

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

37  
2015*гастроэнтерология №3*

## Клинические исследования

Лечебная тактика при сочетанных функциональных расстройствах кишечника и билиарной системы

## Клиническая эффективность

Опыт применения гидролизата плаценты человека Лаеннека при жировой дистрофии печени

## Лекции для врачей

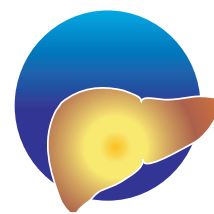
Регидратационная терапия как основа лечения пациентов с острой диарейной инфекцией

## Обзор

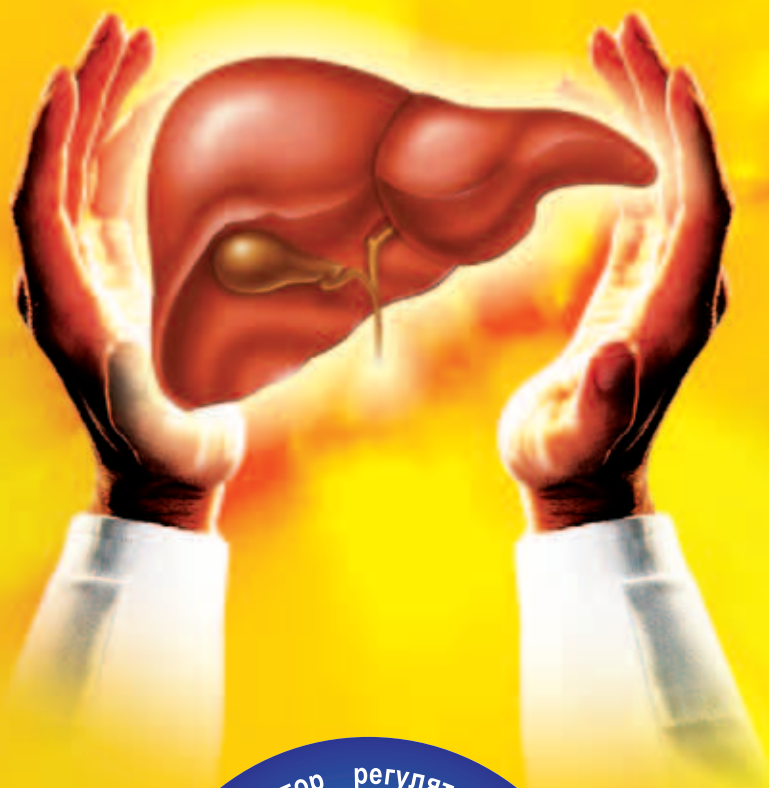
Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение

Урсодезоксихолевая кислота

# Ливодекса



Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг № 50, 300 мг № 50 и № 100



Регистрационный номер: ЛСР-008974/10



За дополнительной информацией просьба обращаться в Представительство Компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед»  
Адрес: 117420, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57, офис 722  
Адрес для корреспонденции: 129223 г. Москва, Проспект Мира, ВВЦ, Деловой центр «Технопарк», стр. 537/4  
Телефон: +7 (495) 234-56-11; факс: +7 (495) 234-56-19  
[www.sunpharma.com](http://www.sunpharma.com)

Эффективная  
фармакотерапия. 37/2015.  
Гастроэнтерология. № 3

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

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

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

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

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Научный редактор направления**

«Гастроэнтерология»

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

**Редакционный совет**

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

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

А.В. КАЛИНИН, Е.А. КОРНИЕНКО,

Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, М.А. ЛИВЗАН,

И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Гастроэнтерология»

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

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Отпечатано в типографии

ООО «Буки Веди»

Тираж 15 000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57 946

Бесплатная подписка на электронную версию

журнала на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения

редакции журнала. Мнение редакции может

не совпадать с мнением авторов

**Авторы, присылающие статьи для публикации,**

**должны быть ознакомлены с инструкциями**

**для авторов и публичным авторским договором.**

**Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)**

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен  
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

# Содержание

## Люди. События. Даты

Болезни органов пищеварения 4

## Клинические исследования

О.И. ИВАНОВА, Г.А. ЕЛИЗАВЕТИНА, О.Н. МИНУШКИН, М.Д. АРДАТСКАЯ  
Лечебная тактика при сочетанных функциональных  
расстройствах кишечника и желчевыводящей системы 6

## Клиническая эффективность

В.А. МАКСИМОВ, С.Е. БУНТИН, В.Г. БУНТИНА, Е.Е. МЫСЕНКОВА,  
К.Н. САМАРЦЕВ, Г.В. ВОСТОКОВА, Р.М. ГАДЖИЕВА, И.М. КАРИМОВА  
О влиянии плацентарного препарата Лаеннек на моторную функцию  
билиарного тракта у пациентов с жировой дистрофией печени 12

## Лекции для врачей

А.И. ПАРФЕНОВ  
Острая диарея 16

## Обзор

Т.В. ЕРМОЛОВА, С.Ю. ЕРМОЛОВ, Е.Л. БЕЛЯЕВА  
Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему 24

## Рецензии

Приближаясь к моменту истины... 34

Effective Pharmacotherapy. 2015.  
Issue 37. Gastroenterology. Issue 3

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

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

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Scientific Editor Gastroenterology**

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

**Editorial Council**

M.D. ARDATSKAYA

I.G. BAKULIN

S.V. BELMER

I.A. BORISOV

Ye.I. BREKHOV

A.V. KALININ

Ye.A. KORNIYENKO

L.N. KOSTYUCHENKO

M.A. LIVZAN

I.D. LORANSKAYA

V.A. MAKSIMOV

Yu.V. VASILYEV

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

O. AVDEYEVA

o.avdeeva@medforum-agency.ru

# Contents

## People. Events. Date

Diseases of the Digestive System 4

## Clinical Studies

O.I. IVANOVA, G.A. YELIZAVETINA, O.N. MINUSHKIN, M.D. ARDATSKAYA  
Treatment Tactics during Combined Functional Gut and Biliary System Disorders 6

## Clinical Efficacy

V.A. MAKSIMOV, S.Ye. BUNTIN, V.G. BUNTINA, Ye.Ye. MYSENKOVA,  
K.N. SAMARTSEV, G.V. VOSTOKOVA, R.M. GADZHIYEVA, I.M. KARIMOVA  
Regarding an Influence of Placental Drug Laennec on Motor Function  
of Biliary Tract in Patients with Fatty Liver Dystrophy 12

## Clinical Lectures

A.I. PARFYONOV  
Acute Diarrhea 16

## Review

T.V. YERMOLOVA, S.Yu. YERMOLOV, Ye.L. BELYAYEVA  
Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a Modern Approach to the Problem 24

## Reviews

Approaching the Moment of Truth... 34



# ОБЪЕДИНЕННАЯ ДВАДЦАТЬ ПЕРВАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

с 12 по 14 октября 2015 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 – Объединенной Двадцать первой Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 12 по 14 октября 2015 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, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих неделях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед неделей **с 9 по 11 октября 2015 года** будет проведена 90-я Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА.

**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](mailto:fin.fin@ru.net), [rga-org@yandex.ru](mailto:rga-org@yandex.ru).

Адреса в Интернете: [www.gastro.ru](http://www.gastro.ru), [www.liver.ru](http://www.liver.ru).



# Болезни органов пищеварения

*В здании правительства Москвы 9 сентября 2015 г. состоялась XXIV научно-практическая конференция «Болезни органов пищеварения. Фармакотерапия с позиции доказательной медицины». Организаторы мероприятия – Научное общество гастроэнтерологов России, Российская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов», провайдер конференции – компания «МедЗнания».*

**В** конференции участвовали 333 слушателя из Москвы, Московской области, Сочи, Воркуты, Тамбова, Калининграда, Минска и других городов. Online-режимом воспользовались 211 человек из Москвы, Московской области, Санкт-Петербурга, Чебоксар, Йошкар-Олы, Калуги, Орла, Екатеринбурга, Душанбе и других городов РФ и ближнего зарубежья.

Конференцию открыл ее председатель, профессор, д.м.н., вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ О.Н. Минушкин. Он отметил практическую направленность всех 24 конференций, неизменно вызывающих большой интерес у врачей. На прошедших конференциях было рассмотрено свыше 600 лекарственных препаратов, появившихся на российском фармацевтическом рынке, прозвучало много сообщений ведущих ученых-гастроэнтерологов.

Два доклада профессора О.Н. Минушкина были посвящены проблеме внешнесекреторной недостаточности подже-

лудочной железы. Он дал четкое описание симптомокомплекса данной патологии, являющейся основанием для объективизации экзокринной недостаточности поджелудочной железы, рассказал о методах определения степени ее выраженности и проведении заместительной терапии ферментными препаратами. Среди них докладчик назвал лекарственные средства, соответствующие современным требованиям, – Креон и микротаблетки Эрмиталь и поделился собственным опытом лечения этими препаратами.

Профессор Т.Е. Полунина продемонстрировала алгоритм диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) согласно Римскому консенсусу III, особое внимание уделив комплексному фитопрепарату Иберогаст.

Тему лечения ферментными препаратами хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы продолжил д.м.н. Л.В. Масловский. Он рассказал о полиферментном препарате Пангрол, произведенном по инновационной технологии, обеспечивающей пролонгированное действие лекарственного средства в кишечнике.

Профессор И.В. Зверков рассказал о роли гепатопротектора – адеметионина Гептрала в терапии различных вариантов лекарственного поражения печени. Гептрал продемонстрировал эффекты на клинические проявления, лабораторные показатели и симптомы депрессии при изученной патологии.

В докладе «Аподиктическая дискуссия о гепатопротекторах» профессор С.В. Плюсин охарактеризовал адеметионин (Гептрал, Гептор и т.п.) как единственный гепатопротектор с доказанной эффективностью.

Далее профессор О.Н. Минушкин затронул такое неоднозначное понятие, как постхолецистэктомический синдром (ПХЭС), в основе развития которого лежит дисфункция сфинктера Одди. В качестве поддерживающих факторов дисфункции сфинктера Одди выступают дуоденостаз, высокое внутрипросветное кишечное давление, нарушение пассажа желчи, синдром избыточного бактериального роста и хроническая билиарная недостаточность. О.Н. Минушкин поделился опытом лечения больных при спастическом варианте ПХЭС препаратом Одестон (гимекромон). Отсутствие эффекта от лечения

## XXIV научно-практическая конференция

Одестонем служит основанием для контрастирования билиарных протоков с целью установления органической патологии слизистой оболочки.

Затем О.Н. Минушкин продолжил тему сочетанных функциональных расстройств (функциональной диспепсии и СРК), остановившись на положительных результатах лечения последних препаратом Тримедат.

Доктор медицинских наук Л.В. Масловский коснулся проблемы неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени, изложил механизмы повреждения печени и поделился положительным опытом применения гепатопротектора из группы эссенциальных фосфолипидов – Резалюта Про.

Кандидат медицинских наук Г.А. Елизаветина рассказала о результатах эффективного лечения железодефицитной анемии (ЖДА) новыми антианемическими препаратами липосомального железа Сидерал и СидерАЛ Форте, продемонстрировавших высокую биодоступность при значительно меньших дозах железа.

Кандидат медицинских наук О.И. Иванова остановилась на вопросах терапии функциональной диспепсии, показав эффекты и преимущества фитотерапевтического препарата Иберогаст.

Профессор И.В. Зверков продемонстрировал на собственном материале эффективность новой комбинации препаратов лансопризола, кларитромицина и амоксициллина в составе лекарственного средства Ланцид Кит в эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Профессор А.И. Шатихин в ходе лекции, запланированной в рамках конференции, обратил внимание врачей общей практики на психовегетативные расстройства у пациентов гастроэнтерологического профиля и необходимость оказания им психотерапевтической помощи.

Он перечислил положительные свойства бензодиазепина (анксиолитика) грандаксина и антидепрессантов нового класса – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

В своем сообщении к.м.н., доцент Г.А. Елизаветина рассказала о современной лечебной тактике функциональных запоров, отметив эффективность отечественного осмотического слабительного средства Экспортал, особенно у больных пожилого и старческого возраста.

Далее Г.А. Елизаветина продолжила выступление на тему функциональных расстройств кишечника, сделав акцент на многоцелевых подходах к лечению последних. Она остановилась на положительных результатах использования комбинированного средства Колофорт российского производителя.

Кандидат медицинских наук Т.Б. Топчий проиллюстрировала на собственном материале положительную клиническую, эндоскопическую и морфологическую эффективность препарата Новобисмол у пациентов с основными типами хронического гастрита. Эти эффекты в значительной степени были связаны с уменьшением степени воспалительной активности и степени обсемененности *H. pylori*.

В своем докладе д.м.н. Д.С. Бордин выделил лекарственную форму лансопризола Дексилант, однократный прием которого вне зависимости от приема пищи позволяет длительно контролировать кислотопродукцию желудка и повышать клиническую эффективность при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Кандидат медицинских наук О.Б. Янова поделилась опытом применения препарата Берета (рабепразол) в лечении больных ГЭРБ. Однократный прием препарата Берета в дозе 20 мг в течение 21 дня эффективен в купировании симптомов ГЭРБ, эпи-

телизации эрозий и повышении качества жизни больных.

Профессор П.Л. Щербаков рассказал о протозойном поражении тонкой кишки – лямблиозе, широко распространенном в мире, методах его современной диагностики и специфической терапии, приводящей к выздоровлению.

Профессор Е.В. Ших посвятила свой доклад аспектам эффективного применения таурина в качестве гепатопротектора при лекарственных поражениях печени. Выступление каждого специалиста вызывало большой интерес. Присутствовавшие на мероприятии врачи смогли обменяться опытом и пополнить багаж знаний.

Участники конференции при регистрации получили анкеты обратной связи с просьбой оценить качество конференции и возможность применения новых знаний в практической работе, высказать замечания и пожелания, а также ответить на вопросы по теме конференции.

Анализ результатов обработки анкет показал высокую оценку организации конференции, важность полученной информации для практической работы врача, актуальность тем, которые были раскрыты доступно, глубоко и профессионально, а также необходимость проведения таких мероприятий в дальнейшем.

Специально для участников конференции была организована выставка лекарственных средств разных компаний-производителей: ЗАО «Байер», ООО «Эбботт Лэбораториз», ООО «Берлин Хемии / А. Менарини», ООО «Такеда Фармасьютикалс», АО «Верофарм», ОАО «Валента Фарм», «Сан Фармасьютикл Индастриз ЛТД», ООО «НТФФ Полисан», НПФ «Материя Медика Холдинг», ФJ «Мединторг», ФП «Оболенское», «Адамед», «Штада СиАйЭс», MICRO LABS Ltd и др. ●

Подготовила  
к.м.н. Г.А. Елизаветина



# Лечебная тактика при сочетанных функциональных расстройствах кишечника и желчевыводящей системы

О.И. Иванова, Г.А. Елизаветина, О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская

Адрес для переписки: Олег Николаевич Минушкин, lemas3@yandex.ru

*Проведено исследование эффективности комплекса препаратов Ниаспам и Ливодекса® у больных с различными вариантами течения синдрома раздраженного кишечника в сочетании с дисфункцией билиарной системы и формированием билиарного сладжа. Полученные результаты показали высокую клиническую эффективность препаратов в купировании абдоминального болевого синдрома, симптомов билиарной дисфункции и нарушенной работы кишечника.*

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, билиарный сладж, сократительная функция желчного пузыря, Ниаспам, Ливодекса

## Введение

Функциональные заболевания органов пищеварения занимают одно из ведущих мест в структуре патологии органов пищеварения. Среди функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в терапевтической практике часто встречается синдром раздраженного кишечника (СРК) в сочетании с дисфункцией желчевыводящей системы. Для функциональной патологии характерны спонтанность клинических проявлений, дли-

тельность течения без заметного прогрессирования и высокая обращаемость пациентов за медицинской помощью. Следует отметить, что, несмотря на многолетние поиски методов лечения, современная терапия функциональных заболеваний остается недостаточно эффективной. СРК – биопсихосоциальное заболевание, при котором под влиянием социального стресса или перенесенной кишечной инфекции формируется сенсорно-моторная дисфункция, в основе которой

лежит изменение висцеральной чувствительности (с развитием гиперчувствительности), с расстройством двигательной активности кишечника. СРК – это функциональное кишечное расстройство, при котором абдоминальная боль или дискомфорт сочетается с изменением характера и консистенции стула. При этом морфологические изменения, которыми можно было бы объяснить клинические симптомы, не обнаруживаются [1–4].

Если диарея и запор обусловлены нарушениями моторики кишечника, то абдоминальная боль в значительной мере определяется степенью нарушения висцеральной чувствительности (висцеральная гипералгезия) на фоне дисфункции центральной нервной системы.

Римский консенсус III (2006 г.) объясняет висцеральную гиперчувствительность при СРК так: боль может быть следствием повреждения энтеральной нервной системы в условиях изменения состава бактериальной микрофлоры [5].





СРК необходимо отличать от функциональной диареи и функционального запора, при которых боли в животе обычно отсутствуют, а также от функционального метеоризма, при котором характер стула не меняется.

Как разграничить СРК и проходящие кишечные симптомы? Согласно Римским критериям III продолжительность СРК при первом обращении пациента к врачу должна быть не менее шести месяцев, а продолжительность симптомов – более трех дней в месяц в течение последних трех месяцев. Это указывает на текущую активность болезни. На основании Бристольской шкалы форм кала выделяют следующие подтипы СРК:

- СРК с преобладанием запоров (твердый или «овечий» стул  $\geq 25\%$  и неоформленный либо жидкий стул  $< 25\%$  дефекаций);
- СРК с преобладанием диареи (неоформленный или жидкий стул  $\geq 25\%$  и твердый или «овечий» стул  $< 25\%$  дефекаций);
- смешанный вариант СРК (как запор, так и понос, но пациенты не попадают в первые две подгруппы: твердый или «овечий» стул  $\geq 25\%$  и неоформленный или жидкий стул  $\geq 25\%$  дефекаций);
- СРК неопределенный (четко не соответствует критериям первых трех форм).

Симптомы СРК нередко сочетаются с другими функциональными расстройствами пищеварительного тракта – функциональной диспепсией, функциональными расстройствами билиарного тракта и др. Для СРК характерны гиперкинетические моторные расстройства циркулярного слоя гладких мышц кишечной стенки, отвечающих за тонус кишки, с развитием гладкомышечного спазма. Именно поэтому основными средствами лечения любого клинического варианта СРК признаны спазмолитические препараты [1, 5–8].

Для устранения спазма и восстановления нормального транзита содержимого кишечника традиционно применяют релаксанты гладкой мускулатуры ЖКТ двух основных групп – холинолитики и миотропные спазмолитики. К последним относятся препараты с различным механизмом действия: неселективные спазмолитики – папаверин и дротаверин (Но-шпа®) – ингибиторы фосфодиэстеразы и селективные – мебеверин (блокатор натриевых каналов) и пинаверия бромид (препарат Дицетел® – блокатор кальциевых каналов гладких мышц ЖКТ) [1, 9, 10].

В настоящее время на российском рынке представлены три препарата, содержащие мебеверина гидрохлорид, – Дюспаталин® (Abbott Products, Франция), Ниаспам (Sun Pharmaceutical Industries LTD, Индия), Спарекс® (Канонфарма продакшн ЗАО, Россия).

Во всех препаратах доза мебеверина гидрохлорида в одной капсуле идентична – 200 мг. Однако технология производства препаратов разных фирм различна. Ниаспам гранулируется из горячего расплава с добавлением гидрофобного материала – воска. Гранулы инкапсулируются, и образуются капсулы с модифицированным высвобождением, что позволяет программировать скорость и место высвобождения лекарственного вещества. В 80,8% случаев СРК сочетается с функциональными расстройствами билиарного тракта, что требует изменения лекарственной терапии.

Как известно, степень нарушения сократительной функции желчного пузыря влияет на формирование в нем билиарного сладжа (БС) (от лат. *biliaris* – желчный и англ. *sludge* – грязь, тина, ил, взвесь). Этот термин впервые был использован в англоязычной литературе в 1970-х гг. Адекватного эквивалента в русском языке не нашлось, и термин был внедрен в отечественную литературу в оригинальной транскрипции.

Под БС понимают любую неоднородность желчи, выявляемую при эхографическом исследовании [11–15]. Клинические проявления при БС обусловлены наличием функциональных расстройств сфинктера Одди и желчного пузыря. Наибольшее значение имеет дисфункция сфинктера Одди, сопровождаемая его спазмом, что затрудняет своевременное поступление желчи в кишечник [16]. Восстановление нормального тока желчи – необходимое условие для полноценного пищеварения.

Согласно классификации желчнокаменной болезни, разработанной в Российском институте гастроэнтерологии в 2002 г., формирование БС расценивается как начальная, предкаменная стадия желчнокаменной болезни. Действительно, с течением времени у 8–20% пациентов с БС образуются конкременты [17–19]. В зависимости от характера макроскопической картины при ультразвуковом исследовании (УЗИ) выделяют три варианта БС:

- 1) микролитиаз;
- 2) сгустки замазкообразной желчи;
- 3) сочетание замазкообразной желчи и микролитов.

Основные принципы патогенетической терапии при БС сводятся к уменьшению синтеза холестерина гепатоцитами или его всасывания в кишечнике, повышению синтеза первичных желчных кислот, увеличению экскреции холестерина с желчью, восстановлению сократительной функции желчного пузыря и кишечного транзита [17, 19–21].

Сегодня пациентам с БС, как правило, назначают препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Это единственные лекарственные средства с доказанным воздействием на основные звенья билиарного литогенеза. УДХК тормозит всасывание холестерина в кишечнике и его синтез, образует жидкие кристаллы с холестерином, способствует восстановлению моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря [22–26].

гастроэнтерология



Таблица 1. Динамика основных клинических симптомов до и после лечения

Симптомы	До лечения (n = 30), абс. (%)	После лечения (n = 28), абс. (%)
Боли/дискомфорт в животе перед стулом	25 (83,3)	2 (7,1)
Метеоризм	17 (56,7)	1 (3,6)
Ощущение неполного опорожнения кишечника	15 (50,0)	1 (3,6)
Боли/ощущение тяжести в правом подреберье	24 (80,0)	8 (28,6)
Нарушения стула:		
▪ запоры	15 (50,0)	4 (14,3)
▪ диарея	5 (16,7)	1 (3,6)
▪ оформленный стул	–	20 (71,4)
▪ неустойчивый стул	10 (33,3)	3 (10,7)

Таблица 2. Эффективность терапии при различных вариантах билиарного сладжа

Динамика эхографической картины	Билиарный сладж, абс.					
	1-й вариант (ВГЧ)		2-й вариант (ЭЖС)		3-й вариант (ЗЖМ)	
	1-й месяц	2-й месяц	1-й месяц	2-й месяц	1-й месяц	2-й месяц
Элиминация БС полная	9	11	6	8	–	1
Положительная динамика	1	7	2	1	–	–
Без динамики	9	1	1	–	–	–

Наличие клинической симптоматики со стороны кишечника и билиарного тракта у больных СРК в сочетании с билиарной дисфункцией, нарушение оттока желчи, вероятность формирования билиарного сладжа и конкрементов в желчном пузыре являются обоснованием для проведения комплексной адекватной терапии и динамического наблюдения.

### Материал и методы исследования

В открытом несравнительном исследовании участвовали 30 больных (12 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 18 до 74 лет (средний возраст  $48,6 \pm 3,8$  года), страдавших СРК в сочетании с дисфункцией желчного пузыря и формированием билиарного сладжа. Для лечения был выбран комплекс препаратов Ниаспам в дозе 400 мг/сут и Ливодекса® в дозе 15 мг/кг (Sun Pharma, Индия). В составе одной капсулы препарата Ниаспам содержится 200 мг мебеверина, в составе капсулы препарата Ливодекса® – 300 мг УДХК.

Критериями исключения служили:

- индивидуальная непереносимость компонентов препарата;
- тяжелые сопутствующие заболевания и обострение сопутствующей патологии;
- беременность;
- период лактации.

СРК был представлен тремя клиническими вариантами: СРК с запорами (15 пациентов), СРК с диареей (пять больных), смешанный вариант СРК (десять пациентов).

У 17 пациентов выявлялся 1-й вариант БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц (ВГЧ), не дающих акустической тени при УЗИ, у 12 больных – 2-й вариант БС в виде эхогенной желчи с наличием сгустков (ЭЖС) и у одного больного – 3-й вариант в форме замазкообразной желчи с микролитами (ЗЖМ).

У одного больного БС развивался в связи с холестерозом желчного пузыря, у двух пациентов БС сочетался с мелкими (2–3 мм) конкрементами в желчном пузы-

ре. 24 (80%) больных беспокоили ноющие боли и/или ощущение тяжести в правом подреберье. 13 из них имели 2-й и 3-й варианты БС. У трех пациентов боли в правом подреберье сочетались с ощущением горечи во рту. 25 (83,3%) участников исследования жаловались на боли в животе и/или ощущение дискомфорта перед стулом. 17 (56,7%) больных отмечали вздутие живота, 15 (50%) – ощущение неполного опорожнения кишечника.

Согласно данным УЗИ, гипотонически-гипокинетическая дисфункция желчного пузыря отмечалась у десяти (33,3%) пациентов, гипертонус сфинктера Одди – у девяти (30,0%), сохранная сократительная функция желчного пузыря – у девяти (30,0%), гиперкинетическая дисфункция желчного пузыря – у четырех (13,3%), гипокинетическая дисфункция желчного пузыря – у семи (23,3%) больных.

### Результаты исследования и их обсуждение

Через два месяца лечения ощущение боли и/или дискомфорта в правом подреберье значительно меньшей интенсивности сохранились у восьми (28,6%) больных, дискомфорт/боли в животе перед стулом полностью купированы у 23 (82,1%) пациентов, сохранились, но значительно меньшей интенсивности у двух (7,1%). Вздутие живота наблюдалось у одного больного, ощущение неполного опорожнения – также у одного пациента. Стул твердой консистенции через день после лечения отмечался у четырех (14,3%) больных, кашицеобразный два раза в день – у трех (10,7%) пациентов (табл. 1). 28 больных оценивали переносимость препарата как хорошую. Два пациента, отметившие в течение первого месяца лечения тошноту, жидкий стул, боли в правом подреберье, отказались от продолжения лечения.

Через месяц терапии элиминация БС констатирована у 15 (50,0%) больных (у девяти – с 1-м вариантом, у шести – с 2-м вариантом). Через два месяца лечения полная элиминация БС зарегистрирована еще



у пяти пациентов (всего 20 (71,4%) больных) (у 11 – с 1-м вариантом, у восьми – с 2-м вариантом и у одного – с 3-м вариантом) (табл. 2).

У семи (25,0%) пациентов с сохранявшимся БС отмечалась четкая положительная динамика. Количество взвеси снизилось более чем на 50%. У одного (3,6%) больного через два месяца сформировались мелкие конкременты в желчном пузыре.

Восстановление сократительной функции желчного пузыря зафиксировано у 19 (67,9%) пациентов, гипокинетическая дисфункция с гипотонией желчного пузыря – у шести (21,4%). У четырех (14,3%) больных сохранился гипертонус сфинктера Одди. Исчезновение БС на фоне применения препаратов Ниаспам и Ливодекса® скорее всего обусловлено увеличением холереза и восстановлением сократительной способности желчного пузыря.

Моторику кишечника оценивали с помощью периферической электромиографии (прибор гастроскан ГЭМ «Исток-Система», г. Фрязино), помещая электроды на переднюю брюшную стенку в проекции толстой кишки. При анализе электрической активности на частотах толстой кишки учитывали мощность сокращения (в %) и коэффициент ритмичности. Электрическая активность на частотах толстой кишки до начала лечения была ниже нормы (мощность сокращений исходно – в среднем  $40,8 \pm 2,56$  при условной норме  $64,04 \pm 32,01$ ). Коэффициент ритмичности исходно составил  $26,6 \pm 3,2$  при норме  $22,8 \pm 9,8$ . Через месяц лечения Ниаспамом в полной дозе (400 мг/сут) достоверных изменений электрической активности толстой кишки, по данным электромиографии, не было получено (мощность сокращений составила  $46,5 \pm 3,1$ , коэффициент ритмичности –  $22,4 \pm 2,58$ ;  $p < 0,1$ ). Однако имели место четкая тенденция к повышению электрической активности толстой кишки и нормализация ритмичности сокращений.

Методом газожидкостной хроматографии исследовано количественное и качественное содержа-

ние короткоцепочечных жирных кислот в кале исходно и после лечения.

Как показали результаты исследования, на фоне комбинированного лечения миотропным спазмолитиком в сочетании с препаратом УДХК отмечались положительные сдвиги в экосистеме толстой кишки с тенденцией восстановления (в ряде случаев – восстановление) качественного (родового) состава микроорганизмов, соотношения аэробных/анаэробных популяций микрофлоры и их протеолитической активности. Это было достигнуто за счет восстановления среды обитания индигенной микрофлоры вследствие нормализации моторно-эвакуаторной функции кишечника и восстановления биохимического состава желчи.

### Заключение

Результаты проведенного исследования эффективности комплекса препаратов Ниаспам и Ливодекса® у больных с разными вариантами течения СРК в сочетании с дисфункцией билиарной системы и формированием БС показали высокую клиническую эффективность препаратов в купировании абдоминального болевого синдрома, симптомов билиарной дисфункции и нарушенной работы кишечника. Эффект, полученный при разных вариантах СРК (запор, диарея, метеоризм), позволяет квалифицировать действие Ниаспама как регулирующее. Терапия препаратами Ниаспам и Ливодекса® позволила снизить не только дисмоторные расстройства кишечника, но и функциональные расстройства билиарной системы. Уже в течение первого месяца лечения комплексом препаратов Ниаспам в дозе 400 мг в сутки и Ливодекса® в дозе 15 мг/кг удалось достичь эффективной элиминации БС у 15 (53,6%) пациентов и значительной положительной динамики БС у семи (25,0%) больных.

Через два месяца лечения полная элиминация БС была достигнута у 20 (71,4%) пациентов из 28 продолживших лечение. Продолжительность курса лечения зависела от варианта БС. При 1-м варианте

БС в большинстве случаев достаточно месячного курса лечения. При 2-м и 3-м вариантах БС продолжительность курса должна быть два месяца и более.

В целом эффективность лечения составила 71,4% при СРК и 70% – при функциональных расстройствах билиарной системы.

Комбинация препаратов Ниаспам и Ливодекса® позволяет оптимизировать моторику желчного пузыря и улучшить моторику кишечника. В свою очередь нормализация моторики кишечника приводит к устранению дисбиотических расстройств.

Отличный и хороший эффект лечения комбинацией препаратов Ниаспам и Ливодекса® получен в 78,5% случаев (отличный – в 46,4%, хороший – в 32,1%, удовлетворительный – в 10,8%, отсутствие эффекта – в 10,7% случаев). У одного пациента сформировался конкремент в желчном пузыре, у двух зафиксировано увеличение объема желчного пузыря до 100 и 114 мл соответственно с незначительной пристеночной взвесью в пузыре.

### Выводы

1. Комбинация препаратов Ниаспам и Ливодекса® весьма эффективна в лечении сочетанных функциональных расстройств кишечника и билиарной системы.
2. Эффект достигается за счет восстановления моторики кишечника, купирования билиарного осадка и восстановления градиента давления.
3. Отмечен положительный сдвиг в экосистеме толстой кишки с тенденцией восстановления кишечной флоры.
4. Двухмесячное лечение комплексом препаратов Ниаспам и Ливодекса® способствовало эффективной элиминации БС у 20 (71,4%) пациентов и значительной положительной динамике БС у семи (25,0%) больных, что привело к регрессу клинических и сонографических проявлений билиарной дисфункции и симптомов кишечной диспепсии. ●

гастроэнтерология



## Литература

1. Минушкин О.Н. Функциональные расстройства кишечника и желчевыводящих путей. Лечебные подходы, выбор спазмолитика // Лечащий врач. 2012. № 2. С. 64–67.
2. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Современный взгляд на проблему СРК // Избранные вопросы клинической медицины, МЦ УД Президента РФ. 2003. Т. 1. С. 125–129.
3. Казюлин А.Н. Современные механизмы формирования патогенеза синдрома раздраженного кишечника // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. № 2. С. 24–25.
4. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. № 5. P. 1377–1390.
5. Топорков А.С. Эффективность селективных миотропных спазмолитиков для купирования абдоминальной боли // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 28. С. 1752–1760.
6. Бельмер С.П., Коваленко А.А., Гасилика Н.В. и др. Синдром раздраженного кишечника: новые горизонты медикаментозной терапии // Лечащий врач. 2012. № 2. С. 68–72.
7. Самсонов А.А. Особенности пациентов с синдромом раздраженного кишечника, основанные на поливалентности фона заболевания // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. № 2. С. 26–28.
8. Махов В.М., Ромасенко Л.В., Турко Т.В., Мамонтова В.В. Междисциплинарный подход к синдрому раздраженного кишечника // Русский медицинский журнал. 2013. Т. 21. № 13. С. 702–704.
9. Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Никитина Н.В. и др. Влияние Дицетела на интенсивность абдоминальной боли при синдроме раздраженного кишечника // Русский медицинский журнал. 2005. № 1. С. 36–39.
10. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Мишуrowsкая Т.С., Черногорова М.В. Пинаверия бромид (Дицетел) при синдроме раздраженного кишечника // Фарматека. 2010. № 15. С. 105–108.
11. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004.
12. Ильченко А.А., Вихрова Т.В., Сильвестрова С.Ю. Биохимическое исследование желчи у больных с билиарным сладжем в качестве прогностического критерия развития холецистолитиаза // Российский гастроэнтерологический журнал. 2000. № 4. С. 46–53.
13. Ильченко А.А., Вихрова Т.В., Орлова Ю.Н., Сильвестрова С.Ю. Билиарный сладж: от патогенеза к лечению. Методические рекомендации. М.: ЦНИИГЭ, 2006.
14. Топчий Н.В., Топорков А.С. Холелитиаз и билиарный сладж: современный взгляд на проблему. Учебное пособие. М.: ММУ им. И.М. Сеченова, 2011.
15. Jünger C., Kullak-Ublick G.A., Jünger D. Gallstone disease: Microlithiasis and sludge // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2006. Vol. 20. № 6. P. 1053–1062.
16. Минушкин О.Н., Максимов В.А. Билиарно-печеночная дисфункция. Методическое пособие. М., 2008.
17. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. М.: Анахарсис, 2006.
18. Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа // Consilium Medicum. 2005. № 2. С. 28–32.
19. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Богданов Р.Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы // Лечащий врач. 2007. № 6. С. 24–28.
20. Гухтаева Н.С., Мансуров Х.Х., Мансурова Ф.Х. О молекулярном механизме формирования билиарного сладжа // Проблемы ГАЭЛ. 2006. № 1–2. С. 40–47.
21. Григорьева И.Н. Билиарный сладж // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. Т. 19. № 3. С. 32–37.
22. Минушкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота (Урсосан) в практике терапевта и гастроэнтеролога. Методическое пособие. М.: Медицина, 2009.
23. Beuers U., Fischer S., Spengler U., Paumgartner G. Formation of iso-ursodeoxycholic acid during administration of ursodeoxycholic acid in man // J. Hepatol. 1991. Vol. 13. № 1. P. 97–103.
24. Hempfling W., Dilger K., Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid – adverse effects and drug interactions // Aliment Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 18. № 10. P. 963–972.
25. Neuman D.M. Hepatoprotective properties of ursodeoxycholic acid // Gastroenterology. 1993. Vol. 104. № 6. P. 1865–1870.
26. Hofmann A.F. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 1994. Vol. 204. P. 1–15.

## Treatment Tactics during Combined Functional Gut and Biliary System Disorders

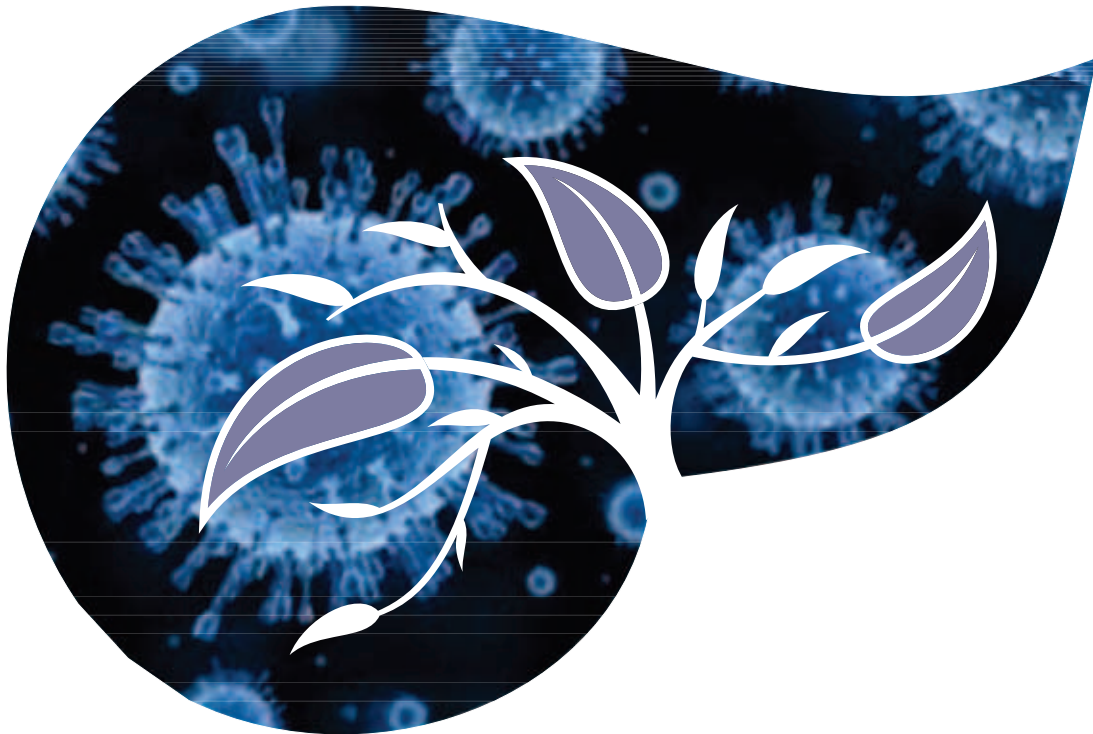
O.I. Ivanova, G.A. Yelizavetina, O.N. Minushkin, M.D. Ardatskaya

Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation

Contact person: Oleg Nikolayevich Minushkin, lemas3@yandex.ru

*Efficacy of Niaspam and Livodexa® was investigated in patients suffering from irritable bowel syndrome with different course of disease combined with dysfunction of biliary system and development of biliary sludge. The data obtained revealed high clinical efficacy of examined drugs in relieving abdominal pain syndrome, symptoms of biliary dysfunction and disturbed gut functioning.*

**Key words:** irritable bowel syndrome, biliary sludge, contractile function of the gallbladder, Niaspam, Livodexa



ХОЧУ ВСЕ ЗНАТЬ  
О  
ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

27-28 ноября 2015 г.  
г. Москва



[www.RSLS.ru](http://www.RSLS.ru)



<sup>1</sup> Межотраслевое научно-техническое объединение «Гранит», г. Москва

<sup>2</sup> Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов

<sup>4</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

# О влиянии плацентарного препарата Лаеннек на моторную функцию билиарного тракта у пациентов с жировой дистрофией печени

В.А. Максимов<sup>1</sup>, С.Е. Бунтин<sup>2</sup>, В.Г. Бунтина<sup>1</sup>, Е.Е. Мысенкова<sup>2</sup>, К.Н. Самарцев<sup>2</sup>, Г.В. Востокова<sup>2</sup>, Р.М. Гаджиева<sup>3</sup>, И.М. Каримова<sup>4</sup>

Адрес для переписки: Валерий Алексеевич Максимов, uta03@yandex.ru

*Проблема современного лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, равно как их многочисленных и опасных для жизни осложнений, полностью не решена и продолжает привлекать внимание широкого круга практических врачей и научной общественности во всем мире. Без глубокого изучения процессов желчеобразования и желчевыделения при различных заболеваниях найти рациональный подход к лечению патологии печени и желчевыводящих путей достаточно сложно. В данной работе основной акцент сделан на определяющей роли нарушений желчеобразования и желчевыделения печени в сложном механизме формирования патологической цепи у пациентов с различной патологией гепатобилиарной системы. Авторы делятся собственным опытом наблюдения за больными с жировой дистрофией печени на фоне применения гидролизата плаценты человека – Лаеннека.*

**Ключевые слова:** билиарный тракт, желчевыводящие пути, жировая дистрофия печени, Лаеннек

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является предметом многочисленных исследований и вызывает интерес врачей разных специальностей. В индустриально развитых странах ожирением печени страда-

ют 20–40% взрослого населения, у 10–20% из них выявляется неалкогольный стеатогепатит. Распространенность неалкогольной жировой дистрофии печени составляет 20–35%, однако среди больных ожирением, особенно тяжелым, она еще выше – 90% [1–3].

Последнее время наряду с ростом распространенности ожирения и сахарного диабета отмечается рост распространенности НАЖБП. Число больных НАЖБП достигает 20% в общей популяции [4, 5]. В США жировой дистрофией печени страдают более 34% взрослого населения (свыше 60 млн человек), в Японии – 29% [5].

## Применение препарата Лаеннек при жировой дистрофии печени

Было изучено влияние препарата Лаеннек на моторную функцию гепатобилиарного тракта (в плане коррекции соответствующих нарушений) у 11 пациентов (5 мужчин и 6 женщин) с жировой дистрофией печени. Распределение больных по возрасту было следующим: 31–40 лет – 2 (19%) пациента, 41–50 лет – 2 (19%), 51–60 лет – 5 (45%), 61–70 лет – 2 (18%). Верификацию диагноза проводили на основании жалоб, анамнеза, клинических проявлений, биохимического исследования крови, ультразвукового исследования (УЗИ) печени и желчного пузыря с желчегонным завтраком, данных



этапного хроматического дуоденального зондирования (ЭХДЗ) с последующим лабораторным физико-химическим исследованием полученной желчи, позволяющим графически регистрировать желчеотделение, проводить биохимическое исследование всех полученных порций желчи как по концентрации, так и по дебиту компонентов, выделившихся в двенадцатиперстной кишке в течение часа после введения раздражителя [6–8].

Всем больным проводили УЗИ гепатобилиарного тракта с использованием желчегонного завтрака и расчетом показателя двигательной функции (ПДФ) желчного пузыря и желчевыводящих путей. Контрольную группу составили 50 практически здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 21 года.

Математическую обработку результатов исследования проводили стандартными методами вариационной статистики. Достоверность различий средних величин определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Статистический анализ индивидуальной динамики по каждому пациенту выполняли разностным методом. Всем больным было проведено ЭХДЗ. Базальная желчь получена у 5 (45%) больных, пузырная – у 10 (91%), печеночная – у 11 (100%) пациентов. Характеристика холереза у пациентов с физико-химической стадией желчнокаменной болезни представлена в табл. 1.

По данным ЭХДЗ на этапе I гиперхолия выявлена у 6 (55%) больных, гипохолия – у 4 (36%).

В среднем незначительное увеличение объема выделившейся желчи и некоторое уменьшение времени желчеотделения свидетельствовали о нормальном секреторном давлении в желчных протоках. В целом тип желчеотделения можно условно характеризовать как нормосекреторный. Состояние сфинктера Одди по результатам этапа II ЭХДЗ соответствовало гипотонии, а сфинктера Люткенса (этап III) – гипертонии, что объяснялось сопутствующей дискинезией желчевыводящих

Таблица 1. Поэтапная характеристика холереза по данным ЭХДЗ у пациентов с жировой дистрофией печени до приема Лаеннека ( $M \pm m$ )

Этап	Объем, мл			Время, мин			Напряжение, мл/мин		
	результат	норма	p	результат	норма	p	результат	норма	p
I	68,2±11,0	30,0±4,0	< 0,05	18,4±2,0	20,0±2,0	< 0,05	3,7±0,3	1,3±0,1	< 0,01
II	–			4,1±1,0	6,0±1,0	> 0,05	–		
III	16,9±4,0	3,0±2,0	< 0,05	5,5±1,0	3,0±1,0	< 0,05	3,7±1,0	1,0±0,2	< 0,05
IV	52,0±4,6	64,0±7,0	> 0,05	23,5±1,8	33,0±3,0	< 0,05	2,2±0,1	2,1±0,2	> 0,05
V	77,2±24,0	34,0±5,0	> 0,05	34,5±6,0	24,0±2,0	< 0,01	2,2±0,1	1,3±0,1	< 0,05
ПЖ/ч	134,0±16,0	78,0±7,0	< 0,01	60,0	60,0	–	2,2±0,2	1,3±0,1	< 0,01

Таблица 2. Результаты этапов ЭХДЗ у больных с жировой дистрофией печени до и после применения Лаеннека ( $M \pm m$ )

Этап	Объем, мл			Время, мин			Напряжение, мл/мин		
	до лечения	норма	после лечения	до лечения	норма	после лечения	до лечения	норма	после лечения
I	68,2±11,0	30,0±4,0 p<0,001	21,5±3,0	18,4±2,8	20,0±2,0 p>0,05	19,5±9,0	3,7±0,3	1,3±0,1 p>0,001	2,1±0,2
II				4,1±0,9	6,0±1,0 p>0,05	4,4±0,4			
III	16,9±4,0	3,0±2,0 p<0,05	7,6±0,7	5,5±1,0	3,0±1,0 p>0,05	3,2±0,4	3,7±1,0	1,0±0,2 p>0,05	2,9±0,6
IV	52,1±4,0	64,0±7,0 p>0,05	44,0±8,0	23,5±1,8	33,0±3,0 p>0,05	18,4±2,0	2,2±0,1	2,1±0,2 p>0,05	2,6±0,1
V	77,2±24,0	34,0±5,0 p>0,05	72,2±4,0	34,5±6,9	24,0±2,0 p>0,05	28,0±5,0	2,1±0,2	1,3±0,1 p>0,05	2,4±0,1
ПЖ/ч	172±28	78,0±7,0 p>0,05	148,0±15,0	60	60	60	2,1±0,2	1,3±0,1 p>0,05	2,4±0,1

путей. По результатам этапа IV не обнаружено существенных изменений показателей при сравнении с нормой, за исключением достоверного снижения показателя времени. Увеличение объема пузырной желчи наблюдалось у 1 (9%) больного, уменьшение – у 6 (55%). Нормальное количество пузырной желчи получено у 3 (27%) больных. У 1 (9%) пациента желчь не была получена. Этап V ЭХДЗ имел гиперсекреторный тип желчеотделения, который мы наблюдали у 9 (82%) пациентов. У 1 (9%) больного выявлен гипосекреторный тип желчеотделения и у 1 (9%) – нормосекреторный.

Таким образом, у больных жировой дистрофией печени установлены гиперсекреторный тип желчеотделения и гиперхолия. На этапе I отмечались тенденция к уменьшению времени, увеличение объема выделившейся желчи ( $p > 0,01$ ) и напряжения ( $p < 0,01$ ), на этапе III – увеличение объема, времени и напряжения, на этапе IV – уменьшение объема и вре-

мени, на этапе V – увеличение объема, времени и напряжения.

Больные принимали препарат Лаеннек внутримышечно по 2 мл через день, курс – 20 инъекций. Поскольку препарат использовался в нашей практике впервые, перед его применением была проведена биологическая проба.

Изучая состояние моторной функции гепатобилиарного тракта по данным ЭХДЗ на фоне приема Лаеннека, мы получили следующие результаты. Применение препарата способствовало увеличению процента нормосекреции. Кроме того, имело место некоторое улучшение моторно-тонической функции билиарного тракта.

Результаты ЭХДЗ после приема Лаеннека представлены в табл. 2. Так, отмечалось повышение процента нормотонии сфинктеров Одди у 5 (45%) пациентов, некоторое улучшение кинетической способности желчного пузыря. Пузырная желчь (этап IV ЭХДЗ) получена в 91% случаев. Уменьшение исходно повышенного объема пузырной

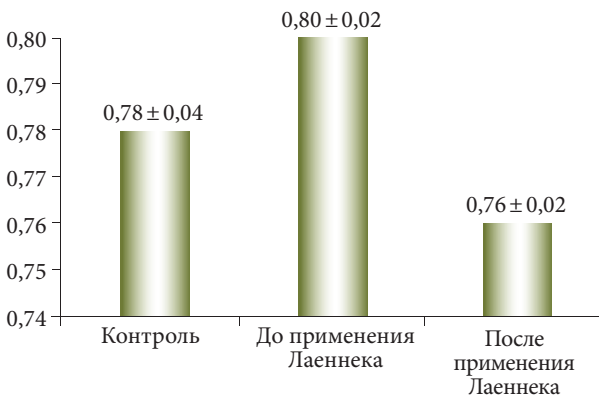


Рисунок. ПДФ у пациентов с жировой дистрофией печени на фоне применения Лаеннека

желчи после приема Лаеннека наблюдалось у 8 (73%) больных, увеличение – у 1 (9%) пациента. Сократительная функция желчного пузыря практически не изменилась.

Этап печеночной секреции (этап V ЭХДЗ) после проведенного курса лечения Лаеннеком носил гиперсекреторный характер с повышением объема печеночной желчи у 8 (73%) больных и напряжения у 11 (100%) пациентов. Нормо-секреторный тип желчеотделения выявлен у 4 (36%) больных с нормальными показателями объема печеночной желчи.

Кроме того, имело место некоторое уменьшение исходно повышенного ( $0,8 \pm 0,07$ ) ПДФ желчного пузыря и желчевыводящих путей, полученного методом ультразвукового сканирования с использованием желчегонного завтрака (см. рисунок). Это также свидетельствовало о некотором нормализующем действии препарата Лаеннек на состояние

моторной функции гепатобилиарного тракта.

## Заключение

Применение плацентарного препарата Лаеннек оказывает стимулирующее действие на процессы желчеобразования и желчеотделения у больных с жировой дистрофией печени, а также существенное влияние на моторную функцию билиарного тракта, нормализуя моторику сфинктеров и сократительную способность желчного пузыря. Лаеннек может быть эффективно использован в комплексной терапии нарушений двигательной функции желчевыводящих путей, сопровождающихся болями в животе, метеоризмом и расстройством акта дефекации. ☉

## Литература

1. Шварц В., Ногаллер А.М. Неалкогольный стеатогепатит: патогенез, диагностика, лечение // Врач. 2011. № 10. С. 31–35.
2. Adams L.A., Lymp J.F., St. Sauver J. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study // Gastroenterology. 2005. Vol. 129. № 1. P. 113–121.
3. Brea A., Mosquera D., Martín E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. Vol. 25. № 5. P. 1045–1050.
4. De Alwis N.M., Day C.P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears // J. Hepatol. 2008. Vol. 48. Suppl. 1. P. S104–112.
5. Vuppalanchi R., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management // Hepatology. 2009. Vol. 49. № 1. P. 306–317.
6. Лонд Э.Р., Эльштейн Н.В., Мардна У.Б. и др. Диагностика в связи с диспансеризацией больных хроническими заболеваниями желчевыводящих путей // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Тез. докл. II съезда гастроэнтерологов УССР. Днепрпетровск, 1989. С. 35–36.
7. Максимов В.А., Галкин В.А. Значение методики определения часовой секреции печеночной желчи // Врачебное дело. 1977. № 2. С. 107–108.
8. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М. Дуоденальное исследование. М.: Медицинская газета, 1998.

## Regarding an Influence of Placental Drug Laennec on Motor Function of Biliary Tract in Patients with Fatty Liver Dystrophy

V.A. Maksimov<sup>1</sup>, S.Ye. Buntin<sup>2</sup>, V.G. Buntina<sup>1</sup>, Ye.Ye. Mysenkova<sup>2</sup>, K.N. Samartsev<sup>2</sup>, G.V. Vostokova<sup>2</sup>, R.M. Gadzhiyeva<sup>3</sup>, I.M. Karimova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Intersectoral Research and Technology Complex 'Granite', Moscow

<sup>2</sup> Penza Oblast Clinical Hospital named after N.N. Burdenko

<sup>3</sup> Russian Peoples' Friendship University

<sup>4</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Valery Alekseyevich Maksimov, uta03@yandex.ru

An issue of modern treatment of liver and bile duct diseases as well as their numerous and life-threatening complications has not been fully solved and still continues to attract attention worldwide. It is quite difficult to find a rational approach to treatment of liver and bile duct diseases without in-depth investigation of bile formation and biliary excretion. A lead role for impaired bile formation and biliary excretion in a complex mechanism of developing pathological chain in patients with hepatobiliary system was emphasized in our study. Here is described personal experience of observing for patients with fatty liver dystrophy treated with Laennec containing human placenta hydrolysate.

**Key words:** biliary tract, bile ducts, fatty liver dystrophy, Laennec



# ЛАЕННЕК

гидролизат плаценты человека

ГЕПАТОПРОТЕКТОР НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ  
В СОСТАВ КОТОРОГО ВХОДЯТ ПРИРОДНЫЕ  
ЦИТОКИНЫ И ФАКТОРЫ РОСТА.

- ✓ Терапия гепатитов В, С и ТТV
- ✓ Восстановление функции печени
- ✓ Нормализация моторной и секреторной функции билиарного тракта

*ГЕПАТИТ ЭТО ДИАГНОЗ,  
А НЕ ПРИГОВОР*



Онкобезопасность доказана Медицинским радиологическим научным центром им. А.Ф. Цыба

реклама

Эксклюзивный дистрибьютор – Медицинская Корпорация RHANA  
125009, г. Москва, ул. Леонтьевский пер., д. 2а, стр. 1  
тел.: +7 (495) 609 98 01, +7 (495) 609 98 03  
[www.laennec.ru](http://www.laennec.ru), [www.rhanaopt.ru](http://www.rhanaopt.ru)





# Острая диарея

А.И. Парфенов

Адрес для переписки: Асфольд Иванович Парфенов, asfold@mail.ru

*Острая диарея является симптомом острых кишечных инфекций и других воспалительных заболеваний кишечника. Ведущую роль в патогенезе острой диареи играет повышенная секреция воды и электролитов в просвет кишки. В статье рассматриваются патогенез секреторной диареи, диагностика и терапия заболеваний кишечника, основным симптомом которых является острая диарея. При любом типе острой диареи необходимо восполнять дефицит жидкости в организме оральными регидратационными растворами. При секреторной диарее регидратационная терапия имеет приоритетное значение.*

**Ключевые слова:** острая диарея, дифференциальный диагноз, регидратационная терапия, оральный регидратационный раствор

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), острая диарея является причиной смерти свыше 2 млн человек в год [1]. Именно поэтому вопросы патогенеза, диагностики и лечения болезней, протекающих с подобным нарушением функции кишечника, актуальны и сегодня.

## Этиология и патогенез

Диарея возникает вследствие нарушения всасывания ионов и воды в кишечнике. Вода всасывается через клеточную мембрану эпителиоцитов. Мембрана состоит из двух слоев липидов. Перенос воды через нее осуществляется с помощью ионов натрия ( $\text{Na}^+$ ) и калия ( $\text{K}^+$ ). Для переноса каждых трех ионов натрия требуется перенос двух ионов калия в обратном направлении. Активный транспорт ионов обеспечивает аденозинтрифосфат (АТФ) с помощью АТФ-азы.

Стимулирующим эффектом в обеспечении активного транспорта воды с помощью натрия обладает глюкоза. Улучшение всасывания натрия и воды с помощью глюкозы обеспечивает специальный белок клеточной мембраны, получивший название ко-транспортера глюкозы. Этот эффект, обнаруженный Робертом Крэйном в 1960-х гг., отмечен Нобелевской премией в медицине. Его открытие привело к разработке эффективного метода лечения тяжелого обезвоживания у больных холерой и другими кишечными инфекциями с использованием оральной регидратации специальными оральными регидратационными растворами (ОРС). При острой диарее ведущую роль играет преобладание секреции над абсорбцией ионов и воды в кишечнике. Основными активаторами секреции служат бактериальные токсины и энтеропатогенные вирусы. Они

повышают активность аденилатциклазы в кишечной стенке, что приводит к образованию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), инициирующего секрецию натрия и воды в просвет кишки. Способностью стимулировать секрецию ионов и воды в просвет кишки обладают также желчные и жирные кислоты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), желудочно-кишечные гормоны и биологически активные вещества (простагландины, серотонин, кальцитонин, секретин и др.). Например, нейроэндокринная опухоль (НЭО) вилома продуцирует вазоактивный интестинальный пептид, вызывающий гиперсекрецию воды и электролитов в тонкой кишке. Эта форма секреторной диареи носит название панкреатической холеры (синоним синдром Вернера – Моррисона), отражая тем самым драматичность клинической ситуации. Стимуляторами секреции являются также слабительные средства, содержащие антрагликозиды (лист сенны, кора крушины, ревеня) и касторовое масло. Помимо гиперсекреции в патогенезе диареи определенную роль играют повышение осмотического давления в полости кишки, изменение скорости транзита кишечного содержимого и кишечная экссудация [2]. При различных заболеваниях каждый из названных факторов может приобретать первостепенное значение. Так, осмотическое давление в полости кишечника повышается при заболеваниях желудка, желчных путей, поджелудочной железы и кишечника, сопровождающихся нарушением пищеварения и всасывания (осмолярная диарея).



Причиной экссудативной диареи является экссудация жидкой части крови через воспаленную стенку кишки у больных с аутоиммунными заболеваниями (болезнь Крона и язвенный колит) или бактериальными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез и др.), возбудители которых продуцируют цитолитические токсины.

Повышенная скорость транзита характерна для неврогенной стимуляции моторики (синдром раздраженного кишечника, диабетическая энтеропатия), гормональной стимуляции серотонином, простагландинами, секретинном, панкреозиминном (НЭО) или фармакологической стимуляции (слабительные антрохинового ряда и др.).

Таким образом, патогенез диареи достаточно сложен.

### Клиническая картина

Как правило, острая диарея протекает легко и прекращается самостоятельно.

Диарея инфекционной этиологии отличается появлением таких симптомов, как рвота, боль в животе, лихорадка, кровь в кале, общее недомогание, отсутствие аппетита, обезвоживание. Боль в животе вызывают бактерии, продуцирующие цитотоксины, которые повреждают эпителиоциты. Высокая лихорадка в большей степени свойственна инвазивным инфекциям, вызывающим воспалительную реакцию. При тяжелом воспалении в кишечнике развиваются эрозии и язвы и, как следствие, кровавая диарея.

Кровавый жидкий стул, свидетельствующий о повреждении слизистой оболочки кишечника патогенными микробами, особенно характерен для шигеллеза Флекснера, кампилобактериоза и геморрагического колита, вызванного энтеропатогенной кишечной палочкой [3]. Следует иметь в виду, что острая кровавая диарея, особенно продолжающаяся на фоне антибактериальной терапии или исключенной острой кишечной инфекции (ОКИ), может быть первым проявлением язвенного колита.

Сочетание диареи и постоянной боли в животе, лихорадки, узло-

вой эритемы, болей в суставах и других системных манифестаций характерно для болезни Крона и иерсиниоза (псевдотуберкулеза). Иерсинии и их антигены выявляют в первые семь – десять дней болезни в биологическом материале больного при посевах или с помощью иммунодиагностических методов. Антитела к иерсиниям появляются через две недели болезни и обнаруживаются при серологических исследованиях [4].

Острую диарею вызывают лекарственные средства, особенно антибактериальные. В большинстве случаев диарея, ассоциированная с антибиотиками, прекращается самостоятельно после их отмены или через несколько дней после терапии пробиотиками.

Пациентов, у которых длительность диареи превышает неделю, необходимо обследовать на наличие лямблии, других паразитов, а также криптоспоридии. В отсутствие эффекта от лечения нужно исключить общую вариабельную гипогаммаглобулинемию, другие иммунодефициты, а пациентов с крипто-, цикло- или изоспориозом проверить на ВИЧ-инфекцию [5]. Некоторые формы острой диареи вызываются энтеровирусами. Острый вирусный энтерит характеризуется:

- отсутствием крови и воспалительных клеток в кале;
- отсутствием эффекта от антибактериальной терапии;
- спонтанным выздоровлением.

Секреторная диарея характеризуется обильным водянистым стулом – обычно более 1 л/сут. При осмолярной диарее стул неоформленный, обильный, более 300 г/сут, с остатками непереваренных мышечных волокон, глыбок крахмала и капель жира, при экссудативной диарее – жидкий, часто с кровью и гноем, сопровождается болью в животе. При дискинетической диарее стул частый и жидкий, но его суточное количество обычно не превышает 200–300 г, появлению стула предшествует схваткообразная боль в животе, стихающая после дефекации

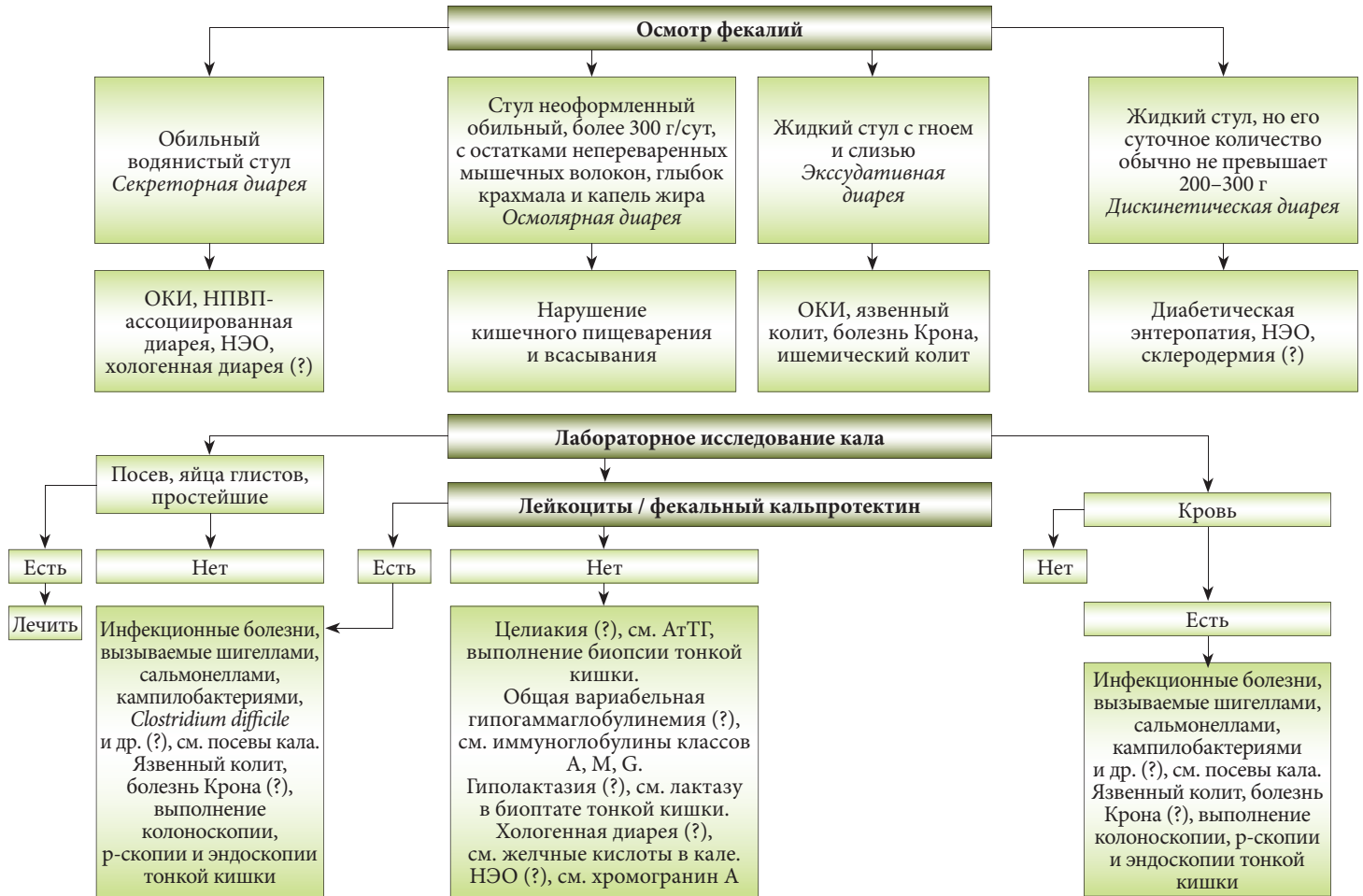
Нередко при острой диарее имеет место обезвоживание организма. Согласно классификации В.И. Покровского [6] при ОКИ могут наблюдаться четыре степени обезвоживания организма (табл. 1).

Наиболее тяжелые стадии обезвоживания развиваются при холере – особо опасной ОКИ, для которой характерен гастроэнтерит, приводящий к тяжелому обезвоживанию и дисбалансу электролитов. Холера может иметь катастрофически быстрое течение: без экстренной регидратации больной умирает в первые 6–12 часов [4, 6].

Таблица 1. Степени обезвоживания при острых диарейных инфекциях

Степень	Потеря жидкости относительно массы тела	Симптомы
1-я	до 3%	Жидкий стул до 10 раз, жажда, сухость слизистых, рвота до 5 раз
2-я	4–6%	Жидкий стул до 20 раз, жажда, сухость кожи, резкая слабость, рвота до 10 раз, судороги икроножных мышц, снижение артериального давления, тахикардия (ЧСС до 100 уд/мин), снижение содержания калия
3-я	7–9%	Жидкий стул более 20 раз, рвота до 20 раз, заострившиеся черты лица, судороги, тахикардия (ЧСС до 120 уд/мин), олигурия, снижение содержания калия и натрия
4-я	> 10%	Жидкий стул более 20 раз, рвота более 20 раз, цианоз, генерализованные судороги, нитевидный пульс, анурия, резкое снижение содержания натрия

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений.



Примечание. АтТГ – антитела к тканевой трансглутаминазе.

Рисунок. Алгоритм диагностики при острой диарее

**Диагностика**

Алгоритм диагностики показан на рисунке. В основе диагностического алгоритма лежит макроскопическое, микроскопическое и лабораторное исследование кала. Результаты исследования позволяют установить воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) известной (ОКИ, паразитарные и др.) и неизвестной (болезнь Крона, язвенный колит) этиологии,

а также невоспалительные заболевания, клинически проявляющиеся остро начавшейся диареей.

ВЗК отличается высоким уровнем лейкоцитов в кале [7] и высокой концентрацией фекального кальпротектина [8]. На основании значений тестов проводится дифференциальная диагностика ВЗК с использованием необходимых лабораторно-инструментальных методик. При нормальных значениях маркеров воспаления осуществляется верификация других заболеваний, проявившихся диареей (целиакия, гиполактазия или другие виды дисахаридазной недостаточности, общая варибельная гипогаммаглобулинемия, болезнь Уиппла).

У больных целиакией обычно наблюдаются дефицит массы тела и анемия. Окончательный диагноз устанавливают с помощью сероло-

гических тестов – исследования антител к тканевой трансглутаминазе и гистологического исследования слизистой оболочки тонкой (двенадцатиперстной) кишки [9].

Лица с гиполактазией избегают употребления цельного молока. Для диагностики лактазной недостаточности изучают активность лактазы в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с помощью экспресс-теста, основанного на оценке цветной шкалы тест-системы [10].

Для диагностики недостаточности сахаразы, мальтазы и трегалазы применяют биохимические методики определения карбогидраз в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки [9].

При НПВП-ассоциированной гастроэнтеропатии причиной диареи являются эрозивно-язвенные изме-

Внезапная обильная водянистая диарея, иногда с небольшим количеством крови, с высокой лихорадкой – признак псевдомембранозного колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*



Таблица 2. Терапия болезней кишечника в зависимости от патогенеза диареи

Патогенез диареи	Болезни	Лечение	
		этиотропное, патогенетическое в зависимости от нозологической формы болезни	патогенетическое, симптоматическое в зависимости от патогенеза диареи
Секреторная	Кишечные инфекции Синдром короткой тонкой кишки Болезнь Уиппла	Антибактериальные препараты Бактериальные препараты	Регидратация Сандостатин Вяжущие средства Обволакивающие средства Энтеросорбенты
Осмолярная	Целиакия Дисахаридазная недостаточность Хронический панкреатит	Элиминационная диета Метаболическая терапия нарушений обмена веществ	Ферментные препараты Вяжущие средства Обволакивающие средства Энтеросорбенты
Экссудативная	ВЗК	Антибактериальные препараты 5-аминосалициловая кислота Глюкокортикостероиды Иммуносупрессоры Антитела к фактору некроза опухоли Мезенхимальные стволовые клетки	Вяжущие средства Обволакивающие средства Энтеросорбенты
Дискинетическая	Синдром раздраженного кишечника	Психотропные препараты	Регуляторы моторики Вяжущие средства Энтеросорбенты

нения слизистой оболочки желудка и тонкой кишки, обусловленные подавлением синтеза цитопротекторов. Для диагностики помимо эзофагогастродуоденоскопии необходимо выполнить глубокую антеградную и ретроградную энтерографию. Иногда НПВП-ассоциированные деструктивные изменения слизистой оболочки тонкой кишки могут быть доступны для визуализации только в случае применения эндоскопической видеокапсулы.

Связь диареи и системных болезней устанавливается на основании анамнестических сведений. Диагностические трудности возникают редко, только когда диарея становится первым проявлением системного заболевания или доминирует в клинической картине. У больных гипертиреозом также возможна манифестация болезни в виде остро начавшейся диареи. Симптомы же тиреотоксикоза (постоянное ощущение жара, раздражительность или потеря массы тела, несмотря на хороший аппетит, и др.) отходят на второй план и не вызывают беспокойства у самого больного.

Причиной диареи у пациентов, перенесших ваготомию, резекцию желудка или кишечника с формированием слепой петли либо короткой тонкой кишки, является избыточное бакте-

риальное обсеменение тонкой кишки. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке часто отмечается и у больных диабетом, склеродермией из-за нарушения моторной функции тонкой кишки. У лиц с хроническим алкоголизмом и частыми рецидивами хронического панкреатита, а также у пациентов после резекции поджелудочной железы развивается дефицит всех панкреатических ферментов и, как следствие, диарея со стеатореей. Это можно подтвердить исследованием кала на содержание эластазы. Данный панкреатический фермент не разрушается в кишечнике, и его концентрация ниже 200 мкг/г кала позволяет говорить о панкреатогенной этиологии диареи.

Физикальное обследование пациентов с диареей важно для оценки степени обезвоживания, мальабсорбции и выявления связи с системными болезнями. Например, тахикардия может быть проявлением латентного гипертиреоза, сердечные шумы, характерные для стеноза легочной артерии или трикуспидального клапана, – следствием карциноидного синдрома, а изолированная или периферическая невропатия – проявлением диабета. О склеродермии свидетельствуют характерные черты лица и изменения кожи рук.

У ряда больных решающее значение в патогенезе остро начавшейся диареи имеет избыточное поступление желчи в толстую кишку вследствие гипокинезии желчного пузыря, холецистэктомии или нарушения всасывания желчных солей в подвздошной кишке при болезни Крона. В патогенезе диареи задействованы два механизма: кишечная гиперсекреция и повышение скорости транзита кишечного содержимого, вызываемые желчными кислотами. Активируя систему «аденилатциклаза – цАМФ» и стимулируя пропульсивную функцию кишечника, желчные кислоты вызывают хологенную диарею. Подтверждение тому – повышенное содержание желчных кислот в кале [11]. Отличительным признаком хологенной диареи является ярко-желтая или зеленая окраска фекалий из-за высокого содержания в кале желчных кислот.

Причиной внезапно развившейся диареи, резистентной к лечению, может быть НЭО – випома, соматостатинома, гастринома, карциноид и др. НЭО обычно находится в поджелудочной железе, надпочечнике или кишечнике. Верификации диагноза помогает исследование в крови хромогранина А – маркера НЭО. При повышенном уровне хромогранина А нужно предпринять поиск НЭО,

гастроэнтерология



Таблица 3. Пищевые продукты, усиливающие диарею

Пищевой фактор	Источник	Причины
Лактоза	Молоко, сливки, йогурт, сыры, шоколад	Дефицит лактазы в слизистой оболочке тонкой кишки
Фруктоза	Яблоки, груши, виноград, мед, финики, орехи, рис, плодово-ягодные спиртные напитки	Количество фруктозы превышает всасывательную способность тонкой кишки
Сахар	Пищевой сахар	Дефицит сахаразы в слизистой оболочке тонкой кишки
Трегалаза	Грибы	Дефицит трегалазы в слизистой оболочке тонкой кишки
Крахмал	Картофель	Дефицит альфа- и/или гамма-амилазы и/или изомальтазы
Сорбитол и маннитол	Сок яблока, сок груши	Повышение осмотического давления химуса
Кофеин	Кофе, чай, кока-кола, спиртные напитки	Увеличение содержания цАМФ в энтероцитах
Грубая растительная клетчатка	Черный хлеб, отруби, овсяная, гречневая и ячневая крупы, сырые овощи, фрукты	Раздражение механорецепторов слизистой оболочки кишечника
Соединительная ткань	Грубые сорта мяса, рыбы, птицы	Раздражение механорецепторов слизистой оболочки кишечника

который осложняется небольшими размерами опухоли и доступен лишь самым современным методам лучевой и эндоскопической диагностики.

### Лечение

Методы лечения болезни, протекающей с диареей, зависят от нозологической формы заболевания и типа диареи (табл. 2).

**Диета.** При заболеваниях кишечника, сопровождающихся поносом, диетическое питание должно способствовать торможению перистальтики, уменьшению секреции воды и электролитов в просвет кишки. По составу и количеству пищевых веществ продукты должны соответствовать ферментативным возможностям патологически измененной тонкой кишки. В зависимости от остроты процесса соблюдается принцип механического и химического щажения. В острый период диареи из рациона исключаются пищевые продукты, усиливающие моторно-эвакуаторную и секреторную функции кишечника (табл. 3).

При болезнях, связанных с непереносимостью пищевых продуктов, показана элиминационная диета. Больные целиакией должны пожизненно соблюдать аглютеновую диету: из рациона питания следует исключить продукты, содержащие рожь, пшеницу и ячмень. При лактазной недостаточности в зависимо-

сти от степени тяжести назначают гиполактозную или алактозную диету. Пациентам с трегалазной недостаточностью противопоказаны грибы. При дефиците мальтазы ограничивают продукты, содержащие крахмал.

**Регидратационная терапия.** Регидратационная терапия – основа лечения острых диарейных инфекций [12]. Ее задачами являются:

- ✓ коррекция нарушений водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния;
  - ✓ восстановление нарушенных гемодинамики и микроциркуляции;
  - ✓ устранение гипоксии органов и тканей;
  - ✓ устранение или предупреждение развития ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови);
  - ✓ дезинтоксикация с целью выведения из организма больного токсинов и продуктов распада веществ.
- Регидратационную терапию проводят двумя способами – внутривенно и перорально. У 85–95% пациентов с ОКИ лечение можно осуществлять перорально. Только 5–15% больных нуждаются во внутривенной регидратации. У взрослых больных ОКИ обезвоживание всегда изотоническое, поэтому используют изотонические полиионные кристаллоидные растворы: Трисоль, Квартасоль, Хлосоль, Ацесоль. Коллоидные растворы

(Гемодез, Реополиглюкин) используют для дезинтоксикации в отсутствие обезвоживания [12]. Объем вводимой жидкости определяется степенью обезвоживания и массой тела больного. Объемная скорость введения растворов – 1–1,5 л/ч, объем жидкости при обезвоживании 1-й степени – 30–40 мл/кг, 2–3-й степени – 40–70 мл/кг на первом этапе лечения. Продолжительность первого этапа обычно составляет от полутора до трех часов, продолжительность второго – двое-трое суток, иногда пять – семь суток. При низкой скорости и меньшем объеме регидратационной терапии обезвоживание может нарастать, гемодинамическая недостаточность прогрессирует, развиваются отек легких, пневмония, ДВС-синдром и анурия [12].

Для пероральной терапии применяют Регидрон и другие растворы, содержащие помимо кипяченой воды соли натрия, калия, гидрокарбонат (или гидроцитрат) и глюкозу. Согласно данным ЮНИСЕФ и ВОЗ (2001 г.) наиболее эффективную регидратацию организма обеспечивают гипоосмолярные растворы.

В соответствии с рекомендациями ЮНИСЕФ и ВОЗ были созданы шипучие таблетки Алвоген первая помощь О.Р.С. Их состав приведен в табл. 4. Таблетки Алвоген первая помощь О.Р.С. предназначены для



восполнения содержания натрия и воды в организме при рвоте и диарее. Результаты ряда исследований, а также многолетняя практика использования за рубежом показали, что применение таблеток Алвоген первая помощь О.Р.С. способствует уменьшению частоты стула и продолжительности диареи.

Дальнейшее развитие регидратационной терапии связывают с повышением абсорбционной функции толстой кишки. Как известно, натрий всасывается в толстой кишке против электрохимических градиентов, и количество воды, абсорбируемой в этом отделе кишечника, может достигать 5 л в сутки. Следовательно, толстая кишка способна компенсировать потери жидкости в тонкой кишке при острой диарее, в частности при холере. Это достигается с помощью короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). Последние образуются в толстой кишке из плохо абсорбируемых углеводов, например из кукурузного крахмала при микробном метаболизме. По данным J. Phillips и соавт. [13], 50–70% крахмала не перевариваются в тонкой кишке. У здоровых лиц он поступает в толстую кишку, где преобразуется микробами в КЖК, которые способны стимулировать всасывание воды и электролитов колоноцитами.

**Метаболическая терапия нарушений обмена веществ.** Сниженная концентрация белка в сыворотке крови устраняется переливанием смесей аминокислот, сухой плазмы. Хороший эффект оказывает энтеральное питание (Полисорб, Нутридринк, Нутрен и др.). Растворы водно-электролитного обмена устраняют внутривенным введением Панангина и глюконата кальция в 5%-ном растворе глюкозы. Одновременно назначают комплекс витаминов группы В, никотиновую кислоту и витамины из группы жирорастворимых А, D, К и Е.

**Антибактериальные препараты.** При острой диарее бактериальной этиологии применяют антибиотики, противомикробные средства из группы хинолонов, фторхинолонов, сульфаниламидные препараты, производные нитрофурана и антисептики.

**Противовоспалительные препараты.** Лечение болезни Крона и язвенного колита основано на применении препаратов 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин), иммуносупрессоров (азатиоприн, Имуран), глюкокортикоидов и антител к фактору некроза опухоли альфа (инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб). Наиболее эффективен голимумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью к фактору некроза опухоли альфа.

Новой терапевтической стратегией для лечения ВЗК стало применение мезенхимальных стволовых клеток. Они обладают иммуномодулирующими, противовоспалительными свойствами и большим регенеративным потенциалом, что делает их перспективными для клинического применения [14].

**Бактериальные препараты.** Для любого типа диареи характерны нарушения кишечной микробной флоры. Поэтому одним из новых направлений в лечении диарейных заболеваний стало создание биологических препаратов, способных восстанавливать нарушенную микробную флору кишечника. К ним относятся фармакологически значимые дозы нормальных представителей кишечной флоры (пробиотики), продукты, способствующие их размножению в кишечнике, или продукты метаболизма нормальной флоры, обеспечивающие морфокинетическую функцию и колонизационную резистентность (пребиотики). Пробиотики можно доставлять в организм в составе синбиотиков, включающих живые пробиотические бактерии и комплексные добавки, используемые микробиотой в качестве источника энергии и роста. Наконец, можно применять пробиотики-дериваты (постбиотики) – селективные компоненты метаболизма бактерий – бутират и другие КЖК, а также нежизнеспособные бактериальные клетки, компоненты их клеточных стенок и ДНК [15].

**Симптоматические средства.** В эту группу входят адсорбенты, вяжущие и обволакивающие препараты: белая глина, Фильтрум, Смекта и субсалицилат и субнитрат висму-

Таблица 4. Состав шипучей таблетки Алвоген первая помощь О.Р.С. (растворяется в 100 мл воды)

Компоненты	Концентрация, мг
Глюкоза	1826
Кислота лимонная	429
Натрия гидрокарбонат	331
Натрия хлорид	176
Калия хлорид	150
Осмолярность раствора – 264 мосм/л	

та. Адсорбенты назначают в межприступный период три-четыре раза в день.

**Регуляторы моторики.** Миотропные спазмолитики мебеверин (Дюспаталин), пинаверия бромид (Дицетел) и антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид) применяют при острой диарее любого типа. Лоперамид противопоказан пациентам с экссудативной диареей, поскольку при воспалительных заболеваниях существует опасность токсической дилатации кишечника. Антидиарейное действие препарата направлено на мю-опиоидные рецепторы энтеринной системы. Он снижает тонус и моторику кишечника вследствие связывания с его опиоидными рецепторами.

**Стимуляторы абсорбции.** Стимулирующим влиянием на всасывающую функцию кишечника обладают КЖК и соматостатин.

КЖК стимулируют пролиферацию и дифференциацию клеток слизистой оболочки кишечника и являются главным источником энергии, обеспечивающей активное поглощение ионов натрия и воды эпителиоцитами. Источником КЖК служат пищевые волокна – компоненты пищи, не перевариваемые пищеварительными ферментами организма, но перерабатываемые микрофлорой кишечника (целлюлоза, пектины, инулин, кукурузный крахмал и др.). Из них в толстой кишке в процессе ферментации анаэробной микробной флорой образуются КЖК – пропионовая (пропионат), уксусная (ацетат) и масляная (бутират).

Препарат Закофальк NMX (кальция бутират + инулин), созданный на основе КЖК, назначают по три-четыре таблетки в день, после еды, в течение четырех недель и более.



Соматостатин увеличивает скорость всасывания воды и электролитов, снижает концентрацию вазоактивных пептидов кишечника в крови. Он является ингибитором синтеза активных секреторных агентов, в том числе пептидов и серотонина, способствует уменьшению секреции, моторной активности и, следовательно, снижает частоту дефекаций и массу кала. Октреотид – синтетический аналог соматостатина применяют подкожно по 100 мкг три раза в день при тяжелой форме секреторной и осмотической диареи различного генеза.

### Выводы

Алгоритм диагностики острого диарейного заболевания предусматривает определение патогенетического типа диареи, выявление воспалительного или иного этиологического фактора и последующую верификацию конкретной нозологической формы. Методы лечения болезни, протекающей с диареей, зависят не только от нозологической формы заболевания, но и от типа диареи. При любом типе острой диареи больным необходимо восполнять дефицит жидкости в организме

ОРС. При секреторной диарее регидратационная терапия имеет приоритетное значение. К сожалению, зачастую этот этап терапии остается незаслуженно забытым.

При осмолярной диарее ведущую роль играют стимуляторы кишечного пищеварения и всасывания. При экссудативной диарее первостепенное значение имеют противовоспалительные средства. Основу лечения больных с дискинетическим типом диареи составляют регуляторы моторики кишечника. ●

### Литература

1. Kosek M., Bern C., Guerrant R.L. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000 // Bull. World Health Organ. 2003. Vol. 81. № 3. P. 197–204.
2. Binder H.J. Causes of chronic diarrhea // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. № 3. P. 236–239.
3. Ющук Н.Д., Мартынов Ю.В., Кулагина М.Г., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
4. Ющук Н.Д. Бактериальные болезни. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
5. Thielman N.M., Guerrant R.L. Clinical practice. Acute infectious diarrhea // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. № 1. P. 38–47.
6. Покровский В.И., Онищенко Г.Г. Актуальные проблемы холеры. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000.
7. Gill C.J., Lau J., Gorbach S.L., Hamer D.H. Diagnostic accuracy of stool assays for inflammatory bacterial gastroenteritis in developed and resource-poor countries // Clin. Infect. Dis. 2003. Vol. 37. № 3. P. 365–375.
8. Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Скалинская М.И., Лялюкова Е.А. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 2. С. 30–33.
9. Парфенов А.И. Энтерология. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: МИА, 2009.
10. Фадеева Н.А., Ручкина И.Н., Парфенов А.И., Щербаков П.Л. Избыточный рост микрофлоры тонкой кишки как причина лактазной недостаточности // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 2. С. 20–23.
11. Индейкина Л.Х., Парфенов А.И., Крумс Л.М. и др. Метаболизм желчных кислот и их роль в развитии хологенной диареи // Доктор. ру. 2005. № 2 (103). С. 11–13.
12. Ющук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г., Бродов Л.Е. Современные принципы лечения диареи // Терапевтический архив. 2002. Т. 74. № 2. С. 73–78.
13. Phillips J., Muir J.G., Birkett A. et al. Effect of resistant starch on fecal bulk and fermentation-dependent events in humans // Am. J. Clin. Nutr. 1995. Vol. 62. № 1. P. 121–130.
14. Князев О.В., Парфенов А.И., Щербаков П.Л. и др. Клеточная терапия рефрактерных форм болезни Крона // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2013. № 3. С. 145–152.
15. Парфенов А.И., Бондаренко В.М. Что нам дал вековой опыт познания симбионтной кишечной микрофлоры // Терапевтический архив. 2012. Т. 84. № 2. С. 5–10.

### Acute Diarrhea

A.I. Parfyonov

Moscow Clinical Scientific and Practical Center. Central Research Institute of Gastroenterology of the Moscow Healthcare Department

Contact person: Asfold Ivanovich Parfyonov, asfold@mail.ru

*Acute diarrhea is a symptom of acute intestinal infections and other inflammatory bowel diseases. Elevated secretion of water and electrolytes into the gut lumen plays a lead role in pathogenesis of acute diarrhea. A pathogenesis of secretory diarrhea, diagnostics and treatment of bowel diseases characterized by acute diarrhea as the main symptom are discussed in the paper. Body fluid replenishment by oral rehydration solutions is required during any type of acute diarrhea. Rehydration therapy is of high priority to be carried out during secretory diarrhea.*

**Key words:** acute diarrhea, differential diagnosis, rehydration therapy, oral rehydration solution



# Обезвоживание — серьезное осложнение пищевых отравлений

Новинка

- **Профессиональный** подход — устранить **последствия**
- О.Р.С. создан согласно **рекомендации ВОЗ\***
- Приятный **лимонный** вкус
- Современная форма выпуска — **шипучие таблетки**
- Объем готового к употреблению раствора - **200 мл** (1 стакан)

**О.Р.С. вкусно восстанавливает  
водно – солевой баланс**

реклама

\* «The treatment of diarrhea» A manual for physicians and other senior health workers Authors:World Health Organization. WHO reference number: WHO/FCH/CAH/05.1

Представительство компании «АЛЬВОГЕН ФАРМА ТРЕЙДИНГ ЮРОП»:  
127055, г. Москва, ул. Новослободская, д. 31 стр. 4  
тел.: +7 (499) 940-0177 | факс: +7 (499) 940-0155 | [www.alvogen.com](http://www.alvogen.com)

**Alvogen**

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ  
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.



# Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему

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

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

*В последние годы неалкогольная жировая болезнь печени становится самым распространенным заболеванием среди хронических заболеваний печени. В статье изложены современные представления о причинах, механизмах развития данной патологии, взаимосвязях с метаболическим синдромом, генетическими факторами.*

*Приведены основные изменения терапевтических стратегий в рекомендациях европейских, американских ассоциаций по ведению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.*

*На основе доказательной базы рассмотрены подходы к терапии, роль немедикаментозных методов как терапии первой ступени, эффективность патогенетического лечения.*

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

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

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

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

## Историческая справка

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

веса [7]. В 1960–1970 гг. С.Д. Подымова выделила группу больных, у которых в биоптатах печени был выявлен стеатоз с мезенхимальной воспалительной реакцией, впоследствии ретроспективно оцененный как стеатогепатит. И наконец, в 1980 г. J. Ludwig впервые предложил термин неалкогольного стеатогепатита, описал НАСГ как самостоятельное заболевание и обозначил его основные диагностические критерии: признаки жировой дистрофии печени с лобулярным гепатитом и отсутствие алкоголизма в анамнезе [8].

### Эпидемиология

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

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

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

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

### Этиология

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

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

### Патогенез

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

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

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

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

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

### Клиническая картина

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



Рис. 1. Морфологические изменения при НАСГ

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

### Диагностика

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

## Лечение

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

гастроэнтерология



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Исследования эффективности инфликсимаба (моноклональные



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

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

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

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

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

### **Клиническая эффективность препарата LOLA**

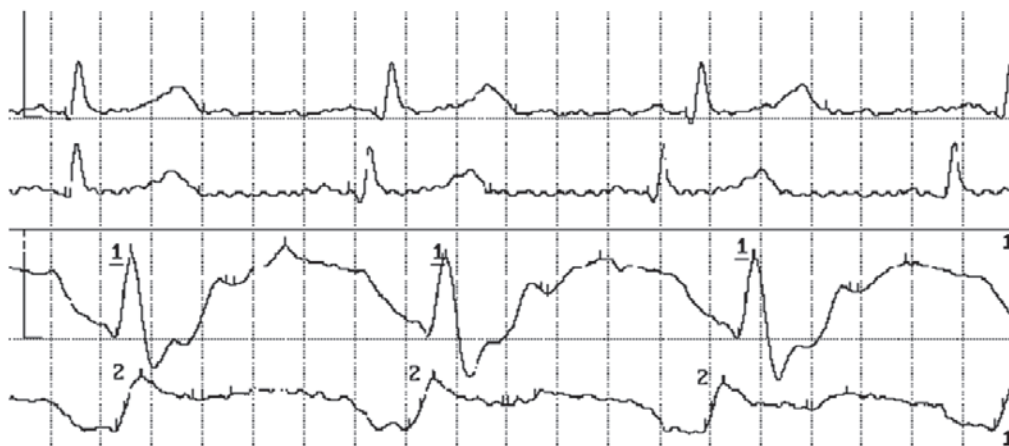
Перспективным направлением терапии НАСГ является применение L-орнитина-L-аспартата

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

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

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

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



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

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

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

для оптимизации патогенетической терапии хронических заболеваний печени. Улучшение портальной гемодинамики способствует регенерации и функции гепатоцитов, препятствует прогрессированию фиброза печени. Регенерация гепатоцитов при применении LOLA может также оптимизироваться за счет усиления синтеза белка и улучшения энергетических процессов в поврежденных гепатоцитах [92]. Свойства LOLA (Гепэ-Мерц), выявленные в ходе исследований, расширяют показания для его применения при хронических заболеваниях печени, включая НАЖБП. Целесообразно дальнейшее проведение рандомизиро-

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

## Перспективы

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

## Литература

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



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



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

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

### Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a Modern Approach to the Problem

T.V. Yermolova, S.Yu. Yermolov, Ye.L. Belyayeva  
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

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

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

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

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



# Приближаясь к моменту истины...

В 2012 г. в *International Journal of Molecular Sciences* был опубликован обзор М.А. Котб<sup>1</sup>, посвященный анализу биохимических и клинических эффектов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) – многообещающего препарата при заболеваниях печени. Обзор М.А. Котб аккумулирует данные о безопасности и перспективах терапевтического применения УДХК.

Настоящая публикация не является альтернативным обзором, прославляющим УДХК. В ней проанализированы ключевые положения оригинальной работы М.А. Котб.

Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) как лекарственного препарата насчитывает более 40 лет, а в традиционной китайской медицине – несколько столетий. Автор оригинального обзора по сути поставил перед собой цель развенчать миф об УДХК как о препарате с плейотропным действием, обеспечивающим позитивные клинические результаты при заболеваниях печени и желчевыводящих путей.

Безусловно, такие работы необходимы, поскольку позволяют раскрыть теневые стороны того или иного препарата, а иногда и посеять зерна сомнения в отношении его клинической эффективности. Однако критика не должна представлять собой набор негативных фактов, слабо связанных между собой, а порой противоречащих логике. При всей достоверности литературных источников, на которые ссылаются авторы публикаций, следует учитывать качество проведенных исследований и воспроизводимость полученных результатов. Кроме того, объективность анализа проблемы требует принимать во внимание и факты, которые не укладываются в авторскую концепцию.

## Молекулярные механизмы

М.А. Котб утверждает, что УДХК метаболизируется с образованием токсичной литохолевой кислоты. В то же время из курса биохимии известно, что основной источник образования последней – не УДХК, а первичные желчные кислоты – холевая и хенодезоксихолевая, синтезируемые в печени из холестерина<sup>2</sup>. При этом литохолевая кислота всасывается намного хуже, чем дезоксихолевая. Кроме того, ее

действие на клетки не всегда повреждающее. Так, опубликована работа об увеличении продолжительности жизни дрожжей под воздействием литохолевой кислоты<sup>3</sup>.

Антиапоптотический эффект УДХК направлен преимущественно на внутренний путь апоптоза. УДХК способствует снижению концентрации ионизированного  $Ca^{2+}$  в клетках. Как следствие – предотвращение выхода цитохрома С из митохондрий. Это в свою очередь блокирует активацию каспаз и гибель холангиоцитов<sup>4</sup>. Подобный механизм уменьшает повреждение клеток билиарного эпителия при холестазе. Автор обзора утверждает, что ингибирование апоптоза может привести к увеличению риска злокачественной трансформации. Но тогда следует предполагать рост заболеваемости холангиокарциномой на фоне применения УДХК, что не имеет клинического подтверждения.

Подробнее рассмотрев возможные механизмы подавления апоптоза, автор отмечает, что УДХК ингибирует ядерный транскрипционный фактор NF-κB, регулируя зависимую от этого фактора транскрипцию ДНК. Как результат, УДХК может оказывать антипролиферативное действие. И первый, и второй блок утверждений подкреплен многочисленными литературными ссылками, что убедительно доказывает плейотропность эффектов этой желчной кислоты, изучение которых далеко от завершения.

Следует отметить, что ингибирование активации NF-κB обуславливает подавление синтеза ключевых провоспалительных цитокинов, что, видимо, играет не последнюю роль в реализации клинических эффектов УДХК<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Kotb M.A. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 13. № 7. P. 8882–8914.

<sup>2</sup> Северин Е.С. Биохимия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003.

<sup>3</sup> Goldberg A.A., Richard V.R., Kyryakov P. et al. Chemical genetic screen identifies lithocholic acid as an anti-aging compound that extends yeast chronological life span in a TOR-independent manner, by modulating housekeeping longevity assurance processes // *Aging (Albany NY)*. 2010. Vol. 2. № 7. P. 393–414.

<sup>4</sup> Gores G.J. Mechanisms of cell injury and death in cholestasis and hepatoprotection by ursodeoxycholic acid // *J. Hepatol.* 2000. Vol. 32. Suppl. 2. P. 11–13.

<sup>5</sup> Takigawa T., Miyazaki H., Kinoshita M. et al. Glucocorticoid receptor-dependent immunomodulatory effect of ursodeoxycholic acid on liver lymphocytes in mice // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013. Vol. 305. № 6. P. G427–438.



М.А. Kotb приводит результаты многочисленных экспериментальных исследований, свидетельствующих о сложном, часто неблагоприятном действии УДХК: иммуномодулирующем (повышение активности естественных киллеров при первичном билиарном циррозе (ПБЦ) (?)), метаболическом (нарушение конъюгации ксенобиотиков (?)), холеретическом (усугубление последствий внутрипеченочного холестаза (?)) и даже нейротоксическом (повреждение микроглии (?)). При этом вопрос, насколько данные, полученные *in vitro* или на мышинных моделях, можно экстраполировать на человеческий организм в условиях патологического процесса, почему-то не обсуждается.

Вообще надо заметить, что, если бы все перечисленные в обзоре М.А. Kotb патологические эффекты УДХК реализовывались, летальность среди больных, получающих соответствующие препараты, была бы катастрофической. Более того, в процессе эволюции вряд ли выжила бы популяция гималайских медведей, у которых доля УДХК в общем пуле желчных кислот достигает 90%.

### Клинические эффекты

Утверждение, что УДХК не влияет на долговременную выживаемость больных ПБЦ, находит отражение в систематическом Кокрейновском обзоре<sup>6</sup>. Однако те же авторы констатируют факт замедления гистологического прогрессирования заболевания, а также указывают на высокий риск ошибок рандомизации, что требует проведения новых исследований, сводящих этот риск к минимуму. В недавно опубликованном обзоре<sup>7</sup> подчеркивается, что УДХК – единственное одобренное средство для лечения ПБЦ, у большинства больных замедляющее прогрессирование болезней.

Y. Zhang и соавт. провели метаанализ семи рандомизированных клинических исследований (РКИ) и пришли к выводу о наличии убедительных доказательств необходимости как можно более раннего назначения комбинации УДХК и глюкокортикостероидов у больных с перекрестным синдромом «ПБЦ/ аутоиммунный гепатит»<sup>8</sup>.

УДХК «обвиняется» в повышении частоты развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных ПБЦ, не от-

ветивших на терапию. Вполне закономерно, что, если лекарственное средство неэффективно, вероятность неблагоприятного исхода повышается. Но вряд ли обосновано интерпретировать этот факт таким образом, что препарат стал причиной малигнизации. Тем более что в контролируемом исследовании, включавшем 102 пациента с компенсированным циррозом печени в исходе хронического гепатита С, продемонстрировано статистически значимое снижение частоты формирования гепатоцеллюлярной карциномы в течение пяти лет по сравнению с контрольной группой, причем независимо от уровня аланинаминотрансферазы (17,9 против 39,1%,  $p=0,025$ )<sup>9</sup>.

Для лечения первичного склерозирующего холангита (ПСХ) на сегодняшний день нет ни одного терапевтического средства с доказанной эффективностью. Однако безапелляционно утверждать о канцерогенном эффекте УДХК при ПСХ нет оснований. Кроме того, результаты работы D.S. Pardi и соавт. свидетельствуют о снижении риска колоректального рака у пациентов с сочетанием ПСХ и воспалительных заболеваний кишечника<sup>10</sup>. Наконец, обнадеживающие результаты получены в исследовании J.E. Eaton и соавт.<sup>11</sup>

Отсутствие значимого эффекта УДХК при атрезии желчевыводящих путей у детей неудивительно. Скорее удивляет мотивация авторов соответствующих исследований, поскольку, исходя из патогенеза данной нозологии, альтернатива хирургическому лечению вряд ли возможна.

При неалкогольном стеатогепатите первые обнадеживающие результаты применения УДХК в высоких дозах<sup>12</sup> были подвергнуты сомнению в РКИ с парными биопсиями печени<sup>13</sup>. Между тем в 2013 г. Z. Xiang и соавт., проанализировав 12 РКИ, суммарно включавших 1160 пациентов, установили, что монотерапия УДХК способствовала улучшению функции печени в пяти исследованиях и уменьшала выраженность стеатоза и фиброза в двух. Все пять исследований, в ходе которых оценивали эффективность комбинации УДХК с другими препаратами, продемонстрировали существенное улучшение функциональных печеночных показателей, при этом в двух из них констатировано уменьшение стеатоза и воспаления<sup>14</sup>.

<sup>6</sup> Rudic J.S., Poropat G., Krstic M.N. et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. № 12. CD000551.

<sup>7</sup> Bowlus C.L., Gershwin M.E. The diagnosis of primary biliary cirrhosis // Autoimmun. Rev. 2014. Vol. 13. № 4–5. P. 441–444.

<sup>8</sup> Zhang Y., Lu J., Dai W. et al. Combination therapy of ursodeoxycholic acid and corticosteroids for primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis: a meta-analysis // Gastroenterol. Res. Pract. 2013.

<sup>9</sup> Tarao K., Fujiyama S., Ohkawa S. et al. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2005. Vol. 14. № 1. P. 164–169.

<sup>10</sup> Pardi D.S., Loftus E.V.Jr., Kremers W.K. et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis // Gastroenterology. 2003. Vol. 24. № 4. P. 889–893.

<sup>11</sup> Eaton J.E., Talwalkar J.A., Lazaridis K.N. et al. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management // Gastroenterology. 2013. Vol. 145. № 3. P. 521–536.

<sup>12</sup> Ratziu V. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pro // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2012. Vol. 36. Suppl. 1. P. S41–45.

<sup>13</sup> Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G. et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Hepatology. 2010. Vol. 52. № 2. P. 472–479.

<sup>14</sup> Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // BMC Gastroenterol. 2013. Vol. 13. № 140.



В японском исследовании убедительно показано трехкратное (11,4 против 32,4%) снижение риска гепатотоксичности флутамида на фоне применения УДХК 375 мг/сут больным раком предстательной железы<sup>15</sup>. В обзоре М.А. Kotb нет ссылки на это исследование. В то же время упоминается о единственной работе 1991 г., в которой УДХК ухудшала течение индуцированного гризеофульвином гепатита у мышей.

Продемонстрирован эффект от применения УДХК при IgG4-ассоциированной болезни, в частности при аутоиммунном панкреатите, протекающем с синдромом холестаза на фоне стеноза терминального отдела холедоха и сахарного диабета, а также комбинации УДХК и преднизолона при ассоциации аутоиммунного панкреатита и ПБЦ<sup>16, 17</sup>. Клинический результат заключался в снижении уровня маркеров холестаза, уменьшении размеров поджелудочной железы и стабилизации течения диабета.

В статье М.А. Kotb список заболеваний и состояний, якобы ассоциированных с приемом УДХК, выглядит пугающе: лихорадка, гепатит, холангит, синдром исчезновения желчных протоков, печеночная недостаточность, серозная диарея (?), пневмония, интерстициальная болезнь легких, судороги, мутагенное действие... В связи с этим вспоминается латинская пословица «Post hoc, non est propter hoc»: «После этого – не значит вследствие этого». Если пациент регу-

лярно ел огурцы и у него развился инфаркт миокарда, это не дает основания рассматривать огурцы в качестве этиологического фактора инфаркта. Результаты контролируемых исследований и многолетняя клиническая практика свидетельствуют о том, что УДХК – один из наиболее безопасных препаратов, который может назначаться длительно без риска развития серьезных побочных эффектов.

Критическая оценка устойчивых парадигм важна в любой области знаний, тем более в медицине. Это в полной мере относится к УДХК – лекарственному средству, проверенному практикой и подтвержденному принципами доказательной медицины. Можно согласиться с утверждением М.А. Kotb, что термин «гепатопротекция» неконкретен и необъективен и в XXI в. на смену ему должно прийти понятие таргетной, то есть направленной на конкретную мишень, терапии. Безусловно, УДХК требует более глубокого изучения. Но констатация только негативных, порой сомнительных фактов без детального критического анализа не приблизит нас к моменту истины. ☺

*А.О. Буеверов, д.м.н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, президент Фонда поддержки и развития доказательной медицины*

## Интернет-магазин медицинской книги

[www.mbookshop.ru](http://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!**

<sup>15</sup> Kojima M., Kamoi K., Ukimura O. et al. Clinical utility of ursodeoxycholic acid in preventing flutamide-induced hepatopathy in patients with prostate cancer: a preliminary study // Int. J. Urol. 2002. Vol. 9. № 1. P. 42–46.

<sup>16</sup> Tsubakio K., Kiriyaama K., Matsushima N. et al. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid // Intern. Med. 2002. Vol. 41. № 12. P. 1142–1146.

<sup>17</sup> Li A., Wang Y., Deng Z. Concurrent autoimmune pancreatitis and primary biliary cirrhosis: a rare case report and literature review // BMC Gastroenterol. 2014. Vol. 14. № 10.

Научное общество гастроэнтерологов России  
Российская академия наук  
Министерство здравоохранения России  
Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга

# 12-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ СЕССИЯ ПОГР «САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРОСЕССИЯ-2015»

11-12 НОЯБРЯ 2015 ГОДА

Конгресс-холл «Московский»  
отеля Холидей Инн «Московские ворота»  
Санкт-Петербург, Московский пр., 97а

[www.gastroforum.ru](http://www.gastroforum.ru)

Оргкомитет:  
8 (812) 644-53-44  
gastroforum@list.ru



★ МОСКВА

17-19

ноября 2015

КРОКУС ЭКСПО

XIX

# РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС



ФГБУ РОССИЙСКИЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН



**АОР**  
Ассоциация  
Онкологов  
России

[www.rosoncoweb.ru](http://www.rosoncoweb.ru)



Главное медицинское управление  
Управления делами Президента РФ  
ФГБУ ДПО «Учебно-научный медицинский центр» УДП РФ

Научно-практическая конференция

# Актуальные вопросы лечения и профилактики социально значимых заболеваний в терапевтической и общеврачебной практике

22 октября 2015, Москва

## Председатели

**А. И. Мартынов** - академик РАН, президент Российского научного медицинского общества терапевтов

**С. А. Чорбинская** - профессор, д.м.н., заведующая кафедрой семейной медицины ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ

## В программе конференции:

- Новые терапевтические возможности в лечении сердечно-сосудистых заболеваний
- Клиника, диагностика, лечение и профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций
- Рациональная антибактериальная терапия в общеврачебной практике
- Суставной синдром
- Современные алгоритмы диагностики и лечения сахарного диабета
- НПВП-гастропатии. Факторы риска развития гастропатий, лечение и профилактика
- Новые возможности в диагностике и лечении туберкулеза

Конференция предназначена для врачей кардиологов, инфекционистов, эндокринологов, гастроэнтерологов, фтизиатров, терапевтов, врачей общей практики Москвы, Московской области и других регионов РФ.

**Начало регистрации и работа выставки с 09.00.**

**Начало научной программы конференции в 10.00.**

## Регистрация и подробная информация

на сайте [www.eecmedical.ru](http://www.eecmedical.ru), по эл. почте: [info@eecmedical.ru](mailto:info@eecmedical.ru)  
или по телефонам: +7 [495] 592-06-59, +7 [916] 567-35-29



СОЮЗ ПЕДИАТРОВ  
РОССИИ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ  
ОТДЕЛЕНИЕ



СПбГМУ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



КОМИТЕТ  
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
ПРАВИТЕЛЬСТВА  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА



КОМИТЕТ  
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
ПРАВИТЕЛЬСТВА  
ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ



#### Место проведения:

Бизнес-центр отеля  
«Парк Инн Пулковская»,  
Санкт-Петербург, пл. Победы, 1.  
Ст. метро «Московская»

#### Время работы Форума:

6 ноября с 9.00 до 18.00 (пятница)  
7 ноября с 9.00 до 18.00 (суббота)

#### Регистрация участников Форума:

6 ноября с 8.30



6-7 ноября  
2015 г.

## X РОССИЙСКИЙ ФОРУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ЗДОРОВОЕ ПИТАНИЕ С РОЖДЕНИЯ: МЕДИЦИНА, ОБРАЗОВАНИЕ, ПИЩЕВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2015»

Форум проходит при участии и поддержке правительства Санкт-Петербурга, Законодательного собрания Санкт-Петербурга, Санкт-Петербургского регионального отделения общественной организации «Союз Педиатров России».

Проведение данного Форума ставит перед собой цель консолидировать усилия органов государственной власти, работников здравоохранения, образования, социального питания, производителей продуктов здорового питания, надзорных органов, научной и медицинской общественности, а также частных лиц для развития механизмов реализации региональной политики в области здорового питания населения различных возрастных и социальных групп.

[www.pediatriya-spb.ru](http://www.pediatriya-spb.ru)



# Ежегодный международный форум Питание и здоровье

# Health & Nutrition

3–5 декабря 2015 года

ГОСТИНИЦА "РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ" (МОСКВА, ПЛОЩАДЬ ЕВРОПЫ, 2)

**СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА**  
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ  
И ФАРМАЦЕВТИКИ

## Председатель организационного комитета

*Б.С. Каганов*

Председатель Национальной ассоциации диетологов и нутрициологов, президент Федерации педиатров стран СНГ, профессор, член-корреспондент РАН

## Соорганизаторы форума

- Национальное общество диетологов (Россия)
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов (Россия)
- Федерация педиатров стран СНГ
- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- Национальное научное общество инфекционистов (Россия)
- Общество детских гастроэнтерологов (Россия)
- Глобальная инициатива по консенсусу в педиатрии и детскому здоровью (Consensus in Pediatrics)
- Европейская ассоциация по изучению ожирения (European Association for Study of Obesity)
- Европейская группа по изучению ожирения у детей (European Childhood Obesity Group)
- Медицинская клиника «Питание и Здоровье» (Россия)
- Медицинское маркетинговое агентство (Россия)

## Научная программа

- Активное долголетие и современные технологии антистарения
- Метаболические маркеры старения организма
- Ожирение и метаболический синдром
- Сахарный диабет и избыточный вес
- Инсульт, инфаркт, хроническая сердечная недостаточность и питание
- Роль микроэлементов в формировании сердечно-сосудистой патологии
- Остеопороз и ожирение
- Диетотерапия при хронических заболеваниях печени
- Вопросы энтерального и парентерального питания
- Пищевая аллергия
- Репродуктивное здоровье и питание женщин
- Реабилитационные программы в практике диетолога
- Диетотерапия детей раннего возраста
- Питание здорового и больного ребенка
- Культура питания
- Нейробиологические основы нарушений пищевого поведения
- Функциональные продукты и здоровье человека
- Витамины и БАД к пище
- Здоровый образ жизни и здоровое питание
- Инновационные пищевые продукты

Заявки на доклады принимаются до 15 октября 2015 года

E-mail: [congress@naden.ru](mailto:congress@naden.ru)

## Тезисы

Тезисы, поданные в оргкомитет, публикуются **бесплатно**.

Тезисы должны быть высланы **не позднее 10 ноября 2015 года** через сайт [www.congress-pitanie.ru](http://www.congress-pitanie.ru) (правила оформления размещены на сайте)

**Из тезисов, поданных в оргкомитет до 15 октября 2015 года, научным комитетом будут выбраны материалы для включения в научную программу в форме докладов**

## Выставка

Выставка **Health&Nutrition** собирает на своей площадке производителей продукции для качественного питания, здоровья и красоты, медицинских специалистов и конечных потребителей. Тематические разделы выставки охватывают полный спектр продуктов, товаров и услуг для активной, здоровой жизни, которые будут представлены зарубежными и российскими компаниями-участниками:

- диагностическая и физиотерапевтическая медицинская техника
- лекарственные средства и БАД
- лечебное, специализированное и диетическое питание
- детское питание
- здоровая кухня
- вода и напитки
- фитнес-оборудование

**ВХОД НА ФОРУМ И ВЫСТАВКУ СВОБОДНЫЙ!**

## Регистрационный взнос

Участники форума, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение именного бейджа участника и комплекта официальных материалов форума (программы, сборника тезисов, каталога выставки, медицинской и популярной литературы и др.).

Регистрационный взнос для физических лиц, оплаченный **с 1 октября до 1 декабря 2015 года**, составляет 1500 руб., в дни работы форума – 2500 руб.

**Члены НОД, оплатившие членский взнос за 2015 год до 1 декабря 2015 года, освобождаются от регистрационного взноса.**

Информацию о вступлении в НОД вы можете получить на сайте [www.congress-pitanie.ru](http://www.congress-pitanie.ru) либо в секретариате НОД по адресу: [nodinform@gmail.com](mailto:nodinform@gmail.com)

On-line оплата с помощью банковской карты  
на сайте [www.congress-pitanie.ru](http://www.congress-pitanie.ru)

## Дополнительная информация

Сафронова Анна Николаевна (участие в научной программе форума), e-mail: [congress@naden.ru](mailto:congress@naden.ru)

Макарова Татьяна Владимировна (участие коммерческих компаний в выставке и научной программе форума),

тел. +7 (495) 517-7055, тел./факс +7 (495) 660-6004, e-mail: [mtv@naden.ru](mailto:mtv@naden.ru)

Карпинская Елена Александровна (регистрационный взнос и тезисы), тел./факс +7 (495) 660-6004, e-mail: [dietology@mm-agency.ru](mailto:dietology@mm-agency.ru)

Соловьева Татьяна Викторовна (размещение в гостинице), тел./факс +7 (495) 660-6004, e-mail: [med@mm-agency.ru](mailto:med@mm-agency.ru)

[www.congress-pitanie.ru](http://www.congress-pitanie.ru)

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



## **Гепат-Мерц®** УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ

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

