным Л.А. Звенигородской, при проведении исследования, в котором этот препарат принимали 186 пациентов, не было зарегистрировано ни одного случая развития побочных эффектов или отмены рифаксимины в связи с непереносимостью препарата.

Лечение синдрома избыточного бактериального роста у больных с воспалительными заболеваниями кишечника



Д.м.н. О.В. Головенко

Выступление д.м.н. О.В. ГОЛОВЕНКО, ведущего научного сотрудника гастроэнтерологического отделения ГНЦ колопроктологии (Москва), было посвящено роли микрофлоры в этиологии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), которые считаются тяжелейшими расстройствами в гастроэнтерологической практике. Поиск новых методов лечения этих заболеваний и усовершенствование уже существующих являются весьма актуальными задачами. К сожалению, больным ВЗК с перианальными поражениями, изъязвленной слизистой толстой

кишки врачи не могут предложить ничего, кроме инвалидизирующей операции по отключению пассажа по кишке. Для молодых людей – а пациенты с болезнью Крона (БК), как правило, являются людьми трудоспособного возраста – такое лечение, конечно, является неприемлемым.

По словам О.В. Головенко, в гастроэнтерологическом сообществе достаточно популярна теория, согласно которой в патогенезе ВЗК ведущую роль играет микрофлора кишечника. Для подтверждения данной гипотезы было проведено исследование на мышах с отключенным геном интерлейкина-10. Одной группе мышей давали обычный корм, и они быстро умирали от тяжелого аутоиммунного колита, в то вре-



Симпозиум «Есть ли выход из лабиринта кишечных проблем?»

ма как мыши из другой группы, питавшиеся стерильным кормом, жили без всяких признаков заболевания. Части мышей из первой группы проводили хирургическую операцию отключения пассажа по толстой кишке или давали антибиотики широкого спектра действия (рифаксимин), у этих животных наблюдалось снижение активности колита.

В 2002 г. были проведены работы по изучению пристеночной микрофлоры у больных язвенным колитом (ЯК), у пациентов с БК и у здоровых людей. Исследование показало, что у больных ЯК по сравнению со здоровыми людьми было повышено содержание как аэробов, так и анаэробов в кишечнике. У больных БК эти изменения были еще более выражены (рис. 5). Считается, что в формировании БК важную роль играет СИБР, который регистрируется у 20–25% пациентов. Связано это с тем, что БК часто локализуется в илеоцекальной области, что создает благоприятные условия для контаминации тонкой кишки. У пациентов с БК признаки СИБР часто и необоснованно принимают за активизацию основного заболевания. Назначаются противовоспалительные препараты, в частности глюкокортикостероиды, в то время как больные нуждаются в адекватной антибактериальной терапии.

«У пациентов с болезнью Крона, – отметил О.В. Головенко, – синдром избыточного бактериального роста наблюдается гораздо чаще, чем у больных язвенным колитом, поскольку при болезни Крона замедляется транзит содержимого по тонкой кишке». Сужение просвета дистальной части тонкой кишки и перенесенное хирургическое вмешательство по удалению баугиниевой заслонки у больных БК увеличивают риск развития СИБР. Кроме того, существуют данные исследований, указывающие на увеличение распространенности СИБР у пациентов с ВЗК, перенесших резекцию

Состав пристеночной флоры у пациентов с ВЗК и в контрольной группе (средняя концентрация \pm SD ($\times 10^3$ КОЕ/мл) **

Состав кишечной микрофлоры	Группа контроля (здоровые лица)	Язвенный колит	Болезнь Крона
Все анаэробы, КОЕ/мл	0,18 \pm 0,3	3,8 \pm 11*	8,4 \pm 18*
Bacteroides, КОЕ/мл	0,02 \pm 0,05	1,6 \pm 10*	2,0 \pm 5,5*
Все аэробы, КОЕ/мл	0,003 \pm 0,05	0,06 \pm 0,5*	0,11 \pm 0,8*
Enterobact. eriaceae, КОЕ/мл	0,002 \pm 0,05	0,04 \pm 0,5*	0,10 \pm 0,8*

* p < 0,05

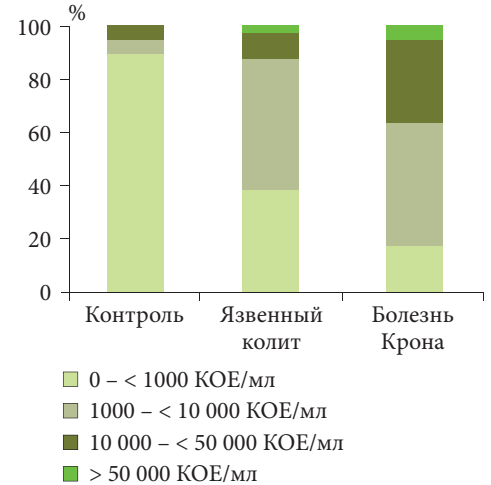
** Swidsinski A., Ladhoff A., Pernthaler A., Swidsinski S., Loening-Baucke V., Ortner M., Weber J., Hoffmann U., Schreiber S., Diel M., Lochs H. Mucosal flora in inflammatory bowel disease // Gastroenterology. 2002. Vol. 122. № 1. P. 44–54.

Рис. 5. Изменение состава кишечной микрофлоры при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК)

участков кишки, как тонкой, так и толстой, поскольку хирургические вмешательства создают идеальные условия для развития СИБР.

В каких же случаях пациентам, страдающим БК, показаны антибиотики? Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению БК и ЯК, назначение антибиотиков считается обоснованным только при септических осложнениях, наличии симптомов, связанных с избыточным бактериальным ростом, и при поражении промежности. К сожалению, рандомизированных контролируемых исследований эффективности метронидазола и/или ципрофлоксацина в лечении перианальной БК до сих пор не проводилось, поэтому обоснованием антибиотикотерапии являются неконтролируемые исследования. Антибиотики эффективно купируют симптомы заболевания, но редко приводят к полному заживлению: к сожалению, после отмены препаратов обычно наступает обострение. Сегодня активно продолжаются поиски альтернативы классичес-

Концентрация пристеночной флоры у пациентов с ВЗК и в контрольной группе



кой антибактериальной терапии метронидазолом и ципрофлоксацином. Одним из наиболее перспективных с этой точки зрения препаратов, несомненно, является Альфа Нормикс. Даже наличие повреждений слизистой оболочки кишечника или инфекции Shigella не вызывает увеличения абсорбции рифаксимины, препарат остается в кишечнике практически в неизменном виде и в очень высокой концентрации.

В 2000 г. L. Biancone было проведено слепое плацебоконтролируемое исследование, показавшее, что на фоне приема рифаксимины у пациентов с БК с эндоскопической ремиссией достоверно чаще наблюдается снижение уровня водорода в выдыхаемом воздухе (рис. 6).

Проводилось открытое исследование рифаксимины в терапии среднетяжелой формы БК, в котором приняли участие 402 пациента. В ходе исследования пациенты получали 800 мг рифаксимины 1 или 2 раза в день или плацебо в течение 12 недель. Выяснилось, что оптимальная суточная доза ри-



гастроэнтерология

14 пациентов с болезнью Крона в стадии эндоскопической ремиссии с сопутствующим синдромом избыточного бактериального роста (H₂-тест) получали терапию рифаксимином 1200 мг/сут или плацебо в течение 1 недели (слепое плацебоконтролируемое исследование).

■ Отрицательный
■ Положительный

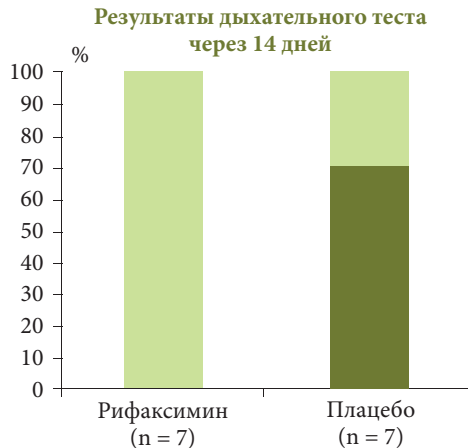


Рис. 6. Результаты дыхательного теста у пациентов с болезнью Крона в стадии эндоскопической ремиссии с сопутствующим синдромом избыточного бактериального роста после терапии рифаксимином*

* Biancone L., Vernia P., Agostini D., Ferrieri A., Pallone F. Effect of rifaximin on intestinal bacterial overgrowth in Crohn's disease as assessed by the H₂-Glucose Breath Test // Curr. Med. Res. Opin. 2000. Vol. 16. № 1. P. 14–20.



Рис. 7. Применение рифаксимина при воспалении резервуара (резервуарите) после восстановительных операций по поводу язвенного колита*

* Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A., Ugolini F., Rossi M., Brigidi P., Johansson R., Ferrieri A., Poggioli G., Campieri M. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis // Aliment. Pharmacol. Ther. 1999. Vol. 13. № 6. P. 713–718.

Заключение

По мере накопления научных данных становится очевидно, что СИБР сопровождаются многие гастроэнтерологические заболевания, на первый взгляд не связанные с нарушением состава микробиоты кишечника. Появляется новая информация о роли бактерий-симбионтов в организ-

ме человека, о важности сохранения нормального качественного и количественного состава микробиоты ЖКТ. Этим объясняется актуальность разработки эффективных и безопасных терапевтических методик для коррекции дисбиотических нарушений. Одним из препаратов, представ-

ляющих особый интерес с этой точки зрения, является невсасывающийся антибиотик рифаксимин, выпускаемый под торговым наименованием Альфа Нормикс.

Информация об использовании данного средства в различных клинических ситуациях, представленная в ходе симпозиума, безусловно, будет полезна для практикующих гастроэнтерологов. ☺

факсимина составляет 800 мг: пациенты, принимавшие препарат в этой дозировке, достигали ремиссии в 62% случаев, в то время как в группе плацебо аналогичный показатель составил всего 42%. Изучалась эффективность рифаксимина в терапии активного ЯК. По сравнению с группой пациентов, получавших плацебо, больные ЯК, принимавшие 800 мг рифаксимина в сутки в течение 10 дней, демонстрировали снижение индекса эндоскопической активности ($p < 0,05$), частоты стула ($p < 0,02$) и индекса ректального кровотечения ($p < 0,05$).

О. В. Головенко привел также данные исследований, в ходе которых было показано, что рифаксимин способствует сохранению ремиссии при ЯК и снижению выраженности симптомов СРК, часто наблюдаемых при БК. Завершил свое выступление докладчик комментариями исследований о применении рифаксимина при резервуарите – идиопатическом воспалении в тонкокишечном резервуаре после колэктомии с наложением илеоанального резервуарного анастомоза. В патогенезе этого заболевания существенную роль играет избыточный бактериальный рост, поэтому применение рифаксимина в сочетании с ципрофлоксацином позволило снизить средний индекс активности воспаления с 11 до 4 (рис. 7).

В настоящее время продолжают исследования эффективности рифаксимина для базисной терапии БК.



Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, О.Н. ОВСЯННИКОВА, С.Г. ХОМЕРИКИ
Холестероз желчного пузыря и атерогенная дислипидемия:
этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика,
лечение

1. *Bottcher A.* Zur pathologischen anatomie der gallenblase // *Virchows Arch. Pathol. Anat.* 1857. Bd. 11. № 3. S. 278–281.
2. *Virchow R.* Uber das epithel der gallenblase und uber den einen intermediaren stoffwechsel des fettes // *Virchows Arch. Pathol. Anat. Histologie.* 1857. Bd. 11. S. 574–598.
3. *Kopp J.G.* Die erdbeergallenblase // *Arch. Klin. Chir.* 1928. Bd. 151. S. 411–429.
4. *Bernhard F., Fenster E.* Besteht die operative Behandlung der Stippchengallenblase zu Recht? Ein klinischer Beitrag an Hand von 443 Fallen, deren weiterer Verlauf durch Nachforschungen bzw. Nachuntersuchungen erfasst wurde // *Dtsch. Ztschr. Chir.* 1936. Bd. 247. № 3. S. 145–186.
5. *Meißel P.* Cholesterolpolyposis // *Fortschr. Rontgenstr.* 1962. Bd. 96. № 5. S. 691–692.
6. *Розанов Б.С., Пенин В.А.* Холестероз желчного пузыря. М.: Медицина, 1973.
7. *Рылло А.Г.* Клинико-морфологические особенности холестероза желчного пузыря, его диагностика и лечение: Дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1994. 214 с.
8. *Mentzer S.H.* A clinical and patologic study of cholecystitis and cholelithiasis // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1926. Vol. 42. P. 782–786.
9. *Иванченкова Р.А., Свиридов А.В., Грачев С.В.* Холестероз желчного пузыря: современный взгляд на патогенез, клинику, диагностику и лечение. М.: МИА, 2005. 200 с.
10. *Пермяков Н.К., Подольский А.Е.* Холестероз желчного пузыря. М.: Медицина, 1969. 102 с.
11. *Ильченко А.А.* Болезни желчного пузыря и желчных путей. М.: МИА, 2011. 880 с.
12. *Arnell O.* Cholesterosis vezikae felleae // *Acta Chir. Scand.* 1941. Vol. 85. № 1/3. P. 511–539.
13. *Grill W., Grober L., Wolf H.G.* Die operation sindikation bie der Cholesterose // *Munch. Med. Wochenschr.* 1972. Jg. 114. N. 18. S. 882–884.
14. *Малиновский Н.Н., Федорова О.Д.* Холестероз желчного пузыря // *Хирургия.* 1975. № 10. С. 40–45.
15. *Helpap B., Huegel A.* Cholesterosen und adenomiatosen der gallenblase (cholezystosen) // *Patology.* 1988. Bd. 9. № 2. S. 70–78.
16. *Salmekivi K.* Cholesterolosis of the gallbladder, a clinical study based on 269 cholecystectomies // *Acta Chir. Scand.* 1964. Vol. 324. P. 1–93.
17. *Минушкин О.Н., Прописнова Е.П.* Холестероз желчного пузыря (обзор) // *Кремл. медицина.* 2000. № 1. С. 55–57.
18. *Huegel A., Helpap B.* Morphologische und klinische aspekte der cholezystosen // *Chir. Praxis.* 1988. Bd. 39. N. 1. S. 39–48.
19. *Лейшнер У.* Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 264 с.
20. *Соколов В.К., Минушкин О.Н., Саврасов В.М., Терновой С.К.* Клинико-инструментальная диагностика болезней органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. М., 1987. С. 117–133.
21. *Celoria G.C., Rodrigues Otero J.C., Proske S.A., Vallilengua C.* Papillary hyperplasia and cholesterolosis of the gallbladder // *Medicina, Buenos Aires.* 1994. Vol. 54. № 1. P. 31–34.
22. *Swobodnik W., Wechsler J.G., Kuhn K. et al.* Pathologische Wandveränderungen der Gallenblase bei Steinträgern und Gesunden // *Ultraschall.* 1988. Bd. 9. S. 111–115.
23. *Zahor Z.* Atherosclerosis in relation to cholelithiasis and cholesterolosis // *Bull. Wld. Hlth. Org.* 1976. Vol. 53. № 5–6. P. 531–537.
24. *Мельник Л.А.* Холестероз желчного пузыря у больных пожилого возраста // *Хирургия.* 1974. № 3. С. 53–57.
25. *Arianoff A.A.* Les cholecystoses // *Arschia-Maloine, Bruxelles-Paris,* 1966.
26. *Gerolami A.* Tumeurs benignes et formations pseudo-tumorales des voies biliares. In: Foie, pancreas, voies biliares / Ed. by J.P. Benhamou, H. Sarles. Pathologie Medicale 5, Flammarion medicine sciences. Paris, 1972. 166 p.
27. *Strick W.O.* Die cholesteatose der gallenblase // *Dtsch. Med. Wschr.* 1967. Bd. 92. H. 13. S. 15–52.
28. *Орлова Ю.Н.* Холестероз желчного пузыря. Клинико-сонографическое исследование: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004. 188 с.
29. *Байбеков И.Т., Ворожейкин В.Т., Алтиев Б.К., Хорошаев В.А.* О холестерозе желчного пузыря // *Архив патологии.* 1985. Т. 47. № 6. С. 44–46.
30. *Измайлова Т.Ф.* Холестероз желчного пузыря: клиника, диагностика, лечение: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1997. 212 с.
31. *Braghetto I., Antezana C., Hurtado C., Csendes A.* Triglyceride and cholesterol content in bile, blood and gallbladder wall // *Am. J. Surg.* 1988. Vol. 156. № 1. P. 26–28.
32. *Judd E.S., Mentzer S.H.* Cholesterolosis of the gallbladder 1. A clinical study // *Calif. West. Med.* 1927. Vol. 17. P. 337–346.
33. *Stewart M.J.* Xanthoma and xanthosis // *Brit. Med. J.* 1924. № 2. 893 p.
34. *Иванченкова Р.А., Измайлова Т.Ф., Метельская В.А.* Холестероз желчного пузыря: клиника, диагностика, лечение // *Клиническая медицина.* 1997. Т. 75. № 5. С. 46–51.
35. *Медведева И.Н., Долгов А.В., Никитина Ю.П.* Изучение активности холестеролэстераз моноцитов крови человека при ишемической болезни сердца // *Терапевтический архив.* 1985. Т. 57. № 12. С. 50–52.
36. *Иванченкова Р.А., Свиридов А.В., Грачев С.В.* Патогенез холестероза желчного пузыря: обзор // *Клиническая медицина.* 2002. Т. 80. № 2. С. 14–19.
37. *Holzbach R.T.* Metastability behavior of supersaturated bile // *Hepatology.* 1984. Vol. 4. P. 155–158.
38. *Li W.H., Tanimura M., Luo C.C., Datta S., Chan L.* The apolipoprotein multigene family: biosynthesis, structure, structure-function relationships, and evolution // *J. Lipid. Res.* 1988. Vol. 29. № 3. P. 245–271.
39. *Luciano L.* Morphological aspects of cholesterol storage in the human gallbladder // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989. Vol. 295. P. 269–275.
40. *Koga A.* Fine structure of the human gallbladder with cholesterosis with special reference to the mechanism of lipid accumulation // *Br. J. Exp. Pathol.* 1985. Vol. 66. № 5. P. 605–611.
41. *Иванченкова Р.А., Измайлова Т.Ф.* Оценка возможных критериев диагностики холестероза желчного пузыря // *Новое в гастроэнтерологии: сборник статей.* М., 1996. Т. 1. С. 122–123.
42. *Иванченкова Р.А., Измайлова Т.Ф., Мелькина О.Е., Соколова М.Н.* Липопротеиды сыворотки крови и желчи при холестерозе желчного пузыря // *Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол.* 1994. № 4. С. 53–57.



Литература

43. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В., Озерова И.Н., Перова Н.В., Грачев С.В. Липопротеиды высокой плотности при холестерозе желчного пузыря // Клиническая медицина. 2000. Т. 78. № 4. С. 27–31.
44. Corradini S.G., Elisei W., Giovannelli L. et al. Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile // Gastroenterol. 2000. Vol. 118. № 5. P. 912–920.
45. Jasyna M.R., Ross P.E., Bakar M.A. et al. Characteristics of cholesterol absorption by human gallbladder: relevance to cholesterosis // J. Clin. Pathol. 1987. Vol. 40. № 5. P. 524–529.
46. Murray F.E., Smith B.F. Non-mucin proteins in the organic matrix of cholesterol gallstones // Gastroenterology. 1987. Vol. 92. № 2. P. 1758–1766.
47. Савельев В.С., Петухов В.А., Болдин Б.В. Холестероз желчного пузыря. М.: ВЕДИ, 2002. 192 с.
48. Roslin J.J., Robert L.C., DenBesten L. Altered gallbladder concentration of biliary lipids during early cholesterol gallstone formation // Dig. Dis. Sci. 1987. Vol. 32. № 6. P. 609–614.
49. Pattinson N.R. Apolipoprotein localization in the human bile duct and gallbladder // Pathology. 1990. Vol. 22. P. 55–60.
50. Holzbach R., Marsch M., Tang P. Cholesterosis: physical-chemical characteristic of human and diet-induced canine lesions // Exp. Mol. Pathol. 1977. Vol. 27. № 1. P. 324–338.
51. Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. М.: ВЕДИ, 2003. 128 с.
52. Brown M.S., Goldstein J.L. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications of cholesterol deposition in the atherosclerosis // Ann. Rev. Biochem. 1983. Vol. 52. P. 223–261.
53. Gallinger S., Taylor R.D., Harvey P.R. et al. Effect of mucous glycoprotein on nucleation time of human bile // Gastroenterology. 1985. Vol. 89. № 3. P. 648–658.
9. Strader A.D., Woods S.C. Gastrointestinal hormones and food intake // Gastroenterology. 2005. Vol. 128. № 1. P. 175–191.
10. Unger R.H. Lipotoxic diseases // Annu. Rev. Med. 2002. Vol. 53. P. 319–336.
11. Манцорос Х.С. Современные представления о роли лептина в развитии ожирения и связанных с ним заболеваний человека // Международный журнал медицинской практики. 2000. № 9. С. 57–67.
12. Barrachina M.D., Martinez V., Wang L., Wei J.Y., Taché Y. Synergistic interaction between leptin and cholecystokinin to reduce short-term food intake in lean mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. № 19. P. 10455–10460.
13. Dixit V.D., Schaffer E.M., Pyle R.S., Collins G.D., Sakthivel S.K., Palaniappan R., Lillard J.W. Jr., Taub D.D. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 114. № 1. P. 57–66.
14. Cummings D.E., Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake // J. Clin. Invest. 2007. Vol. 117. № 1. P. 13–23.
15. Matson C.A., Reid D.F., Cannon T.A., Ritter R.C. Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2000. Vol. 278. № 4. P. R882–R890.
16. Ritter R.C. Gastrointestinal mechanisms of satiation for food // Physiol. Behav. 2004. Vol. 81. № 2. P. 249–273.
17. Haynes W.C. Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension // Curr. Hypertens. Rep. 2000. Vol. 2. № 3. P. 311–318.
18. www.medlinks.ru/article.php?sid=43139.

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, Е.А. ЧЕРКАШОВА, Т.В. НИЛОВА
Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени

Т.В. МИЩЕНКОВА, Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, Е.В. ТКАЧЕНКО
Коррекция пищевого поведения в лечении пациентов с абдоминальным ожирением

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. М., 2004. С. 8, 44–73, 234–266.
2. Controlling the global obesity epidemic. World Health Organization, 2002 // www.who.int/nut/obs.htm.
3. International Obesity Task Force. Obesity in Europe. The case far action, 2002 // www.iotf.org.
4. Бубнова М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 5. С. 23–46.
5. Дмитриев А.Н. Ожирение и метаболический синдром: пособие для студентов, интернов, клинических ординаторов и врачей-терапевтов. Екатеринбург: УГМА, 2001. 160 с.
6. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте // Ожирение и метаболизм. 2004. № 1. С. 17–23.
7. Звенигородская Л.А., Кучеренко Т.В. Типы пищевого поведения и гормоны пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007. № 1. С. 24–27.
8. Кассиль В.Г. Пищевое поведение в онтогенезе. Л.: Наука, 1990. С. 132–145.
1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х, 2000. 412 с.
2. Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов // Кардиология. 2004. № 10. С. 85–92.
3. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит // Болезни печени и желчевыводящих путей. Изд. 2-е / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2005. С. 205–216.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. Т. 6. № 6. Прил. 3.
5. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 7. № 6. Прил. 4.
6. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Черкашова Е.А., Ефремов Л.И. Статиновый гепатит // Трудный пациент. 2009. Т. 7. № 4. С. 44–49.
7. Исаков В.А. Статины и печень: друзья или враги? // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2008. Т. 1. № 5. С. 372–374.
8. Кардиология. Национальное руководство / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 416 с.
9. Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 3. С. 12–15.



Литература

10. Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю., Голованова Е.В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения // *Consilium Medicum*. 2002. № 2. С. 10–14.
11. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Морозов И.А., Шепелева С.Д. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами // *Терапевтический архив*. 2003. № 8. С. 51–55.
12. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения // М.: Анахарсис, 2009. 184 с.
13. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В., Егорова Е.Г., Хомерики С.Г. Атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени (сходства и различия), дифференцированный подход к терапии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009. № 3. С. 69–77.
14. Мамедов М.Н. Школа по диагностике и лечению гиперлипидемии // М.: Медиа Медика, 2006. С. 4–7.
15. Метаболизм липидов. Учебно-методическое пособие. СПбГАВМ, 2005.
16. Оганов Р.Г., Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Применение статинов – парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006. Т. 5. № 6. С. 95–107.
17. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005. 768 с.
18. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца / Под ред. акад. РАН Е.И. Чазова, чл.-корр. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. М.: Медиа Медика, 2007.
19. Ткаченко Е.И., Суворов А.Н. Дисбиоз кишечника // *Руководство по диагностике и лечению*. СПб.: СпецЛит, 2007. 238 с.
20. Burt A.D., Mutton A., Day C.P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // *Semin. Diagn. Pathol.* 1998. Vol. 15. № 4. P. 246–258.
21. Cherbut C., Aube A.C., Blottiere H.M., Galmiche J.P. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility // *Scand. J. Gastroenterol.* 1997. Suppl. 222. P. 58–61.
22. Conraads V.M., Jorens P.G., De Clerck L.S. et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial // *Europ. J. Heart. Fail.* 2004. Vol. 6. № 4. P. 483–491.
23. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 121. № 1. P. 91–100.
24. Garcia-Monzon C., Fernández-Bermejo M. A wider view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 122. № 3. P. 840–842.
25. Hofmann A.F. Bile acid hepatotoxicity and the rationale of UDCA therapy in chronic cholestatic liver disease: some hypotheses // *Gastroenterology*. 1993. Vol. 75. P. 22–26.
26. Husebye E., Hellstrom R., Midtvedt T. The role of normal microbial flora in control of small intestine motility // *Microbiol. Therapy*. 1990. № 20. P. 389–394.
27. Midtvedt T., Lingaas E., Carlstedt-Duke B., Höverstad T., Midtvedt A.C., Saxerholt H., Steinbakk M., Norin K.E. Intestinal microbial conversion of cholesterol to coprostanol in man. Influence of antibiotics // *APMIS*. 1990. Vol. 98. № 9. P. 839–844.
28. Rolfe R.D. Interactions among microorganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host // *Rev. Infect. Dis.* 1984. Vol. 6. Suppl. 1. P. S73–S79.
29. Wigg A.J., Roberts-Thomson I.C., Dymock R.B., McCarthy P.J., Grose R.H., Cummins A.G. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Gut*. 2001. Vol. 48. № 2. P. 206–211.

И.Н. ЗАХАРОВА, Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, С.В. ЯБЛОЧКОВА Неалкогольная жировая болезнь печени у детей: современные возможности патогенетической терапии

1. Schwimmer J.B., Deutsch R., Kahen T., Lavine J.E., Stanley C., Behling C. Prevalence of fatty liver in children in children and adolescents // *Pediatrics*. 2006. Vol. 118. № 4. P. 1388–1393.
2. Fraser A., Longnecker M.P., Lawlor D.A. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004 // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 133. № 6. P. 1814–1820.
3. Lavine J.E., Schwimmer J.B. Pediatric non-alcoholic steatohepatitis // *Non-alcoholic steatohepatitis* / Ed. by G. Farrell, J. George, P. Hall, A. McCollough. Oxford, England: Blackwell Publishing, 2004. P. 229–240.
4. Nonalcoholic steatohepatitis clinical research network // *Hepatology*. 2003. Vol. 37. № 2. P. 244.
5. Lavine J.E., Schwimmer J.B.; *Nonalcoholic Steatohepatitis-Clinical Research Network*. Pediatric initiatives within the Nonalcoholic Steatohepatitis-Clinical Research Network (NASH CRN) // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003. Vol. 37. № 3. P. 220–221.
6. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберг. М.: Медпресс, 2007. 224 с.
7. Moran J.R., Ghishan F.K., Halter S.A., Greene H.L. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction // *Am. J. Gastroenterol.* 1983. Vol. 78. № 6. P. 374–377.
8. Kinugasa A., Tsunamoto K., Furukawa N., Sawada T., Kusunoki T., Shimada N. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1984. Vol. 3. № 3. P. 408–414.
9. Baldrige A.D., Perez-Atayde A.R., Graeme-Cook F., Higgins L., Lavine J.E. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study // *J. Pediatr.* 1995. Vol. 127. № 5. P. 700–704.
10. Schwimmer J.B., Deutsch R., Rauch J.B., Behling C., Newbury R., Lavine J.E. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlations of pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *J. Pediatr.* 2003. Vol. 143. № 4. P. 500–505.
11. Rashid M., Roberts E.A. Nonalcoholic steatohepatitis in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000. Vol. 30. № 1. P. 48–53.
12. Manton N.D., Lipsett J., Moore D.J., Davidson G.P., Bourne A.J., Couper R.T. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents // *Med. J. Aust.* 2000. Vol. 173. № 9. P. 476–479.
13. Vajro P., Fontanella A., Perna C., Orso G., Tedesco M., De Vincenzo A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children // *J. Pediatr.* 1994. Vol. 125. № 2. P. 239–241.
14. Petersen K.F., Dufour S., Feng J., Befroy D., Dziura J., Dalla Man C., Cobelli C., Shulman G.I. Increased prevalence of insulin resistance



Литература

- and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. № 48. P. 18273–18277.
15. Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemlidis A., Cox D., Pennacchio L.A., Boerwinkle E., Cohen J.C., Hobbs H.H. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40. № 12. P. 1461–1465.
16. Lobstein T., Jackson-Leach R. Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 2. Numbers of children with indicators of obesity-related disease // *Int. J. of Pediatr. Obes.* 2006. Vol. 1. № 1. P. 33–41.
17. Ogden C.L., Flegal K.M., Carroll M.D., Johnson C.L. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999–2000 // *JAMA*. 2002. Vol. 288. № 14. P. 1728–1732.
18. Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R., McDowell M.A., Tabak C.J., Flegal K.M. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004 // *JAMA*. 2006. Vol. 295. № 13. P. 1549–1555.
19. Franzese A., Vajro P., Argenziano A., Puzziello A., Iannucci M.P., Saviano M.C., Brunetti F., Rubino A. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population // *Dig. Dis. Sci.* 1997. Vol. 42. № 7. P. 1428–1432.
20. Schwimmer J.B., McGreal N., Deutsch R., Finegold M.J., Lavine J.E. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents // *Pediatrics*. 2005. Vol. 115. № 5. P. e561–e565.
21. Loomba R., Sirlin C.B., Schwimmer J.B., Lavine J.E. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2009. Vol. 50. № 4. P. 1282–1293.
22. Loomba R., Hwang S.J., O'Donnell C.J., Ellison R.C., Vasan R.S., D'Agostino R.B. Jr., Liang T.J., Fox C.S. Parental obesity and offspring serum alanine and aspartate aminotransferase levels: the Framingham heart study // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134. № 4. P. 953–959.
23. Schwimmer J.B., Celedon M.A., Lavine J.E., Salem R., Campbell N., Schork N.J., Shieh-morteza M. et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136. № 5. P. 1585–1592.
24. Schwimmer J.B., Behling C., Newbury R., Deutsch R., Nievergelt C., Schork N.J., Lavine J.E. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2005. Vol. 42. № 3. P. 641–649.
25. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C., Contos M.J., Cummings O.W., Ferrell L.D. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2005. Vol. 41. № 6. P. 1313–1321.
26. Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T., Boparai N., Liu Y.C., McCullough A.J. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity // *Gastroenterology*. 1999. Vol. 116. № 6. P. 1413–1419.
27. Adams L.A., Lymp J.F., St. Sauver J., Sanderson S.O., Lindor K.D., Feldstein A., Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 129. № 1. P. 113–121.
28. Dam-Larsen S., Franzmann M., Andersen I.B., Christoffersen P., Jensen L.B., Sorensen T.I., Becker U., Bendtsen F. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death // *Gut*. 2004. Vol. 53. № 5. P. 750–755.
29. Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D., Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 42. № 1. P. 132–138.
30. Liou I., Kowdley K.V. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* 2006. Vol. 40. Suppl. 1. P. S11–S16.
31. Feldstein A.E., Charatcharoenwithaya P., Treeprasertsuk S., Benson J.T., Enders F.B., Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years // *Gut*. 2009. Vol. 58. № 11. P. 1538–1544.
32. Molleston J.P., White F., Teckman J., Fitzgerald J.F. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 97. № 9. P. 2460–2462.
33. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. 184 с.
34. Chitturi S., Abeygunasekera S., Farrell G.C. et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome // *Hepatology*. 2002. Vol. 35. № 2. P. 373–379.
35. Sanyal A.J., Campbell-Sargeant C., Mirshahi F., Rizzo W.B., Contos M.J., Sterling R.K., Luketic V.A., Shiffman M.L., Clore J.N. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 120. № 5. P. 1183–1192.
36. Roberts E.A. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a “growing” problem? // *J. Hepatol.* 2007. Vol. 46. № 6. P. 1133–1142.
37. Potau N., Ibanez L., Rique S., Carrascosa A. Pubertal changes in insulin secretion and peripheral insulin sensitivity // *Horm. Res.* 1997. Vol. 48. № 5. P. 219–226.
38. Moran A., Jacobs D.R. Jr., Steinberger J., Steffen L.M., Pankow J.S., Hong C.P., Sinaiko A.R. Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: establishment of differential risk in males and females // *Circulation*. 2008. Vol. 117. № 18. P. 2361–2368.
39. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? // *Gastroenterology*. 1998. Vol. 114. № 4. P. 842–845.
40. Tilg H., Diehl A.M. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. № 20. P. 1467–1476.
41. Wigg A.J., Roberts-Thomson I.C., Dymock R.B., McCarthy P.J., Grose R.H., Cummins A.G. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Gut*. 2001. Vol. 48. № 2. P. 206–211.
42. Arkan M.C., Hevener A.L., Greten F.R., Maeda S., Li Z.W., Long J.M., Wynshaw-Boris A., Poli G., Olefsky J., Karin M. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance // *Nat. Med.* 2005. Vol. 11. № 2. P. 191–198.
43. Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 114. № 2. P. 147–152.
44. Sanyal A.J. Mechanisms of disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 2. № 1. P. 46–53.
45. Malhi H., Gores G.J. Molecular mechanisms of lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease // *Semin. Liver Dis.* 2008. Vol. 28. № 4. P. 360–369.
46. Xu J.W., Gong J., Chang X.M., Luo J.Y., Dong L., Jia A., Xu G.P. Effects of estradiol on liver estrogen receptor-alpha and its mRNA expression in hepatic fibrosis in rats // *World J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 10. № 2. P. 250–254.



Литература

47. Shimizu I, Inoue H., Yano M., Shinomiya H., Wada S., Tsuji Y., Tsutsui A., Okamura S., Shibata H., Ito S. Estrogen receptor levels and lipid peroxidation in hepatocellular carcinoma with hepatitis C virus infection // *Liver*. 2001. Vol. 21. № 5. P. 342–349.
48. Sundaram S.S., Zeitler P., Nadeau K. The metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in children // *Curr. Opin. Pediatr.* 2009. Vol. 21. № 4. P. 529–535.
49. Rashid M., Roberts E.A. Nonalcoholic steatohepatitis in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000. Vol. 30. № 1. P. 48–53.
50. Merriman R.B., Ferrell L.D., Patti M.G., Weston S.R., Pabst M.S., Aouizerat B.E., Bass N.M. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2006. Vol. 44. № 4. P. 874–880.
51. Amarapurka D.N., Amarapurkar A.D., Patel N.D., Agal S., Baigal R., Gupte P., Pramanik S. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with diabetes: predictors of liver fibrosis // *Ann. Hepatol.* 2006. Vol. 5. № 1. P. 30–33.
52. Brockow K., Steinkraus V., Rinninger F., Abeck D., Ring J. Acanthosis nigricans: a marker for hyperinsulinemia // *Pediatr. Dermatol.* 1995. Vol. 12. № 4. P. 323–326.
53. Stuart C.A., Gilkison C.R., Smith M.M., Bosma A.M., Keenan B.S., Nagamani M. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus // *Clin. Pediatr. (Phila.)*. 1998. Vol. 37. № 2. P. 73–79.
54. Petersen K.F., Dufour S., Befroy D., Lehrke M., Hendler R.E., Shulman G.I. 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.
55. Nobili V., Manco M., Raponi M., Marcellini M. Case management in children affected by non-alcoholic fatty liver disease // *J. Paediatr. Child. Health*. 2007. Vol. 43. № 5. P. 414.
56. Benjaminov O., Beglaibter N., Gindy L., Spivak H., Singer P., Wienberg M., Stark A., Rubin M. The effect of a low-carbohydrate diet on the nonalcoholic fatty liver in morbidly obese patients before bariatric surgery // *Surg. Endosc.* 2007. Vol. 21. № 8. P. 1423–1427.
57. Ebbeling C.B., Leidig M.M., Feldman H.A., Lovesky M.M., Ludwig D.S. Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial // *JAMA*. 2007. Vol. 297. № 19. P. 2092–2102.
58. Pacifico L., Poggiogalle E., Cantisani V., Menichini G., Ricci P., Ferraro F., Chiesa C. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a clinical and laboratory challenge // *World J. Hepatol.* 2010. Vol. 2. № 7. P. 275–288.
59. 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.
60. Loomba R., Lutchman G., Kleiner D.E., Ricks M., Feld J.J., Borg B.B., Modi A., Nagabhyru P., Sumner A.E., Liang T.J., Hoofnagle J.H. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 29. № 2. P. 172–182.
61. Park K.G., Min A.K., Koh E.H. et al. Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways // *Hepatology*. 2008. Vol. 48. № 5. P. 1477–1486.
62. Lavine J.E. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study // *J. Pediatr.* 2000. Vol. 136. № 6. P. 734–738.
63. Hasegawa T., Yoneda M., Nakamura K., Makino I., Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 15. № 10. P. 1667–1672.
64. Kugelmas M., Hill D.B., Vivian B., Marsano L., McClain C.J. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E // *Hepatology*. 2003. Vol. 38. № 2. P. 413–419.
65. Nobili V., Manco M., Devito R., Di Ciommo V., Comparcola D., Sartorelli M.R., Piemonte F., Marcellini M., Angulo P. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial // *Hepatology*. 2008. Vol. 48. № 1. P. 119–128.
66. Holoman J. et al. Non-alcoholic steatohepatitis: Effect of short term therapy with ursodeoxycholic acid // *Falk Symposium № 121, October 14–15, 2000. Den Haag (Netherlands)*. Poster Abstract № 32.
67. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J., Bihl F., Cerny A., Cereda J.M., Zala J.F., Helbling B., Steuerwald M., Zimmermann A.; *Swiss Association for the Study of the Liver*. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4. № 12. P. 1537–1543.

О.Н. ОВСЯННИКОВА, Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ
Целесообразность применения таурина
в лечении неалкогольной жировой болезни печени

1. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. 184 с.
2. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // *РМЖ*. 2005. Т. 13. № 26. С. 1706–1712.
3. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. М.: МИА, 2001. 693 с.
4. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. Внутрпеченочный холестаз – от патогенеза к лечению // *Практикующий врач*. 1998. Т. 2. № 13. С. 20–24.
5. Diehl A.M., Goodman Z., Ishak K.G. Alcohollike disease in nonalcoholics. A clinical and histology comparison with alcohol-induced liver injury // *Gastroenterology*. 1988. Vol. 95. № 4. P. 1056–1062.
6. Lee R.G. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients // *Hum. Pathol.* 1989. Vol. 20. № 6. P. 594–598.
7. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // *РМЖ*. 2001. Т. 9. № 2. С. 56–60.
8. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Метаболический синдром: принципы лечения // *РМЖ*. 2005. Т. 13. № 7. С. 451–458.
9. Либерман И.С. Метаболический синдром в свете эволюционно-генетических закономерностей // *Российский кардиологический журнал*. 2002. № 1. С. 85–89.
10. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические связи и направления коррекции // *Кардиология*. 2001. № 3. С. 4–9.
11. Hamilton D.L., Vest T.K., Brown B.S., Shah A.N., Menguy R.B., Chey W.Y. Liver injury with alcoholiclike hyaline after gastroplasty for morbid obesity // *Gastroenterology*. 1983. Vol. 85. № 3. P. 722–726.



Литература

12. Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 3. С. 12–15.
13. Sherwin R.S., Anderson R.M., Buse J.B., Chin M.H., Eddy D. et al. The prevention or delay of type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. Suppl. 1. P. 62–69.
14. Sheth S.G., Gordon F.D., Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis // *Ann. Intern. Med.* 1997. Vol. 126. № 2. P. 137–145.
15. Haffner S.M. Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study // *Br. J. Nutr.* 2000. Vol. 83. Suppl. 1. P. S67–S70.
16. Аметов А.С., Кочергина И.И., Елизарова Е.П. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа // Проблемы эндокринологии. 2007. Т. 53. № 4. С. 44–50.
17. Yokogoshi H., Oda H. Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet // *Amino. Acids*. 2002. Vol. 23. № 4. P. 433–439.
13. Винокурова Л.В., Дроздов В.Н., Березина О.И., Шулятьев И.С., Варванина Г.Г., Невмержитский В.И. Особенности течения сахарного диабета при хроническом панкреатите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 7. С. 59–63.
14. Пасечников В.Д. Может ли заместительная терапия при недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы улучшить течение сахарного диабета // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2011. Т. 4. № 4. P. 196–197.
15. O'Keefe S.J., Cariem A.K., Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* 2001. Vol. 32. № 4. P. 319–323.

**Л.В. ВИНОКУРОВА, Е.А. ДУБЦОВА, С.Г. ШУСТОВА,
Г.Г. ВАРВАНИНА, Т.В. НИЛОВА, М.А. АГАФОНОВ**
**Функциональная недостаточность поджелудочной железы
при хроническом панкреатите различной этиологии**

1. Icks A., Haastert B., Giani G., Rathmann W. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus // *Z. Gastroenterol.* 2001. Vol. 39. № 10. P. 823–830.
2. Rathmann W., Haastert B., Icks A., Giani G., Hennings S., Mitchell J., Curran S., Wareham N.J. Low fecal elastase-1 concentrations in type 2 diabetes mellitus // *Scand. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 36. № 10. P. 1056–1061.
3. Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н. Метаболическая панкреатология. Донецк: «Лебедь», 2011. 460 с.
4. Коротько Г.Ф. Секрция поджелудочной железы. 2-е издание. Краснодар: КГМУ, 2005. 312 с.
5. Andren-Sandberg A., Hardt P.D. Giessen international workshop on interactions of exocrine and endocrine pancreatic diseases. Castle of Rauischholzhausen of the Justus-Liebig-University, Giessen, Germany. March 18–19, 2005 // *Jop. J. Pancreas*. 2005. Vol. 6. № 4. P. 382–405.
6. Krejcs G.J. Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors // *Dig. Dis.* 2010. Vol. 28. № 2. P. 355–358.
7. Uomo G. Inflammatory pancreatic diseases in older patients: recognition and management // *Drugs. Aging*. 2003. Vol. 20. № 1. P. 59–70.
8. Amman R., Sulser H. “Senile” chronic pankreatitis; a new nosologic entity? Studies in 38 cases. Indications of a vascular origin and relationship to the primarily painless chronic pancreatitis // *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1976. Vol. 106. № 13. P. 429–437.
9. Накамура Т., Тандо Ю., Цудзино М. и др. Исследование динамики содержания жиров, нейтральных стероидов, желчных кислот и карбоновых кислот с короткой цепью в фекалиях пациентов с хроническим панкреатитом // Клиническая медицина. 1996. № 4. С. 35–37.
10. Крюкова Л.В. Индивидуальные желчные кислоты сыворотки крови и желчи крыс при различных функциональных состояниях печени // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. 1982. № 11. С. 424–429.
11. Riepl R.L., Lehnert P. The role of bile in the regulation of exocrine pancreatic secretion // *Scand. J. Gastroenterol.* 1992. Vol. 27. № 8. P. 625–631.
12. Borgstrom B. Bile salts – their physiological functions in the gastrointestinal tract // *Acta. Med. Scand.* 1974. Vol. 196. № 1–2. P. 1–10.
1. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. 184 с.
2. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2004.
3. Haller H. Epidemiology and associated risk factors hiperlipoproteinemia // *Z. Gesamte Inn. Med.* 1977. Vol. 32. № 8. P. 124–128.
4. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х, 2000.
5. Перова Н.В. Суммарный риск ишемической болезни сердца и показания к лечению гиперхолестеринемии // Кардиология. 1996. Т. 36. № 6. С. 47–53.
6. Петухов В.А. Дислипотеинемия и ее коррекция при облитерирующем атеросклерозе: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1995.
7. Мамедов М.Н. Школа по диагностике и лечению гиперлипидемии. М.: Медиа Медика, 2006. С. 4–7.
8. Кардиология: национальное руководство / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 416 с.
9. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца / Под ред. акад. РАН Е.И. Чазова, чл.-корр. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. М.: Медиа Медика, 2007.
10. Оганов Р.Г., Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Применение статинов – парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. Т. 5. № 6. С. 95–107.
11. Исаков В.А. Статины и печень: друзья или враги? // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2008. Т. 1. № 5. С. 372–374.
12. Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2009. № 1. С. 41–45.
13. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Черкашова Е.А., Ефремов Л.И. Стаиновый гепатит // Трудный пациент. 2009. Т. 7. № 4–5. С. 44–49.
14. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Морозов И.А., Шепелева С.Д. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами // Терапевтический архив. 2003. № 8. С. 51–55.



Литература

15. Мельникова Н.В. Клинико-биохимические и морфологические изменения печени у больных с атерогенной дислипидемией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008. 24 с.
16. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Иванов А.Н. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2009. № 1. С. 27–31.
17. Мельникова Н.В., Звенигородская Л.А. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2009. № 1. С. 32–36.
18. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005. 768 с.
19. Garcia-Monzon C., Fernández-Bermejo M. A wider view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis // Gastroenterology. 2002. Vol. 122. № 3. P. 840–842.
20. Leuschner U., James O.F.W., Dancycgier H. Steatohepatitis (NASH and ASH): Springer, 2004.
21. Sgro C., Clinard F., Ouazir K., Chanay H., Allard C., Guilleminet C., Lenoir C., Lemoine A., Hillon P. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study // Hepatology. 2002. Vol. 36. № 2. P. 451–455.
22. Weinstein W.M., Hawkey C.J., Bosch J. Clinical Gastroenterology and Hepatology. The Modern Clinician's Guide. Elsevier Science, London, 2005.
23. Костина Л. Лечение медом. АСС-Центр. Авеонт, 2005. 160 с.
24. Лудянский Э.А. Апитерапия. Вологда, 1994. 462 с.
25. Люсов В.А., Дудаев В.В., Горин В.В. Применение смеси пчелиного меда и цветочной пыльцы у больных ишемической болезнью сердца // Апитерапия. 1993. С. 41–45.
26. Макарова В.Г., Узбекова Д.Г. Гепатопротекторные свойства биологически активных продуктов пчеловодства. Апитерапия сегодня: Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции «Апитерапия – XXI век». Рыбное, 2004. С. 24–27.
27. Сельцовский А.П., Лазебник Л.Б., Касьяненко В.И., Комиссаренко И.А., Бутов А.Г. Лечение медом, продуктами пчеловодства и лекарственными травами. М.: Анахарсис, 2007, 238 с.
28. Узбекова Д.Г., Артемьева Г.Б., Рябова А.Н. Медико-биологические свойства продуктов пчеловодства при экспериментальной патологии печени. Апитерапия сегодня: Материалы совещания по апитерапии. Рыбное, 1993. С. 57–58.
29. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Изменения органов пищеварения у больных с метаболическим синдромом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. № 4. С. 6–10.

14-й Международный
Славяно-Балтийский
научный форум

14–16 мая
2012 года



Санкт-Петербург – Гастро-2012

В программе:

- 14-й Международная научная конференция «Гастроэнтерологические и гепатологические аспекты врачебной практики»
- Пленум Правления Научного общества гастроэнтерологов России
- Всероссийская научная конференция по вопросам колопроктологии и расширенное заседание Российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника
- Северо-Западная научная конференция по вопросам гастроинтестинальной эндоскопии
- 12-я Всероссийская научная конференция «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии и питания» и Межрегиональный симпозиум по вопросам детского питания (при участии ИЦЭД РАМН, ЦНИИ гастроэнтерологии, НИИ питания РАМН)
- Межрегиональный симпозиум по генетически детерминированным заболеваниям органов пищеварения
- 11-я Всероссийская научная конференция «Клиническое и функциональное питание, пробиотики, пребиотики, синбиотики и БАД к пище в практике врача» (совместно с НИИ питания РАМН, Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России, Московским НИИЭМ им. Г.И. Габричевского, НИИЭМ им. И.Ф. Гамалеи РАМН и НИИ экспериментальной медицины РАМН)
- IV Международный конкурс молодых ученых
- «Новые технологии в гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии»
- Заседание Санкт-Петербургского «Гастро-Интеллект-Клуба»
- Мини-симпозиумы и презентации фармацевтических и медико-технических компаний
- Выставка лекарственных средств, медицинской техники, лечебного питания и БАД к пище

Конгресс-холл «Московский»
отеля Holiday Inn «Московские Ворота»
Санкт-Петербург, Московский пр., д. 97а

www.gastroforum.ru
info@gastroforum.ru
gastroforum@list.ru
+7 (812) 499-44-40



Для юридических лиц

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7723809029	КПП 772301001	Сч. №	40702810700000000536
Получатель ООО «Медфорум-Альфа»			
Банк получателя ОАО «Промсвязьбанк» Москва		БИК	044525555
		Сч. №	30101810400000000555

СЧЕТ № 10/П от «__» _____ 2012 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакология. Гастроэнтерология»	шт.	6	200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС).					-
Всего к оплате:					1200-00

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия
Главный бухгалтер



Романенко А.Е.
Макарова О.М.

Для физических лиц

Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555 Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Гастроэнтерология» (6 номеров) (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп. Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	
Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555 Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Гастроэнтерология» (6 номеров) (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп. Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	

ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний
«Медфорум»
работает
на фармацевтическом
рынке России
с 1997 года
и является
экспертом
в области
образовательных
программ
(конференций, лекций,
тренингов),
освещения сателлитных
симпозиумов
на конгрессах,
консалтинга
и промоакций
для врачей
основных
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. В 2010 году запущен новый проект «Hi+Med. Высокие технологии в медицине».
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг Группы компаний «МЕДФОРУМ»!



Альфа Нормикс®

рифаксимин – α

Выход из лабиринта кишечных проблем

Альфа Нормикс® – антибиотик с минимальным всасыванием – гарантированно очищает кишечник от патогенной микрофлоры

Действует избирательно в просвете кишечника

Помогает избежать системных побочных эффектов

Обладает активностью против большинства патогенных кишечных бактерий

● Лечение желудочно-кишечных заболеваний, вызываемых бактериями, чувствительными к рифаксимину-α:

- острые желудочно-кишечные инфекции,
- диарея путешественника,
- синдром избыточного роста микроорганизмов в кишечнике,
- печеночная энцефалопатия,
- симптоматическое неосложненное дивертикулезное заболевание ободочной кишки,
- хроническое воспаление кишечника.

● Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

Способ применения и дозы

- 1 таблетка 3 раза в сутки или
- 2 таблетки 2 раза в сутки или
- 2 таблетки 3 раза в сутки



Краткая информация для медицинских специалистов (не для пациентов). Р/У: ЛС-001993. Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, каждая содержит: рифаксимин с полиморфной структурой альфа - 200 мг. Показания к применению. Лечение желудочно-кишечных заболеваний, вызываемых бактериями, чувствительными к рифаксимину, например, при острых желудочно-кишечных инфекциях, диарее путешественника, синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печеночной энцефалопатии, симптоматическом неосложненном дивертикулезном заболевании ободочной кишки и хроническом воспалении кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. Противопоказания. Повышенная чувствительность к рифаксимину или другим рифамцинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата Альфа Нормикс. Кишечная непроходимость (в том числе частичная). Тяжелое язвенное повреждение кишечника. Способ применения и дозы. Взрослые и дети старше 12 лет: от 1 таблетки каждые 8 часов до 2 таблеток каждые 8-12 часов (соответствует 600-1200 мг рифаксимина). Продолжительность лечения не должна превышать 7 дней и определяется клиническим состоянием пациентов. При необходимости повторный курс лечения следует проводить не ранее, чем через 20 - 40 дней. Общая продолжительность лечения определяется клиническим состоянием пациентов. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приема. Побочное действие. Ниже перечислены побочные эффекты, которые наблюдались в двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследованиях, с частотой $\geq 1\%$ <10%. Большинство побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, могут быть симптомами заболевания, по поводу которого назначалось лечение в период клинических исследований и о которых сообщается с такой же частотой у пациентов, получающих плацебо. Головокружение, головная боль, вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота, тенезмы, рвота, позывы на дефекацию, лихорадка. Беременность и период лактации. Препарат следует принимать только в случае крайней необходимости и под непосредственным наблюдением врача. Более подробную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата или обращайтесь в ООО «Альфа Вассерманн».