

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

2
2015*гастроэнтерология №1*

Лекции для врачей

Эффективность комплексного применения эссенциальных фосфолипидов, L-карнитина и витамина E при неалкогольной жировой болезни печени

Медицинский форум

Гиполипидемическая терапия у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений

Роль ферментных препаратов в лечении внешнесекреторной недостаточности

Эффективность и безопасность применения ингибиторов протонной помпы у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями



актуальные вопросы **ЭНДОСКОПИИ**

Санкт-Петербург

Приглашаем принять участие
в работе VI Всероссийской
научно-практической конференции

26-28 МАРТА 2015
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ



ЭНДОСКОПИЯ.РФ

• СЕКЦИИ КОНФЕРЕНЦИИ:

ПИЩЕВОД

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
(диагностика, осложнения, лечение)

ЖЕЛУДОК

Предраковые заболевания и ранний рак
желудка. Гастрит, полипы, рак (диагностика,
осложнения, лечение)

ПАНКРЕАТОБИЛИАРНАЯ ЭНДОСКОПИЯ

Желчнокаменная болезнь
(диагностика, осложнения, лечение)

ТОНКАЯ КИШКА

Кровотечения из тонкой кишки (диагностика,
осложнения, лечение)

ТОЛСТАЯ КИШКА

Полипы толстой кишки (диагностика,
осложнения, лечение)

БРОНХОСКОПИЯ

Экстренная бронхоскопия. Кровотечения.
Санационная бронхоскопия (диагностика,
осложнения, лечение)

• СЕМИНАР ДЛЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ СЕСТЕР

• IV ПЕРВЕНСТВО РОССИИ ПО ЭНДОСКОПИИ (лучший клинический случай)

• LIVE-курсы (28 марта, необходима дополнительная регистрация)

- Интерактивный обучающий курс по видеокапсульной и однобаллонной энтероскопии «ЭНТЕРО-ПРО»
- Диагностическая и лечебная эндоскопия панкреатобилиарной зоны

• ЭКСПОЗИЦИЯ ВЕДУЩИХ РОССИЙСКИХ И ЗАРУБЕЖНЫХ КОМПАНИЙ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

эндоскопического оборудования, расходных
материалов, лекарственных препаратов.

Полная информация на сайте [ЭНДОСКОПИЯ.РФ](http://ENDOСКОПИЯ.РФ)

Оргкомитет: 

ООО «Центр деловых контактов и сотрудничества»
Т./ф: (812) 635-70-15, 635-70-16, endo@cdkscenter.ru

Календарный план мероприятий
непрерывного повышения квалификации медицинских работников
на апрель – май 2015 г.



9 апреля

XVIII Научно-практическая конференция
«Коморбидность в неврологии. Эпилепсия. Проблемы боли»

Организаторы:

Российское научное медицинское общество терапевтов
Всероссийское общество неврологов

Место проведения: здание правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36



15 апреля

VI Научно-практическая конференция
«Сахарный диабет 2 типа, осложнения и сопутствующие заболевания»

Организаторы:

Российское научное медицинское общество терапевтов
Медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Место проведения: здание правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36



23 апреля

XVI Научно-практическая конференция
«Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины»

Организаторы:

Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов
Российское научное медицинское общество терапевтов
Российская медицинская академия последипломного образования

Место проведения: Центральный дом ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д. 16



22 мая

Эксклюзивное образование: амбулаторный прием. Сессия № 6:
«Старость не защищает от любви, но любовь защищает от старости»

Организаторы:

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Дирекция по координации деятельности медицинских организаций ДЗМ
Российское научное медицинское общество терапевтов
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи

Место проведения: здание правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36

МЕДЗНАНИЯ⁺
www.medq.ru

+7(495) 614-40-61
+7 (495) 614-43-63
info@medq.ru
www.medQ.ru



Москва, 2015
23–24 апреля

гостиница Рэдиссон Ройал Украина

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ОПУХОЛИ ЖКТ»



Российское общество клинической онкологии при содействии Ассоциации онкологов России, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO)



АССОЦИАЦИЯ
ОНКОЛОГОВ
РОССИИ

ESMO

GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

Эффективная
фармакотерапия. 2/2015.
Гастроэнтерология. № 1

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

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

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 Агентства медицинской информации «Медфорум» А. СИНИЧКИН

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

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (t.kudreshova@medforum-agency.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 15 000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения

редакции журнала. Мнение редакции может

не совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedp.ru

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

Содержание

Люди. События. Даты

Елена ТИМОФЕЕВА: «Сегодня наши усилия направлены на расширение гастроэнтерологического направления» 6

Практическая гастроэнтерология – 2015 8

Клинические исследования

А.П. ОСОКИНА, О.Н. МИНУШКИН, Т.С. ШИНДИНА
Течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки
после успешной эрадикации *Helicobacter pylori* 10

Лекции для врачей

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ
Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений 14

С.Н. МЕХТИЕВ, О.А. МЕХТИЕВА, М.Н. СМИРНОВА
Фиброз печени как показание для терапии у больных
хроническими гепатитами 22

Медицинский форум

Атеросклероз – болезнь печени 34

Диалектика ферментной терапии в панкреатологии 42

Будни клинициста. Калейдоскоп клинических наблюдений 52

Эффективность или безопасность:
сбалансированный подход к терапии кислотозависимых заболеваний 62

Effective Pharmacotherapy. 2015.
Issue 2. Gastroenterology. Issue 1

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.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

Yelena TIMOFEYEVA: 'Today Our Efforts are Aimed at Extending the Gastroenterological Direction'	6
Practical Gastroenterology – 2015	8

Clinical Studies

A.P. OSOKINA, O.N. MINUSHKIN, T.S. SHINDINA For Duodenal Ulcer after Successful <i>Helicobacter pylori</i> Eradication	10
---	----

Clinical Lectures

L.A. ZVENIGORODSKAYA Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Evolution of Perceptions	14
S.N. MEHTIYEV, O.A. MEHTIYEVA, M.N. SMIRNOVA Liver Fibrosis as an Indication for Therapy in Patients with Chronic Hepatitis	22

Medical Forum

Atherosclerosis – a Liver Disease	34
Dialectics of the Enzyme Therapy in Pancreatology	42
A Clinician's Weekdays. A Kaleidoscope of Clinical Observations	52
Efficacy or Safety: a Balanced Approach to Therapy of Acid-Dependent Diseases	62

МЕРОПРИЯТИЯ РОПИП на 2015 год

Конференция «Гепатоцеллюлярная карцинома»

18 апреля 2015 г.

Место проведения: отель «Бородино», г. Москва, ул. Русаковская, д. 13, стр. 5.

Монотематическая конференция для клиницистов и морфологов с участием ведущих специалистов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Научная программа включает вопросы скрининга и ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы: клинические аспекты, лучевые методы диагностики, морфологическую характеристику первичного рака печени. Программа подготовлена при поддержке компании Bayer.

Подробности на сайте www.rsls.ru

Гепатологическая школа Европейской ассоциации по изучению печени EASL school of Hepatology

5-6 июня 2015 г.

Клиника пропедевтики, внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Проект Европейской ассоциации по изучению печени совместно с РОПИП для молодых специалистов гепатологов из России, СНГ и Европы.

В рамках научной программы будут обсуждаться актуальные аспекты диагностики и лечения цирроза печени и его осложнений.

Участие бесплатное.

Подробнее о регистрации на мероприятие на сайте www.easl.eu

Монотематическая конференция «Алкоголь, алкоголизм и последствия»

6 ноября 2015 г.

г. Москва, ул. Сущевский Вал, д. 74, «Холидей Инн Сущевский»

X Монотематическая конференция «Хочу все знать о вирусных гепатитах»

27-28 ноября 2015 г., г. Москва

www.rsls.ru





Елена ТИМОФЕЕВА: «Сегодня наши усилия направлены на расширение гастроэнтерологического направления»

Об образовательных проектах, реализуемых в России компанией «Янссен», фармацевтическим подразделением «Джонсон & Джонсон», в гастроэнтерологическом направлении, основных задачах, а также перспективах развития наши корреспондент беседует с Еленой ТИМОФЕЕВОЙ, руководителем стратегического развития гастроэнтерологического направления компании «Янссен».



– Компания «Янссен» – фармацевтическое подразделение международной корпорации «Джонсон & Джонсон» – крупнейшего разработчика и производителя продуктов в области здравоохранения, одна из десяти ведущих фармацевтических компаний на российском рынке. Елена, расскажите об основных целях гастроэнтерологического направления компании.

– В настоящее время заболевания желудочно-кишечного тракта входят в десятку наиболее распространенных болезней. Благодаря неизменной заботе о здоровье и качестве жизни пациентов, приверженности образовательным и научным инновациям наша компания в области гастроэнтерологии имеет высокую репутацию во врачебном сообществе как в России, так и за рубежом. Если вернуться к истории, компания «Янссен» была основана в 1953 г., в России открыла представительство более 20 лет назад, и на российском фармацевтическом рынке появились препараты гастроэнтерологического направления. Одно из важнейших направлений деятельности – образовательная работа. В течение 20 лет компания «Янссен» является генеральным партнером Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и спонсором ежегодной Российской гастроэнтерологической недели, которая, кстати, в 2014 г. отметила свой двадцатилетний юбилей. Компания традиционно участвует

в организации последипломного образования специалистов и обучения молодых специалистов-гастроэнтерологов, а также врачей общей практики.

– Какие образовательные и научно-исследовательские проекты реализуются в России компанией «Янссен» в гастроэнтерологическом направлении?

– Компания «Янссен» по праву считается лидером образовательных программ в гастроэнтерологии, она выступает генеральным спонсором образовательных и научно-исследовательских проектов РГА. В 2014 г. был впервые проведен Конкурс клинических наблюдений в гастроэнтерологии под эгидой Двадцатой объединенной российской гастроэнтерологической недели. Конкурс был направлен на повышение интереса практических врачей к формату клинического наблюдения, а также стимулирование научной работы среди врачей общей практики, которые могут поделиться с медицинским сообществом собственным клиническим опытом. Согласно положению о конкурсе кандидаты и доктора медицинских наук не участвовали в конкурсе, поскольку он был предназначен исключительно для практических врачей, которые на конкретном примере демонстрировали тактику ведения пациента с какой-либо гастроэнтерологической патологией. В рамках Двадцатой юбилейной объединен-

Из первых уст

ной российской гастроэнтерологической недели были представлены десять победителей. Конкурс вызвал огромный интерес, поскольку, как я уже говорила, способствовал повышению профессионального уровня и позволял практическим врачам из разных регионов нашей страны обмениваться мнениями.

В феврале 2015 г. объявлен второй Ежегодный конкурс клинических наблюдений в гастроэнтерологии – 2015 под эгидой Двадцать первой объединенной российской гастроэнтерологической недели. Для участия в конкурсе принимаются описания клинического наблюдения пациента с патологией пищеварительной системы.

Компания «Янссен» традиционно поддерживает научно-исследовательскую деятельность молодых специалистов. На церемонии открытия Юбилейной двадцатой объединенной российской гастроэнтерологической недели 6 октября 2014 г. генеральный директор ООО «Джонсон & Джонсон», д.м.н. Наира Виленовна АДАМЯН вручила диплом на образовательный грант в сумме 500 000 руб. для проведения научной работы в области гастроэнтерологии молодыми специалистами в 2015 г.

В январе 2015 г. на сайте РГА было опубликовано положение о Всероссийском конкурсе на соискание финансовой поддержки научно-исследовательских проектов молодых ученых «Инновации в гастроэнтерологии». Цель спонсорства данного конкурса – выявление и поддержка молодых талантливых ученых, содействие их профессиональному росту.

– Расскажите, пожалуйста, о планах направления «гастроэнтерология» в компании «Янссен».

– На счету компании «Янссен» около ста оригинальных разработок лекарственных средств для лечения различных заболеваний. Мы надеемся, что в 2015 г. гастроэнтерологический портфель компании «Янссен» пополнится новыми инновационными препаратами.

– Сейчас для лечения рефлюксной болезни на отечественном фармацевтическом рынке широко применяется препарат Париет, оригинальный рабепразол с быстрым антисекреторным эффектом и высоким профилем безопасности. Как складывался «путь» этого препарата в нашей стране?

– Этот год для нас юбилейный: ровно 15 лет назад препарат Париет появился в России.

Надо сказать, что создание ингибиторов протонной помпы (ИПП) стало революционным прорывом в фармакотерапии кислотозависимых заболеваний. Появление на фармацевтическом рынке препарата Париет сразу заинтересовало медицинское сообщество возможностью назначения инновационного ингибитора протонной помпы. Многочисленные клинические исследования, проведенные в разных странах, в том числе в России, подтвердили уникальные терапевтические свойства препарата Париет для лечения таких заболеваний желудочно-кишечного тракта, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией. По сравнению с другими ИПП Париет обладает наиболее высокой скоростью антисекреторного действия и длительным контролем показателей рН в желудке и пищеводе в течение суток при минимальной терапевтической дозировке.

По мнению авторитетных специалистов, Париет является эффективным средством лечения любых форм рефлюксной болезни, что делает его золотым стандартом лечения ГЭРБ.

– С какими сложностями придется сталкиваться, работая над гастроэнтерологическими проектами в России?

– Наверное, самое трудное – найти актуальную тему в тех направлениях, в которых мы работаем. Гастроэнтерологическая область

медицинской науки достаточно хорошо изучена. Поэтому необходимо выделить области исследовательской деятельности, которые интересны сегодня клиническим врачам и являются новыми для научных разработок. Медицина не стоит на месте, и с позиции владения медицинской информацией мы стараемся опережать время.

Будущее за проектами, которые позволяют осуществлять лечение пациентов, основанное на критериях оптимальной терапии с применением качественных лекарственных средств, предполагающими не только повышение эффективности терапии, но и снижение частоты развития нежелательных эффектов. Несомненно, такие инновации будут способствовать и повышению качества работы фармацевтических компаний.

– Каковы, на Ваш взгляд, перспективы развития гастроэнтерологического направления компании «Янссен»?

– Сегодня наши усилия направлены на расширение гастроэнтерологического направления. Образующим препаратом гастроэнтерологического портфеля компании остается Париет. При этом мы ищем новые высококачественные лекарственные средства, основанные на фундаментальных научных исследованиях, для продвижения на российском фармацевтическом рынке. Мы рассматриваем возможность проведения совместных проектов с международными компаниями в сфере научно-исследовательских разработок, производства и продвижения препаратов.

Приоритетными задачами гастроэнтерологического направления компании «Янссен» остаются продолжение научно-исследовательской и образовательной деятельности, организация и участие в научно-образовательных мероприятиях в России и за рубежом. В планах компании – продолжение развития программ для врачей и пациентов. ●



Практическая гастроэнтерология – 2015

Конференция «Практическая гастроэнтерология – 2015», состоявшаяся в здании правительства Москвы 13 февраля 2015 г., была посвящена актуальным вопросам диагностики, лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения. В ней приняли участие около 200 практикующих врачей поликлиник и стационаров Москвы, Московской области и других регионов России. Организатором мероприятия стала компания «ИИСИ Медикал» (EES Medical), специализирующаяся на проведении образовательных медицинских конференций.

С приветственным словом к участникам конференции обратился председатель конференции, вице-президент Российского общества гастроэнтерологов, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ), д.м.н., профессор Олег Николаевич МИНУШКИН. Он отметил, что это 24-я конференция. На предыдущих была озвучена информация о 701 препарате. Некоторые из этих препаратов представлены в России впервые, например Метадоксил, Париет, Ропрен, Гевискон. Ведущими гастроэнтерологами России, Москвы, Санкт-Петербурга прочитано 58 лекций. Рассмотрены Маастрихтские соглашения I, II, III, IV, Римский консенсус I, II, III и отечественные рекомендации.

С лекцией «Диарея в терапевтической практике» выступила д.м.н., профессор Мария Дмитриевна АРДАТСКАЯ (кафедра гастроэнтерологии ФГБУ УНМЦ УДП РФ). Она рассказала о заболеваниях, сопровождающихся диареей, перечислила механизмы ее развития. Каждый из четырех механизмов (секреторный, гиперосмолярный, гиперкинетический и эксудативный) докладчик рассмотрела на примерах конкретной патологии. Перечень заболеваний, которые протекают с диареей, чрезвычайно широк, что затрудняет дифференциальную диагностику. Однако целенаправленное обследование, предложенное профессором М.Д. Ардатской, позволяет значительно сузить круг предполагаемых нозологических форм. Кроме того, были представлены основные современные подходы к лечению патологий, протекающих с синдромом диареи.

Следующий доклад профессора М.Д. Ардатской был посвящен возможностям диагностики и современным подходам к лечению синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). Докладчик подробно остановилась на наиболее значимых факторах и причинах, приводящих к нарушению микробиоценоза тонкой кишки, перечислила приоритетные методы диагностики СИБР, их преимущества и недостатки, лечебно-профилактические мероприятия при СИБР, а также рассказала о роли препарата Альфа нормикс (рифаксимин) в деконтаминации

условно-патогенной и патогенной флоры. Был сделан акцент на необходимости поддерживающей терапии основного заболевания, которое сопровождается СИБР, поскольку продление ремиссии приводит к более благоприятному прогнозу.

На проблеме функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) остановился профессор О.Н. Минушкин. Он представил классификацию функциональных расстройств, обратив внимание на низкую информированность врачей в данном вопросе, остановился на наиболее спорном функциональном заболевании – функциональной диспепсии (ФД), дал определение ФД в свете Римского консенсуса II, III, рассказал о патогенетических факторах ее развития. Особое внимание докладчик уделил препарату Тримедат из группы опиатных пептидов, основное действие которого направлено на восстановление физиологической двигательной активности ЖКТ независимо от характера моторных расстройств. О.Н. Минушкин поделился результатами собственного исследования эффективности терапии Тримедатом у пациентов с ФД. Препарат продемонстрировал хороший эффект, что позволило рассматривать его как препарат выбора.

В другом докладе о внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ) при хроническом панкреатите профессор О.Н. Минушкин привел определение ВНПЖ, перечислил методы диагностики и принципы коррекции экзокринной панкреатической недостаточности. Он представил собственные данные, полученные в ходе исследования эффективности лечения ВНПЖ препаратом Пангрол. В производстве препарата применяется инновационная запатентованная технология Eurand Minitabs® Technology. Это современная технология производства твердых лекарственных форм на основе ряда инновационных композиционных решений. В частности, мини-таблетки покрыты функциональной мембраной, что обеспечивает максимально полное ($\geq 95\%$) постепенное высвобождение ферментов из мини-таблеток, равномерное распределение ферментов и их оптимальную концентрацию, пролонгированное действие в кишечнике. Опыт лечения Пан-



Здравоохранение сегодня

грозом больных ВВПЖ позволил профессору О.Н. Минушкину положительно оценить эффективность препарата и рекомендовать его к использованию.

Доктор медицинских наук Леонид Витальевич МАСЛОВСКИЙ (кафедра терапии и гастроэнтерологии ФГБУ УНМЦ УДП РФ) привел результаты собственного исследования и данные литературы об эффективности препарата Резолют Про, содержащего эссенциальные фосфолипиды. Препарат изготовлен с использованием новой технологии разработки и подбором оптимального соотношения полиненасыщенных жирных кислот для максимального холестеринснижающего эффекта. Докладчик положительно оценил Резолют Про в лечении жировой болезни печени различной этиологии. Препарат показал хорошую переносимость и эффективность в качестве гепатопротектора с доказанной эффективностью в отношении гиперхолестеринемии.

Тему лечения заболеваний печени продолжил д.м.н., профессор Игорь Владимирович ЗВЕРКОВ. Он рассказал о методах оценки фиброза печени по дискриминантной счетной шкале Боначини, охарактеризовал эффекты различных печеночных протекторов, представил результаты собственных исследований эффективности препарата Ливолин у больных неалкогольным стеатогепатитом. Отмечена достоверная положительная динамика индекса фиброза печени через три и шесть месяцев лечения с достоверным снижением трансаминазной активности.

Второй доклад профессора И.В. Зверкова был посвящен оценке влияния монотерапии отечественными препаратами Сибектан, Силимар и Танацехол на интенсивность фиброобразования в печени у больных хроническим гепатитом с синдромом холестаза и функциональные расстройства кишечника (функциональный запор и билиарная дисфункция). По данным профессора И.В. Зверкова, применение Сибектана в течение шести месяцев и Силимара на протяжении трех месяцев способствовало уменьшению интенсивности фиброобразования в печени и биохимических признаков цитолиза и холестаза, что свидетельствовало об антидистрофическом эффекте препаратов. Показано, что на фоне применения Танацехола нормализуется сократительная функция желчевыводящих путей у 50% пациентов.

Доцент, к.м.н. Галина Алексеевна ЕЛИЗАВЕТИНА (кафедра терапии и гастроэнтерологии ФГБУ УНМЦ УДП РФ) представила данные о клиническом применении препарата липосомного железа Сидерал при железодефицитной анемии. Липосомальная технология представляет первую нанотехнологию, примененную в медицине. Липосомное железо Сидерал и Сидерал форте в ЖКТ находится в защитном окружении липосом, поэтому не взаимодействует с компонентами пищи, не раздражает слизистую оболочку, устойчиво к соляной кислоте, обладает высокой биодоступностью при малых дозах железа и не дает побочных эффектов. Сидерал в режиме монотерапии продемонстрировал хороший эффект у пациентов с железодефицитной анемией, купировал клинические признаки анемии и способствовал росту показателей гемоглобина. Отмечалась хорошая переносимость препарата.

В докладе «Консервативное лечение хронического геморроя» Г.А. Елизаветина привела результаты клинического исследования растительного многокомпонентного препарата Пайлекс

(капсулы для внутреннего применения) и Пайлекс гем (мазь), используемых в комплексном лечении острого и обострения хронического геморроя 1–2-й стадии. Результаты сравнивались с данными, полученными при использовании препарата Троксевазин (капсулы внутрь и гель наружно) в лечении геморроя. Были сделаны выводы об эффективности комплекса препаратов Пайлекс, что в сочетании с хорошей переносимостью и безопасностью позволяет рекомендовать его для широкого применения в терапии острого и обострения хронического геморроя.

На втором заседании профессор О.Н. Минушкин коснулся темы постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС) как собирательного неоднородного понятия, объединяющего многие патологические состояния, наблюдаемые в различные сроки после холецистэктомии. С позиций Римского консенсуса II и III ПХЭС рассматривается как дисфункция сфинктера Одди, обусловленная нарушениями его сократительной способности, при отсутствии органических препятствий току желчи. Докладчик рассмотрел факторы, влияющие на формирование ПХЭС, выделил клинические типы дисфункции сфинктера Одди, остановился на методах лечения ПХЭС, билиарной недостаточности трех степеней, рассказал об эффективности применения препарата Итомед. В лечении «спастического» варианта ПХЭС высокоэффективен селективный спазмолитик Одестон.

Марина Анатольевна КРУЧИНИНА (врач-гастроэнтеролог поликлиники № 1 ФГБУ УДП РФ) озвучила результаты исследования «СИБР» у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Она дала определение СИБР, рассмотрела патогенез, клинику и диагностику СИБР с использованием водородного дыхательного теста, оценила эффективность лечения СИБР препаратом Альфа нормикс, значительно улучшающим качество жизни пациентов с СРК.

Сообщение к.м.н. Сергея Сергеевича ВЯЛОВА (кафедра общей практики медицинского факультета Российского университета дружбы народов) было посвящено успешному применению нового растительного препарата Иберогаст у больных СРК. Докладчик отметил хорошую переносимость препарата с высоким уровнем доказательности (1А).

Профессор Галина Борисовна СЕЛИВАНОВА (Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова) сообщила о современных принципах терапии хронического панкреатита ферментными препаратами. Охарактеризовав основные задачи лечения (прекращение приема алкоголя, отказ от курения, нутритивная поддержка, снижение интенсивности боли, лечение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, выявление внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы), Г.Б. Селиванова остановилась на ферментной заместительной терапии препаратами с микрогранулами и микротаблетками, обозначив положительные свойства фермента Микразим.

Выступление каждого специалиста вызвало огромный интерес. Участники конференции смогли обменяться опытом и пополнить багаж медицинских знаний. Специально для присутствующих была организована выставка медицинских журналов и лекарственных средств разных фирм-производителей. ●

Подготовила Г.А. Елизаветина



¹ Учебно-научный
медицинский центр
Управления делами
Президента РФ

² Поликлиника № 5
Управления делами
Президента РФ

Течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после успешной эрадикации *Helicobacter pylori*

А.П. Осокина¹, О.Н. Минушкин¹, Т.С. Шиндина²

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

Целью исследования стала оценка отдаленных результатов успешной эрадикации *Helicobacter pylori* и их влияния на дальнейшее течение язвенной болезни. Результаты продемонстрировали целесообразность проведения эрадикации *H. pylori*, динамического эндоскопического наблюдения за больными после эрадикации с обязательным тестированием на *H. pylori*. При установлении реинфекции *H. pylori* пациенты подлежат повторной эрадикации, поскольку реинфекция *H. pylori* является причиной обострения язвенной болезни. Необходимость эндоскопического наблюдения продиктована еще и тем, что язвенная болезнь после эрадикации *H. pylori* приобретает бессимптомное течение.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori*, эрадикация

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки остается одним из наиболее частых заболеваний органов пищеварения. Открытие хеликобактерной инфекции как важнейшего патогенетического фактора язвенной болезни позволило определить ее место в патогенезе заболевания и определить лечебную тактику ведения больных, основанную на эрадикационном лечении. С 1996 г. эрадикация *Helicobacter pylori* является основным стандартом лечения язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*.

Роль эрадикации *H. pylori* в предупреждении рецидивов язвенной болезни доказана. Остается спорным вопрос о продолжительности ремиссии язвенной болезни. Максимальные сроки наблюдения за

рецидивом хеликобактерной инфекции в мире не превышают пяти лет. Не уточняются дальнейшая частота реинфекции и продолжительность ремиссии при наблюдении за больными более длительный период.

Исследования в данном направлении актуальны как для определения в целом эффективности антихеликобактерной терапии, так и для разработки рекомендаций по проведению эффективных противорецидивных мероприятий при язвенной болезни.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовало 100 пациентов (53 мужчины и 47 женщин), страдавших язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с персистенци-

ей *H. pylori*, которым была проведена успешная эрадикация. Срок наблюдения составил 11 лет. Сопутствующая патология на момент обследования пациентов находилась в стадии ремиссии.

У всех больных, включенных в исследование, проводили сбор анамнеза согласно анкете с оценкой клинических проявлений (начало обострения, локализация и иррадиация болей, их интенсивность по пятибалльной шкале (от одного до пяти) и характер, течение и сезонность обострения, диспепсические проявления, кишечные симптомы, тип течения заболевания, оценка частоты осложнений болезни, сопутствующая патология) как до эрадикации, так и после нее. В динамике наблюдения выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с морфологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки желудка (исследования на *H. pylori* (быстрый уреазный тест и гистологическое исследование)). Использован комплекс лабораторно-инструментальных методов обследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование, колоноскопия, рентгенологическое исследование желудка и органов грудной клетки, электрокардиограмма).

Критериями исключения из исследования стали состояния, влияющие на течение основного заболевания: симптоматические язвы, ассоциированные с при-



емом нестероидных противовоспалительных препаратов, тяжелые заболевания почек, печени, эндокринные, онкологические заболевания, беременность, несоблюдение больными назначенного лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Была изучена клиническая картина и течение язвенной болезни после успешно проведенной эрадикации *H. pylori* в отдаленные сроки.

Установлено, что показатели локализации и характера болей не изменились, но количество больных с болями уменьшилось (с 80 до 45%). Иррадиация болей наблюдалась реже, но их локализация осталась прежней. Интенсивность болей изменилась, они стали менее выраженными и возникали преимущественно днем. Тип течения язвенной болезни после эрадикационного лечения у 90% больных стал редко рецидивирующим. Исчезла сезонность обострений (до эрадикации у 84 (84%), после – у 12 (12%) пациентов). Уменьшилось количество осложнений (кровотечения отмечались у 2% больных). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о влиянии эрадикации *H. pylori* на уменьшение выраженности клинических проявлений, изменение типа течения преимущественно на редко рецидивирующий и снижение риска осложнений заболевания.

При изучении частоты и сроков рецидивирования язвенной болезни после успешной эрадикации (по клиническим проявлениям и эндоскопическим данным) установлено следующее. Из 100 пациентов, находившихся под динамическим наблюдением, клинические проявления обострения заболевания отмечались у 49 (49%) пациентов, причем преимущественно слабого и умеренного характера. В связи с этим все больные были разделены на две группы: в первую группу вошли 49 пациентов с клиническими проявлениями язвенной болезни после эрадикации *H. pylori*, во вторую – 51 пациент без обострений болезни. Как видно из табл. 1, в группе пациентов с клиническими проявлениями за

Таблица 1. Частота и выраженность клинических проявлений обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после успешной эрадикации *H. pylori* в первой группе (n = 49)

Год наблюдения	Количество пациентов с клиническими проявлениями, абс.			Всего, абс. (%)
	слабые	умеренные	выраженные	
1	9	2	2	13 (26,5)
2	7	5	1	13 (26,5)
3	5	3	–	8 (16,5)
4	2	3	–	5 (10,5)
5	2	2	–	4 (8)
6	2	2	–	4 (8)
7	–	–	–	–
8	1	–	–	1 (2)
9	–	–	–	–
10	–	1	–	1 (2)
11	–	–	–	–
Всего, абс. (%)	28 (57)	18 (37)	3 (6)	49 (100)

Таблица 2. Результаты ЭГДС у больных в период обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки до и после эрадикации *H. pylori* (n = 100)

Данные ЭГДС	Количество пациентов с выявленным обострением, абс. (%)	
	до эрадикации	после эрадикации
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и/или недостаточность кардии	28 (28)	32 (32)
Рефлюкс-эзофагит	20 (20)	10 (10)*
Эрозивный гастрит	8 (8)	0 (0)
Эрозивный дуоденит	3 (3)	14 (14)*
Множественные язвы	4 (4)	0 (0)*
Одиночные язвы	96 (96)	16 (16)*

* Различие достоверно (p < 0,05).

первые три года после эрадикации боли рецидивировали у 34 (69,5%). Характер проявлений был преимущественно слабый и умеренный, выраженные боли отмечались у 3 (6%) больных в первые два года наблюдения. Впоследствии клинические проявления обострения язвенной болезни встречались редко и носили, как правило, слабый и умеренный характер. Всем пациентам (n = 100), успешно прошедшим эрадикацию *H. pylori*, ежегодно выполняли эндоскопическое исследование. Результаты ЭГДС представлены в табл. 2. После успешной эрадикации *H. pylori* субстратом обострения у 16% больных служила язва, у 14% – эрозии. У 70% больных

Таблица 3. Частота и сроки обострения язвенной болезни (субстрат обострения – язва) после эрадикации *H. pylori* (n = 16)

Годы наблюдения	Количество пациентов с выявленным язвенным дефектом, абс. (%)
1	2 (12,5)
2	4 (25)
3	2 (12,5)
4	2 (12,5)
5	2 (12,5)
6	2 (12,5)
7	0
8	0
9	1 (6,25)
10	1 (6,25)
11	0



Таблица 4. Частота реинфицирования *H. pylori* после эрадикации за весь период наблюдения (n = 45)

Год наблюдения	Реинфицирование <i>H. pylori</i> , абс. (%)
1	7 (15)
2	13 (29)
3	1 (2)
4	3 (7)
5	3 (7)
6	4 (9)
7	3 (7)
8	4 (9)
9	4 (9)
10	2 (4)
11	1 (2)

Таблица 5. Результаты эндоскопического исследования и определения *H. pylori* у больных с обострением язвенной болезни (n = 49)

Данные ЭГДС	<i>H. pylori</i> +, абс. (%)	<i>H. pylori</i> -, абс. (%)
Язва двенадцатиперстной кишки	10 (20,5)	3 (6,5)*
Язва бульбодуоденального перехода	1 (2)	0
Язва угла желудка	1 (2)	0
Эрозии двенадцатиперстной кишки	8 (16)	1 (2)*
Всего	20 (40,5)	4 (8,5)*

* Различие достоверно (p < 0,05).

Таблица 6. Результаты изучения морфологических изменений слизистой оболочки желудка в зависимости от наличия *H. pylori* (n = 100)

Параметры	Пациенты с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, абс. (%)	
	до эрадикации	после успешной эрадикации
<i>Быстрый уреазный тест в пилорическом отделе желудка</i>		
Отрицательный	0	55 (55)*
Слабая реакция (> 3 часов)	51 (51)	25 (25)*
Умеренная (1–3 часа)	19 (19)	20 (20)
Выраженная (< 1 часа)	30 (30)	0*
<i>Морфологическое исследование тела желудка (степень обсеменения <i>H. pylori</i>)</i>		
Отсутствует	44 (44)	55 (55)
Слабая	49 (49)	38 (38)
Умеренная	7 (7)	7 (7)
Выраженная	0	0
<i>Морфологическое исследование пилорического отдела желудка (степень обсеменения <i>H. pylori</i>)</i>		
Отсутствует	0	78 (78)*
Слабая	58 (58)	20 (20)*
Умеренная	25 (25)	2 (2)*
Выраженная	17 (17)	0*

* Различие достоверно (p < 0,05).

морфологический субстрат обострения не был обнаружен, имел место катаральный гастрит и дуоденит. Большинство обострений язвенной болезни установлено в первые пять лет наблюдения. Это служит основанием для проведения динамического эндоскопического исследования в этот период независимо от обострений и наличия клинических проявлений. Тем более что обострения, как правило, носили малосимптомный/бессимптомный характер.

Сроки обострения язвенной болезни с морфологическим субстратом в виде язвы представлены в табл. 3. Как видно, максимальная частота обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки приходилась на первые пять лет.

Повторное инфицирование установлено у 45 больных, причем у 32 (71%) сопряжено с обострением язвенной болезни. За первые пять лет реинфицированы 27 (60%) пациентов, за следующие шесть лет – 18 (40%) (табл. 4).

В ходе исследования была изучена взаимосвязь между реинфекцией *H. pylori* и частотой рецидивов язвенной болезни. Показано, что из 49 больных с клиническими признаками обострения язвенной бо-

лезни хеликобактерная инфекция выявлена у 32 (65%).

Анализ данных, представленных в табл. 5, показал, что общий процент обострений, ассоциированных с *H. pylori*, составил 40,5%, что достоверно чаще, чем без реинфекции *H. pylori* (8,5%). Следовательно, у больных с обострением язвенной болезни по клиническим проявлениям и по установлению морфологического субстрата обострения (язва и эрозии), как правило, были ассоциированы с реинфекцией *H. pylori*.

Всем реинфицированным больным с эрозивно-язвенными поражениями проведено повторное эрадикационное лечение препаратами второй линии в соответствии с Маастрихтскими соглашениями II–IV. При отсутствующем морфологическом субстрате обострения, возвращении хеликобактерной инфекции и клинических проявлений проводилось лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) в стандартных дозах в течение четырех недель с положительным эффектом. Пациентам с клиническими проявлениями и отсутствием *H. pylori* также назначали лечение, направленное на уменьшение действия факторов агрессии, увеличивающих кислотопродукцию, – ИПП, гастропротекторы и прокинетики в стандартных дозах с положительным эффектом. Тем, у кого клинические проявления язвенной болезни отсутствовали независимо от реинфицирования *H. pylori*, проводили профилактическое лечение ИПП в стандартных дозах в течение месяца в периоды ожидаемого сезонного обострения.

По данным морфологического исследования и быстрого уреазного теста изучено состояние слизистой оболочки желудка.

Из таблицы 6 видно, что до эрадикации при двойном исследовании (морфологическое исследование и быстрый уреазный тест) наличие *H. pylori* в желудке выявлено у 100% больных, после эрадикации – у 45%. При этом чаще встречалась слабая степень обсеменения, что скорее всего обусловлено профилактическим приемом блокаторов желудочной секреции. Данные морфологи-



ческого исследования и быстрого уреазного теста на *H. pylori* показали, что после успешной эрадикации при реинфицировании хеликобактерной инфекции достоверно чаще имела место слабая степень обсеменения слизистой оболочки.

Заключение

Эрадикационное лечение благоприятно влияет на дальнейшее течение язвенной болезни (преобладает редко рецидивирующий тип), уменьшается выраженность болевой симптоматики и количество осложнений. За 11-летний период наблюдения клинические проявления язвенной болезни и реинфекции *H. pylori* установлены у половины больных, а эндоскопи-

ческий субстрат обострения в виде язв – у трети. Большинство обострений возникло в первые пять лет наблюдения и совпало с реинфекцией *H. pylori*. Это дает основание считать эрадикацию эффективным лечебным мероприятием, приводящим к более благоприятному течению язвенной болезни [1, 2]. Полученные данные подтверждаются результатами других аналогичных исследований [3–7].

Проведенное исследование показало необходимость динамического эндоскопического наблюдения за больными после эрадикации с обязательным тестированием на *H. pylori*. Поскольку обострение язвенной болезни чаще манифестирует с реинфекцией *H. pylori*,

необходимо разработать меры по предупреждению реинфекции.

Хорошим дополнением к эрадикационному лечению может быть воздействие на иммунную систему. *H. pylori* подавляет иммунный ответ хозяина, и персистенция *H. pylori* в слизистой оболочке желудка может стать причиной несостоятельности иммунной системы [8]. В данном контексте весьма эффективным мероприятием может стать вакцинация. Подлежать вакцинации *H. pylori* должны будут в первую очередь лица, у которых достигнута эффективная эрадикация [9]. Это позволит не допустить возвращения хеликобактерной инфекции и обострения язвенной болезни. ●

Литература

1. Шиндина Т.С., Зверков И.В., Бурдина Е.Г. и др. Клинико-морфологическая характеристика язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, не ассоциированная с *Helicobacter pylori* // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2012. № 1. С. 49–53.
2. Шиндина Т.С., Минушкин О.Н., Зверков И.В. и др. Изучение клинических проявлений и морфофункциональных изменений у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной и не ассоциированной с *Helicobacter pylori* // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2011. № 3. С. 38–40.
3. Бураков И.И. Результаты долгосрочного наблюдения за больными язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, после эрадикации микроорганизма // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002. № 3. С. 45–48.
4. Чорбинская С.А., Вахлаков А.Н., Товбушенко Т.М. Отдаленные результаты эрадикационной терапии больных язвенной болезнью // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2000. № 1. С. 21–24.
5. Graham D.Y. Therapy of *Helicobacter pylori*: current status and issues // Gastroenterology. 2000. Vol. 118. № 2. Suppl. 1. P. S2–8.
6. Zhang Y.Y., Xia H.H., Zhuang Z.H., Zhong J. Review article: 'true' re-infection of *Helicobacter pylori* after successful eradication – worldwide annual rates, risk factors and clinical implications // Aliment. Pharmacol. Ther. 2009. Vol. 29. № 2. P. 145–160.
7. Cameron E.A., Bell G.D., Baldwin L. et al. Long-term study of re-infection following successful eradication of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 23. № 9. P. 1355–1358.
8. Blaser M.J., Atherton J.C. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 113. № 3. P. 321–333.
9. Минушкин О.Н., Осокина А.П., Шулешиова А.Г. и др. Отдаленные результаты успешной эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2012. № 1. С. 123–126.

For Duodenal Ulcer after Successful *Helicobacter pylori* Eradication

A.P. Osokina¹, O.N. Minushkin¹, T.S. Shindina²

¹ Teaching and Research Medical Center of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation

² Polyclinic № 5 for Presidential Affairs of the Russian Federation

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

The aim of the study was to assess the long-term results of successful *Helicobacter pylori* eradication on the further course of peptic ulcer disease. The results demonstrated the feasibility of eradication of *H. pylori*, dynamic endoscopic surveillance of patients after eradication with mandatory testing for *H. pylori*. In establishing the *H. pylori* reinfection patients should be re-eradication because *H. pylori* reinfection is the cause of acute peptic ulcer. The need for endoscopic surveillance is dictated by the fact that peptic ulcer after eradication becomes asymptomatic.

Key words: duodenal ulcer, *Helicobacter pylori*, eradication

гастроэнтерология



Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений

Л.А. Звенигородская

Адрес для переписки: Лариса Арсентьевна Звенигородская, msl@rambler.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается одной из актуальных междисциплинарных проблем в медицине. К сожалению, клиническая манифестация НАЖБП наблюдается на поздних стадиях развития заболевания, что ограничивает спектр лечебных мероприятий. Кроме того, НАЖБП не только служит фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и определяет их исход. Эффективным, доступным и обоснованным методом лечения НАЖБП является комплексное применение эссенциальных фосфолипидов, L-карнитина и витамина Е. Оптимальной комбинацией этих соединений характеризуется новый отечественный гепатопротектор Гепатард Актив®. Препарат можно успешно применять в составе комплексной терапии, а также как самостоятельное средство в предупреждении прогрессирования НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, атерогенная дислипидемия, инсулинорезистентность, метаболический синдром, Гепатард Актив

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) уже несколько десятилетий является предметом пристального внимания врачей разных специальностей. НАЖБП признана основным компонентом метаболического синдрома и главным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Прежние представления о НАЖБП как о безобидном заболевании, связанном с переением, избыточным весом, претерпели существенные изменения. Сегодня НАЖБП считается хроническим, прогрессирующим заболеванием, иногда трудно диагностируемым. Лечение НАЖБП не всегда эффективно. Стандартных схем лечения не существует.

Обычно НАЖБП ассоциирована с наличием таких метаболических факторов риска, как ожирение, сахарный диабет, дислипидемия. В то же время, как показывают результаты многочисленных исследований, НАЖБП – неотъемлемый компонент метаболического синдрома (МС). МС – это комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и липидного обмена, в основе которых лежит снижение чувствительности тканей к инсулину – инсулинорезистентность. Для МС характерно наличие абдоминального ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарного диабета (СД) 2-го типа. В 1988 г. G. Reaven высказал предположение, что инсулинорезис-

тентность и гиперинсулинемия не только являются ключевым звеном в патогенезе инсулиннезависимого СД, но и вносят существенный вклад в развитие ишемической болезни сердца.

В 1995 г. М.Р. Stern выдвинул гипотезу о том, что у атеросклероза и СД общий корень.

Под термином «метаболический синдром», введенным в 1988 г. профессором G.M. Reaven, понимают взаимосвязь ожирения, нарушения углеводного, липидного обмена и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний с общим патогенетическим механизмом – снижением чувствительности тканей организма к действию инсулина (инсулинорезистентность).

В последние годы к компонентам МС добавилась и НАЖБП [1–5].

Исходя из современных представлений под НАЖБП понимают поражение печени, включающее жировую дистрофию, жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольный (метаболический) стеатогепатит (НАСГ) и фиброзом (с возможностью прогрессирования и исходом в цирроз) [1, 2, 6].

Термин НАСГ впервые сформулировал в 1980 г. J. Ludwigetal, изучавший характер изменений печени у больных ожирением и СД 2-го типа, у которых в анамнезе не упоминалось о приеме алкоголя в гепатотоксических дозах, но при морфологическом исследовании ткани печени были выявлены признаки алкогольной болезни печени [7]. Сочетание двух основных диагностических критериев – признаков жировой дистрофии с ло-



NB

Эндотоксин-опосредованная концепция развития метаболического синдрома

Статистически значимое повышение эндотоксина указывает на изменение состава кишечной микрофлоры, участвующей в развитии и прогрессировании НАЖБП. Универсальной реакцией на избыточное поступление эндотоксина является выброс провоспалительных цитокинов, развитие процессов хронического субклинически протекающего воспаления, атерогенной дислипидемии, эктопического отложения жировой ткани

выше нормальных значений для обеспечения нормогликемии. Необходимость такой компенсаторной гиперинсулинемии возникает в случае нарушения процесса усвоения глюкозы тканями.

Инсулинорезистентность может быть как причиной, так и следствием НАЖБП. Из-за накопления свободных жирных кислот инсулинорезистентность становится первопричиной НАЖБП. Жировая болезнь печени вызывает инсулинорезистентность за счет ингибирования сигналов инсулина на уровне инсулинового рецептора. Инсулинорезистентность ускоряет синтез жирных кислот и триглицеридов *de novo* в печени: ускоряется липолиз в жировой ткани, происходит стимуляция глюконеогенеза, подавление гликолиза и синтез гликогена.

Ожирение, которое тесно связано с инсулинорезистентностью, также служит одним из факторов риска развития НАЖБП. В частности, на фоне ожирения возрастает поступление в кровь свободных жирных кислот. При повышении концентрации последних в системе портальной вены образуются высокотоксичные радикалы, что приводит к воспалительным изменениям в печени [15–17].

Важную роль в патогенезе НАЖБП играет нарушение микробного сообщества в толстой кишке (см. рисунок).

булярным гепатитом и отсутствия алкогольного анамнеза – послужило основанием для использования в таких случаях термина НАСГ. До тех пор для обозначения подобных изменений в печени использовали понятия псевдоалкогольного гепатита, диабетического гепатита, стеатонекроза, гепатита с жировой дистрофией печени.

Распространенность НАЖБП составляет 14–25% в общей популяции [8, 9]. При этом у 10% больных обнаруживаются гистологические признаки НАСГ [10, 11]. В России до недавнего времени отсутствовали данные о распространенности НАЖБП. В 2007 г. фармацевтической компанией «Санофи-Авентис» было проведено открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование – наблюдение DIREG_L_01903 с участием 30 787 пациентов, которое позволило получить исчерпывающую информацию об эпидемиологии заболевания в нашей стране [1].

На основании доказательной базы, полученной благодаря исследованию DIREG, можно утверждать, что НАЖБП – проблема номер 1 в России. Отметим, что 27% пациентов, обратившихся к врачам общей практики, страдали этим заболеванием. У подавляющего большинства (80%) заболевание было выявлено на стадии стеатоза. В то же время практически 17% страдали НАСГ. Почти у 3% выявлены признаки цирроза печени, у больных старше 48 лет (более чем у 50%) – признаки НАЖБП.

НАЖБП – фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД, артериальной гипертензии и МС [5]. Важный момент: НАЖБП считается потенциально обратимым состоянием. Можно воздействовать на различные звенья патогенеза этого заболевания, а в ряде случаев добиться стабилизации процесса.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями НАЖБП может быть критерием и единственным проявлением нарушения липидного обмена, что обязывает клинициста проводить направленное обследование больных для выявления других компонентов

МС [12]. НАЖБП не только служит фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но, как показывают результаты последних исследований, определяет их исход. При НАЖБП повышается риск тромбообразования за счет повышения пула провоспалительных цитокинов, проатерогенной дислипидемии, гиперкоагуляции и гипофибринолиза [4, 5, 13, 14]. Что касается больных СД 1-го типа, у них НАЖБП встречается также часто (75%) [12]. НАЖБП создает предпосылки для прогрессирования атеросклероза, что подтверждается зависимостью между толщиной слоя «интима – медиа» сонной артерии, брахиоцефальных, венечных артерий и степенью гистологических изменений печени [13]. Согласно результатам исследований, НАЖБП характеризуется особенностью клеточных реакций, индуцирующих системную эндотелиальную дисфункцию, а также своеобразным типом клеточных реакций при формировании фиброза. Фиброз при НАЖБП характеризуется капилляризацией синусоидов, что служит пусковым механизмом каскада системной эндотелиальной дисфункции [2, 14].

Патогенез

В основе развития НАЖБП лежат две составляющие. Одна из них – стеатоз, с которым связано избыточное поступление свободных жирных кислот как с пищей, так и в результате липолиза из жировой ткани. Как следствие – накопление жира в печени и жировая инфильтрация. Вторая составляющая – окислительный стресс, или, как принято говорить в последнее время, липотоксичность, липотоксический стресс. Это разобщение окисления и фосфорилирования под действием свободных жирных кислот, истощение запасов аденозинтрифосфата, нарушение функций митохондрий, воздействие свободных радикалов и провоспалительных цитокинов.

В основе данного процесса лежит инсулинорезистентность. Под ней следует понимать реакцию организма, направленную на поддержание уровня инсулина



Рисунок. Реализация нарушений липидного метаболизма

Выявлена патогенетическая взаимосвязь метаболического синдрома и НАЖБП. Периферическая инсулинорезистентность приводит к гиперинсулиемии, которая способствует увеличению печеночного липогенеза через регуляцию липогенных транскрипционных факторов и снижению инсулин-опосредованного подавления липолиза. Нарушается экспорт триглицеридов из гепатоцитов, и развивается стеатоз печени.

Гиперлипидемия (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия или их сочетание) также является фактором риска развития НАЖБП. Большинство исследователей морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии описывают как жировую дистрофию или жировой гепатоз [18, 19]. Однако в 20–81% случаев выявляются и воспалительные изменения – НАСГ. При изучении особенностей метаболизма холестерина при НАЖБП установлено, что его синтез независимо от веса повышен, а всасывание в кишечнике снижено [5].

В последние годы интенсивно изучаются молекулярно-клеточные механизмы развития НАЖБП, в первую очередь связанные с генетическими и иммунологическими факторами, функциональной активностью печеночных рецепторов.

Открыто более 200 ядерных рецепторов, из которых 80 имеют лиганды, свыше 130 – «сиротские». Как заметил академик В.Т. Ивашкин, завершается интереснейший

период открытия новых ядерных лигандов и определения их первичной функции в процессах физиологической и патологической регуляции метаболизма.

Изучаются данные о роли CD8+ Т-лимфоцитов, микроРНК-10b (miRNA-10b), PPAR-альфа, полиморфизма генов ENPP1/PC-1 Lys121GLN, IRS-1 Gly972Arg, PNPLA3, полиморфизма в одном нуклеотиде аллели rs738409 G гена адипонутрина, GCLC-129 C/T, MTP-493 G/T-гена, а также псевдокиназ семейства Tribble – Tribble 1 (TRB1), TRB2 и TRB3, фетуина А, влияния генетических вариантов гена APOC3, кодирующего аполипопротеин С3 [6].

Методы диагностики

При диагностике НАЖБП прежде всего следует исключить пациентов с избыточным потреблением алкоголя.

Согласно практическому руководству по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени, опубликованному в 2012 г. AGA (American Gastroenterological Association – Американская гастроэнтерологическая ассоциация), AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени) и ACG (American College of Gastroenterology – Американская коллегия гастроэнтерологов) (далее – рекомендации AASLD), безопасная доза алкоголя составляет для мужчин 210 г в неделю, для женщин 140 г (664 и 443 мл водки в неделю соответственно). Следовательно, если за неделю выпивать больше указанного количества, жировая болезнь печени считается алкогольной.

Диагностика НАЖБП (НАСГ) – это, как правило, диагноз-исключение. То есть необходимо исключить другие серьезные печеночные заболевания (вирусные, лекарственные и аутоиммунные поражения печени).

НАЖБП обычно диагностируется в возрасте 40–60 лет, преимущественно у женщин, хотя имеются сообщения о выявлении НАЖБП у детей и лиц молодого возраста.

У большинства больных заболевание протекает незаметно. Какие-либо патогномичные симптомы отсутствуют. Часть больных отмечают повышенную утомляемость, неопределенную боль или ощущение тяжести в правом подреберье. У большинства пациентов при осмотре удается обнаружить несколько увеличенную безболезненную печень. На стадии цирроза печени возникают признаки портальной гипертензии.

Наиболее характерным лабораторным проявлением НАЖБП служит незначительное или умеренное повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови (увеличение активности АСТ, как правило, выше, но на стадии цирроза печени это соотношение может нивелироваться). Повышение весьма умеренное, не более чем в четыре раза от верхней границы нормы. По нашим данным, при обследовании больных НАЖБП выявлено достоверное повышение активности цитолитического синдрома, причем у больных с атерогенной дислипидемией концентрация АСТ была повышена в среднем в 1,5 раза ($p < 0,05$), АЛТ – в 2 раза ($p < 0,05$), а у пациентов с нарушением углеводного обмена значения АЛТ и АСТ были достоверно выше. В группе больных СД 2-го типа содержание трансаминаз было повышено в среднем в 3–4 раза.

У ряда больных отмечались признаки холестаза: повышение активности щелочной фосфатазы и глутамилтранспептидазы в сыворотке крови. Но степень этого повышения меньше, чем при остром алкогольном гепатите.

При прогрессировании болезни отмечаются лабораторные признаки, характерные для цирроза печени: гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, гипербилирубинемия, тромбоцитопения.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени позволяет верифицировать наличие гепатомегалии, косвенно оценить степень выраженности стеатоза печени, а также выявить признаки формирования портальной гипертензии.



УЗ-признаками НАЖБП служат диффузное увеличение яркости печеночной паренхимы (эхогенность печени превышает таковую почек), нечеткость сосудистого рисунка и дистальное затухание эхо-сигнала. Если содержание жира в печени превышает 30%, УЗИ характеризуется высокой диагностической точностью в выявлении НАЖБП: специфичность составляет 89%, чувствительность – 93%. Компьютерная томография (КТ) печени также направлена на косвенную оценку степени стеатоза. Основными КТ-признаками НАЖБП являются снижение рентгенологической плотности печени на 3–5 HU (условные единицы плотности Хаунсфилда) (норма 50–75 HU), рентгенологическая плотность печени меньше рентгенологической плотности селезенки, более высокая плотность внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с плотностью печеночной ткани. Магнитно-резонансная томография печени с использованием фазового контраста позволяет оценить количественное содержание жировой ткани. Очаги снижения интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира в печени. В настоящее время широко применяются неинвазивные методы диагностики, позволяющие судить о степени стеатоза, воспалительной инфильтрации и степени фиброза. Но такие методы не отражают топических особенностей выявленных изменений. Именно локализация стеатоза, фиброза и воспалительной инфильтрации имеет значение в диагностике НАЖБП. Морфологическое исследование ткани печени считается золотым стандартом диагностики НАЖБП. В большинстве случаев при морфологическом исследовании выявляется крупнокапельный стеатоз (в основном в зоне 3, то есть центрлобулярно), характеризующийся наличием крупных одиночных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии

клетки. При мелкокапельном стеатозе в гепатоцитах выявляется множество мелких липидных капель, ядро располагается в центре клетки. Микровезикулярный стеатоз ассоциирован с повреждением митохондрий, поэтому при таком стеатозе уменьшается количество митохондриальной ДНК в гепатоцитах. Стеатоз смешанного типа следует классифицировать как мелкокапельный, так как последний прогностически более неблагоприятен. При патоморфологических исследованиях у больных с инсулинорезистентностью обнаруживаются гепатоциты в состоянии баллонной дистрофии. С различной частотой выявляются гиалиновые тельца Мэллори, их ультраструктура аналогична таковой при алкогольном гепатите. Фокальные центрлобулярные некрозы чаще развиваются при мелкокапельном стеатозе, воспалительный инфильтрат содержит лимфоциты и мононуклеарные клетки, преобладают нейтрофилы. При изучении морфологических изменений печени у больных НАЖБП характерные изменения были выявлены в ядрах перипортальных гепатоцитов у больных с НТГ. Цитоплазма перипортальных гепатоцитов, как правило, была свободна от жировых включений, но кариоплазма в центральной части ядра была рыхлой, имела низкую оптическую плотность и мелкозернистую структуру, что напоминало внутриядерную вакуоль. При окраске гистологических срезов PAS-реакцией содержимое этих внутриядерных включений давало положительную реакцию. Такие вакуолеподобные ядра встречались в перипортальных гепатоцитах у 28% пациентов в отсутствие инсулинорезистентности. У больных с НТГ вакуолеподобные ядра отмечались почти в два раза чаще (47% случаев), а при СД 2-го типа – более чем у половины больных. В то же время одно из наиболее характерных гистологических изменений в ткани печени при атерогенной дислипидемии – полиморфизм ядер гепатоцитов

(преимущественно в периферической зоне печеночной дольки). Различная степень анизокариоза гепатоцитов была выявлена у всех больных с дислипидемией и инсулинорезистентностью. Кроме того, полиморфизм ядер обнаружен у больных с нарушением углеводного обмена: у 70,57% пациентов с НТГ ядра гепатоцитов имели различную площадь и форму, у 90% больных СД 2-го типа выявлялись оптически пустые ядра. В группе пациентов без инсулинорезистентности полиморфизм ядер имел место в 42,86% случаев. Биопсия печени позволяет более достоверно верифицировать стеатогепатит и фиброз. Тем не менее ее широкое применение ограничено высокой стоимостью, возможными ошибками и осложнениями. Сегодня широко распространен такой неинвазивный метод определения степени фиброза, как эластография печени. Однако проведение подобного исследования у пациентов с избыточной массой тела не представляется возможным.

При установлении индекса фиброза при НАЖБП учитывают шесть параметров: возраст, индекс массы тела, уровень гликемии, количество тромбоцитов, уровень сывороточного альбумина, АСТ/АЛТ. Появились панели реактивов для определения степени фиброза ELF (гиалуроновая кислота, TIMP 1 и PIIINP), что позволяет достоверно судить о степени фиброза печени.

Новым маркером наличия стеатогепатита у больных НАЖБП является цитоцератин-18. Между тем в рекомендациях AASLD определение уровня цитоцератина-18 названо перспективным. Но из-за отсутствия солидной доказательной базы было бы преждевременно давать рекомендации по использованию этого показателя в текущей клинической практике.

Лечение

В настоящее время возможности фармакотерапии НАЖБП ограничены. Строго регламентированных схем лечения не существует. Ни один лекарственный препарат

гастроэнтерология



не получил одобрение FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) как средство для лечения НАЖБП.

Стратегия фармакотерапии НАЖБП предусматривает лечение ожирения, преодоление инсулинорезистентности, дислипидемии, окислительного стресса, воспаления, фиброза.

Лечение больных НАЖБП проводится препаратами, сочетающими в себе антиоксидантную защиту, стабилизацию мембран гепатоцитов, иммуномодуляцию и обеспечивающими противовоспалительную активность.

Главная цель лечения – предотвратить развитие цирроза печени и его осложнений. Большинство мероприятий направлено на коррекцию метаболических нарушений (особенно преодоление инсулинорезистентности). Однако этого недостаточно для полноценного лечения НАЖБП. Требуется дополнительное введение антиоксидантных или цитопротективных средств, способствующих регрессу некровоспалительных поврежденных гепатоцитов и фиброза.

Ведение пациента необходимо начинать с общих рекомендаций по режиму питания и физической активности, особенно на фоне ожирения и СД. Перечислим основные составляющие лечения НАЖБП:

- ✓ коррекция веса: редуцированная диета, физическая активность, модификация пищевого поведения, применение ингибиторов кишечной и панкреатической липаз (орлистат), препаратов центрального действия (Редуксин);
- ✓ гиполлипидемическая терапия: двойное ингибирование холестерина (эзетимиб), применение препаратов фибровой кислоты;
- ✓ гипогликемическая терапия: бигуаниды (метформин), тиазолидиндионы (пиоглитазон, розиглитазон);
- ✓ гепатопротективная терапия: эссенциальные фосфолипиды, Урсосан, адеметионин, L-карнитин, таурин, антиоксиданты,

витамин Е, рифаксимин, пре- и пробиотики.

Снижение массы тела (не более 500–1000 г в неделю) и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и уменьшением индекса гистологической активности. Быстрая потеря веса может усугубить течение заболевания. При неэффективности этих методов могут быть использованы фармакологические препараты, назначаемые при морбидном ожирении (орлистат, сибутрамин, рекомбинантный лептин). В ряде случаев при наличии показаний возможно применение хирургических методов (бариатрические операции). Обратите внимание: согласно рекомендациям AASLD у этого положения самый высокий уровень доказательности – 1А (1 – сильная доказательность, А – данная рекомендация вряд ли будет изменена с учетом сведений, полученных в ходе проведения новых исследований).

Чтобы уменьшить выраженность стеатоза, необходимо снизить вес на 3–5%. Чтобы уменьшить выраженность некровоспалительных изменений, необходимо более выраженное снижение веса – на 10%. Уровень доказательности данного положения 1В.

Что касается медикаментозной терапии НАЖБП, можно выделить два направления. Первое – уменьшение степени повреждения печени. Второе – повышение чувствительности тканей к инсулину. Можно сказать, что в настоящее время существует достаточно большой арсенал лекарственных средств, позволяющих влиять на эти процессы метаболизма. В терапии НАЖБП эффективны эссенциальные фосфолипиды. Важно, что эти препараты способны корректировать повышенный уровень липидов, снижать уровень холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности. Особое значение имеет мембранопротективный эффект эссенциальных фосфолипидов.

В терапии НАЖБП используются и другие лекарственные препара-

ты. Так, по данным ряда исследований, показана эффективность урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). В то же время в ходе крупного рандомизированного контролируемого исследования, проведенного K.D. Lindor и соавт., УДХК не продемонстрировала эффективности в отношении регресса гистологических изменений на стадии НАСГ. Эффективность УДХК не превысила таковую плацебо [20].

Исходя из патогенетических особенностей развития НАЖБП и НАСГ, логично использование антиоксиданта – витамина Е. В исследовании A.J. Sanyal и соавт. показано, что витамин Е в дозе 800 МЕ/день улучшает гистологическую картину у пациентов с НАСГ в отсутствие СД [21]. Уровень доказательности данного положения 1В. В то же время в рекомендациях AASLD нет указаний на безусловное и стопроцентное использование антиоксиданта. До получения новых данных об эффективности витамин Е не может быть рекомендован для лечения НАСГ у больных СД. Это обусловлено тем, что согласно результатам ряда исследований, на фоне приема данного препарата у некоторых пациентов без каких-либо предшествующих факторов риска отмечалось развитие рака предстательной железы. Это не могло не насторожить исследователей.

S-Аденозилметионин является донатором метильных групп и предшественником глутатиона, важного внутриклеточного антиоксиданта, что служит своеобразной доказательной базой для его применения при НАЖБП. В ряде работ отечественных авторов показано снижение уровня трансаминаз и уменьшение выраженности стеатоза у больных НАЖБП на фоне приема S-Аденозилметионина и L-карнитина. С целью уменьшения инсулинорезистентности с успехом применяются инсулиносенситайзеры.

Инсулиносенситайзеры, такие как метформин, уменьшают инсулинорезистентность и уровень активности трансаминаз, но без уменьшения показателей активности фиброза при стеатогепатите.



В работе E. Bugianesi и соавт. показано, что снижение уровня транс-аминаз и стеатоза печени, а также воспаления в ткани печени на фоне приема метформина было более выраженным, чем на фоне терапии витамином E и выполнения диетических рекомендаций по соблюдению гипокалорийной диеты [22]. Между тем универсальной доказательной базы в отношении данного препарата не существует, поэтому говорить о его безусловной эффективности преждевременно.

Теперь несколько слов о статинах. Как уже отмечалось, у большинства больных НАЖБП (80%) разная степень выраженности дислипидемии. Безусловно, таким пациентам необходимо назначать статины для снижения сердечно-сосудистых рисков. В то же время ряд исследователей крайне осторожно относятся к назначению статинов больным НАСГ из-за возможного гепатотоксического действия.

Насколько безопасно применение статинов? Можно ли назначать больным НАСГ статины при повышенном уровне трансаминаз? Каков верхний предел такого повышения? На этот счет существует несколько точек зрения. В то же время ряд работ свидетельствует о том, что на фоне приема статинов улучшаются печеночные пробы и уменьшается гистологическая активность воспаления.

Согласно рекомендациям AASLD статины могут быть использованы для лечения дислипидемии при стеатозе и НАСГ. Уровень доказательности данного положения IV. В данном случае можно говорить, что применение комбинации препаратов, в частности эссенциальных фосфолипидов со статинами, способно предотвратить побочные эффекты статинов. Некоторое повышение уровня трансаминаз на фоне приема статинов может быть нивелировано за счет применения эссенциальных фосфолипидов.

В настоящее время разрабатываются новые препараты для лечения НАЖБП. Среди них следует отметить GS 9450, пероральный

ингибитор каспаз – ферментов, обеспечивающих апоптоз, ингибитор апоптоза – TRO19622, лекарственное средство, способное увеличивать продолжительность жизни кардиомиоцитов, нейронов и гепатоцитов, ингибитор фосфодиэстеразы – ASP9831, антагонист каннабиноидных рецепторов I типа CP-945598 и рекомбинантный лептин.

Эффективным, доступным и патогенетически обоснованным методом лечения НАЖБП является комплексное применение эссенциальных фосфолипидов, L-карнитина и витамина E. Например, оптимальной комбинацией перечисленных соединений характеризуется новый отечественный гепатопротектор Гепагард Актив® (Евразийский патент № ЕА19268 от 28.02.2014), одна капсула которого содержит 222 мг эссенциальных фосфолипидов, 93 мг L-карнитина тартрата и 1,25 мг витамина E. Синергичные эффекты этих компонентов, направленные в основном на метаболизм гепатоцитов, достаточно выражены. В результате обеспечивается защита печени от ожирения за счет уменьшения стеатоза, повышается устойчивость печени к гепатотоксическому действию лекарственных средств, укрепляется антиоксидантная защита клеток. Нормализуется также липидный спектр крови, но не за счет прямого гиполипидемического влияния, как у статинов, а за счет нормализации липотропных ферментативных систем печени. Все эти эффекты делают биологически активную добавку Гепагард Актив® препаратом выбора, прежде всего при таких метаболических заболеваниях печени, как НАЖБП. Гепагард Актив® также можно применять в терапии сопровождения при необходимости приема препаратов с гепатотоксическим действием.

В ходе исследования П.В. Селиверстова и В.Г. Радченко, проведенного на базе Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург) с участием 25 больных, страдавших НАЖБП

на стадии стеатоза, трехмесячное применение препарата Гепагард Актив® в качестве монотерапии положительно влияло на клиническую картину заболевания. Уменьшалась тяжесть симптомов болезни, улучшались показатели липидного спектра, отмечалась тенденция к снижению веса у больных ожирением. Гепагард Актив® также снижал эндоотоксикацию в результате восстановления микробиоценоза кишечника. Исследователи рекомендуют Гепагард Актив® как эффективное средство профилактики и лечения стеатоза печени, прежде всего у пациентов, страдающих дислипидемией, ожирением, кишечным дисбиозом [23].

В исследовании, проведенном на базе Новосибирского государственного медицинского университета с участием 58 пациентов с ожирением, было доказано, что трехмесячный курс применения препарата Гепагард Актив® снижает массу тела, окружность талии, содержание в организме жировой ткани и висцерального жира. В ходе исследования было выявлено новое свойство этого гепатопротектора – тенденция к снижению уровня лептина, пептидного регулятора пищевого поведения [24].

Заключение

НАЖБП является одной из актуальных междисциплинарных проблем в медицине. Клиническая манифестация НАЖБП имеет место на поздних стадиях развития, что значительно сужает спектр лечебных мероприятий.

Широкое применение скрининговых методов диагностики у пациентов с высоким риском позволит выявлять НАЖБП на ранних, потенциально обратимых, стадиях развития и комплексно подойти к лечению.

Отечественный комбинированный препарат Гепагард Актив®, каждый компонент которого применяется в лечении НАЖБП, может успешно применяться в составе комплексной терапии и как самостоятельное средство в предупреждении прогрессирования НАЖБП. ●

гастроэнтерология



Литература

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит // В.Т. Ивашкин. Болезни печени и желчевыводящих путей. Изд. 2-е. М.: М-Вести, 2005. С. 205–216.
2. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. Т. 10. № 4. С. 7–15.
3. Григорьева В.П., Агафонова Н.А., Волошейникова Т.В., Яковенко Э.П. Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение // Болезни органов пищеварения. 2004. № 2.
4. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology // Semin. Liver Dis. 2001. Vol. 21. № 1. P. 3–16.
5. Звенигородская Л.А. Органы пищеварения и атеросклероз. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2011.
6. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // Gastroenterology. 2001. Vol. 121. № 1. P. 91–100.
7. Angulo P., Lindor K.D. Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies // Semin. Liver Dis. 2001. Vol. 21. № 1. P. 81–88.
8. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 132. № 2. P. 112–117.
9. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease // Ann. Intern. Med. 2005. Vol. 143. № 10. P. 722–728.
10. Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference // Hepatology. 2003. Vol. 37. № 5. P. 1202–1219.
11. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P.H. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. № 9. P. 2042–2047.
12. García-Monzón C., Fernández-Bermejo M. A wider view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis // Gastroenterology. 2002. Vol. 122. № 3. P. 840–842.
13. Henry R.R., Wallace P., Olefsky J.M. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus // Diabetes. 1986. Vol. 35. № 9. P. 990–998.
14. Uppal H., Saini S.P., Moschetta A. et al. Activation of LXRs prevents bile acid toxicity and cholestasis in female mice // Hepatology. 2007. Vol. 45. № 2. P. 422–432.
15. Камердина Л.А. Состояние печени при сахарном диабете и синдроме сахарного диабета при некоторых поражениях печени: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1980.
16. James O.F., Day C.P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance // J. Hepatol. 1998. Vol. 29. № 3. P. 495–501.
17. Willner I.R., Waters B., Patil S.R. et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease // Am. J. Gastroenterol. 2001. Vol. 96. № 10. P. 2957–2961.
18. Brunzell J.D., Ayyobi A.F. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // Am. J. Med. 2003. Vol. 115. Suppl. 8A. P. 24S–28S.
19. Burt A.D., Mutton A., Day C.P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // Semin. Diagn. Pathol. 1998. Vol. 15. № 4. P. 246–258.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени, новые возможности терапии // Медицинский альманах. 2014. № 1. С. 38–40.
24. Исследование эффективности биологически активной добавки к пище (БАД) Гепегард Актив в профилактике метаболических изменений и ожирения у лиц группы риска по развитию жирового гепатоза // http://medi.ru/doc/g790519_2.htm.

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Evolution of Perceptions

L.A. Zvenigorodskaya

Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department

Contact person: Larisa Arsentyevna Zvenigorodskaya, msl@rambler.ru

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered as one of pressing interdisciplinary problems in medicine. Unfortunately, clinical manifestation of NAFLD is observed at late stages of the disease that restrains a range of therapeutic interventions. Moreover, NAFLD represents not only a risk factor for development of cardiovascular diseases, but also determines their outcomes. A combined use of essential phospholipids, L-carnitine and vitamin E is considered as an effective, available and justified therapeutic mode. A novel domestic hepatoprotector drug Hepaguard Active® is characterized by containing an optimal combination of all these compounds. It may be successfully administered as a part of a combination therapy as well as a standalone drug for preventing progression of NAFLD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, atherogenic dyslipidemia, insulin resistance, metabolic syndrome, Hepaguard Active



АКТИВНАЯ ПЕЧЕНЬ БЕЗ ЛИШНЕГО ЖИРА!



Гепагард АКТИВ[®] с L-карнитином

- способствует защите печени от лишнего жира
- способствует снижению уровня холестерина
- улучшает функции печени



hepaguard.ru



Реклама. БАД. СоГР № RU.77.99.11.003.E.012482.08.12 от 13.08.2012

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Фиброз печени как показание для терапии у больных хроническими гепатитами

С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева, М.Н. Смирнова

Адрес для переписки: Сабир Насрединович Мехтиев, sabirm@mail.ru

Фиброз печени у больных хроническими гепатитами служит самостоятельным показанием для терапии. Цель такой терапии – снизить темпы прогрессирования процессов фиброгенеза, предотвратить развитие портальной гипертензии, цирроза печени и его фатальных осложнений. Универсальная и доступная схема антифибротической терапии включает применение препаратов глицирризиновой кислоты, урсодезоксихолевой кислоты, бета-блокаторов, антагонистов альдостерона, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов ангиотензина.

Ключевые слова: фиброз печени, хронический гепатит, глицирризиновая кислота, Фосфоглив

Актуальность проблемы фиброза печени

Целесообразность оценки фиброза печени (ФП) у больных хроническими гепатитами по-прежнему вызывает вопросы у практикующих врачей. Это обусловлено тем, что данная патология не имеет специфических клинических проявлений и не доставляет пациентам особого беспокойства. Тем не менее наличие ФП позволяет установить прежде всего стадию хронического гепатита. Повторное определение стадии ФП при хроническом гепатите актуально для прогнозирования, уточнения темпов прогрессирования заболевания и скорости развития цирроза печени (ЦП).

Последние десятилетия проблеме ФП было посвящено множество клинических и эксперименталь-

ных исследований, предприняты попытки стандартизировать правила ведения пациентов с продвинутым фиброзом и ЦП, определена тактика применения ряда патогенетических препаратов. Между тем в практике терапевта ФП не рассматривается как отдельное показание для лечения, что существенно отличается от опыта лечения хронических заболеваний печени инфекционистами, у которых это показание считается стандартным.

Актуальность обозначенной проблемы обусловлена также высокой смертностью от терминальной стадии ФП – цирроза, который занимает 9-е место среди всех причин смерти в мире и 6-е место – среди лиц наиболее трудоспособного возраста – от 14 до 30 случаев на 100 000 населения. В нашей

стране этот показатель значительно выше – до 60 случаев на 100 000 населения [1].

Прогностически неблагоприятным у больных с выраженными стадиями ФП является наличие высокого риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. Этот риск более чем в 30 раз превышает таковой у пациентов с начальным ФП.

Таким образом, совершенствование ранней диагностики ФП, оценка темпов его прогрессирования и разработка методов коррекции процессов фиброгенеза в печени – чрезвычайно важные задачи не только для гепатологии, но и для внутренних болезней в целом.

Механизмы формирования ФП

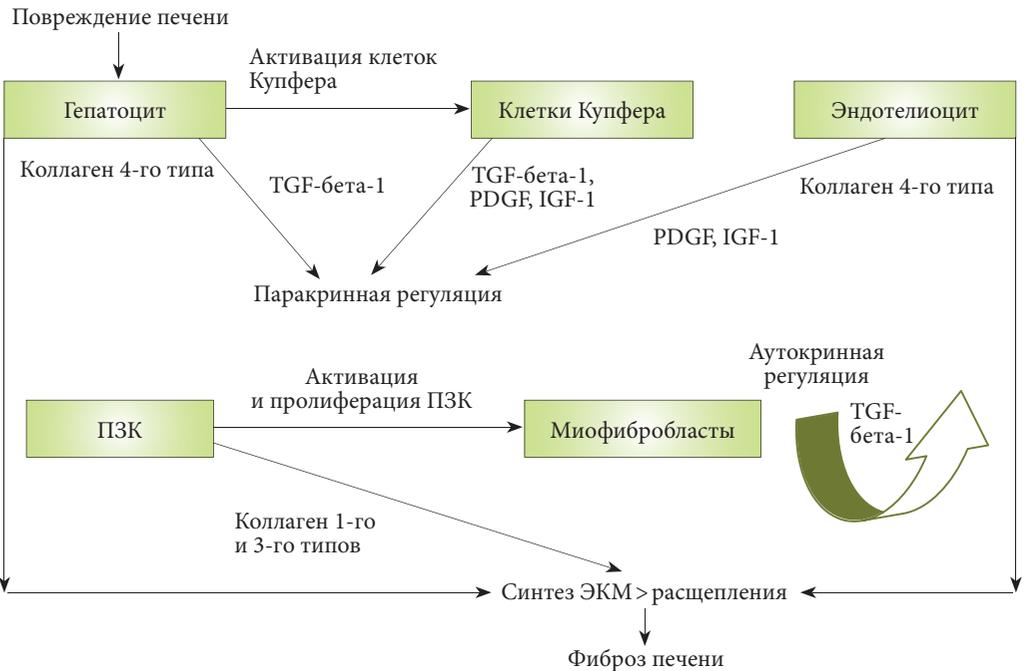
Формирование ФП – один из универсальных вариантов морфологической реакции печени на повреждение. Вообще на повреждение печень реагирует такими формами внутренних трансформаций, как стеатоз, пигментные отложения, тромбоз, апоптоз, некроз, адаптация, пролиферация гепатоцитов и собственно фиброзные изменения. Важно также и то, что независимо от этиологического фактора и типа морфологического реагирования только выраженность фиброгенеза позволяет определить стадию заболевания. Именно стадия ФП отражает темпы прогрессирования хронических гепатитов. Ранее считалось, что ФП – это процесс, направленный исключительно в сторону ЦП. Сегодня

такая точка зрения пересмотрена. Изучается возможность регрессии ЦП, что предполагает терапевтические перспективы воздействия на подобный вариант реагирования гепатоцитов [2–4].

Исходя из современных представлений, эволюция фиброза в ЦП – это не просто чередование процессов повреждения и рубцевания в печени. Интересно, что терапевтические подходы к лечению ФП на данном этапе связывают исключительно с этиотропным воздействием. Это один из самых важных временных промежутков в течении хронического заболевания печени, при котором в целом понятны процессы воспаления (некроза) печени, замещения поврежденных гепатоцитов соединительной тканью, собственно фиброгенез и реакция сосудистого русла печени, то есть формирование портальной гипертензии (ПГ) и ЦП. Однако ЦП в данной модели представляется как простое следствие выраженно-го фиброгенеза и накопление большого количества соединительной ткани. Что касается определения понятия ЦП, его рассматривают как хронический процесс, приводящий к развитию ложных долек, то есть к изменению цитоархитектоники органа с возникновением нового сосудистого русла [5]. Следовательно, ведущим фактором формирования ЦП является не столько рост соединительной ткани, сколько ангиогенез. В экспериментальных исследованиях показано, что распространенность и выраженность ФП коррелируют с сосудистым показателем портальной гипертензии HVPG (hepatic venous pressure gradient – градиент венозного давления в печени) [6, 7]. Значит, можно говорить о коррекции известной патогенетической цепочки событий в прогрессировании хронического гепатита, включающей пять этапов.

I. Повреждение/воспаление гепатоцитов.

II. Изменение взаимодействия клеток синусоидального компартмента, стимуляция синусоидального фиброгенеза и формирование синусоидальной (функциональной) ПГ.



Примечание. ПЗК – полипотентные звездчатые клетки, ЭКМ – экстрацеллюлярный коллагеновый матрикс.

Рисунок. Патогенез фиброза печени

III. Стимуляция печеночного не-ангиогенеза, развитие системной сосудистой реакции с разобщением печеночного и системного кровотока.

IV. Формирование ложных долек и компенсированного ЦП.

V. Формирование органической ПГ и декомпенсация ЦП.

Иными словами, выраженность фиброза и размеры узлов-регенератов в печени отражают конечную стадию процесса и служат предикторами клинически значимой ПГ (давление в системе портальных вен выше 10 мм рт. ст.), с которой по сути и связан окончательный прогноз заболевания.

Механизмы повреждающего воздействия различных этиологических факторов, а также заключительный этап развития выраженной ПГ и декомпенсации ЦП подробно изложены в работах отечественных и зарубежных авторов [5, 7, 8]. В данной статье рассматриваются промежуточные этапы (II и III) прогрессирования хронических заболеваний печени как наиболее перспективные для терапевтического воздействия на процессы фиброгенеза.

Изменение взаимодействия клеток синусоидального компартмента, стимуляция синусоидального фиброгенеза и формирование синусоидальной (функциональной) ПГ. Взаимодействие в синусоидальном компартменте включает закономерные изменения интимных межклеточных механизмов между гепатоцитами, клетками Ито, макрофагами Купфера и эндотелиоцитами (см. рисунок). В результате воздействия этиологических факторов и повреждения гепатоцитов выделяется большое количество цитокинов. Наиболее важный из них фактор некроза опухоли (ФНО) альфа [9–11].

В свою очередь макрофаги под воздействием этиологических факторов осуществляют фагоцитоз бактерий и вирусов, связывание и удаление иммуноглобулина (Ig) G и липосахаридов, выделение вазоактивных субстанций, влияющих на функциональную активность клеток Ито и эндотелиоцитов. Из последних особый интерес представляет фактор агрегации тромбоцитов (transforming growth factor beta 1 – TGF-бета-1) [12]. Эндотелиальные клетки печени играют роль мини-сфинктеров,



не имеющих базальной мембраны. Их структура представлена касаями друг друга боковыми контактами клетками, образующими своеобразную сеть или сито, через которые проходят вещества определенной молекулярной массы. Они также осуществляют захват гиалуроновой кислоты, связывание IgG, продукцию цитокинов, клеточный эндцитоз и пиноцитоз.

Существенную роль в фиброгенезе играют клетки Ито, или полипотентные звездчатые клетки (ПЗК), открытые в 1970-х гг. В норме они осуществляют накопительную функцию, депонируя липопротеины высокой плотности и витамин А. Однако, подвергаясь воздействию таких вазоактивных веществ, как ФНО-альфа, TGF-бета-1, цитокины, хемокины, интернины, ПЗК способны трансформироваться в переходные клетки и далее в миофибробласты, отростки которых распространяются за пределы одного синусоида. Эти клетки регулируют синусоидальный кровоток как напрямую – путем изменения собственной сократительной способности, так и опосредованно – через изменение синтеза металлопротеиназ и их ингибиторов, задействованных в образовании проколлагена [13]. То есть специфические цитокины, вырабатываемые клетками синусоидального компартмента и регулирующие воспалительный ответ на повреждение гепатоцитов, управляют фиброгенезом, не только способствуя трансформации ПЗК в миофибробластоподобные клетки, но и стимулируя синтез ими экстрацеллюлярного коллагенового матрикса (ЭКМ) и ингибируя его деградацию.

Способность миофибробластов сокращаться и изменять просвет синусоида обуславливает функциональный (преходящий) компонент ПГ. Последующее угнетение активности металлопротеиназ с преобладанием их ингибиторов приводит к накоплению коллагена в пространстве Диссе, что отражает механизмы синусоидального фиброгенеза.

Стимуляция печеночного неангиогенеза, развитие системной сосудистой реакции с разобщением печеночного и системного кровотока. Прогрессирование синусоидального фиброгенеза приводит к формированию базальной мембраны у эндотелиоцитов и нарушению тока крови к синусоидальному полюсу гепатоцита. Это отражает переход физиологической реакции организма, направленной на уменьшение антигенного притока крови к печеночным клеткам, в патологическую, то есть полное прекращение доступа крови с последующим ростом синусоидального давления и прогрессированием ПГ. Именно такая совокупность последовательных изменений способствует развитию системной реакции организма в виде выработки стимуляторов неангиогенеза и разобщения печеночного и системного кровотока. При этом в печеночной крови начинают преобладать такие вазоконстрикторы, как эндотелины 1 и 2, адреналин, ангиотензин II, вазопрессин, а в системном кровотоке – вазодилаторы (оксид азота, оксид углерода, простагландин, глюкагон, простагландин E2, предсердный натрийуретический гормон).

Вазодилатирующие субстанции, такие как оксид и нитрит азота, релаксин, обладают еще и антифибротическими свойствами. В то же время вазоконстриктору ангиотензину II, по данным ряда авторов, принадлежит основная роль в стимуляции фиброгенеза печени. Мощный вазоконстриктор эндотелин 1 также стимулирует темпы фиброзных изменений в печени, воздействуя на рецепторы типа A [5, 11].

Разобщение печеночного и системного кровотока сопровождается параллельной стимуляцией симпатoadреналовой системы (САС) и изменением соотношения гуморально-метаболических факторов с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Компенсаторная реакция сердечно-сосудистой системы включает формирование гиперкинетического типа центральной ге-

модинамики с ростом минутного объема кровотока, что в свою очередь также может приводить к повышению давления в воротной вене за счет усиления портального кровотока [5, 14].

Дальнейшая стимуляция неангиогенеза вследствие нарушения равновесия между тонкими механизмами, влияющими на фиброгенез, и связанное с ним состояние кровотока в воротной вене способствуют формированию нового сосудистого русла печени, органической ПГ и соответственно компенсированного ЦП.

Ряд других печеночных клеток, таких как миофибробласты из мелких портальных сосудов, также могут иметь фиброз-продуцирующую способность, которая активируется вокруг портальных сосудов и билиарного тракта печени при нарушении желчеоттока. Как следствие – дополнительное накопление коллагена. Наличие синдрома холестаза является независимым фактором стимуляции фиброгенеза, что принципиально ускоряет прогрессирование заболевания печени.

Таким образом, в настоящее время патогенез ФП рассматривается как эволюционный процесс, включающий не только внутрипеченочные, но и системные механизмы.

На начальном, внутрипеченочном этапе происходит изменение взаимодействия клеток синусоидального компартмента, инициация синусоидального фиброгенеза и формирование синусоидальной (функциональной) ПГ.

Последующий дисбаланс вазоактивных субстанций со стимуляцией печеночного неангиогенеза приводит к развитию системной сосудистой реакции с разобщением печеночного и системного кровотока, а также вовлечением в процесс САС и РААС. Реактивные механизмы, протекающие на уровне целостного организма, в сочетании с внутрипеченочными патогенетическими изменениями усугубляют нарушение кровоснабжения и повреждение печени и способствуют дальнейшему прогрессированию процессов фиброгенеза.



В этой связи важна оценка предикторов активного фиброгенеза, к которым относятся не только повреждающие агенты и факторы, стимулирующие рост соединительной ткани, но и причины, усугубляющие указанные выше этапы патогенетического процесса [15]. Так, к предикторам активно прогрессирующего ФП могут быть отнесены:

- ✓ исходное и приобретенное наличие нарушений желчеоттока (холестаз);
- ✓ возраст старше 45 лет, поскольку к этому моменту высок естественный уровень накопления соединительной ткани в печени;
- ✓ мужской пол как фактор более высокого уровня алкоголизации и риска ПГ;
- ✓ высокая вирусная нагрузка при HBV-инфекции (хронический гепатит В);
- ✓ синдромы перегрузки железом и медью;
- ✓ злоупотребление алкоголем;
- ✓ инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, жировой гепатоз;
- ✓ сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе сердечная недостаточность.

Методы оценки ФП

Методы оценки фиброза подразделяются на лабораторные и инструментальные.

Лабораторные методы оценки ФП

Лабораторные методы включают оценку прямых и непрямых маркеров фиброза. К прямым относятся методики количественного измерения показателей ЭКМ или маркеров его метаболизма: гиалуриновой кислоты, ламинина, проколлагеновых пептидов, типов коллагенов, матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов.

Непрямыми маркерами фиброза считаются традиционные сывороточные показатели воспалительного процесса в печени, а именно уровни аминотрансфераз, коэффициент Де Ритиса, уровни гамма-глутамилтранспептидазы, апополипротеина А1, альфа-2-

макроглобулина, гаптоглобина, количества тромбоцитов.

В настоящее время наиболее актуальны непрямые маркеры ФП, объединенные в комплексные тесты методом дискриминантного анализа (ФиброАктиТест, ФиброМаксТест, СтеатоСкрин и др.) [16].

Инструментальные методы оценки ФП
Визуализирующие методы обследования. Широко распространенные и доступные методы визуального неинвазивного обследования (ультразвуковая диагностика и компьютерная томография) могут применяться для установления диагноза ФП, признаков ПГ, ряда сосудистых нарушений (доплерография сосудов портальной системы). Однако их диагностическая информативность на ранних стадиях фиброза низкая.

Ультразвуковая эластография (УЗИ-ЭГ) – новейший метод обследования внутренних органов, позволяющий получить информацию о жесткости тканей печени. Сначала УЗИ показывает общее состояние органа, выявляет подозрительные участки, осуществляет так называемый пристрел. Далее на этих участках применяется УЗИ-ЭГ. С ее помощью врач получает подробную информацию о локальных свойствах ткани. Метод заключается в том, что к ультразвуку добавляют давление. В сжатом состоянии ткани различной плотности по-разному проводят ультразвук. Аппарат с возможностью эластографии фиксирует эту разницу, на основании чего определяет плотность тканей. Преимуществами метода являются высокая скорость получения результата и отсутствие противопоказаний, в том числе возможность проведения исследования при беременности. УЗИ-ЭГ печени не только характеризует общее состояние органа, но и выявляет наличие и стадию фиброзных изменений.

Фиброэластография печени аппаратом «ФиброСкан» (ФЭГ). Это неинвазивная технология визуализации неоднородностей мягких тканей. В процессе данного исследования на изучаемую

область оказывают дополнительное давление. Из-за неодинаковой эластичности неоднородные элементы ткани сокращаются по-разному. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани, что позволяет выявлять патологические участки в органе. Косвенная инструментальная оценка выраженности фиброза посредством измерения эластичности печени с помощью аппарата основана на генерации низкочастотных колебаний, передающихся на ткань печени. Методика основана на использовании колебаний низкой частоты для количественной оценки эластичности как показателя состояния печени и процентного содержания в ней соединительной ткани. Доказана положительная корреляционная связь между результатами, полученными при ФЭГ, и биопсией печени [17, 18].

Биопсия печени. Данная процедура позволяет диагностировать ФП с достаточно высокой степенью достоверности. В 15–35% случаев при выполнении пункционной биопсии печени получают неизменную ткань печени, в 1,5% случаев – неинформативный материал, при том что только 5% пациентов соглашаются на проведение этого исследования [19–21].

Сравнительная оценка методов определения ФП представлена в табл. 1.

Классификация ФП

Классификация ФП, которой большинство специалистов пользуется до сих пор, была предложена на конгрессе гепатологов в 1994 г. в Лос-Анджелесе. Она рассматривает наличие фиброза и соответственно стадию заболевания:

- 0 – фиброз отсутствует;
- 1 – слабо выраженный перипортальный фиброз;
- 2 – умеренный фиброз с портальными септами;
- 3 – выраженный фиброз с портальными септами;
- 4 – ЦП.

Последующие классификации включают изложенную выше как составную часть и имеют особенности при

гастроэнтерология



Таблица 1. Сравнительная оценка методов определения фиброза печени

Показатели	УЗИ с эластометрией	ФиброСкан	ФиброТест/ФиброМакс	Биопсия
Инвазивность методики	Неинвазивная (аппаратная)	Неинвазивная (аппаратная)	Инвазивная (взятие крови из вены)	Инвазивная (считается мини-операцией)
Описание метода	Ультразвуковая система с поддержкой технологии. Эластография включает оценку двух изображений – стандартного УЗИ и цветного изображения, определяющего степень эластичности и плотности ткани печени цветовой шкалой, что позволяет точно выбрать позицию для прицельной эластографии в зоне, требующей изучения. УЗИ-эластография как метод отображает в кПа механические свойства ткани, показывает разницу по жесткости (фиброзу), эластичности и растяжимости здоровых и патологически измененных тканей	Метод фибросканирования основан на измерении скорости электромагнитного импульса, который генерируется на поверхности кожи и проходит через печень. Импульс детектируется специальным датчиком, расположенным на боковой поверхности нижней части грудной клетки, что позволяет определить скорость его прохождения через орган. По скорости прохождения импульса через печень вычисляется степень печеночного фиброза. Измерение проводится точно, многократно из различных позиций, далее вычисляются средние значения в кПа	Результат диагностики – дискриминантного (статистического) анализа, который проводится расчетным методом, – вычисления на основании ряда биохимических показателей, определяемых в крови, а также возраст, вес, пол и рост пациента	Биопсия проводится с помощью специальной биопсийной иглы. Местное обезболивание делает процедуру безболезненной. Прокол производится в межреберье справа. Забор фрагмента ткани осуществляется локально, только из одного места для последующего морфологического анализа. После биопсии в течение суток рекомендуется соблюдать постельный режим
Оценка состояния печени: локальная или общая (всей печени)	Оценка состояния всей печени. Позволяет локально визуализировать все сегменты печени с детальной эластометрией подозрительных участков	Локальная оценка печени – только в тех зонах, где проводился замер. Измеряется только «столбик» ткани на глубине не более 4 см. Не дает представления о состоянии печени в целом	Оценка состояния всей печени	Локальная оценка печени – в зоне проведения биопсии. Следует учитывать, что процесс может поражать печень неоднородно, поэтому можно случайно взять на анализ малопораженный участок, тогда как другие части органа могут оказаться более пораженными
Возможность оценки диффузного и очагового поражения печени	Универсальный метод. Методика точна как для очаговых, так и для диффузных процессов	Метод наиболее точен для диффузных процессов. Но оценивает процесс только в одной точке, является информативным, если точка измерения соответствует состоянию печени	Метод наиболее точен для диффузных процессов	Метод наиболее точен для диффузных процессов. Но оценивает процесс только в одной точке, является информативным, если точка измерения соответствует состоянию печени. Для оценки очаговых процессов необходимо проведение биопсии под УЗ-контролем
Осложнения	Нет	Нет	Процедура в редких случаях может вызвать осложнения, зависит от квалификации персонала	Процедура в редких случаях может вызвать осложнения, зависит от квалификации персонала
Диагностические возможности	–	–	ФиброТест	ФиброМакс
Оценка стадии фиброза (количество соединительной ткани)	Определяет	Определяет	–	Определяет локально
Оценка состояния сосудов и наличие портальной гипертензии	Определяет	Не определяет	–	–



Показатели	УЗИ с эластометрией	ФиброСкан	ФиброТест/ФиброМакс	Биопсия
Степень стеатоза (количество жира в печени)	Определяет	Не определяет	Определяет	Определяет локально
Этиология поражений печени	Определяет частично	Не определяет	Определяет частично для жировой болезни печени	Определяет частично или косвенно
Достоверность оценки стадии фиброза	85–90%	55–80%	45–50%	В зависимости от точки взятия биоптата от 20 до 100%
Дифференциальная диагностика новообразований печени: доброкачественных/ злокачественных	Определяет	Не определяет		Слепая, не определяет. Определяет при проведении под УЗ-контролем
Кто проводит исследование	Проводится УЗ-диагностом, имеющим специализацию по эластометрии	Проводит специалист по фибросканированию	Результат трактуется врачом-гепатологом	Оценка ткани, полученной при биопсии, проводится морфологом-гистологом
Возможность оценить эффективность проводимого лечения	Можно оценить влияние лечения на стадию фиброза печени, степень стеатоза, косвенно выраженность воспаления за один, три, шесть и 12 месяцев	Можно оценить влияние лечения на стадию фиброза печени. Динамика показателей информативна через 6–12 месяцев		Можно оценить влияние лечения на стадию фиброза печени, степень стеатоза, выраженность воспаления за 6–12 месяцев
Зависимость показателей от других инфекций и заболеваний	Не зависит		Зависит	
Скорость получения результата	От 10 до 30 минут	От 30 до 60 минут	От трех до пяти рабочих дней	До десяти рабочих дней
Противопоказания и возможность получения неточного результата	Нет	У беременных противопоказано, поскольку воздействие импульсов на плод еще не изучено. Пациенты, у которых проведение метода нецелесообразно, так как результат не может правильно трактоваться: <ul style="list-style-type: none"> до 18 лет; с асцитом (скоплением жидкости в брюшной полости); с избыточной массой тела 	Нет. Состояния, при которых проведение метода нецелесообразно, поскольку результат не может правильно трактоваться: <ul style="list-style-type: none"> острая стадия гепатита; холестатический синдром; синдром Жильбера; острый гемолиз; трансплантация печени 	<ul style="list-style-type: none"> Геморрагический диатез Склонность к кровотечениям Гнойные процессы в печени, брюшной и плевральной полостях Инфицированные поражения кожи в месте пункции (пиодермия, фурункулез) Билиарная гипертензия, в том числе холангит Выраженная портальная гипертензия Напряженный асцит Психические заболевания Очаговые образования печени (гемангиомы, опухоли, кисты и т.д.) Противопоказана слепая пункционная биопсия печени. Рекомендуется прицельная биопсия под УЗ-контролем
Стоимость (средняя), руб.	2900–3900	5000–6000	От 10 000	
Возможности методики	УЗИ – широкая область применения (гинекология, урология, брюшная полость и проч.). УЗИ с эластографией высокоспецифично для заболеваний печени	Только заболевания печени		



отдельных нозологических формах [22, 23].

Большинству врачей, использующих в повседневной клинической деятельности ФП как оценочный показатель, абсолютно понятны стадии 0 и 4. Не вызывает больших затруднений оценка 3-й стадии, которая хорошо визуализируется при УЗИ и фибросканировании. Но определение 1-й и 2-й стадий фиброза сопряжено, как правило, с отсутствием понимания значимой разницы между ними.

Выраженность фиброзных изменений в печени как критерий оценки стадии заболевания отражает дисбаланс качественных и количественных составляющих ЭКМ, включающего различные варианты соединительной ткани и коллаген 1–4-го типов. Например, не очень понятная практикующим специалистам разница между начальной (перипортальной, F1) и умеренной (портопортальной, F2) стадией фиброза подразумевает в 4–6 раз большее количество ЭКМ [10].

Принципы терапии ФП

Вопросы антифибротической терапии как самостоятельного подхода давно обсуждаются в клинической практике. Еще в 2003 г. R. Safadi и S.L. Friedman разработали ее основные принципы, включавшие воздействие на все патогенетические звенья процесса. К ос-

новным направлениям лечения были отнесены:

- ✓ устранение этиологического фактора (табл. 2);
 - ✓ устранение воспалительных изменений в печени;
 - ✓ ингибирование активации ПЗК;
 - ✓ подавление эффектов активированных ПЗК;
 - ✓ повышение репарации тканей;
 - ✓ стимуляция клеточного апоптоза.
- Остальные направления в лечении ФП являются в основном перспективными и широко не применяются в клинической практике. Поэтому чрезвычайно актуальным остается поиск новых подходов к коррекции данного состояния. Общепринятых стандартов лечения ФП не разработано, хотя существует ряд экспериментальных моделей для исследования [24, 25]. На сегодняшний день к основным подходам терапии ФП при исключении воздействия на этиологический фактор относят:
- патогенетическое лечение основного заболевания в случаях, когда на этиологический фактор воздействовать невозможно или этиология болезни не установлена;
 - уменьшение активности воспалительного процесса в печени;
 - торможение активации ПЗК;
 - активацию механизмов фибролиза для разрушения избытка белков ЭКМ;
 - воздействие на ПГ.

Лекарственные средства, используемые для терапии ФП

Все лекарственные средства для терапии ФП теоретически можно разделить на три группы:

- 1) препараты, действующие на конкретные механизмы фиброгенеза;
 - 2) лекарственные средства неспецифического действия;
 - 3) препараты, действующие на ПГ.
- К препаратам, действующим на конкретные механизмы фиброгенеза, относятся:

- ✓ интерфероны и синтетические аналоги нуклеозидов при вирусных заболеваниях [26–29];
 - ✓ препараты, снижающие концентрацию ФНО-альфа (пентоксифиллин, глицирризиновая кислота (ГК), бигуаниды);
 - ✓ препараты, подавляющие избыточную активацию ПЗК и снижающие уровень TGF-бета-1 (урсодезоксихолевая кислота (УДХК), ГК, витамин Е, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), силимарин);
 - ✓ антагонисты эндотелина (амбризентан, бозентан, ситаксентан, тезосентан);
 - ✓ ингибиторы каспаз (ГК, УДХК, GS9450), ингибиторы апоптоза (ГК, УДХК, TRO19622).
- Препаратами неспецифического действия считают:
- ✓ мембраностабилизаторы и антиоксиданты (препараты янтарной кислоты, токоферол);
 - ✓ флавоноиды, ЭФЛ.

Таблица 2. Этиологическое лечение хронического гепатита и цирроза печени

Этиология	Препараты с доказанной клинической эффективностью и лечебные мероприятия	Препараты на стадии клинических испытаний
Вирусная В	Ламивудин, или энтекавир, или телбивудин, или тенофовир, или интерферонотерапия	ГК, силимарин (парентеральная форма) как вариант комбинированной терапии при недостаточном ответе
Вирусная С	Интерферон, рибавирин, софосбувир	
Алкогольная болезнь печени	ГКС, ГК, силимарин, адеметионин, ЭФЛ	Аргинин, пентоксифиллин, силимарин, УДХК, этанерцепт
Неалкогольная жировая болезнь печени	Снижение массы тела (диета, физические упражнения), метформин, росиглитазон	Силимарин, римонабант, адеметионин, адипонектин, бетаин, омега-3 жирные кислоты, ГК, пентоксифиллин, УДХК
Аутоиммунная	ГКС, цитостатики	Инфликсимаб, такролимус, микофенолата мофетил, ГК
Печичный билиарный цирроз	УДХК, холестирамин, налтрексон	Цитостатики, ондансетрон
Идиопатический гемохроматоз	Кровопускания	Дефероксамин, деферазирокс
Гепатолентикулярная дегенерация	D-пеницилламин	Триентин, препараты цинка

Примечание. ГК – глицирризиновая кислота, ГКС – глюкокортикостероиды, ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды, УДХК – урсодезоксихолевая кислота.



Средствами, действующими на ПП, являются бета-блокаторы, нитропрепараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) [5, 14].

Результаты исследований последних лет в отношении ряда лекарственных средств подтверждают их антифибротическое действие, доказанное пока преимущественно на экспериментальных моделях. Одним из таких средств является ГК.

ГК как препарат, действующий на конкретные механизмы фиброгенеза, изучали еще в начале XX века японские ученые в качестве антифибротического препарата. Данные клинических исследований показали, что ГК нормализует ферментный спектр крови у больных хроническим гепатитом С [30–33].

Прямые антифибротические механизмы ГК доказаны на экспериментальной модели ФП крыс, вызванного подкожными инъекциями CCl_4 . С помощью RT-PCR-анализа (reverse transcription – polymerase chain reaction, или РТ-ПЦР-анализ) было показано увеличение экспрессии генов (smurf2, PTAFR, CYP2D6, FGG), связанных с воспалением. На основании полученных данных доказан антифибротический эффект ГК у животных [34]. Интимный механизм ингибирования процессов фиброгенеза включал торможение трансформации ПЗК в миофибробласты, восстановление активности тканевых металлопротеиназ и снижение активности их ингибиторов, регулирующих баланс между процессами синтеза и деградации ЭКМ.

Эта гипотеза была подтверждена в последующих экспериментальных и клинических исследованиях. Так, ГК подавляла активацию промотора гена коллагена COL1A2 и прогрессирование ФП, вызванного повторным введением тетрахлористого углерода. Кроме того, ГК подавляла синтез коллагена I-го типа на уровне транскрипции гена [35].

Одним из механизмов прямого антифибротического действия ГК,

зафиксированного у людей, стало подавление экспрессии РНК проколлагена типов I и III [36].

Так, у пациентов с хроническим гепатитом С под влиянием ГК отмечалось снижение активности ПЗК. Это снижение приводило к уменьшению продукции ингибиторов протеаз и металлопротеиназ с дальнейшим восстановлением активности последних и соответственно дегрануляции избыточного коллагена. При этом снижались активация ПЗК сопровождалась индукцией в них процессов апоптоза [37].

Кроме прямого антифибротического у ГК были выявлены другие дополнительные эффекты.

Как известно, благодаря своему строению ГК является синергистом глюкокортикостероидов [38]. ГК блокирует внутриклеточные сигнальные пути, реализующие воспаление, на уровне NF-kappa B [39, 40], STAT3 [41], TLR4 [40], HMGB1 [42, 43], JNK, ERK, PI3K/AKT [44], MAPKs [40]. ГК угнетает выработку ФНО-альфа, интерлейкина (ИЛ) 6 и ингибирует миелопероксидазы [39, 40]. По сути, оказывая антагонистическое влияние на воспалительный процесс, ГК опосредованно тормозит темпы фиброгенеза.

Помимо противовоспалительного действия ГК обладает антиоксидантной активностью, которую связывают с торможением перекисного окисления липидов через фосфорилирование 5-липоксигеназы. Кроме того, ГК способна связываться с прооксидантом простагландином E2 [45].

В ряде работ продемонстрировано антиапоптотическое действие ГК, обусловленное ингибированием каспазы-3 [46] и угнетением высвобождения из митохондрий цитохрома C [39].

При изучении влияния ГК на синтез и пролиферацию ДНК в первичной культуре гепатоцитов взрослых крыс установлено, что глицирризин стимулирует фосфорилирование рецепторов эпидермального фактора роста и p42 MAP-киназы и активирует синтез ДНК гепатоцитов. Кроме того, ГК ингибирует рост

опухолей у мышей за счет опосредованного противоопухолевого эффекта. Показано защитное действие ГК против индуцированного канцерогенами повреждения ДНК, а также возможность понижающей регуляции рецептора эпидермального фактора роста. Входящие в состав солодки полифенолы индуцировали апоптоз раковых клеток [36].

В ходе последующих рандомизированных исследований было показано, что в отличие от плацебо ГК приводит к значительному снижению уровня аминотрансфераз печени и улучшению гистологической картины [47]. Сведения о краткосрочной и долгосрочной эффективности данного препарата получены в ходе ретроспективного исследования, результаты которого продемонстрировали, что длительный прием ГК препятствует развитию ЦП и гепатоклеточной карциномы на фоне хронического гепатита С [48].

Фосфатидилхолин как составляющая часть ЭФЛ также обладает антифибротическим действием и способствует регрессии фиброгенеза путем подавления активности коллагеназы и трансформации ПЗК в коллагенпродуцирующие клетки, что дополняется противовоспалительным действием за счет уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1b). Однако доказательства антифибротического эффекта представлены только у нечеловекообразных обезьян [49]. Аналогичные исследования у людей такого эффекта не продемонстрировали [50].

ЭФЛ в комбинации с ГК улучшают ее липофильные свойства, повышая биодоступность и противовоспалительную активность [51–53]. Данный синергический эффект положен в основу разработки отечественного препарата ГК Фосфоглив, который представляет собой комбинацию высоко биодоступных ЭФЛ и ГК. На сегодняшний день Фосфоглив является одним из стандартных и универсальных средств для лечения ФП любой этиологии.



В качестве перспективных направлений антифибротической терапии в эксперименте была доказана клиническая эффективность применения факторов роста (IGF, фактор роста гепатоцитов, кардиотропин) и факторов, стимулирующих гены, ответственные за их продукцию.

Блокаторы эндотелина-1 рецепторов типа А и вазодилататоры (простагландин Е2 и донорский нитрит азота) показали хорошую антифибротическую активность у грызунов, однако у людей подобные эффекты не оценивались. Альтернативный подход к лечению ФП заключается в применении ингибиторов коллагена и промоутеров их деградации. Так, ингибиторы пролил-4-гидроксилазы и галофуджинона предупреждают развитие экспериментального ЦП ингибированием синтеза коллагена. Такие факторы, как MMP-8 и активаторы плазминогена и урокиназы, стимулируют деградацию коллагена *in vivo*.

В эксперименте с инфузией мезенхимальных стволовых клеток получено уменьшение индуцированного фиброза, что потенциально может быть использовано в будущем при лечении хронических заболеваний печени [54].

В настоящее время проведено достаточное количество научных исследований, в которых подтверждена важность ингибирования РААС как фактора, влияющего на ПГ и уменьшающего темпы прогрессирования ФП, что может стать многообещающей стратегией в лечении этого состояния. Данный факт подтверждается тем, что указанная группа препаратов в качестве антифибротических агентов вошла в стандарты лечения и широко используется у пациентов с хроническими заболеваниями сердца и почек.

Согласно отчетам отделений трансплантологии, у пациентов, принимающих ингибиторы РААС и антигипертензивные препараты, после трансплантации печени прогрессия фиброза менее выражена, чем у больных, получающих другие виды лечения. Одна-

ко многоцентровые клинические исследования в настоящее время еще не завершены и результаты не обработаны.

Пентоксифиллин (ингибитор фосфодиэстеразы), амилорид (ингибитор натрий-водородной помпы), S-фарниезилтиосалициловая кислота (антагонист ренин-ангиотензиновой системы) как субстанции, ингибирующие ключевые сигнальные пути фиброгенеза печени, также имеют потенциальное значение в комплексной терапии данного состояния. Для конкретных форм поражения печени, в частности при неалкогольном стеатогепатите, воздействие на специфические лиганды, например на снижение экспрессии гена SREPB-1c и увеличение активности PPRA-альфа (peroxisome proliferator-activated receptor), оказывает положительный эффект на регресс ФП преимущественно у пациентов с нарушениями углеводного обмена (S16).

Лечение ПГ у больных ФП следует начинать на самом раннем этапе, когда появляются первые изменения воротного кровоснабжения. На стадии начальной ПГ гемодинамические расстройства происходят преимущественно на функциональном уровне, с развитием симпатикотонии, появлением расстройств микроциркуляции и реологических свойств крови. Для коррекции начальной ПГ рекомендуется применение бета-блокаторов как вегетокорректоров, антиагрегантов, пентоксифиллина и антиоксидантов. При умеренной и выраженной ПГ терапия дополняется антагонистами альдостерона, иАПФ, АРА [14].

По существу доступной и унифицированной схемой антифибротической терапии, особенно у пациентов с продвинутым фиброзом и ПГ, считается:

- комбинация пероральной и парентеральной форм Фосфоглива (5,0 внутривенно, 3–5 раз в неделю), курс до 12 месяцев и более;
- УДХК в дозе 15–20 мг/кг/сут, постоянный прием;
- пропранолола 40–80 мг/сут. Показателем эффективности и до-

статочности дозы препарата является уменьшение частоты сердечных сокращений на 25% по сравнению с исходной, постоянный прием;

- верошипрона в дозе нейрогормонального модулятора 12,5–25 мг/сут, продолжительность аналогична таковой пропранолола;
 - иАПФ или АРА (показания и дозы не отработаны).
- В качестве дополнительных агентов, усиливающих схему, используются:
- токоферол (100–150 мг/сут), курс до 4–8 недель;
 - пентоксифиллин (2%-ный, 5 мл внутривенно капельно), лечение следует проводить курсами до 5–10 процедур.

Заключение

Наличие ФП у больных хроническими гепатитами служит самостоятельным показанием для терапии, целью которой является не только снижение темпов прогрессирования процессов фиброгенеза, но и предотвращение развития ПГ, ЦП и его фатальных осложнений.

Следует учитывать необходимость комплексного подхода при составлении программы лечения ФП, включающей воздействие на этиологические факторы и патогенетические механизмы, такие как холестаза и ПГ, наличие которых ускоряет прогрессирование фиброгенеза.

Терапия должна начинаться в максимально ранние сроки. Чем меньше исходная стадия фиброза и выраженность ПГ, тем более полно возможно его обратное развитие. Несмотря на развитие ЦП, антифибротическая терапия должна быть продолжена. Пока сохраняется даже небольшая часть печеночной ткани, процесс фиброза в печени прогрессирует. Существующий вариант универсальной и доступной схемы антифибротической терапии включает: препараты ГК, УДХК, бета-блокаторы, антагонисты альдостерона, иАПФ или АРА, микроциркулянт и антиоксиданты. ●



Литература

1. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Лечение осложнений цирроза печени. М.: Литтерра, 2011.
2. *Zois C.D., Baltayiannis G.H., Karayiannis P., Tsianos E.V.* Systematic review: hepatic fibrosis – regression with therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 28. № 10. P. 1175–1187.
3. *George S.L., Bacon B.R., Brunt E.M. et al.* Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients // *Hepatology.* 2009. Vol. 49. № 3. P. 729–738.
4. *Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Томкевич М.С. и др.* Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2006. Т. 16. № 1. С. 20–29.
5. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство. М.: ГЭОТАР Медицина, 2002.
6. *Iredale J.P.* Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. № 3. P. 539–548.
7. *Bosch J., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C., Abraldes J.G.* The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options // *J. Hepatol.* 2008. Vol. 48. Suppl. 1. P. S68–92.
8. *Федосына Е.А.* Особенности течения заболевания и прогноз жизни больных циррозом печени с асцитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
9. *Friedman S.L.* Mechanisms of disease: Mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 1. № 2. P. 98–105.
10. *Parsons C.J., Takashima M., Rippe R.A.* Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 22. Suppl. 1. P. S79–84.
11. *Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н.* Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2009. № 2. С. 3–10.
12. *Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т., Мамаев С.Н. и др.* Уровень трансформирующего фактора роста – 1b(TGF-1b) в сыворотке крови и показатели клеточного иммунитета у больных хроническим гепатитом С // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2003. Т. 11. Приложение 12. С. 14.
13. *Baroni G.S., D'Ambrosio L., Curto P. et al.* Interferon gamma decreases hepatic stellate cell activation and extracellular matrix deposition in rat liver fibrosis // *Hepatology.* 1996. Vol. 23. № 5. С. 1189–1199.
14. *Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Ченур С.В., Ганчо В.Ю.* Портальная гипертензия у больных хроническим гепатитом с циррозом печени. СПб.: Бреста, 2004.
15. *Iloeje U.H., Yang H.I., Su J. et al.* Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. № 3. P. 678–686.
16. *Poynard T., Zoulim F., Ratziu V. et al.* Longitudinal assessment of histology surrogate markers (FibroTest-ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 9. P. 1970–1980.
17. *Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т.* Современные возможности эластографии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2008. Т. 18. № 4. С. 43–52.
18. *Ogawa E., Furusyo N., Toyoda K. et al.* The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin // *Antiviral Res.* 2009. Vol. 83. № 2. P. 127–134.
19. *Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т.* Биопсия печени: методология и практика сегодня // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2006. Т. 16. № 4. С. 65–78.
20. *Cadranel J.F., Rufat P., Degos F.* Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL) // *Hepatology.* 2000. Vol. 32. № 3. P. 477–481.
21. *Gilmore I.T., Burroughs A., Murray-Lyon I.M. et al.* Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London // *Gut.* 1995. Vol. 36. № 3. P. 437–441.
22. *Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al.* Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology.* 1981. Vol. 1. № 5. P. 431–435.
23. *Ishak K., Baptista A., Bianchi L. et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis // *J. Hepatol.* 1995. Vol. 22. № 6. P. 696–699.
24. *Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б.* Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2005. Т. 15. № 2. С. 13–20.
25. *Bataller R., Brenner D.A.* Liver fibrosis // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. № 2. P. 209–218.
26. *Северов М.В.* Обратимость фиброза и цирроза печени при HCV-инфекции // *Гепатологический форум.* 2008. № 1. С. 2–6.
27. *Lai C.L., Gane E., Liaw Y.F. et al.* Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 25. P. 2576–2588.
28. *Lai C.L., Shouval D., Lok A.S. et al.* Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 10. P. 1011–1020.
29. *Mallet V., Gilgenkrantz H., Serpaggi J. et al.* Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 149. № 6. P. 399–403.
30. *Van Rossum T.G., Vulto A.G., de Man R.A. et al.* Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998. Vol. 12. № 3. P. 199–205.
31. *Abe Y., Ueda T., Kato T., Kohli Y.* Effectiveness of interferon, glycyrrhizin combination therapy in patients with

гастроэнтерология



- chronic hepatitis C // *Nihon Rinsho*. 1994. Vol. 52. № 7. P. 1817–1822.
32. *Van Rossum T.G., Vulto A.G., Hop W.C., Schalm S.W.* Glycyrrhizin-induced reduction of ALT in European patients with chronic hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. № 8. P. 2432–2437.
 33. *Bean P.* The use of alternative medicine in the treatment of hepatitis C // *Am. Clin. Lab.* 2002. Vol. 21. № 4. P. 19–21.
 34. *Cai Y., Shen X.Z., Wang J.Y.* Effects of glycyrrhizin on genes expression during the process of liver fibrosis // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003. Vol. 83. № 13. P. 1122–1125.
 35. *Moro T., Shimoyama Y., Kushida M. et al.* Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis // *Life Sci*. 2008. Vol. 83. № 15–16. P. 531–539.
 36. *Wang Z.Y., Nixon D.W.* Licorice and cancer // *Nutr. Cancer*. 2001. Vol. 39. № 1. P. 1–11.
 37. *Qu Y., Chen W.H., Zong L. et al.* 18 α -Glycyrrhizin induces apoptosis and suppresses activation of rat hepatic stellate cells // *Med. Sci. Monit.* 2012. Vol. 18. № 1. P. BR24–32.
 38. *Yoh T., Nakashima T., Sumida Y. et al.* Effects of glycyrrhizin on glucocorticoid signaling pathway in hepatocytes // *Dig. Dis. Sci.* 2002. Vol. 47. № 8. P. 1775–1781.
 39. *Tang B., Qiao H., Meng F., Sun X.* Glycyrrhizin attenuates endotoxin-induced acute liver injury after partial hepatectomy in rats // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2007. Vol. 40. № 12. P. 1637–1646.
 40. *Honda H., Nagai Y., Matsunaga T. et al.* Glycyrrhizin and isoliquiritigenin suppress the LPS sensor toll-like receptor 4/MD-2 complex signaling in a different manner // *J. Leukoc. Biol.* 2012. Vol. 91. № 6. P. 967–976.
 41. *Schröfelbauer B., Raffetseder J., Hauner M. et al.* Glycyrrhizin, the main active compound in liquorice, attenuates pro-inflammatory responses by interfering with membrane-dependent receptor signaling // *Biochem. J.* 2009. Vol. 421. № 3. P. 473–482.
 42. *Hu C.C., Chen W.K., Liao P.H. et al.* Synergistic effect of cadmium chloride and acetaldehyde on cytotoxicity and its prevention by quercetin and glycyrrhizin // *Mutat. Res.* 2001. Vol. 496. № 1–2. P. 117–127.
 43. *Ogiku M., Kono H., Hara M. et al.* Glycyrrhizin prevents liver injury by inhibition of high-mobility group box 1 production by Kupffer cells after ischemia-reperfusion in rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011. Vol. 339. № 1. P. 93–98.
 44. *Tu C.T., Li J., Wang F.P. et al.* Glycyrrhizin regulates CD4+T cell response during liver fibrogenesis via JNK, ERK and PI3K/AKT pathway // *Int. Immunopharmacol.* 2012. Vol. 14. № 4. P. 410–421.
 45. *Dragland S., Senoo H., Wake K. et al.* Several culinary and medicinal herbs are important sources of dietary antioxidants // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133. № 5. P. 1286–1290.
 46. *El-Tahawy N.F., Ali A.H., Saied S.R. et al.* Effect of glycyrrhizin on lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute hepatitis in albino rats: a histological and immunohistochemical study // *Egypt. J. Histol.* 2011. Vol. 34. № 3. P. 518–527.
 47. *Manns M.P., Wedemeyer H., Singer A. et al.* Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks // *J. Viral. Hepat.* 2012. Vol. 19. № 8. P. 537–546.
 48. *Ikeda K., Arase Y., Kobayashi M. et al.* A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients // *Dig. Dis. Sci.* 2006. Vol. 51. № 3. P. 603–609.
 49. *Lieber C.S., Robins S.J., Li J. et al.* Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon // *Gastroenterology*. 1994. Vol. 106. № 1. P. 152–159.
 50. *Lieber C.S., Weiss D.G., Groszmann R. et al.* II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2003. Vol. 27. № 11. P. 1765–1772.
 51. *Zhou L., Yang J., Zhang X.Y. et al.* Effect of phospholipid on absorption of diammonium glycyrrhizinate // *Yao Xue Xue Bao*. 2008. Vol. 43. № 1. P. 71–75.
 52. *Jingze Z., Wenyuan G.A.O., Shufang B.A.I. et al.* Glycyrrhizic acid-phospholipid complex: preparation process optimization and therapeutic and pharmacokinetic evaluation in rats // *Lat. Am. J. Pharm.* 2011. Vol. 30. № 8. P. 1621–1630.
 53. *Воскресенская А.А., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н.* Особенности всасывания глицирризиновой кислоты в составе лекарственного препарата «Фосфоглив» // *Биомедицинская химия*. 2012. Т. 58. № 5. С. 564–572.
 54. *Rockey D.C.* Antifibrotic therapy in chronic liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 3. № 2. P. 95–107.

Liver Fibrosis as an Indication for Therapy in Patients with Chronic Hepatitis

S.N. Mehtiyev, O.A. Mehtiyeva, M.N. Smirnova
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg

Contact person: Sabir Nasredinovich Mehtiyev, sabirm@mail.ru

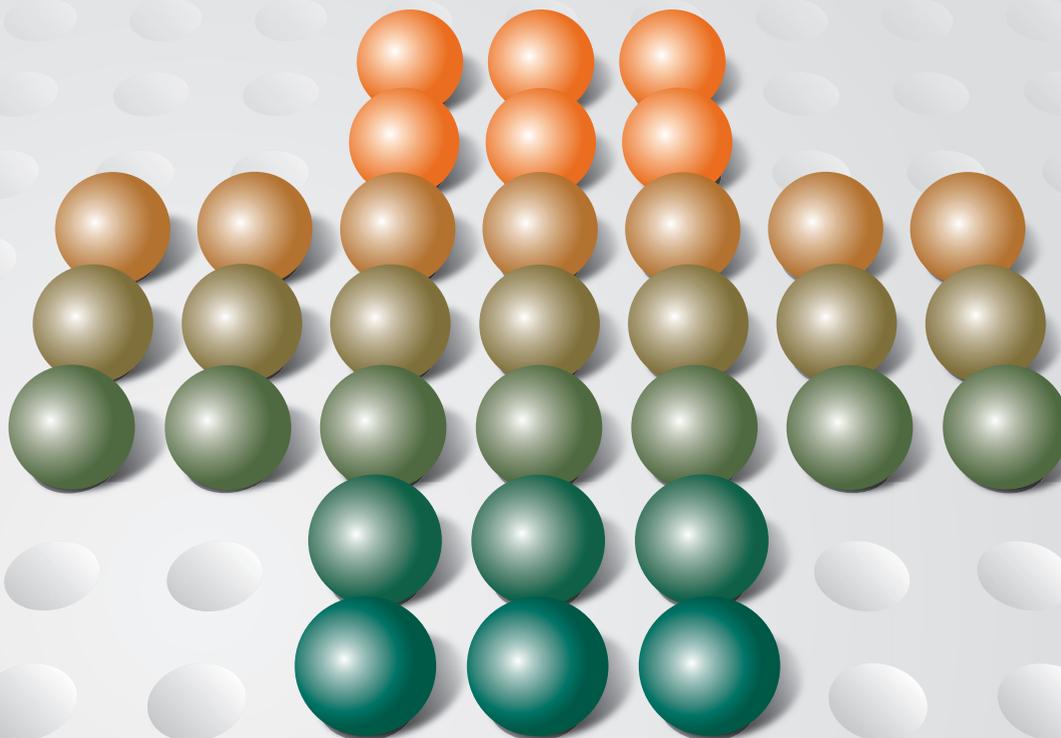
Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis is an independent indication for therapy. The aim of this therapy – to reduce the rate of progression of fibrogenesis, to prevent the development of portal hypertension, liver cirrhosis and its fatal complications. Versatile and affordable scheme antifibrotic therapy involves the use of drugs glycyrrhizic acid, urosodeoxycholic acid, beta-blockers, aldosterone antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists.

Key words: liver fibrosis, chronic hepatitis, glycyrrhizic acid, Phosphogliv

Фосфоглив®

– комплексный препарат, содержащий
глицирризиновую кислоту
и эссенциальные фосфолипиды

– гепатопротектор, включенный в перечень ЖНВЛП,
что гарантирует фиксированную цену в аптеках
и получение препарата по программам ОМС и ОНЛС



БОЛЬШОЙ ПЛЮС

В ЛЕЧЕНИИ ПЕЧЕНИ

реклама

ОАО «Фармстандарт Лексредства», Россия, 305022, г. Курск, ул. 2-ая Агрегатная, д. 1а/18.

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия 450077, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28.

ОАО «Фармстандарт» Россия, 141700, Московская обл., г. Долгопрудный, Лихачевский пр-д, д. 5 Б.

Тел.: (495) 970-0030; факс: (495) 970-0032; www.pharmstd.ru.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Фосфоглив Форте: ЛСР-008120/08 от 14.10.2008.

Фосфоглив капсулы: РУ-Р. №002528/01 от 12.07.2007.

Фосфоглив лиофилизат: РУ-Р. № 002528/02 от 14.03.2008.





Атеросклероз – болезнь печени

В рамках Юбилейной двадцатой объединенной российской гастроэнтерологической недели (Москва, 7 октября 2014 г.) состоялся симпозиум с международным участием, на котором выступили российские и зарубежные специалисты – гастроэнтерологи, терапевты, кардиологи, гепатологи. В ходе мероприятия прозвучали доклады, посвященные вопросам гепатокардиальных связей, проблемам высокой распространенности метаболического синдрома, новым подходам к терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими патологиями печени.



Профессор
М. Турц

Генеральный секретарь Европейской ассоциации по изучению печени, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии Имперского колледжа науки, технологии и медицины (Лондон), профессор Марк ТУРЦ (Mark THURSZ) отметил, что рост распространенности метаболического синдрома в мире становится глобальной проблемой. Это связано с изменением образа жизни населения, эпидемией ожирения, особенно в развитых странах, неправильным питанием. Например, в Англии и Уэльсе в 2004 г.

Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени

ожирением страдали 23,6% мужчин и 23,8% женщин.

Метаболический синдром представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений на фоне ожирения. Это сочетание факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа – резистентности к инсулину, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии и атерогенной дислипидемии. Метаболический синдром проявляется гиперинсулинемией, резистентностью к инсулину, высоким уровнем содержания в крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

На фоне метаболического синдрома у пациентов нередко развиваются заболевания печени, которые могут сочетаться с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, гиперлипидемией и гипертен-

зией. У таких больных повышен риск развития онкологических заболеваний – рака печени, колоректального рака, рака молочной железы и шейки матки.

У больных гиперлипидемией неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) наблюдается в 50% случаев. Как правило, у пациентов с высоким индексом массы тела (ИМТ) и метаболическим синдромом распространенность НАЖБП достигает 70–90%^{1, 2}. Кроме того, чем больше компонентов метаболического синдрома присутствует в разном возрасте, тем выше риск развития НАЖБП³.

Таким образом, НАЖБП – одно из ассоциированных с метаболическим синдромом заболеваний, протекающих в виде стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

НАЖБП отличается практически бессимптомным течением. В большинстве случаев заболевание выявляют случайно. Именно

¹ Reusch J.E. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome // Am. J. Cardiol. 2002. Vol. 90. № 5A. P. 19G–26G.

² Brunzell J.D., Hokanson J.E. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. Suppl. 3. P. C10–C13.

³ Armstrong M.J., Houlihan D.D., Bentham L. et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort // J. Hepatol. 2012. Vol. 56. № 1. P. 234–240.

поэтому в целях своевременного определения НАЖБП пациентам с жалобами на утомляемость или болевые ощущения в области правого подреберья необходимо проводить расширенное клиническое обследование, включающее ультразвукографию, печеночные пробы, биохимические анализы крови. При диагностике важно помнить, что НАЖБП может принимать различные формы (стеатоз, стеатогепатит). По мере накопления жира гепатоциты становятся уязвимы к токсическому воздействию, провоцирующему воспалительные процессы в печени. С течением времени развивается фиброз, затем цирроз печени. С увеличением ИМТ возрастает риск развития стеатоза. На ранних стадиях пациенты обычно не обнаруживают симптомов заболевания, и врачи судят о его наличии по результатам анализа крови, в частности по повышенному уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Профессор М. Турц подчеркнул важность наблюдения за пациентами с НАЖБП в целях предотвращения прогрессирования заболевания. Необходимо стимулировать больных к изменению образа жизни и снижению веса во избежание осложнений. Как известно, прогрессирование или регресс заболеваний печени в большей степени зависит от массы тела. Так, потеря веса ассоциируется со снижением уровня холестерина ЛПНП.

Не следует забывать, что НАЖБП считается наиболее важным прогностическим фактором развития рака печени.

Прогрессирование заболевания обусловлено множеством генетических факторов и факторов окружающей среды. На «поведение» генов повлиять невозможно, но можно изменить образ жизни, контролировать объем употребляемой пищи и выполнение

физических нагрузок. Больным НАЖБП рекомендуется специальная диета, не отягощенная животными жирами.

Недавно в данной области появилось новое направление, относящееся к факторам воздействия окружающей среды. Выяснилось, что изменения кишечной микробиоты играют важную роль в развитии и прогрессировании ряда заболеваний печени. Популяция бактерий в организме больного НАЖБП отличается от таковой в организме пациента, страдающего ожирением, и здорового человека с нормальным ИМТ. Ученые, проводившие исследование, предположили, что некоторые из этих бактерий в процессе обмена веществ превращают углеводороды в спирт. То есть производство спирта самим организмом способствует развитию НАСГ⁴.

Профессор М. Турц привел клинический случай.

Пациент, 47 лет. Симптомы заболевания отсутствуют, больной регулярно употребляет большое количество алкоголя. В прошлом отмечался повышенный уровень холестерина. В ходе обследования выявлены избыточный вес и гипертензия. Функция печени в норме. Повышенные уровни глюкозы и гликированного гемоглобина в сыворотке крови указывают на наличие диабета. Уровень холестерина – в пределах верхней границы нормы. Тест на гепатит отрицательный. Результаты ультразвукографии: повышенная эхогенность картины печени, вкрапления жира, размеры портальной доли в норме. Для постановки правильного диагноза необходимо оценить параметры состояния печени, в том числе гистологические характеристики. Докладчик отметил, что биопсия печени проводится при подозрении на наличие сопутствующих заболеваний. Она оправданна, когда уровень АЛТ в два раза превышает норму.

На фоне метаболического синдрома у пациентов нередко развиваются заболевания печени, которые могут сочетаться с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, гиперлипидемией и гипертензией. У таких больных повышен риск развития онкологических заболеваний – рака печени, колоректального рака, рака молочной железы и шейки матки

Поскольку в данном случае имеется диабет, пациенту провели биопсию печени. Результаты показали фиброз. Патологический процесс при фиброзе печени может быть обратимым в случае раннего обнаружения болезни и назначения адекватной терапии. Цель такой терапии – устранить причину, приведшую к фиброзу, и предотвратить прогрессирование заболевания.

В первую очередь необходимо изменить образ жизни и снизить массу тела. После этого можно обсуждать медикаментозную терапию, направленную на регулирование метаболического синдрома. Терапия должна предусматривать комплексный подход, поскольку у пациента имеет место не только заболевание печени, но и гипертензия, диабет, гиперлипидемия. Пациенту провели тест на толерантность к глюкозе и комплексное обследование. Диетологи разработали специальную низкокалорийную диету. Больному показаны физические упражнения (даже один раз в день), призванные улучшить его самочувствие. Из медикаментозной терапии были назначены метформин, антигипертензивная терапия, витамин Е. Последний эффективен при

⁴ Zhu L., Baker S.S., Gill C. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH // *Hepatology*. 2013. Vol. 57. № 2. P. 601–619.



Юбилейная двадцатая объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

НАЖБП. Тем не менее необходимость его назначения должна быть строго обоснована. Дело в том, что, согласно результатам эпидемиологических исследований, витамин Е ассоциируется с риском развития рака простаты и увеличением смертности.

В данном клиническом случае специалисты, назначая адекватные терапевтические мероприятия, рассчитывают не только остановить прогрессирование заболевания печени, но и скорректировать другие параметры метаболического синдрома. Это позволит снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Многие препараты влияют на инсулинорезистентность. Статины воздействуют на показатели функции печени, но не вызывают развития печеночной недостаточности и фиброза печени. Они

не противопоказаны пациентам с отклонением от нормы функциональных печеночных проб, циррозом и НАЖБП. Напротив, статины признаны самым эффективным средством в лечении таких пациентов. Различные инсулинсенбилизирующие препараты часто улучшают гистологическую картину и в некоторой степени снижают воспаление, но не настолько эффективны у пациентов, страдающих фиброзом.

В ряде случаев на фоне применения статинов наблюдается повышение трансаминаз (более трех норм). У пациентов с НАЖБП это может стать препятствием к назначению статинов. В такой ситуации целесообразно применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). УДХК обладает гепатопротективным эффектом, снижает количество провоспалительных

и проангигенных цитокинов, характеризуется высоким профилем безопасности. УДХК применяется давно. В России и в других странах наиболее распространенным препаратом УДХК является Урсосан®.

В одном из исследований эффективности УДХК в лечении больных НАСГ и фиброзом печени УДХК использовали в комбинации с витамином Е. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, принимавших комбинированную терапию УДХК и витамином Е, наблюдались улучшения состояния функций печени⁵.

В заключение профессор М. Турец подчеркивает, что у пациентов, страдающих НАЖБП, для снижения риска сердечно-сосудистых событий необходимо проводить полную оценку состояния параметров метаболического синдрома.



Профессор
О.М. Драпкина

По словам д.м.н., профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Оксаны Михайловны ДРАПКИНОЙ, еще в 1915 г. известный российский патофизиолог Н.Н. Аничков доказал роль холестерина в развитии атеросклероза. В исследовании у животных было показано, что в основе атеросклеротических поражений артерий лежит инфильтрация

Атеросклероз и болезнь печени

липидов, главным образом холестерина, в стенки сосудов.

Холестерин – сложное органическое соединение, природный жирорастворимый спирт, который относится к классу стероидов и содержится в клеточных мембранах любых живых организмов, за исключением безъядерных. Как известно, большая часть холестерина синтезируется в печени (эндогенный холестерин), меньшая абсорбируется из кишечника (экзогенный холестерин). В печени синтезируется около 1 г холестерина в сутки. И это первое доказательство того, что атеросклероз – болезнь печени.

Холестерин необходим для нормальной работы жизненно важных органов и систем. Он входит в состав клеточных мембран и обеспечивает их прочность и проницаемость. Холестерин участвует в метаболических процессах, про-

изводстве желчных кислот, различных стероидных гормонов, в том числе половых, выработке в организме витамина D. Ключевым ферментом, определяющим скорость синтеза холестерина, является гидроксиметилглутарил коэнзим-Ф-редуктаза. И это второе доказательство того, что атеросклероз – болезнь печени.

Холестерин не может сам по себе переноситься кровью, поскольку, будучи липидом, не растворяется в воде. Для выполнения этой функции нужны переносчики. Функцию транспорта и депонирования липидов выполняют липопротеины. Они отвечают за транспортировку холестерина из клеток периферических тканей и его перенос в печень для окисления в желчные кислоты и выведения из организма.

Существует несколько классов липопротеинов: хиломикроны,

⁵ Pietu F, Guillaud O, Walter T et al. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: long-term results // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2012. Vol. 36. № 2. P. 146–155.



Сателлитный симпозиум компании PRO.MED.CS Praha a.s.

липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛПНП, липопротеины промежуточной плотности и ЛПВП. Атерогенные изменения происходят в результате дисбаланса липопротеинов в плазме крови – увеличения уровня холестерина ЛПНП и уменьшения уровня холестерина ЛПВП. Целью профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний является нормализация уровня ЛПНП. Уровень ЛПНП четко ассоциирован с висцеральным ожирением, а значит, с НАЖБП. И это третье доказательство того, что атеросклероз – болезнь печени.

ЛПВП – единственный класс антиатерогенных липопротеинов, способных снижать скорость окисления ЛПНП. Таким образом, в целях профилактики и лечения нарушений липидного обмена необходимо снизить уровень ЛПНП и повысить уровень ЛПВП. Однако, как показывает практика, это непростая задача.

Липопротеины представляют собой липидно-белковые комплексы. Функция доставки осуществляется с помощью специальных белков-переносчиков – лецитин-холестеринацилтрансферазы, липопротеидлипазы, печеночной липазы, микросомального белка-переносчика триглицеридов, эстерафицированного холестерина.

На уровне экзогенного и эндогенного холестерина печень играет главную роль. Основная функция ЛПВП – обратный транспорт холестерина в печень. ЛПВП осуществляют транспорт холестерина от клеток периферических органов в печень, где холестерин переводится в желчные кислоты и выводится из организма.

Высокие концентрации свободных жирных кислот стимулируют липогенез в клетках печени с чрезмерным образованием триглицеридов и синтезом ЛПОНП. В результате формируется атерогенная дислипидемия с повы-

шенным уровнем триглицеридов, ЛПНП и сниженным уровнем антиатерогенных ЛПВП. У пациента с ожирением печени увеличивается риск развития клинического атеросклероза, или атеросклероза, который может осложниться разрывом фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки.

Показатели уровня холестерина ЛПНП используют для оценки прогноза и эффективности лечения. В соответствии с последними российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза выделяют четыре категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий. Целевые уровни ЛПНП зависят от категории риска. При очень высоком риске целевой уровень ЛПНП менее 1,8 ммоль/л, высоким – менее 2,5 ммоль/л, умеренном – менее 3,0 ммоль/л, низком – менее 3,5 ммоль/л. Достижение целевого уровня холестерина ЛПНП считается первостепенной задачей при коррекции дислипидемии⁶.

Метаболический синдром играет существенную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом, сахарным диабетом, НАЖБП. Последнюю можно рассматривать как независимый предиктор сердечно-сосудистых заболеваний. Такие заболевания остаются главной причиной смерти пациентов с НАЖБП.

При метаболическом синдроме активируется обмен триглицеридов и эфиров холестерина между ЛПВП и триглицерид-богатыми липопротеинами. В результате холестерин не выводится из организма, а содержание триглицеридов повышается.

Нередко пациенты нуждаются в коррекции атерогенной дислипидемии и терапии НАЖБП. Ре-

комендованной схемой терапии может быть комбинация статинов с другими препаратами. Существуют комбинации статина и фибрата (отличаются выраженной токсичностью), статина и эзимиба, статина и никотиновой кислоты (практически не используется в настоящее время), статина и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Применение сочетанной терапии статином и УДХК умеренно снижает уровень холестерина у пациентов с дислипидемией. Комбинированное применение статинов и УДХК (Урсосан®) в качестве гиполипидемической терапии и терапии, направленной на улучшение функции печени, показано пациентам с метаболическим синдромом, дислипидемией и НАЖБП.

Профессор О.М. Драпкина подчеркнула, что исследования, посвященные взаимосвязи атеросклероза и болезни печени, продолжают разрабатываться новые препараты, предназначенные для защиты органов-мишеней. На сегодняшний день комбинация статинов и УДХК признана эффективным методом лечения пациентов с метаболическим синдромом, дислипидемией и НАЖБП.

Применение сочетанной терапии статинами и УДХК умеренно снижает уровень холестерина у пациентов с дислипидемией. Комбинированное применение статинов и УДХК (Урсосан®) в качестве гиполипидемической терапии и терапии, направленной на улучшение функции печени, показано пациентам с метаболическим синдромом, дислипидемией и НАЖБП

⁶ Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. 2012. № 9. С. 5–51.



Профессор
С.Ю. Марцевич

Доктор медицинских наук, профессор кафедры доказательной медицины ФДПОП Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Сергей Юрьевич МАРЦЕВИЧ обозначил проблемы, связанные с применением гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и нарушениями функции печени. Он подчеркнул, что в США, Европе и России сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти. Главным фактором риска их развития является гиперлипидемия.

Адекватная гиполипидемическая терапия – надежный способ снижения сердечно-сосудистого риска и смертности. Однако среди новых лекарственных средств, предназначенных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, оптимального препарата нет. Препаратов, обладающих гиполипидемической активностью, много, но у большинства из них узкий спектр переносимости. В реальной клинической практике для снижения уровня холестерина, как правило, применяют статины. На сегодняшний день это единственная группа препаратов с доказанной эффективностью в отношении снижения

Проблема повышения эффективности и безопасности гиполипидемической терапии у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: печень или сердце?

показателей смертности. Статины нормализуют соотношение ЛПНП/ЛПВП и благоприятно влияют на жизненный прогноз.

Американская коллегия кардиологов (American College of Cardiology – ACC) и Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association – АНА) в 2013 г. опубликовали новые клинические практические рекомендации по лечению атеросклероза. В них определена терапевтическая тактика контроля липидного обмена у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В рекомендациях впервые не ставится задача достижения конкретного целевого уровня ЛПНП, хотя критерии их оптимального уровня не изменились. В документе сделан акцент на определении групп пациентов с наиболее высокой прогностической эффективностью липидстабилизирующей терапии. Выделены категории больных, отличающиеся степенью сердечно-сосудистого риска, и разработана стратегия лечения больных для практического врача.

Для лечения пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений ACC и АНА рекомендуют высокодозовую статинотерапию. В частности, у больных с клиническими признаками атеросклероза для снижения исходного уровня холестерина ЛПНП на 50% в отсутствие противопоказаний и развития нежелательных явлений применяют розувастатин 20–40 мг или аторвастатин 40–80 мг⁷.

Вместе с тем не следует забывать, что статины способны вызывать побочные эффекты. Обычно это не-

большое (менее трех норм) бессимптомное повышение трансаминаз, не требующее отмены препаратов. Бессимптомное повышение аминотрансфераз отмечается у 2–3% больных, принимающих аторвастатин (80 мг) или любой статин в комбинации с эзетимибом. В 70% случаев подобные явления проходят самостоятельно. Повышение уровня аминотрансфераз в отсутствие повышения уровня билирубина не является индикатором повреждения или дисфункции печени^{8,9}.

Клинически значимые повреждения печени на фоне приема статинов развиваются крайне редко. В литературе встречаются единичные сообщения о появлении таких эффектов.

Необходимо помнить об ограничениях в назначении статинов. Их не назначают лицам с острыми заболеваниями печени, гиперферментемиями любой этиологии, женщинам репродуктивного возраста, не пользующимся адекватными методами контрацепции, детям, пациентам с повышенной чувствительностью (аллергией) к ингибиторам фермента гидроксиметилглутарил коэнзим-Ф-редуктазы.

Иногда статины назначают пациентам, у которых имеются относительные противопоказания со стороны печени. В такой ситуации можно:

- сменить препарат или снизить его дозу;
- применять статины через день;
- одновременно использовать гепатопротектор.

Что касается защиты печени во время статинотерапии, последний метод считается наиболее рациональ-

⁷ Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. № 25. Pt. B. P. 2889–2934.

⁸ Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J. et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity // Gastroenterology. 2004. Vol. 126. № 5. P. 1287–1292.

⁹ De Denus S., Spinler S.A., Miller K., Peterson A.M. Statins and liver toxicity: a meta-analysis // Pharmacotherapy. 2004. Vol. 24. № 5. P. 584–591.

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

Звезда гепатологии

**БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ**



- Оптимальный препарат для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза
- Входит по МНН в 11 стандартов терапии заболеваний печени и ЖКТ
- Единственный препарат УДХК в России, представленный европейской компанией-производителем, аттестованной по GMP
- Гепатопротектор с доказанным гиполипидемическим эффектом (исследование РАКУРС)



Юбилейная двадцатая объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

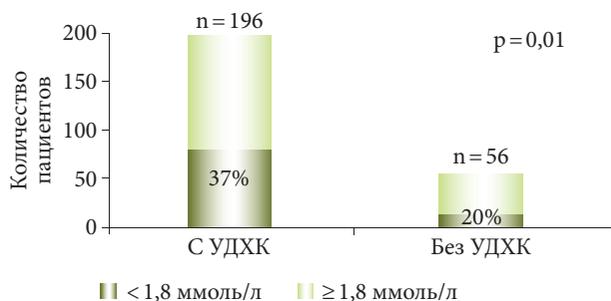


Рисунок. Достижение целевого уровня ЛПНП (< 1,8 ммоль/л) в конце исследования

ным. Изучению его эффективности был посвящен ряд исследований, в частности исследование РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан) на эффективность и безопасность терапии статинами в реальной клинической практике у больных с нарушенной функцией печени»¹⁰.

Целью исследования стала оценка влияния УДХК на показатели функции печени у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, нуждающихся в терапии статинами и имеющих сочетанную патологию печени. В ходе исследования сравнивали эффективность и безопасность комбинированного применения статинов и препарата Урсосан® с таковыми монотерапии статинами у пациентов с гиперлипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Шестимесячное исследование проводили в условиях обычной клинической практики. В базу данных было введено 255 карт больных. В исследовании участвовали 124 мужчины и 131 женщина в возрасте 31–86 лет с ИМТ 18,7–49,7 кг/м². Большинство пациентов имели в анамнезе сахарный диабет 2-го типа, атеросклеротические изменения в периферических артериях, острый инфаркт миокарда. Артериальная гипертензия отмечалась у 60,4% пациентов.

В исследовании участвовали пациенты с заболеваниями печени, жел-

чного пузыря и/или желчевыводящих путей. Всем больным были показаны статины (общий холестерин $\geq 4,5$ ммоль/л или холестерин ЛПНП $\geq 2,0$ ммоль/л). Повышение активности АЛТ > 40 ЕД/л в начале исследования наблюдалось у каждого третьего пациента, аспаратаминотрансферазы > 40 ЕД/л – у 58 пациентов, общего билирубина $> 20,5$ мкмоль/л – у каждого пятого.

Большинство пациентов получали статины уже на момент включения в исследование. Тем не менее исходные уровни общего холестерина и ЛПНП были далеки от целевых значений. На фоне приема Урсосана удалось добиться существенных изменений. Статистический анализ показал, что комбинированный прием статинов и Урсосана приводит к дополнительному снижению показателей общего холестерина. Больные, получавшие комбинированную терапию, значительно чаще достигали целевых значений ЛПНП по сравнению с теми, кто не принимал препарат Урсосан® или прекратил его прием (см. рисунок).

К концу исследования у пациентов, получавших комбинированную терапию статином и препаратом Урсосан®, отрицательное влияние на показатели крови отсутствовало. Повышения уровня трансаминаз не наблюдалось.

Таким образом, исследование РАКУРС, проведенное в рамках специально организованного регистра, продемонстрировало безопасность одновременного применения статинов и УДХК (Урсосан®) у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующими заболеваниями печени. Результаты исследования показали высокую приверженность больных терапии препаратом Урсосан®, несмотря на его достаточно высокую стоимость. Отсутствие отрицательной динамики уровня трансаминаз и билирубина

к концу шестимесячной терапии свидетельствовало о гепатопротективном действии УДХК, благодаря которому был минимизирован риск побочных эффектов на фоне приема статинов. Снижение уровня холестерина к концу шестимесячной терапии позволило предположить, что УДХК либо потенцирует гиполипидемическое действие статинов, либо обладает собственным гиполипидемическим эффектом. Чтобы доказать это, необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Препарат Урсосан® (компания-производитель PRO.MED.CS Praha a.s.) эффективен в отношении проявлений метаболического синдрома, включая гиперхолестеринемию и НАЖБП. Капсула препарата Урсосан® содержит 250 мг УДХК. Урсосан® является гепатопротектором, поскольку защищает от вредных воздействий клетки печени, стабилизируя их мембраны, улучшая функционирование и пролонгируя срок активной работы. Защитное действие на клетки печени обусловлено многочисленными фармакологическими эффектами Урсосана, которые касаются нормализации работы органа, улучшения оттока желчи, растворения камней и профилактики их образования. На фоне применения Урсосана замедляются процессы старения клеток печени и желчевыводящих путей у больных. Кроме того, Урсосан® устраняет застой желчи в печени и растворяет холестериновые камни. Наибольший гиполипидемический эффект у пациентов с гиперхолестеринемией и хроническими заболеваниями печени достигается при комбинированной терапии статинами и УДХК. Препарат Урсосан® рекомендован для комбинированного лечения атеросклероза. ©

¹⁰ Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 2. С. 147–152.

XVII



МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ ПО АНТИМИКРОБНОЙ | 20 • 22 мая | 2015 • Москва | ТЕРАПИИ

Гостиница «Космос»,
проспект Мира, 150
(ст. м. ВДНХ)



ОРГАНИЗАТОРЫ

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии
и инфекционным болезням (ESCMID)

Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)
НИИ антимикробной химиотерапии

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

СЕКРЕТАРИАТ

214019, Россия, г. Смоленск, а/я 5
Тел.: (4812) 45 06 02, 45 06 03
Факс: (4812) 45 06 12 (доб. 123)

Эл. почта: conference@antibiotic.ru
www.antibiotic.ru/conference



Диалектика ферментной терапии в панкреатологии

Хронический панкреатит – достаточно распространенное заболевание, которое проявляется постоянными или периодическими болями и признаками экзокринной и эндокринной недостаточности. На симпозиуме, прошедшем в рамках Юбилейной двадцатой объединенной российской гастроэнтерологической недели (Москва, 6–8 октября 2014 г.), были рассмотрены вопросы патогенеза, диагностики и лечения заболевания. Особая роль в терапии недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы отводится капсулированному ферментному препарату Пангрол®.



Профессор
О.С. Шифрин

Симпозиум открыл заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова Олег Самуилович ШИФРИН. Он охарактеризовал хронический панкреатит (ХП) как заболевание, имеющее полиэтиологическую природу. Согласно последней международной классификации

Многоликий хронический панкреатит

М-ANNHEIM (2007 г.) развитие ХП обусловлено множеством внешних (алкоголь, никотин, нутриенты) и внутренних (наследственность, иммунитет, изменение диаметра панкреатических протоков и нарушение оттока секрета: дисфункция сфинктера Одди, опухоль, рубцовые стенозы протоков) факторов риска.

Эксперт назвал механизмы возникновения панкреатической боли: тип А непосредственно связан с воспалением органа, тип Б – с тем, что в результате воспаления в ткани поджелудочной железы (ПЖ) образуются крупные псевдокисты, агрессивный панкреатический сок которых воздействует на обнаженные нервные окончания, а увеличенная головка ПЖ сдавливает вирсунгов проток и двенадцатиперстную кишку. Болевые формы преобладают, как правило, на ранних стадиях заболевания. На более поздних обычно отмечаются явления внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Профессор О.С. Шифрин привел пример из собственной практики.

Больному Р. 55 лет (в анамнезе курение и злоупотребление алкоголем), предъявлявшему жалобы на абдоминальную боль и периодическую диарею, в течение нескольких лет не могли установить правильный диагноз и назначали неадекватное лечение. В Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко у пациента был выявлен ХП. На фоне терапии, в том числе ферментным препаратом Пангрол® (30 000 МЕ липазы в сутки), удалось быстро достичь значимого клинического улучшения – уменьшения диспепсического симптома и болевого синдрома.

Результаты исследований, проведенных европейскими специалистами, подтверждают, что продолжение курения на фоне ХП опаснее в плане прогрессирования течения заболевания, чем употребление алкоголя: через пять лет после постановки диагноза курильщики составили 35%, некурильщики – 15%, через десять лет курильщики – 60%, некурильщики – 37%¹.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

Одним из факторов, провоцирующих развитие ХП, по мнению профессора О.С. Шифрина, является желчнокаменная болезнь. К травматизации фатерова сосочка, повышению давления в желчных протоках в силу воспаления, а затем и к развитию воспаления ПЖ может привести билиарный сладж в желчном пузыре (даже без конкрементов). Говоря об этом, докладчик сослался на труды английского ученого Дж. Неоптолемоса (J. Neoptolemos), который в 1998 г. представил две теории развития панкреатита. Легкий вариант течения связан с забросом инфицированной желчи в вирсунгов проток (выводные протоки ПЖ и желчные пути близко расположены друг к другу), а наиболее тяжелый – попаданием в панкреатические протоки мелких желчных конкрементов².

Докладчик акцентировал внимание аудитории на том, что многие препараты, используемые в лечении воспалительных заболеваний кишечника и других нозологий, характеризуются панкреатотоксическим действием (см. таблицу). Он привел клинический случай развития у пациента с неспецифическим язвенным колитом лекарственного панкреатита, ассоциированного с приемом азатиоприна. После его отмены, назначения инфузионной терапии, блокаторов протонной помпы парентерально и в дальнейшем ферментных препаратов состояние пациента нормализовалось. Впоследствии азатиоприн был заменен месалазином.

Профессор также обозначил требования, предъявляемые к современным ферментным препаратам:

- ✓ нетоксичность;

- ✓ устойчивость к воздействию соляной кислоты и пепсина в желудке;

- ✓ оптимальное действие в достаточно широком интервале pH (5,0–7,0);

- ✓ высокий профиль безопасности. Кроме того, компоненты в ферментных препаратах должны быть хорошо сбалансированы. В противном случае относительно активная экзогенная протеаза может разрушать экзогенную липазу. Докладчик отметил, что недавно появившаяся на российском рынке таблетированная форма препарата Мезим (20 000 МЕ панкреатина) позволяет уменьшить суточное количество принимаемых пациентом таблеток.

Более подробно профессор О.С. Шифрин остановился на тактике ведения пациентов с аутоиммунным панкреатитом (АИП). Это системное воспалительное заболевание, приводящее к фиброзу не только ПЖ, но и других органов, включая желчные протоки, слюнные железы, забрюшинную клетчатку, лимфатические узлы. Иными словами, данное заболевание мультисистемное. В вовлеченных органах наблюдается лимфоплазматическая инфильтрация (в сыворотке крови повышается уровень иммуноглобулина (Ig) G4). АИП успешно лечится глюкокортикостероидами (ГКС).

В последнее десятилетие отмечается повышенный интерес к этой проблеме, о чем свидетельствует заметно возросшее количество научных публикаций³.

Особенно результативным стало исследование японских специалистов. В 1961 г. H. Sarles доказал возможность существования панкреатита, вызванного аутоиммунным механизмом. M. Nakamura

Таблица. Препараты, вызывающие развитие панкреатита

Препараты, вызывающие развитие эпизодов острого панкреатита при повторных однократных приемах лекарств	Препараты, вызывающие развитие панкреатита при длительном приеме
5-аминосалицилаты Азатиоприн/меркаптопурин Фуросемид Метронидазол Тетрациклин Эритромицин Вальпроевая кислота Глюкокортикостероиды	Ацетаминофен Дидеоксинозин (dDI) Эстрогены

в 1976 г. и S. Nakano в 1978 г. провели успешное лечение ГКС панкреатита, связанного с синдромом Шегрена. В 1995 г. K. Yoshida выдвинул концепцию развития АИП. В 2001 г. это заболевание внесено в классификацию TIGAR-O отдельным пунктом. H. Hamano отметил повышение уровня IgG4 в сыворотке больных АИП. T. Kamisawa в 2003 г. определил АИП как системное склерозирующее заболевание.

Выделяют два типа АИП⁴ – вариант, который предполагает сочетание с воспалительными заболеваниями кишечника, как правило, соответствует 2-му типу. Чаще страдают молодые люди (распространенность среди мужчин и женщин примерно одинаковая). Наиболее характерные симптомы – боль и желтуха. При серологических исследованиях антитела отсутствуют, уровни IgG и IgG4 могут оставаться в пределах нормы. Поэтому диагностическим критерием являются иммунологические исследования, которые относительно недавно стали проводить в лаборатории на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (ранее пациентов приходилось

¹ Европейский панкреатологический клуб. Стокгольм, 2010.

² Neoptolemos J.P., Raraty M., Finch M., Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs // Gut. 1998. Vol. 42. № 6. P. 886–891.

³ Sah R.P., Chari S.T., Pannala R. et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis // Gastroenterology. 2010. Vol. 139. № 1. P. 140–148.

⁴ Kolodziejczyk M.K., Zgoda M.M. Eurand Minitabs – the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Pangrol 10,000, 25,000) // Polim. Med. 2010. Vol. 40. № 2. P. 21–28.



Рис. 1. Равномерное дозированное высвобождение липазы в оптимальной концентрации во всех отделах тонкой кишки при приеме препарата Пангрол®

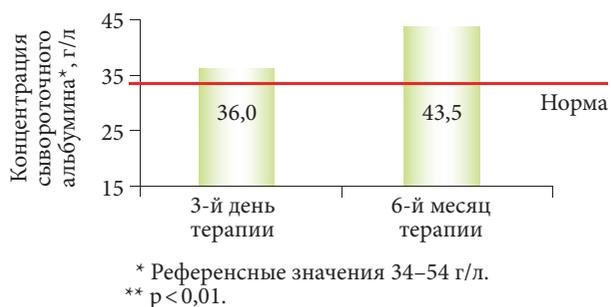


Рис. 2. Достоверное улучшение нутритивного статуса на фоне приема капсулированного препарата панкреатин с мини-таблетками

направлять за рубеж). Очень важный диагностический признак заболевания – выраженный фиброз ткани ПЖ. Орган увеличивается в размерах, вирсунгов проток выглядит в виде четок (участки расширения и сужения чередуются). Больным АИП рекомендована терапия ГКС (преднизолон в течение нескольких лет с постепенным снижением дозы), ферментными препаратами (Пангрол® 25 000 МЕ три раза в день), блокаторами секреции и др.

Препарат Пангрол®, созданный по инновационной технологии Eurand Minitabs® Technology, имеет ряд преимуществ перед другими аналогичными препаратами:

- ✓ оптимально смешивается с химусом, поскольку содержит не микрогранулы, а мини-таблетки одинакового размера 2×2 мм;
- ✓ снабжен специальной кислотоустойчивой (энтеросолюбильной) оболочкой, которая не позволяет ему разрушаться в кислой среде желудка;
- ✓ содержит инновационную функциональную мембрану, обеспечивающую равномерное, про-

лонгированное высвобождение липазы в оптимальной концентрации во всех отделах тонкой кишки (рис. 1)⁵.

Данная технология уникальна. На сегодняшний день в Российской Федерации не существует ферментных препаратов, произведенных с помощью Eurand Minitabs® Technology.

Исследования *in vitro* продемонстрировали сохранение активности липазы Пангрولا на уровне 73% через 3,75 часа после приема⁵.

При оценке ферментных препаратов, используемых в лечении внешнесекреторной недостаточности, очень важно учитывать их влияние на нутритивный статус (белково-энергетический баланс макро- и микронутриентов) организма пациента. На фоне терапии капсулированным препаратом панкреатин с мини-таблетками нутритивный статус существенно улучшается: концентрация сывороточного альбумина возвращается к нормальному уровню через трое суток лечения и достоверно повышается через шесть месяцев (рис. 2)⁶.



Профессор Ю.П. Успенский

Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета Первого Санкт-Петербургско-

Особенности алкогольного панкреатита

го медицинского университета им. И.П. Павлова, председатель Северо-Западного отделения Национальной ассоциации клинического питания, член правления Научного общества гастроэнтерологов России, член президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации Юрий Павлович УСПЕНСКИЙ выразил обеспокоенность общемировой тенденцией к росту заболеваемости ХП.

Согласно статистике, на долю ХП в структуре заболеваемости органов пищеварения приходится 5,1–20%. За последние 30 лет чис-

ло пациентов с этим диагнозом в мире увеличилось в два раза. Распространенность ХП в России среди взрослого населения за последние десять лет возросла в три раза, среди подростков – в четыре раза.

Эксперт напомнил, что основным этиологическим фактором развития панкреатита является употребление алкоголя (75–90%)⁷, на втором месте – заболевания желчевыводящих путей (10–25%). Распространенность остальных многочисленных этиологических факторов риска (генетические, аутоиммунные), ассоциирован-

⁵ Bohm R., Kobowicz J., Muller W. Lipase-freisetzung aus pankreatin-präparaten // Therpiewoche. 1995. № 3. P. 3–7.

⁶ Braga M., Zerbi A., Dal Cin S. et al. Postoperative management of patients with total exocrine pancreatic insufficiency // Br. J. Surg. 1990. Vol. 77. № 6. P. 669–672.

⁷ Di Sebastiano P., di Mola F.F., Buchler M.W., Friess H. Pathogenesis of pain in chronic pancreatitis // Dig. Dis. 2004. Vol. 22. № 3. P. 267–272.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

ных с ХП согласно классификационной системе TIGAR-O (версия 1.0), значительно уступает алкоголю⁸. В 5% случаев панкреатит расценивается как идиопатический.

Докладчик привел результаты недавнего опроса 129 учащихся школы-лицея № 179 Санкт-Петербурга, проведенного профессором В.П. Новиковой. На вопрос, в каком возрасте вы впервые попробовали алкоголь, 52% детей ответили, что в 5–7-м классе, 91% – в 8–9-м классе. В 10–11-м классе практически все учащиеся (и мальчики, и девочки) употребляют спиртные напитки более или менее регулярно. Таким образом, возрастная планка начала употребления алкоголя с каждым годом снижается: если нынешние выпускники впервые попробовали его в 12,6 года, то те, кто сейчас учится в 5–7-м классе, – в 9,6 года. Профессор Ю.П. Успенский объяснил, что под воздействием алкоголя в ПЖ активизируется продукция гастрина и холецистокинина, увеличивается синтез ферментов (при прежней продукции объема секрета и бикарбонатов). Панкреатический сок становится более вязким из-за увеличения концентрации ферментов. Происходит преципитация белков и формирование в просвете ацинусов и протоков «белковых пробок», которые в дальнейшем кальцифицируются и нарушают отток панкреатического секрета. Кальцинаты в ПЖ, выявленные при эхографии, – своего рода визитная карточка панкреатита алкогольной этиологии. Этот процесс может прогрессировать вплоть до аутолиза ткани ПЖ и развития панкреонекроза, который даже при своевременно оказанной специализированной помощи обуславливает летальный исход в 40–60% случаев. Концентрация алкоголя в клетках ПЖ достигает 60% от его кон-

центрации в крови. В результате прямого воздействия этанола появляется жировая инфильтрация ПЖ. У лиц, употребляющих более 100 г этанола в сутки, риск развития ХП в 11 раз выше по сравнению с теми, кто не употребляет алкоголь.

Если человек употребляет алкоголь в гепатотоксических дозах, специалисты с определенной долей вероятности могут на основании конкретных данных (какую пищу употребляет в это время, какого качества алкоголь) спрогнозировать, когда у него разовьется стадия алкогольной жировой дистрофии печени, алкогольный гепатит, фиброз и цирроз алкогольной этиологии. Определить пороговую дозу, превышение которой чревато развитием ХП, к сожалению, не удастся, что указывает на индивидуальную чувствительность к алкоголю и возможную роль других факторов в развитии алкогольного ХП.

В отличие от алкогольной болезни печени ХП (даже острый) может развиваться после употребления социально приемлемых доз алкоголя. Особую опасность представляют алкогольные коктейли, содержащие высокоградусный и низкоградусный алкоголь. Значение имеет также одновременный прием жирной и жареной пищи.

Вероятность развития ХП повышает курение, причем степень риска возрастает с увеличением количества выкуренных сигарет⁹. Курение приводит к снижению секреции бикарбонатов ПЖ и трипсин-ингибирующей способности сыворотки крови и уровня альфа-1-антитрипсина⁸. Учитывая широкое использование в отечественной литературе термина «билиарный хронический панкреатит», профессор Ю.П. Успенский отметил, что сегодня в зарубежной литерату-

ре такое понятие практически не встречается. В современных публикациях холелитиаз (желчно-каменная болезнь) не называется среди возможных причин ХП. Определение «билиарный» используется для характеристики острого или острого рецидивирующего панкреатита, обусловленного миграцией конкрементов по желчевыводящим путям. В отличие от алкогольного острый билиарный панкреатит практически никогда не прогрессирует в хронический. Докладчик перечислил характерные клинические проявления ХП в зависимости от механизмов развития:

- ✓ задержка эвакуации нутриентов из желудка (раннее насыщение, перенатолнение, вздутие, отрыжка, тошнота, рвота);
- ✓ нарушение полостного и пристеночного пищеварения (осмолярная диарея, стеаторея, метеоризм в результате повышенного образования газов кишечной микрофлорой).

На более поздних стадиях ХП в условиях прогрессирующей экзокринной недостаточности органа происходит ухудшение всасывания нутриентов (нарушение обмена жиров, белков и углеводов, авитаминоз, иммунодефицит, снижение массы тела, общая слабость, снижение трудоспособности).

При осмотре больных ХП (в период обострения) можно выявить беловатый налет на языке, снижение массы тела и тургора кожи, признаки гиповитаминоза (заеды в углах рта, сухость и шелушение кожи, ломкость волос, ногтей), «рубиновые капельки» на коже груди и живота.

Как известно, развитие ХП предполагает несколько этапов. Начальный этап болезни (в среднем от одного до пяти, иногда до десяти лет): наиболее частое проявление – боль различной интенсивности и локализации

гастроэнтерология

⁸ Etamad B., Whitcomb D.C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments // Gastroenterology. 2001. Vol. 120. № 3. P. 682–707.

⁹ Talamini G., Bassi C., Falconi M. et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer // Dig. Dis. Sci. 1999. Vol. 44. № 7. P. 1303–1311.



Юбилейная двадцатая объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

гастроэнтерология

(в верхней части правой половины живота при поражении головки ПЖ, в эпигастральной области при поражении тела, в левом подреберье при поражении хвоста; боли опоясывающего характера встречаются нечасто). Диспепсический синдром носит явно сопутствующий характер.

Развернутая картина болезни выявляется позднее и продолжается в основном 5–10 лет. Основные проявления заболевания претерпевают изменения: боль, как правило, выражена слабее, преобладают признаки экзокринной недостаточности, появляются признаки инкреторной недостаточности (повышение или снижение уровня сахара в крови).

При осложненном варианте течения ХП (в любом периоде) активность патологического процесса (чаще через 7–15 лет от начала болезни) снижается: у 2/3 больных уменьшение симптомов обусловлено адаптацией к ХП (алкогольная абстиненция, санация билиарной системы, соблюдение диеты), у 1/3 развиваются осложнения.

Прогноз у пациентов с тяжелой экзокринной недостаточностью ПЖ, которые продолжают употреблять спиртные напитки, крайне неблагоприятный: около 50% пациентов умирают в течение 5–12 лет. Поэтому этиотропное лечение хронического алкогольного панкреатита предполагает полный отказ от употребления алкоголя. Не менее важно создание функционального покоя: полное прекращение приема пищи с переводом пациента на ограниченное пероральное питание (механически и химически щадящее, низкокалорийное).

Профессор Ю.П. Успенский перечислил фармакологические группы препаратов, использу-

емых в лечении больных ХП (анальгетики, спазмолитики, синтетические аналоги соматостатина, антисекреторные средства), указав на издержки полипрагмазии. При одновременном назначении пяти лекарственных препаратов вероятность развития побочных эффектов составляет 4%, от пяти до десяти препаратов – 10%, от десяти до шестнадцати – 28%, от шестнадцати до двадцати – 60%. Докладчик перечислил наиболее распространенные мифы, связанные с полиферментной терапией, применяемой уже более 100 лет. Он опроверг мнение, что длительное (более трех недель) применение заместительной полиферментной терапии приводит к снижению или утрате собственной ферментообразующей функции ПЖ. Безопасность длительного приема высокоэффективных препаратов панкреатических ферментов без ущерба для экзокринной функции ПЖ научно обоснована. Так, исследования, проведенные С.В. Бельмером, показывают, что динамика активности эластазы-1 в стуле на фоне длительного приема ферментов либо не меняется, либо повышается, но не снижается¹⁰. Многие специалисты считают, что полиферментную терапию необходимо проводить только больным ХП с выраженными клиническими проявлениями экзокринной недостаточности ПЖ, она не показана на начальных этапах заболевания при изолированном болевом синдроме. В действительности больным полиферментные препараты могут быть назначены после купирования острой фазы воспаления (редукции отека, уклонения в кровь ферментов ПЖ) в целях консолидации ремиссии. У паци-

ентов, перенесших атаку тяжелого и среднетяжелого панкреатита, применение этих препаратов целесообразно после достижения стойкой ремиссии в целях уменьшения явлений мальабсорбции и мальдигестии.

Докладчик отметил, что инновационные технологии (Eurand Minitabs® Technology) позволили производителям препарата Пангрол® перейти от выпуска обычных таблеток к мини-таблеткам. Применение препарата Пангрол® возможно в период беременности и кормления грудью.

Из капсулы препарата Пангрол® в желудке быстро высвобождаются мини-таблетки, покрытые кислотоустойчивой оболочкой. Затем ввиду малого размера (2×2 мм) происходит их одновременный пассаж с химусом из желудка в двенадцатиперстную кишку. Проведенные в отношении гастроинтестинального транзита исследования показали, что между мини-таблетками препарата Пангрол® и мини-микросферами разница в сроках эвакуации из желудка отсутствует¹¹. Энтérosолубильная оболочка и функциональная мембрана мини-таблеток препарата Пангрол® способствуют более полному (≥ 95%) и пролонгированному высвобождению действующего вещества панкреатина в тонком кишечнике. Пангрол® (панкреатин) включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Исследования также показали эффективность мини-таблеток при лечении больных с тяжелой формой недостаточности ПЖ: стеаторея достоверно снижается на пятый день лечения (рис. 3)¹². Профессор Ю.П. Успенский привел наглядный клинический пример применения препарата

¹⁰ Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Пищеварительная недостаточность поджелудочной железы у детей. Дифференцированный подход // Гастро News Лайн. 2008. № 3. С. 7–11.

¹¹ Meyer J.H., Lake R. Mismatch of duodenal deliveries of dietary fat and pancreatin from enterically coated microspheres // Pancreas. 1997. Vol. 15. № 3. P. 226–235.

¹² Lankisch P.G., Lembcke B., Kirchoff S. et al. Therapy of pancreatogenic steatorrhea. Comparison of 2 acid-protected enzyme preparations // Dtsch. Med. Wochenschr. 1988. Vol. 113. № 1. P. 15–17.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

Пангрол® в гастроэнтерологическом отделении больницы Св. Елизаветы в Санкт-Петербурге. Больной К., 55 лет. Диагноз «ХП алкогольной этиологии в стадии обострения. Непрерывно рецидивирующее течение с нарушением внешнесекреторной функции ПЖ, болевым и диспепсическим синдромами». Пациент отказался от употребления алкоголя, соблюдал необходимую щадящую диету, принимал препарат Пангрол® в дозе 25 000 МЕ липазы три раза в сутки во время основных приемов пищи и в дозе 10 000 МЕ липазы – при перекусах. В результате лечения болевой и диспепсический синдромы были благополучно купированы, стул нормализовался. Больного выписали под наблюдение районного гастроэнтеролога. Спустя два месяца у пациента была за-

регистрирована прибавка массы тела на 2 кг.

В заключение докладчик сравнил фармакоэкономические аспекты полиферментной терапии гастроэнтерологических заболеваний в Санкт-Петербурге: минимальная стоимость одной упаковки (20 капсул) Креона (25 000 МЕ) – 503 руб., аналогичной упаковки Панграла (25 000 МЕ) – 439 руб. (на 64 руб., или 13%, дешевле). Таким образом, двухмесячный курс терапии Пангралом окажется дешевле на 768 руб. Еще более ощутимыми будут расходы пациента, который нуждается в постоянной полиферментной терапии. Как известно, чем больше пациенты тратят средств на лечение, тем существеннее снижается качество их жизни.

Докладчик также напомнил, что наряду с использованием совре-

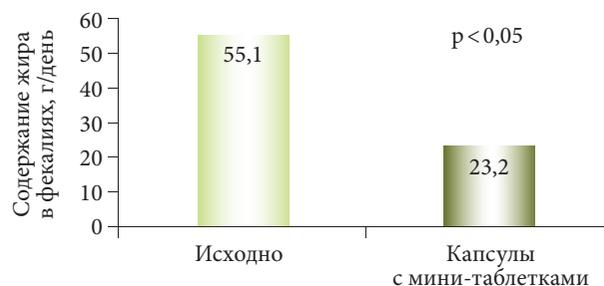


Рис. 3. Снижение стеатореи на фоне применения капсулированного препарата панкреатин с мини-таблетками

менных мини-таблетированных препаратов при относительной ферментной недостаточности ПЖ пациентам целесообразно назначать Мезим и Мезим форте (10 000 и 20 000 МЕ). Эти проверенные препараты эффективно купируют экзокринную недостаточность ПЖ.

Хронический панкреатит: панорама клинических наблюдений

Заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н. Елена Анатольевна ДУБЦОВА в начале своего выступления перечислила этиологические факторы, влияющие на развитие ХП. Она отметила, что, по оценкам отечественных специалистов, частота выявления панкреатита у больных желчнокаменной болезнью варьирует от 25 до 90%¹³.

Пусковым механизмом развития билиарного панкреатита является билиарная гипертензия, провоцирующая билиарно-панкреатический рефлюкс. Она, как правило, обусловлена либо функциональной патологией (диссинергизм в работе сфинктерного аппарата дистальных отделов желчных путей

и главного панкреатического протока, гипертонус сфинктера Одди), либо органической, нарушающей пассаж желчи (мелкие конкременты, сгустки замазкообразной желчи, стриктуры в терминальном отделе общего желчного протока, высокое панкреатобилиарное соустье, стенозирующий папиллит и др.).

Механизм развития билиарного панкреатита следующий: заброс и задержка желчи в протоках ПЖ → взаимодействие с панкреатическими ферментами и бактериями → высвобождение связанных желчных кислот, активация панкреатических ферментов в протоковой системе ПЖ.

Длительные патологические изменения в ПЖ при заболевании желчных протоков приводят к воспалению, отеку межуточной ткани и впоследствии к дистрофическим расстройствам, вплоть до развития фиброза ПЖ, что



Д.м.н.
Е.А. Дубцова

снижает ее ферментообразующую функцию.

Клинические проявления алкогольного, билиарного (билиарнозависимого), аутоиммунного панкреатитов схожи, поэтому нередко возникают сложности при точной диагностике заболевания и проведении адекватной этиотропной терапии.

Е.А. Дубцова привела несколько клинических случаев из собственной практики.

¹³ Ильченко А.А. Постхолецистэктомический синдром: клинические аспекты проблемы // Consilium Medicum. 2006. № 2. С. 49–53.



При аутоиммунном панкреатите наряду с другими необходимыми препаратами широко используется ферментозаместительная терапия препаратами панкреатина в мини-таблетках: в комплексной терапии болевого синдрома и коррекции симптомов диспепсии применяют Пангрол® 10 000 МЕ (от трех до пяти раз в сутки), для коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы – Пангрол® 25 000 МЕ три раза в сутки

Больная К. 76 лет поступила в МКНЦ с жалобами на боли в верхней половине живота с иррадиацией в спину и грудную клетку, усиливающиеся после еды, диспепсические явления (тошноту, отрыжку).

Из анамнеза: боли в эпигастральной области впервые появились в 2011 г. Манифестация заболевания проявилась механической желтухой. При обследовании в ГКБ № 70 установлен диагноз: желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит, холедохолитиаз. Проведены ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и экстракция конкремента холедоха, осложнившаяся панкреонекрозом. Через полгода наступило повторное ухудшение самочувствия. Пациентка была госпитализирована с диагнозом «ХП, обострение». В ноябре 2013 г. выполнена лапароскопическая холецистэктомия, после чего боли были купированы. Однако в апреле и мае 2014 г. больная вновь находилась на стационарном лечении по поводу обострения заболевания, протекавшего с явлениями холестаза. Был установлен диагноз «транзиторный холедохолитиаз».

Объективно: состояние удовлетворительное, при пальпации умеренные боли в верхней половине живота, неустойчивый стул. Клинический анализ крови без особенностей.

Фекальная эластаза – более 200 мкг/г.

УЗИ: признаки диффузного заболевания печени, билиарной гипертензии (возможно холедохолитиаз, но конкремент не визуализирован), признаки ХП.

Биохимический анализ крови: билирубин в пределах нормы, повышенные уровни щелочной фосфатазы (ЩФ) – 192 МЕ/л и гамма-глутамилтранспептидазы – 108 г/л.

Данные эндоскопической ультрасонографии (ЭУС): замаскообразная желчь в общем желчном протоке – признак механического характера холестаза.

Выяснилось, что приступы ХП провоцировала билиарная гипертензия, обусловленная ятрогенной органической патологией. Больная К. получала классическое лечение: ингибиторы протонной помпы (пантопразол 40 мг/сут), ферментные препараты (Пангрол® 40 000–50 000 МЕ/сут с каждым приемом пищи), препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) 750 мг/сут, спазмолитики (гимекромон 600 мг/сут).

Пангрол® способствует перевариванию пищи и ее всасыванию в кишечнике. Тем самым обеспечивается функциональный покой ПЖ.

Е.А. Дубцова также подробно охарактеризовала клинические, радиологические, серологические и гистологические осо-

бенности АИП. Их правильная оценка имеет огромное практическое значение, поскольку нередко при первичном выявлении этого заболевания у пациентов предполагается наличие злокачественных опухолей. Точная дифференциальная диагностика позволяет избежать излишнего хирургического вмешательства. Обычно при АИП больным требуется специфическое терапевтическое лечение.

HISORt (Histology – гистология, Imaging – визуализация, Serology – серология, Otherorganinvolvement – вовлечение других органов, Responsetocorticosteroidtherapy – ответ на терапию стероидами) (2009 г.) выделяет важнейшие диагностические критерии АИП.

Гистологические критерии. Основным критерий – склерозирующий панкреатит с лимфо-плазматической инфильтрацией, обильная (более десяти клеток в поле зрения) инфильтрация ткани ПЖ позитивными клетками с двумя и более признаками: перидуктальная лимфо-плазматическая инфильтрация, облитерирующий флебит, муароформный фиброз.

Данные визуализации: изменения со стороны протоков – неравномерное сужение главного панкреатического протока, нерасширенный проток, множественные стриктуры и боковые ветви, исходящие из области стриктур; изменения со стороны ПЖ – диффузное увеличение, с нечеткими контурами и поздним контрастированием с капсулоподобным краем или без такового, без четких признаков рака. Диагноз вызывает сомнение при наличии только локального увеличения ПЖ.

Серологические критерии – повышение уровня IgG4 в сыворотке крови более двух норм (если менее двух норм, диагноз вызывает сомнение).

Кроме того, оцениваются вовлечение в патологический процесс других органов и реакция на терапию ГКС.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

Следующий клинический случай: больная Г., 57 лет, наблюдается в течение пяти лет.

Из анамнеза: в январе 2009 г. пациентку беспокоили боли, тошнота, слабость, снижение веса на 10 кг. При обследовании выявлено увеличение ПЖ, утолщение стенок желчного пузыря до 6 мм, повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы – 9–10 норм.

В мае 2009 г. развилась механическая желтуха, выполнены холецисто-энтероанастомоз и энтеро-энтероанастомоз, после чего отмечалось снижение уровня билирубина и показателей цитолиза. В июле 2009 г. вновь появилась механическая желтуха, сопровождавшаяся кожным зудом, слабостью, лейкоцитозом, повышением скорости оседания эритроцитов, цитолиз составлял 4–5 норм, уровень ЩФ повысился до 20 норм, отмечалась гипергликемия, онкомаркеры – в пределах нормы.

По результатам магнитно-резонансной томографии поставлен диагноз: ХП, холангит, стриктура интрапанкреатической части холедоха.

Выполнена ЭУС с тонкой игольной пункцией: выявлены эритроциты, элементы воспаления, фрагменты фиброзной ткани. Клетки протоковой и железистой ткани – без особенностей.

Проведены эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), эндоскопическая папиллосфинктеротомия, стентирование общего желчного протока.

Картина ЭУС: расширенный холедох, неравномерное сужение главного панкреатического протока, сопутствующее поражение желчных протоков (утолщение стенки общего желчного протока, сужение дистального отдела), увеличение размеров регионарных лимфатических узлов.

Компьютерная томография (КТ): диффузное колбасовидное увеличение всех отделов ПЖ с гиподенсным ободком по периферии

(ободок Хало), который характеризует именно АИП.

Лечение АИП несколько отличается от терапии панкреатитов другой этиологии. Как правило, больным назначают преднизолон с последующим снижением дозы и поддерживающую дозу до 36 месяцев. В отсутствие эффекта рекомендован переход на цитостатики. Кроме того, назначают препараты УДХК, билиарный дренаж, контроль глюкозы и, конечно же, ферментозаместительную терапию. Необходимо также осуществлять контроль эффективности лечения, вовремя диагностировать рецидивы (УЗИ, КТ, IgG4, ЭРХПГ, магнитно-резонансная холангиопанкреатография).

В сентябре 2009 г. больной Г. при госпитализации в Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии был поставлен диагноз АИП: КТ – гиподенсная зона (ободок Хало), механическая желтуха, синдром цитолиза, увеличение уровня IgG4 (превышение нормы в два раза – диагностически значимый показатель). Кроме того, диагностирован сахарный диабет.

Больной назначили преднизолон с последующим снижением дозы. Пациентка отказалась от его приема из-за сахарного диабета. Тем не менее до ноября сохранялась положительная динамика. К февралю 2010 г. симптомы возобновились.

С целью проведения противовоспалительной терапии больной назначили инфликсимаб и УДХК. Был получен положительный ответ. Но из-за наличия хронической обструктивной болезни легких терапию инфликсимабом отменили. В мае 2011 г. пациентке назначили азатиоприн в дозе 3 мг/кг в течение шести месяцев. Впоследствии была получена положительная динамика клинических, лабораторных, ультрасонографических показателей. Поддерживающая доза азатиоприна составила

100 мг/сут, поскольку была достигнута частичная ремиссия. Далее больная принимала УДХК и препарат Пангрол® (10 000 МЕ панкреатина с каждым приемом пищи) по 30 000–50 000 МЕ/сут. Наряду с другими необходимыми препаратами при АИП широко используется ферментозаместительная терапия препаратами панкреатина в мини-таблетках: в комплексной терапии болевого синдрома и коррекции симптомов диспепсии применяют Пангрол® 10 000 МЕ (от трех до пяти раз в сутки), для коррекции экзокринной недостаточности ПЖ – Пангрол® 25 000 МЕ три раза в сутки.

Еще один клинический случай. У больного Н., 43 года, в 2012 г. впервые появились боли в эпигастрии после употребления алкоголя. С 2013 г. пациент неоднократно лечился в стационарах Москвы по поводу рецидивирующего течения ХП. С февраля 2014 г. частота болевых приступов усилилась, боли стали носить интенсивный характер. В апреле после погрешности в диете пациент отметил появление выраженного болевого синдрома, многократную рвоту, сопровождавшуюся кровотечением. Больного госпитализировали в ГКБ № 4. Данные эзофагогастродуоденоскопии: синдром Маллори –

Рекомендуемые дозы ферментных препаратов при тяжелой степени внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы для постоянного приема: в основные приемы пищи (завтрак, обед, ужин) – от 25 000 до 40 000 ЕД по липазе, во второй завтрак, полдник и поздний ужин – от 10 000 до 25 000 ЕД



Юбилейная двадцатая объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

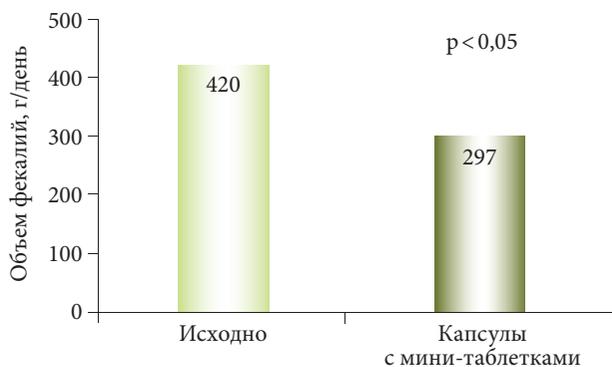


Рис. 4. Достоверное снижение объема фекалий у пациентов с тяжелой формой внешнесекреторной недостаточности ПЖ на фоне применения препарата Пангрол®

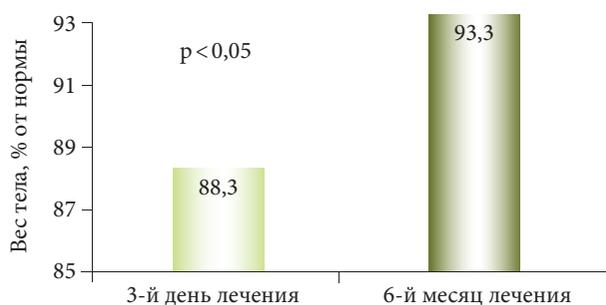


Рис. 5. Нормализация массы тела пациентов после панкреатодуоденальной резекции при сочетании терапии капсулированным препаратом панкреатин с мини-таблетками и диеты с низким содержанием жира

Вейсса, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение, признаки сдавления извне передней стенки бульбодуоденального перехода и верхней ветви двенадцатиперстной кишки.

В июне 2014 г. пациент был госпитализирован в МКНЦ. Состояние при поступлении удовлетворительное. При пальпации болезненность в эпигастральной области и левом подреберье, стул оформленный, двукратное повышение амилазы мочи и умеренный лейкоцитоз. Биохимический анализ крови в пределах нормы.

УЗИ: циркулярное утолщение стенок луковицы двенадцатиперстной кишки с единичными гипоэхогенными участками, просвет двенадцатиперстной кишки

несколько сужен, выходящая за контуры единичная кистозная полость с однородным содержанием.

ЭУС: наличие кальцинатов в головке ПЖ, расширенный до 1 см вирсунгов проток, конкремент в протоке и киста в стенке двенадцатиперстной кишки.

Данные мультисрезовой спиральной компьютерной томографии: калькулезный панкреатит, вирсунголитиаз, панкреатическая гипертензия с блоком на уровне головки ПЖ, постнекротические кисты, дуоденальная дистрофия (эктопия ткани ПЖ в стенку двенадцатиперстной кишки или желудка), асцит.

Пациенту выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция. Послеоперационный период протекал гладко, больного выписали в удовлетворительном состоянии. Боли не беспокоили, однако имелся дефицит массы тела, который возник в результате перенесенного оперативного вмешательства и сформировавшегося впоследствии синдрома внешнесекреторной недостаточности. Эластаза кала – менее 15 мкг/г, глюкоза в крови – в пределах нормы.

Больному была показана ферментозаместительная терапия. При нормальной экзокринной функции (Е1 – 200–500 мкг/г) доза ферментных препаратов не превышает 50 000 ЕД/сут, при средней степени (Е1 – 200–100 мкг/г) доза составляет 100 000 ЕД/сут.

В данном случае имело место тяжелое нарушение внешнесекреторной функции ПЖ, и доза ферментозаместительной терапии составила около 150 000 ЕД/сут. Критерием адекватно подобранной дозы служит уменьшение частоты и объема стула, метеоризма, увеличение массы тела.

Доказано, что на пятый день применения препарата Пангрол® (мини-таблетки) у больных с тяжелой формой внешнесекреторной недостаточности ПЖ достоверно снижается объем фекалий

(рис. 4)¹². На рисунке 5⁶ показана динамика восстановления массы тела тяжелейших пациентов после панкреатодуоденальной резекции при сочетании терапии препаратом Пангрол® и диеты с низким содержанием жира. Через шесть месяцев терапии масса тела больных возвращалась к исходному уровню.

Завершая выступление, Е.А. Дубцова назвала рекомендуемые дозы ферментных препаратов при тяжелой степени внешнесекреторной недостаточности ПЖ для постоянного приема: в основные приемы пищи (завтрак, обед, ужин) – от 25 000 до 40 000 ЕД по липазе, во второй завтрак, полдник и поздний ужин – от 10 000 до 25 000 ЕД.

Заключение

Благодаря инновационной технологии Eurand Minitabs® Technology производители смогли перейти от выпуска обычных таблеток к мини-таблеткам. На российском фармацевтическом рынке появился препарат Пангрол®, капсулы которого содержат мини-таблетки. Они имеют одинаковый размер 2×2 мм, функциональную мембрану и кишечнорастворимую оболочку. Это обеспечивает одновременный пассаж мини-таблеток с химусом из желудка в двенадцатиперстную кишку и способствует оптимальному высвобождению ферментов. ☉

Данный материал публикуется для информационной поддержки врачей. Информация, относящаяся к какому-либо лекарственному препарату(ам), может не соответствовать утвержденной инструкции по применению. Перед использованием любого из упомянутых препаратов ознакомьтесь с полной утвержденной инструкцией по применению.



ЭКОЛОГИЯ МОЗГА

3-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ КОНГРЕСС
И ИНТЕРАКТИВНАЯ ВЫСТАВКА

«ЭКОЛОГИЯ МОЗГА:
ИСКУССТВО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
С ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДОЙ»

14 –17 МАЯ 2015 МОСКВА

ГОСТИНИЦА
«ХОЛИДЕЙ ИНН СОКОЛЬНИКИ»

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
НА САЙТЕ

WWW.BRAINECO.RU



Будни клинициста. Калейдоскоп клинических наблюдений

В рамках Юбилейной двадцатой объединенной российской гастроэнтерологической недели (Москва, 6–8 октября 2014 г.) состоялся сателлитный симпозиум, на котором были представлены убедительные доказательства эффективности фосфолипидов (препарат Резалют®) в лечении жировой болезни печени (алкогольного и неалкогольного генеза). Докладчики рассмотрели несколько клинических случаев, на примере которых продемонстрировали гепатопротективный и отчетливый гиполипидемический эффекты, хорошую переносимость и высокий профиль безопасности препарата Резалют®.



Профессор
Т.Е. Полупина

В начале своего выступления Татьяна Евгеньевна ПОЛУНИНА, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, привела статистику заболеваемости сахарным диабетом (СД) в мире. Так, на 1 января 2010 г. число больных СД составляло 3,16 млн

На консультации у гастроэнтеролога пациент с сахарным диабетом 2-го типа

и, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, в ближайшие два десятилетия будет зарегистрировано еще 5,81 млн. В настоящее время фактическая распространенность осложнений СД превышает регистрируемую, и у 40–55% больных такие осложнения зачастую не выявляют¹.

Докладчик перечислила гастроэнтерологические нарушения при СД, условно разделив их на две группы:

1) связанные с иннервацией органов системы пищеварения:

- пищеводные;
- желудочные;
- тонкокишечные;
- толстокишечные;

2) обусловленные нарушением липидного обмена:

- неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП);
- цирроз печени;

- панкреатит;
- сладж-синдром.

Т.Е. Полупина подчеркнула, что неалкогольный стеатогепатит часто диагностируется при СД 2-го типа (25–75%) и ожирении (20%). При сочетании этих двух патологий частота встречаемости неалкогольного стеатогепатита достигает 90%².

Как известно, инсулинорезистентность, гипертензия, атеросклероз и дислипидемия играют важную роль в патогенезе метаболического синдрома. В последние годы к этим состояниям прибавился стеатогепатит как один из компонентов метаболического синдрома.

Профессор назвала факторы риска развития метаболического синдрома:

- ✓ окружность талии у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см;

¹ Сунцов Ю.И., Болотская Л.П., Маслова О.В., Казакова И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 15–18.

² Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения. 2000. Т. 2. № 2. С. 41–45.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

✓ уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
 ✓ уровень липопротеинов высокой плотности у мужчин $< 1,2$ ммоль/л, у женщин < 1 ммоль/л;
 ✓ артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
 ✓ уровень глюкозы $\geq 5,45$ ммоль/л.
 Основные симптомы метаболического синдрома: нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, артериальная гипертония, ранний атеросклероз, нарушение гемостаза, гиперурикемия, микроальбуминурия и гиперандрогения. По мнению докладчика, все перечисленное напрямую связано с развитием заболеваний, ассоциированных с нарушением липидного обмена, таких как НАЖБП, СД 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, подагра, гипертоническая болезнь. Главной мишенью, поражаемой при метаболическом синдроме, является печень – один из важнейших органов, участвующих в синтезе холестерина.
 Профессор Т.Е. Полунина рассмотрела интересный клинический случай.
Больной С. 53 лет поступил в клинику с жалобами на сухость во рту, жажду, слабость, утомляемость, повышенное желание употреблять в пищу сладкое и мучное, тяжесть в правом подреберье, боли с иррадиацией в эпигастральную область, жидкий стул до трех-четырёх раз в сутки.
 Из перенесенных заболеваний в анамнезе эрозивный гастродуоденит, хронический панкреатит с периодическими обострениями.
Объективный осмотр: состояние удовлетворительное, кожные покровы – меланодермия, иктеричность видимых слизистых оболочек. Контрактура Дююитрена на фалангах IV и V пальцев кистей обеих рук. Индекс массы тела (ИМТ) – 30

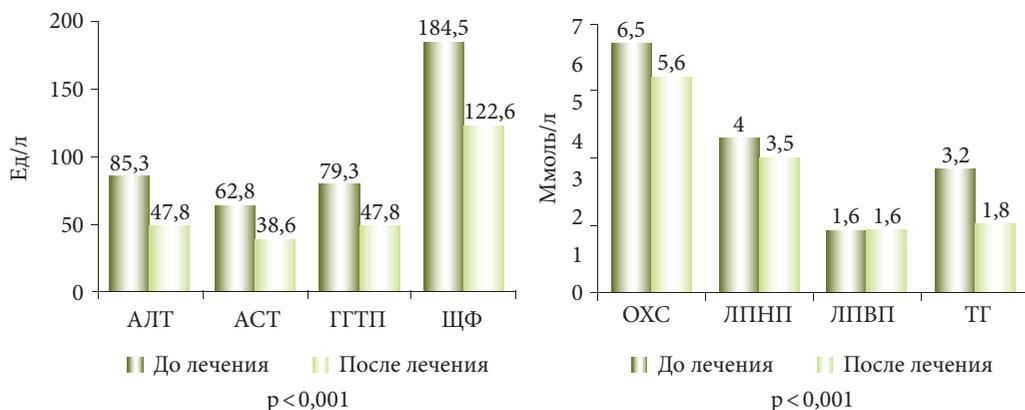
кг/см², живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, симметричен, объем талии – 105 см. Край печени при пальпации острый, контур ровный, консистенция мягкая, поверхность гладкая, болезненности нет, из-под края реберной дуги +2,2 см по среднеключичной линии, селезенка не увеличена. Клинические проявления наследственного гемохроматоза: меланодермия, гепатомегалия – стеатогепатит и липоматоз ПЖ, поражение сердечной мышцы, СД, атрофия яичек, импотенция, артрит, головокружение, облысение, потеря памяти.
 При пальпации в точке желудочного пузыря определяется умеренная болезненность, при глубокой пальпации ПЖ в зоне Шоффара головка не определяется, в точке Дежардена, Мейо-Робсона умеренно болезненна. Стул кашицеобразный, по Бристольской шкале формы кала – 6–7-й тип.
Компьютерная томография: гепатомегалия, стеатоз печени и ПЖ, сладж-синдром.
Эзофагогастродуоденоскопия и дуоденография: в просвете желудка и двенадцатиперстной кишки желчь. Просвет кишки свободен. Фатеров сосок – 5–6 мм. Слизистая оболочка желудка в антральном отделе бледно-розового цвета, устье свободно.
Морфология: атрофия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация, тест на *Helicobacter pylori* отрицательный.
Колоноскопия: толстая кишка без патологии.
Электрокардиограмма, эхоКГ: без патологии.
Ультразвуковое исследование (УЗИ): увеличена эхогенность печени – «яркая печень».
Магнитно-резонансная томография: отмечаются накопления жира в печени, всегда отображаются светлыми тонами. Сладж-синдром проявляется в желчном

пузыре скоплением жировой ткани – холестерина, чаще билирубина, различные микроконкременты подвижны.
Биохимическая активность: синдром цитолиза более 3–4 норм, гипербилирубинемия за счет прямой фракции, повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), уровень холестерина – 8,4 ммоль/л, коэффициент атерогенности по Климову – 6,2, уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) достаточно высок – 6,5 ммоль/л, уровень триглицеридов не выше нормы.
 Панкреатическая альфа-амилаза превышает норму в три раза, железосвязывающая способность, трансферрин и процент насыщения трансферрина – выше нормы. Ферритин – 2963 ед/л, практически 3000 ед/л (уровень выше 1000 ед/л означает синдром перегрузки железом). HbA1c – 6,7%, инсулин – 65,2 мкМЕ/мл. Уровень глюкозы имеет тенденцию к повышению. Панкреатическая эластаза снижена. Имеется внешнесекреторная недостаточность, что подтверждается копрологией (амилорея, креаторея, стеаторея).
Биопсия печени (окраска по Перлсу): накопление гликогенов. В доставленном материале пунктат печени в виде двух столбиков ткани с шестью порталными трактами. Отмечается выраженный стеатоз в капиллярах и цитоплазме гепатоцитов, дольковое и балочное строение сохранено. Гепатоциты в состоянии умеренно выраженной гидропической дистрофии (штампованные пустоты), в цитоплазме гепатоцитов выявляются тельца Мэллори. Большинство гепатоцитов с гранулами гемосидерина в цитоплазме, что особенно выражено в периферических отделах долек. Портальные тракты незначительно расширены, склерозированы, содержат лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью единичных нейтрофилов.

гастроэнтерология



Юбилейная двадцатая объединенная российская гастроэнтерологическая неделя



Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Рис. 1. Результаты национального мультицентрового исследования Rezalut-01 (2010 г.)

Заключение биопсии: наличие жировых вакуолей, телец Мэллори и гемосидероза свидетельствует о стеатозе печени с синдромом перегрузки железом.

Пациенту поставлен диагноз: СД 2-го типа, впервые выявленный (целевой уровень HbA1c – 6,7%), субкомпенсация, неалкогольный стеатоз печени, наследственный гемохроматоз с поражением печени и ПЖ, гомозиготный тип наследования C281Y (1-й тип), хронический атрофический антральный гастрит, хронический панкреатит с выраженной внешнесекреторной недостаточностью в стадии обострения, сладж-синдром.

Рекомендации по лечению: диета – 5-й стол, кровопускание до снижения уровня ферритина и общей железосвязывающей способности сыворотки крови, препарат последнего поколения из группы фосфолипидов Резалют® (две капсулы три раза в день в течение месяца), метформин 1500 мг в сутки после еды, ферментный препарат Пангрол® 25 000 МЕ (во время еды, длительно), исключить из питания продукты, содержащие железо.

В данной ситуации был выбран Резалют® как современный гепатопротектор с гиполипидемическим эффектом. Дело в том, что фосфолипиды – нежная субстанция, они быстро разрушаются под воздействием кислорода и влаги. Усовершенствованная технология производства препарата Резалют® предусматривает отсутствие кислорода на всех этапах производства и упаковку в специальные цельные капсулы. Фосфолипиды данного лекарственного средства содержат высокую концентрацию фосфатидилхолина (76%), свободны от красителей, консервантов и стабилизаторов. Клиническое действие препарата доказано. Результаты национального мультицентрового исследования Rezalut-01 (рис. 1)³, проведенного в 2010 г., подтвердили гепатопротективный эффект, отчетливый гиполипидемический эффект, хорошую переносимость и высокий профиль безопасности препарата Резалют®. Препарат достоверно снижает уровень активности трансаминаз крови (печеночные пробы) и обладает собственным клинически доказанным гиполипидемическим эффектом.

Профессор Т.Е. Полунина обратила внимание на один важный момент: пациенты с жировой инфильтрацией печени нуждаются не только в восстановлении ее функций, но и в коррекции дислипидемии – ключевого звена, влияющего на течение заболевания.

Далее Татьяна Евгеньевна вернулась к клиническому случаю. План обследования больного С. включал контроль показателей печеночного спектра после проведения десяти эксфузий крови по 400 мл и на третьей неделе терапии гепатопротекторами.

Были предусмотрены дополнительные исследования: скрининг родственников 1-й степени родства, контроль гематологического, печеночного и липидного спектров один раз в три месяца, консультации гастроэнтеролога-гепатолога.

На фоне проводимой терапии и после десяти эксфузий крови отмечалась положительная динамика: болевой синдром в правом подреберье купирован, печень уменьшилась в размерах, наблюдалась тенденция к нормализации показателей ферритина, липидного, панкреатического и печеночного спектров.

Уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) снизились. Уровень билирубина приблизился к норме. ГГТП практически в норме. В отношении коэффициента атерогенности по Климову – положительная динамика. Уровень холестерина снизился до 6,1 ммоль/л, ЛПНП – выше нормы, но имеет положительную динамику. Панкреатическая альфа-амилаза – в пределах нормы. Уровень трансферрина, процент насыщения трансферрина, уровень ферритина полностью не нормализовались, но постепенно снижаются. Гликированный гемоглобин – 6,4%. Копрология показала уменьшение креатореи.

³ Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Гиполипидемическая терапия и печень // Российские медицинские вести. 2012. Т. XVII. № 1. С. 43–51.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

Профессор охарактеризовала следующий этап лечения: разгрузочная диета 1200 ккал, физические нагрузки, Резалют® (две капсулы три раза в сутки), Пангрол® в зависимости от степени выраженности внешнесекреторной недостаточности и частоты стула от 10 000 до 25 000 МЕ во время еды с последующей коррекцией дозы, метформин 500 мг (три раза в сутки) под наблюдением эндокринолога. Мониторинг печеночного спектра – один раз на третьей-четвертой неделе, впоследствии – один раз в три месяца. Отмечена положительная динамика липидного спектра с нормализацией показателей и стабильной динамикой, снижение веса (ИМТ – 27 кг/см²).

При проведении кровопусканий под контролем лабораторных тестов в объеме 200–250 мл/сут нормализовались показатели обмена

железа и цитолитического синдрома через шесть месяцев.

В дальнейшем больному С. была рекомендована пожизненная медикаментозная терапия хелаторами железа (с коррекцией дозы), препаратами Резалют® – две капсулы три раза в день, Пангрол® 25 000 МЕ во время еды, метформин 1500 мг/сут.

При обследовании родственников 1-й степени родства подтвержден диагноз: наследственный гемохроматоз, гомозиготный тип наследования С282У.

В заключение профессор Т.Е. Полупина дала основные практические рекомендации.

1. Своевременный контроль гликемического, липидного и печеночного профилей – наиболее эффективный способ влияния на осложнения СД, в том числе на гастроэнтерологические заболевания.

2. При анализе лабораторных исследований необходимо обращать внимание:

- на наличие в копрограмме креатореи, стеатореи, амилореи;
- уровень панкреатической эластазы в кале;
- синдром цитолиза – повышение активности АЛТ и АСТ, уровнем билирубина и ГГТП;
- гликемический профиль;
- обмен железа;
- уровень холестерина и его фракций.

Лечение гастроэнтерологических осложнений при СД основано:

- на изменении образа жизни;
- применении гепатопротекторов (препарат Резалют® (две капсулы три раза в день перед едой) в течение трех месяцев);
- симптоматической терапии ферментными препаратами (Пангрол® во время еды);
- длительном использовании бигуанидов (метформин).

На приеме пациента, злоупотребляющая алкоголем

Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. И.П. Павлова, директор Санкт-Петербургского городского центра заболеваний кишечника и эндозоологии ЖК, председатель Северо-Западного отделения Национальной ассоциации клинического питания, член правления Научного общества гастроэнтерологов России, член президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации Юрий Павлович УСПЕНСКИЙ акцентировал внимание аудитории на особенностях метаболизма алкоголя в женском организме. При этом он заметил, что умеренное количество спиртных напитков, прежде всего натурального виноградного сухого вина, содержащего мощный природный антиоксидант – ресвератрол, яв-

ляется неотъемлемым компонентом средиземноморских диет. Как известно, антиоксиданты замедляют темпы прогрессирования атеросклероза и оказывают кардиопротективное действие.

На сегодняшний день в России официально зарегистрировано 5 млн лиц, страдающих алкоголизмом. Алкоголь – одна из прямых или косвенных причин смерти 15% женщин и трети мужчин. По данным Росстата (сведения по восьми субъектам РФ за девять месяцев 2013 г.), показатель потребления алкогольной продукции на душу населения в абсолютном алкоголе в России составил 15,5 л. Это официальная статистика, но не следует забывать об официально не учтенных данных.

Алкоголь является агонистом ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов, то есть мощным анксиолитиком, снимающим напряже-



Профессор
Ю.П. Успенский

ние. При длительном воздействии на организм этот механизм трансформируется. В случае развития зависимости в период абстиненции тревога, наоборот, усиливается, и на смену ей приходит депрессия (нередко у пациентов имеют место суицидальные тенденции). Причем женщины более чувствительны к токсическому действию алкоголя.

Существуют маркеры хронической алкогольной интоксикации. Активность ГГТП не повышается у лиц с эпизодическим потребле-



Доказательная база применения эссенциальных фосфолипидов, к которым относится Резалют®, обширна. Результаты множества клинических исследований подтверждают их цитопротективный, антифибротический, регенераторный, антиоксидантный, антиапоптотический и антицитокиновый эффекты

нием алкоголя (кутежный тип) в отсутствие сопутствующих заболеваний печени. Увеличение уровня ГГТП определяется при длительном ежедневном употреблении спиртных напитков в количестве, эквивалентном 40 г чистого этанола, у 20% мужчин и 15% женщин, а при потреблении 60 г в спиртовом эквиваленте – у 50 и 30% соответственно. Активность ГГТП служит маркером систематического употребления большого количества алкоголя, а изолированное повышение уровня этого фермента является маркером хронической алкогольной интоксикации. Период полураспада ГГТП – 14–26 дней, нормализация активности происходит через четыре-пять недель строгой абстиненции. Существует и более тонкий маркер – определение углеводдефицитного трансферрина. Но эта методика менее доступна в рутинной клинической практике. Морфологически выделяют четыре степени жировой дистрофии печени (классификация С.Д. Подымовой):

- нулевую – мелкие капли жира захватывают отдельные участки печеночных клеток;
- первую – умеренно выраженное очаговое средне- и крупнокапельное ожирение печеночных клеток;

- вторую – умеренно выраженное диффузное мелко-, средне- и крупнокапельное, преимущественно внутриклеточное ожирение;
- третью – выраженное диффузное крупнокапельное ожирение с внеклеточным ожирением и образованием жировых кист.

Профессор Ю.П. Успенский привел несколько клинических примеров, отражающих подходы к ведению больных стеатозом печени и стеатогепатитом алкогольной этиологии, получавших лечение в клинике больницы Св. Елизаветы (Санкт-Петербург). **Больная Н. 54 лет** жалоб, связанных с заболеваниями органов пищеварения, не предъявляла. Из анамнеза известно, что в течение пяти лет страдает артериальной гипертензией, регулярно принимает каптоприл и метопролол. За последний год отмечалось повышение уровня сахара в крови до 8,6 ммоль/л натощак. Злоупотребление алкоголем отрицает.

Объективное обследование: избыточная масса тела (при росте 165 см вес 100 кг), артериальное давление 150/90 мм рт. ст., печень увеличена на 4 см, плотная, гладкая.

УЗИ: расширение границ печени, картина стеатоза.

Лабораторные данные: уровни билирубина, АЛТ, АСТ не изменены, повышены уровни ГГТП, холестерина, ЛПНП и триглицеридов. Такая картина характерна для лиц, регулярно употребляющих алкоголь.

Пациентка настояла на проведении биопсии печени: выявлена вторая степень жировой дистрофии (классификация С.Д. Подымовой).

Диагноз: гипертоническая болезнь стадии II, артериальная гипертензия 3-й степени, ожирение 3-й степени, жировая болезнь печени смешанного генеза.

Пациентке предписаны алкогольная абстиненция, гипокалорийная диета, препарат Резалют® по две капсулы три раза в день, курс – шесть месяцев.

Через месяц терапии у больной нормализовались липидограмма и уровень ГГТП, а через три месяца – показатели липидного обмена. Результаты УЗИ показали уменьшение размеров печени. Положительная динамика достигнута и в отношении гистологических данных: степень жировой дистрофии печени стала минимальной (нулевая – первая). Эволюционно выработанная физиологическая норма потребления эссенциальных фосфолипидов в составе суточного рациона человека – не менее 3000–6000 мг лецитина и 500–1000 мг холина. Профессор Ю.П. Успенский рассказал, что при производстве препарата Резалют® используется принципиально иная технология. На первом этапе из бобов сои, содержащих 1–1,5% фосфолипидов (преимущественно в форме лецитина), после обработки растворителем гексан получают соевое масло. Затем его гидратируют при температуре 98–100 °С. Происходит коагуляция фосфолипидов (лецитина). После этого проводится центрифугирование, смесь фосфолипидов сушится, перерабатывается с целью последующего фракционирования методом хроматографии и выделения фосфатидилхолина (15–20% в лецитине). Второй этап принципиально отличается от применяемого в производстве остальных аналогичных препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды: для обработки нативной массы традиционно используется активный кислород, в результате продукт содержит гидроперекиси. После того как при производстве препарата Резалют® применили азот, были получены субстанции, сохраняющие свойства натурального (нативного) продукта. Кроме того, препарат, созданный по этой технологии, снабжен специальными бесшовными капсулами, предохраняющими действующее вещество (фосфатидилхолин – 76%) от окисления с образованием гидроперекисей.

Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

Оптимальное соотношение в составе препарата Резалют® полиненасыщенных жирных кислот (линолевая кислота (омега-3) – 62%, линоленовая кислота (омега-6) – 6%) обеспечивает дополнительное холестеринснижающее действие. К тому же препарат свободен от искусственных добавок (красителей, ароматизаторов, стабилизаторов), что также выгодно отличает его от эссенциальных фосфолипидов предшествующих поколений. Докладчик представил данные собственных исследований, согласно которым на фоне приема препарата Резалют® у пациентов с поражением печени (цитолитический, холестатический синдромы) отмечалось статистически значимое влияние на биохимические показатели цитолитического, холестатического синдромов. Это подтверждает мембранопротекторные, противовоспалительные, регенерирующие эффекты препарата (рис. 2)⁴.

На фоне приема препарата Резалют® отмечено статистически значимое влияние на такие биохимические показатели, как нормализация общего холестерина, снижение ЛПНП и увеличение антиатерогенных фракций липидного спектра крови. Это подтверждает гипохолестеринемическое действие препарата (рис. 3)⁴.

Профессор Ю.П. Успенский рассмотрел еще один клинический случай.

Пациентка И. 56 лет, регулярно употреблявшая пиво (1,5–2 л ежедневно), поступила с диагнозом «гипертоническая болезнь стадии II, артериальная гипертензия 2-й степени с высоким риском, СД 2-го типа, ожирение 3-й степени, жировая болезнь печени смешанного генеза – алкогольный и дисметаболический стеатогепатит». Выраженность цитолитического синдрома подтверждена данными лабораторных и инструментальных исследований (повышенные

уровни ГГТП, холестерина, ЛПНП, крупнокапельное ожирение гепатоцитов). К базисной терапии пациентки был добавлен Резалют® (две капсулы три раза в день). Уже через месяц терапии уменьшилось ощущение тяжести в правом подреберье, нормализовались биохимические показатели. Через три месяца нормализовались липидный обмен, размеры печени (по данным УЗИ), отмечалась регрессия воспалительного процесса и крупнокапельного ожирения гепатоцитов.

Доказательная база применения эссенциальных фосфолипидов, к которым относится Резалют®, обширна. Результаты множества клинических исследований подтверждают их цитопротективный, антифибротический, регенераторный, антиоксидантный, антиапоптотический и антицитокиновый эффекты.

Таким образом, эссенциальные фосфолипиды, относящиеся к препаратам растительного происхождения, имеют ряд преимуществ:

- обладают высоким профилем безопасности;
- не вступают в лекарственное взаимодействие с другими препаратами;
- не кумулируются в организме.

Для таких препаратов не характерен феномен ускользания рецепторов из-под фармакологического контроля, что ведет к лекарственной толерантности и требует замены препарата или титрования его дозы. Поэтому их можно применять достаточно долго, не опасаясь развития серьезных побочных эффектов.

Стандартная схема назначения препарата Резалют® – две капсулы три раза в день не менее 3–6 месяцев.

Препарат Резалют® применяют в следующих случаях:

- алкогольная болезнь печени, токсические, в том числе лекарственные, поражения печени;
- НАЖБП;

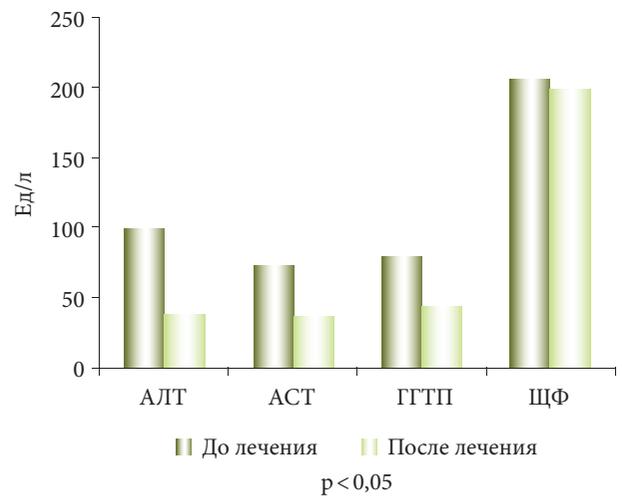


Рис. 2. Динамика биохимических показателей у пациентов с метаболическим синдромом на фоне приема препарата Резалют®

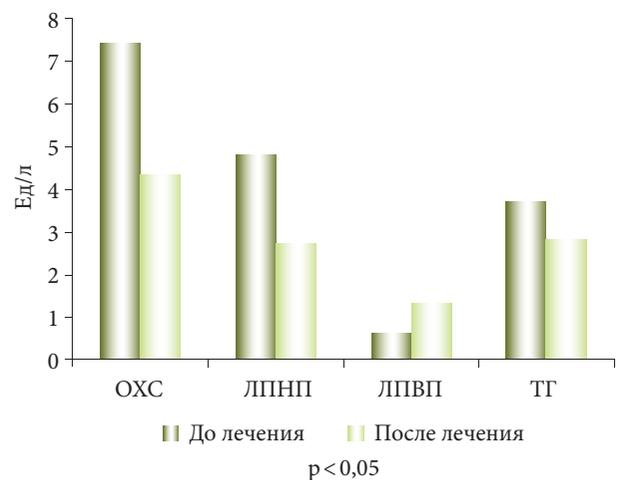


Рис. 3. Гипохолестеринемический эффект препарата Резалют®

- сочетание метаболического синдрома и НАЖБП с целью гепатопротекции и коррекции дислипидемии.

Кроме того, препарат применяется в качестве стартовой терапии при дислипидемии у пациентов без риска сердечно-сосудистых осложнений, а также применение фосфолипидных препаратов обосновано в комбинации со статинами для уменьшения их гепатотоксичности.

⁴ Балукова Е.В., Успенский Ю.П. Плейотропные эффекты эссенциальных фосфолипидов у больных с метаболическим синдромом // Consilium Medicum. 2011. № 2. С. 12–16.



Профессор
О.М. Драпкина

Доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующая отделением кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (Москва) Оксана Михайловна ДРАПКИНА рассказала, что в течение 17 лет изучает закономерности взаимосвязи артериального давления (АД) и жировой дистрофии печени при метаболическом синдроме. Она привела несколько наглядных клинических случаев из собственной практики.

Пациент С. 33 лет поступил в клинику с жалобами на тяжесть в правом подреберье, быструю утомляемость и слабость, увеличение веса, повышение АД до 160/90 мм рт. ст. Наследственный анамнез не отягощен, курит (по десять сигарет в день), последние три года беспокоят повышенное АД, увеличение ИМТ с 23 до 32 кг/м².

Биохимический анализ крови: повышение уровня холестерина до 7 ммоль/л (в отсутствие факторов риска не должен превышать 5 ммоль/л).

Если оценить вероятность развития связанного с атеросклерозом сердечно-сосудистого события

Печень и эндотелий

в течение определенного периода, суммарный сердечно-сосудистый риск (SCORE) будет умеренным – между 1,5 и 5%.

Согласно национальным рекомендациям, пациент пока не нуждается в терапии статинами. Он должен увеличить физическую нагрузку, отказаться от курения, соблюдать принципы здорового питания (ограничить калорийность пищи), спать не менее шести часов. Это позволит достичь ИМТ менее 25 кг/м², АД не выше 140/90 мм рт. ст., уровня общего холестерина менее 5 ммоль/л, ЛПНП менее 3 ммоль/л, глюкозы менее 6 ммоль/л. Наряду с диетическими мероприятиями и рекомендуемыми препаратами целесообразно применение препарата Резалют® для достижения вышеуказанных показателей.

Скорее всего у пациента субклинический атеросклероз: бессимптомное атеросклеротическое поражение, начальная стадия формирования атеросклеротических бляшек, стеноз не достигает гемодинамической значимости (менее 50%)⁵.

Профессор О.М. Драпкина охарактеризовала признаки доклинической неинвазивной диагностики атеросклероза: субклиническое поражение сонных артерий (толщина комплекса «интима – медиа» (ТКИМ)), поражение сосудов нижних конечностей (снижение лодыжечно-плечевого индекса), нарушение функции эндотелия, а именно скорости распространения пульсовой волны (СРПВ).

СРПВ более 10 мм/с служит маркером поражения эндотелия. ТКИМ считается повышенной при значениях более 0,8 и менее 1,3 мм. Локальное утолщение более 1,3 мм свидетельствует о наличии атеросклеротических бля-

шек. У пациента С. ТКИМ составляет 1,0 мм.

Чем выше ТКИМ, тем вероятнее атеротромботические эксцессы в дальнейшем⁶.

Еще один маркер – жесткость сосудистых стенок.

Профессор О.М. Драпкина назвала методы диагностики, позволяющие оценить функцию эндотелия. Это пробы с реактивной гиперемией, УЗИ, оценка СРПВ, анализ формы периферической пульсовой волны (индексы жесткости, отражения, аугментации, центральное систолическое АД, амплитуда пульсовой волны), конъюнктивальная биомикроскопия.

Докладчик отметила плейотропные эффекты статиноterapiи:

- снижение системного и локального уровня воспаления (в миокарде);
- улучшение функции эндотелия;
- снижение окислительного стресса;
- положительное влияние на активацию макрофагов, клеточную пролиферацию и апоптоз;
- прямое антиишемическое и антифибротическое действие.

Существуют определенные предостережения и противопоказания к назначению статинов: острые заболевания печени, жировой гепатоз, неконтролируемый СД, клинически выраженный гипотиреоз, антибактериальная терапия, тяжелая травма, плановая полостная операция, выраженные эндокринные или электролитные нарушения. С осторожностью статины назначают женщинам репродуктивного возраста, которые не пользуются адекватными методами контрацепции, а также при повышении уровня АЛТ и АСТ (выше двух норм) или уровня одной из трансминаз (выше трех норм) в двух последовательных тестах.

⁵ Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карнов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11. № 3. С. 82–86.

⁶ Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R. et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993 // Am. J. Epidemiol. 1997. Vol. 146. № 6. P. 483–494.

фосфолипиды (76% фосфатидилхолина) ®

Резалют®



Современный гепатопротектор

Оригинальная технология производства позволяет:

- Максимально сохранить активность действующего вещества.*
- Не использовать в составе препарата красители, стабилизаторы и консерванты.**
- Оптимизировать состав полиненасыщенных жирных кислот для нормализации липидного обмена.***



Резалют® – помогает печени утром, днем и вечером!

реклама

Сокращенная информация по применению препарата Резалют®:

Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство. Показания к применению: жировая дегенерация печени различной этиологии; хронические гепатиты; токсические поражения печени, цирроз печени; гиперхолестеринемия, при неэффективности диеты и других немедикаментозных мер (физической активности и мероприятий по снижению массы тела). Противопоказания: повышенная чувствительность к фосфолипидам, арахису, сое и другим компонентам препарата; антифосфолипидный синдром. С осторожностью: детский возраст до 12 лет. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: со стороны желудочно-кишечного тракта: иногда может иметь место дискомфорт в эпигастральной области, диарея.

*Ю.П.Успенский, И.Г.Пахомова, СПбГМА им. И.И.Мечникова. Эссенциальные фосфолипиды: новые технологии производства лекарственных препаратов на основе классических природных субстанций. Справочник поликлинического врача. № 10. 2009

**Инструкция по применению препарата Резалют® Про.

***И.Г. Бакулин, Ю.Г.Сандлер. Гиполипидемическая терапия и печень. Российские Медицинские Вести. 2012, Том XVII, № 1 ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10 БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению от 09.08

Отпускается без рецепта. Информация для специалистов здравоохранения

rez.mod. утв. в печать 09.10.13





Таблица 1. Результаты контурного анализа пульсовой волны до начала терапии

Параметр (среднее значение ± стандартное отклонение)	Аторвастатин	Аторвастатин + Резалют®	p
Индекс жесткости, м/с	5,76 ± 2,12	5,61 ± 2,10	0,7
Индекс отражения, %	34,32 ± 15,8	34,35 ± 14,65	0,9
Индекс аугментации, %	38,15 ± 14,33	41,93 ± 13,78	0,2
Центральное систолическое давление, мм рт. ст.	145,6 ± 21,32	146,1 ± 22,1	0,9
Увеличение амплитуды пульсовой волны, разы	1,59 ± 0,44	1,61 ± 0,12	0,7

Таблица 2. Динамика липидного спектра

Показатель	Аторвастатин		Аторвастатин + Резалют®		p	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,33 ± 0,12	2,1 ± 0,15	4,29 ± 0,13	1,89 ± 0,14	0,2	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л	6,42 ± 0,06	3,75 ± 0,02	6,48 ± 0,03	3,41 ± 0,04	0,9	< 0,001

Дисфункция эндотелия имеет место при любых нарушениях (инсульт, деменция, потеря памяти, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, острый инфаркт миокарда, СД, патология беременности, эректильная дисфункция, атеросклероз периферических артерий, болезнь Рейна, почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ухудшение зрения). Прослеживается четкая связь между НАЖБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Больных НАЖБП следует рассматривать как кандидатов в пациенты с галолирующим развитием атеросклероза. В связи с этим идея разработки гепатопротекторов с гиполлипидемическим эффектом, таких как Резалют®, сегодня актуальна как никогда. Целью пилотного исследования «Результат», проведенного О.М. Драпкиной и ее коллегами, стала оценка влияния полиненасыщенных фосфолипидов (ПФЛ) на показатели микроциркуляции, функцию эндотелия сосудов и липидный спектр у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) высокого риска с дислипидемией. В исследовании участвовали пациенты старше 35 лет с АГ (риск по SCORE от 5 до 10%, дислипидемией и сохраненной фракцией выброса

левого желудочка и несоответствующие критериям исключения). В исследовании принимали участие 82 пациента, из них 40 были рандомизированы в группу аторвастатина, 42 – в группу аторвастатина + ПФЛ (в качестве препарата ПФЛ был выбран Резалют® Про («Берлин-Хеми/А Менарини», Германия), поскольку он обладает дополнительным гипохолестеринемическим действием благодаря наличию омега-3- и омега-6-полиненасыщенных жирных кислот в оптимальном соотношении). Был проведен ряд скрининговых исследований (контурный анализ пульсовой волны, окклюзионная проба, биомикроскопия конъюнктивы, уровни АЛТ, АСТ, ГГТ, динамика липидного спектра). У всех пациентов при УЗИ органов брюшной полости был выявлен стеатоз печени. Пациентам с умеренным риском по SCORE был показан прием статинов. Пациенты первой группы получали базовую терапию препаратом аторвастатин 10 мг/сут, пациенты второй – аторвастатин 10 мг/сут + ПФЛ 1800 мг (Резалют® Про). Период наблюдения составлял 12 недель. Через три недели у пациентов проводили повторный анализ липидного спектра. Если

достичь целевых значений общего холестерина (ОХС) (4,5 ммоль/л) и ХС ЛПНП (2,5 ммоль/л) не удавалось, дозу аторвастатина увеличивали до 20 мг/сут. Дополнительно всем пациентам проводили базовую терапию АГ. При конъюнктивальной биомикроскопии определяли внутрисосудистые и внесосудистые изменения. Данные конъюнктивальной биомикроскопии свидетельствуют о положительной динамике (чем быстрее снижается уровень холестерина, тем лучше состояние сосудов). Отмечены ускорение кровотока, снижение степени АГЭ в артериолах, капиллярах и венах, что можно объяснить увеличением эластичности сосудистой стенки. На фоне терапии аторвастатином + ПФЛ удалось добиться целевых значений липидограммы. Более значимое снижение уровней ОХС и ХС ЛПНП отмечено в группе аторвастатина + ПФЛ (табл. 2). Изменения липидного спектра внутри групп были статистически значимы (p < 0,001). Пилотное исследование «Результат» показало, что в отличие от монотерапии статинами комбинация статинов и ПФЛ позволяет достигать более выраженного гиполлипидемического эффекта и положительного влияния на эндотелий сосудов.

Заключение

Пациенты с метаболическим синдромом имеют высокий сердечно-сосудистый риск. У них отмечается дисфункция эндотелия. Доказано, что комбинация статинов и ПФЛ (например, Резалют® Про) позволяет достичь более выраженного гиполлипидемического эффекта и положительно влияет на эндотелий. У пациентов низкого сердечно-сосудистого риска при умеренном повышении ОХС (до 8 ммоль/л) в рамках комплексного подхода можно применять Резалют® для снижения уровня ОХС. ☉



14th European Congress of Internal Medicine

MOSCOW
Crocus Expo

2015
14–16 October

14-ый Европейский конгресс по внутренней медицине

Организаторы

Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Европейская федерация внутренней медицины (EFIM)

В программе Конгресса

Примут участие ведущие ученые в области внутренних болезней из более 30 европейских стран

Подробнее на сайте: www.efim2015.org



Календарь мероприятий РНМОТ

140
лет

со дня рождения
М.П. Кончаловского

- 2-3 апреля, Пермь
XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.perm2015.rnmot.ru
- 16-17 апреля, Нижний Новгород
III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
www.nnovgorod.rnmot.ru
- 20-21 мая, Пятигорск
XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.pytigorsk2015.rnmot.ru
- 28-29 мая, Барнаул
XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.barnaul2015.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо
X Национальный конгресс терапевтов
www.congress2015.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо
14th European Congress of Internal Medicine
www.efim2015.org
- 26-27 ноября, Ростов-на-Дону
IV Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov2015.rnmot.ru

2015

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



Эффективность или безопасность: сбалансированный подход к терапии кислотозависимых заболеваний

В рамках Юбилейной двадцатой гастроэнтерологической недели (Москва, 6–8 октября 2014 г.) состоялся симпозиум «Эффективность или безопасность: сбалансированный подход к терапии кислотозависимых заболеваний», организованный при поддержке компании «Янссен». Этот симпозиум несколько отличался от других. Оба докладчика словно разыгрывали шахматную партию: один играл за эффективность, другой за безопасность. Не осталась в стороне и аудитория. Когда возникали спорные моменты, докладчики прибегали к интерактивному голосованию. Мероприятие было посвящено актуальным вопросам лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и собственно эффективности и безопасности применения ингибиторов протонной помпы у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

Открывая симпозиум, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, руководитель лаборатории исследований двигательной функции желудочно-кишечного тракта Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко Первого Москов-

ского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Александр Сергеевич ТРУХМАНОВ обратил внимание аудитории на союз «или» в названии симпозиума «Эффективность или безопасность...». Он убежден, что недопустимо в отношении лекарственных средств противопоставлять эти два понятия.

Задача гастроэнтерологов – сделать так, чтобы лечение было и эффективным, и безопасным. Но поскольку темой данного мероприятия стало именно противопоставление, в этом ключе и предстоит искать сбалансированный подход к терапии пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.



Д.м.н.
И.Б. Хлынов

Доктор медицинских наук Игорь Борисович ХЛЫНОВ (Уральский государственный медицинский университет) в начале выступления отметил, что кислотозависимые заболевания счи-

Эффективность

таются одной из ведущих проблем в клинической гастроэнтерологии. Наиболее распространенными кислотозависимыми заболеваниями в популяции являются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит. Следствием бесконтрольного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) становятся НПВП-гастропатии и дуоденопатии. В патогенезе кислотозависимых заболеваний важнейшую роль играет кислотно-пептический фактор же-

лудочного сока. В регуляции секреции соляной кислоты участвуют различные химические и нейроморальные факторы. Согласно современному научному данным, секреция соляной кислоты регулируется такими рецепторами, как гистамин, ацетилхолин. Секреция соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка обусловлена трансмембранным переносом протонов, который осуществляется при помощи протонной помпы – водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы (H^+/K^+ -АТФазы). Благодаря функционированию H^+/K^+ -АТФазы создается существенный концентрационный

Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

градиент ионов водорода и устанавливается значительная разница в уровне pH между цитозолем париетальной клетки и просветом секреторного канала. Стимуляция рецепторов париетальной клетки (М-ацетилхолином, H₂-гистамином, G-гастрином) с помощью группы вторичных сигнальных молекул активизирует работу протонной помпы. Рецепторы для соматостатина, простагландинов, эпидермального фактора роста участвуют в обратном процессе – ингибировании кислотной продукции, в том числе стимулированной гистамином.

В основе механизма действия современных лекарственных средств при кислотозависимых заболеваниях лежат различные факторы. С точки зрения современной клинической фармакологии существует шесть основных групп антисекреторных препаратов, причем шестая группа представляет собой исследуемые препараты: М-холиноблокаторы (селективные и неселективные), блокаторы G-рецепторов, блокаторы H₂-рецепторов гистамина, простагландины, ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Докладчик отметил, что анализ клинических рекомендаций, применяемых в российской и международной гастроэнтерологии, продемонстрировал эффективность и безопасность ИПП в терапии кислотозависимых заболеваний. ИПП считаются препаратами выбора при ГЭРБ, язвенной болезни и других состояниях. Он подчеркнул, что в отношении безопасности альтернативы ИПП нет. Они занимают лидирующие позиции в лечении пептических язв и других кислотозависимых заболеваний, входят в десятку самых востребованных фармацевтических препаратов для терапии многих внутренних болезней.

ИПП лидируют среди рецептурных препаратов, входят в пятерку наиболее применяемых в клинической

практике. Благодаря положительным терапевтическим свойствам ИПП являются наиболее изучаемыми лекарственными средствами в гастроэнтерологии. В разных странах продолжают исследования новых молекул этого класса препаратов.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены пять основных препаратов ИПП: омепразол, эзомепразол, пантопризол, лансопризол, рабеппризол. Метаболизация ИПП осуществляется посредством системы цитохрома P450. Через кровь ИПП попадает в париетальную клетку, далее в секреторные каналы, где взаимодействует с остатками цистеина. При сравнительном изучении эффективности современных ИПП отмечены различия в фармакологических характеристиках. Эффективность ИПП зависит от скорости превращения в активную форму. Как показали результаты многочисленных исследований, рабеппризол переходит в активную форму намного быстрее, чем другие ИПП. Он активнее накапливается в каналах в концентрации, достаточной для ингибирования большинства протонных помп. Тем самым рабеппризол обеспечивает быстрое наступление кислотосупрессивного эффекта.

Кроме того, эффективность ИПП детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу CYP2C19 цитохрома P450. Так, у пациентов, страдающих кислотозависимыми заболеваниями, с фенотипом быстрых метаболизаторов имеет место быстрый метаболизм ИПП. Именно поэтому антисекреторный эффект от приема ИПП у них выражен слабее, чем у пациентов с фенотипом медленных метаболизаторов. По сравнению с другими ИПП рабеппризол в меньшей степени зависит от полиморфизма CYP2C19, его отличает более предсказуемое и продолжительное действие (рис. 1).

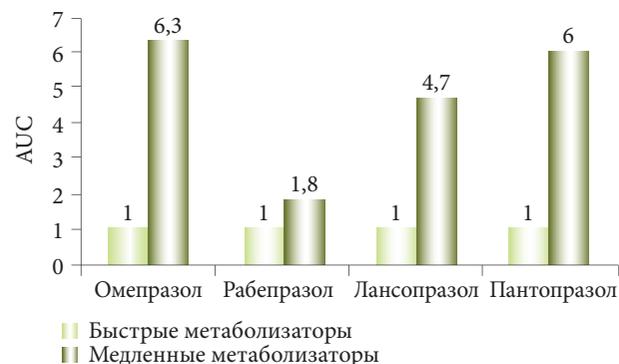


Рис. 1. Генетический полиморфизм CYP2C19: влияние на кривую «концентрация – время» (AUC) у различных ИПП при однократном приеме

Исследования сравнительной эффективности ИПП в лечении кислотозависимых заболеваний не прекращаются. Существует пять параметров сравнения эффективности ИПП: поддержание целевого значения pH, достижение и поддержание ремиссии, предотвращение осложнений и фармакоэкономический анализ.

Для определения эффективности ИПП крайне важно поддержание целевого значения pH. Только при достижении нормального уровня кислотности в просвете тела желудка (1,5–2,0 pH) можно обеспечить оптимальный терапевтический эффект при эрозии, ГЭРБ, заболеваниях, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией.

На основании метаанализа, включавшего 57 исследований, была проведена количественная оценка относительной активности пяти ИПП. Рабеппризол занял первое место как наиболее активный ИПП. Относительная антисекреторная активность пантопризола, лансопризола, омеппризола, эзомеппризола и рабеппризола составила 0,23, 0,90, 1,00, 1,60 и 1,81 соответственно¹.

В недавнем исследовании сравнивали купирование симптомов изжоги и регургитации у необследованных больных ГЭРБ на фоне приема рабеппризола и эзомеппризола. Показано, что терапия рабеппризолом в дозе

¹ Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 65. № 1. P. 19–31.



Юбилейная двадцатая объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

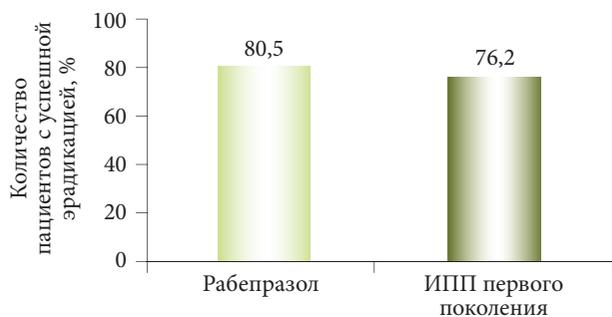


Рис. 2. Сравнительная эффективность рабепразола в антихеликобактерной терапии

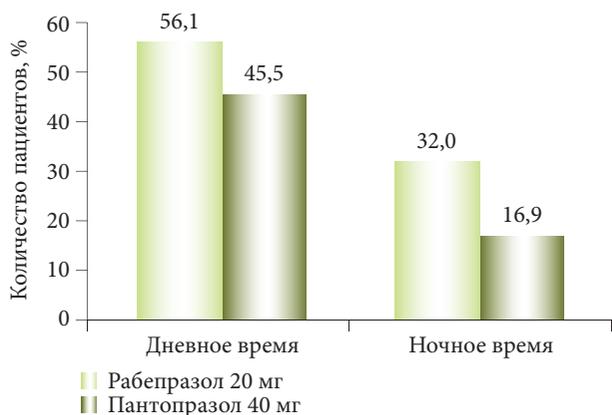


Рис. 3. Сравнительная эффективность рабепразола в поддержании pH > 4 днем и ночью

пии эзомепразолом – 79,4%. Более высокая эффективность в снижении кислотности желудочного содержимого выгодно отличает Париет® от других ИПП³.

Широкое использование ИПП в клинической практике обусловлено помимо прочего их антихеликобактерным эффектом. В метаанализе (2012 г.), включавшем 35 исследований (5998 пациентов), изучали влияние антисекреторной терапии на повышение уровня эрадикации *Helicobacter pylori*. Данная работа продемонстрировала достоверные преимущества антисекреторного эффекта рабепразола перед ИПП первых генераций в ходе антихеликобактерной терапии (80,5 против 76,2% соответственно) (рис. 2)⁴.

В последнее время клиницисты особое внимание уделяют такому серьезному заболеванию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как пищевод Барретта, которое характеризуется появлением цилиндрического метаплазированного эпителия в слизистой оболочке дистального отдела пищевода, что повышает риск развития аденокарциномы пищевода. Для лечения и профилактики патологических состояний ЖКТ необходимо применять эффективные препараты, снижающие риск развития осложнений. В многоцентровом проспективном когортном исследовании (2013 г.) убедительно продемонстрировано снижение на 75% риска неопластической прогрессии при приеме ИПП у пациентов с пищеводом Барретта, которое не зависело от возраста, пола, наличия эзофагита, гистологической картины, а также применения других лекарственных препаратов. Отме-

чено, что в отношении снижения риска развития аденокарциномы пищевода Париет® эффективнее эзомепразола в три раза⁵.

И.Б. Хлынов подчеркнул, что Париет® (рабепразол) обладает самой высокой скоростью наступления антисекреторного эффекта среди ИПП – 7 мин. Для сравнения: скорость наступления эффекта омепразола – 1 ч 30 мин, лансопразола – 1 ч 24 мин и пантопразола – 4 ч 42 мин. Скорость наступления антисекреторного эффекта ИПП обусловлена значениями pH, при которых 50% препарата все еще трансформируется в активный метаболит и связывается с протонными помпами. Для рабепразола этот показатель наиболее высокий по сравнению с другими ИПП. Высокая скорость активации и прочность связывания рабепразола обеспечивают его мощный антисекреторный эффект, быстрое действие и безопасность.

У пациентов с ГЭРБ важны показатели pH > 4 не только днем, но и ночью. В сравнительном исследовании эффективности рабепразола 20 мг и пантопразола 40 мг доказано, что при высокой безопасности пантопразол по эффективности уступает Париету как в течение дня, так и ночью (рис. 3)⁶.

Сегодня в исследованиях фармакодинамики препаратов обязательно участие полиморбидных пациентов, в частности пациентов с избыточной массой тела. Как показывают результаты исследования препарата Париет®, на его эффективность практически не влияют различия между нормальной или избыточной массой тела. Он оказывает лучший антисекреторный

² Eggleston A., Katelaris P.H., Nandurkar S. et al. Clinical trial: the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in primary care-prospective randomized comparison of rabeprazole 20 mg with esomeprazole 20 and 40 mg // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 29. № 9. P. 967–978.

³ Miner P., Sloan S., Filippone J. et al. Significant heartburn relief after the first dose of rabeprazole sodium in non-erosive reflux disease (NERD) patients // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 118. P. A19.

⁴ McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P. et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36. № 5. P. 414–425.

⁵ Kastelein F., Spaander M.C., Steyerberg E.W. et al. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 11. № 4. P. 382–388.

⁶ Miner P., Delemos B., Xiang J. et al. Effects of a single dose of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg on 24-h intragastric acidity and oesophageal acid exposure: a randomized study in gastro-oesophageal reflux disease patients with a history of nocturnal heartburn // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 31. № 9. P. 991–1000.



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

эффект у лиц с избыточной массой тела по сравнению с другими ИПП. Применение пантопразола у этой категории больных подразумевает коррекцию терапии в рамках сопутствующей патологии.

И.Б. Хлынов отметил, что результаты клинических и фармакологических исследований позволяют сделать вывод, что пантопразол менее эффективен, чем рабепразол, несмотря на относительную безопасность.

В условиях постоянного увеличения стоимости фармацевтической помощи экономический аспект

лечения приобретает особую актуальность. Суть фармакоэкономического анализа заключается в сравнении затратной стоимости лечения при разных методах терапии. Фармакоэкономический анализ предполагает оценку эффективности ИПП – время наступления клинической ремиссии, заживление эрозий, язвенного дефекта, предупреждение рецидивов.

В ретроспективном фармакоэкономическом исследовании изучали эффективность курсовой и поддерживающей терапии ГЭРБ разными препаратами ИПП у 1000 пациен-

тов. Наиболее эффективным и наименее затратным режимом лечения ГЭРБ оказался прием препарата Париет® в дозе 20 мг.

В заключение И.Б. Хлынов отметил, что ИПП – самый перспективный класс препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний. Результаты клинических исследований показали, что чем эффективнее ИПП, тем выше клинический результат терапии. ИПП, безусловно, являются препаратами выбора в клинической практике для лечения кислотозависимых заболеваний.

Безопасность

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета (НГМУ), начальник управления по науке, инновациям и информатизации НГМУ, главный гастроэнтеролог г. Новосибирска Марина Федоровна ОСИПЕНКО рассказала о безопасности применения ИПП.

Говоря о безопасности или побочных эффектах ИПП, следует обсуждать вопросы, связанные с инфекциями, развитием остеопороза, дефицитом макро- и микроэлементов и витаминов, а также приемом ИПП при беременности. В 2010 г. британские ученые провели исследование, в котором фиксировали назначение ИПП во время беременности. Из 840 968 беременных 5082 женщины получали ИПП. Отмечено 174 случая рождения детей с дефектами развития. Однако анализ результатов исследования показал, что применение ИПП в первом триместре беременности не ассоциировано с риском рождения детей с дефекта-

ми развития, поскольку ИПП относятся к препаратам с достаточно высокой степенью безопасности⁷.

Данные метаанализов частоты побочных эффектов ИПП в сравнении с плацебо и антагонистами H₂-рецепторов свидетельствуют о том, что количество побочных эффектов ИПП практически не отличается от частоты побочных эффектов в группе пациентов, получающих плацебо.

Профессор М.Ф. Осипенко представила результаты метаанализов, касающиеся развития респираторных инфекций при приеме ИПП. Частота респираторных инфекций при использовании ИПП достоверно не возрастает на фоне их применения⁸. Таким образом, назначение ИПП пациентам не ассоциировано с клинически значимым риском развития пневмонии.

При использовании ИПП может возникнуть риск развития клостридиальной инфекции (*Clostridium difficile*), поскольку при угнетении кислотопродукции на фоне длительного применения антисекреторных средств в результате значительного снижения барьерных свойств желу-



Профессор
М.Ф. Осипенко

дочного сока создаются условия для развития условно патогенной микрофлоры в разных отделах ЖКТ. В ходе исследований выяснилось, что риск заболеваемости инфекциями, вызванными *S. difficile*, у пациентов с длительной терапией ИПП выше (74%), чем у пациентов, принимающих препараты H₂-блокаторов (53%). При высоких дозах ИПП риск возрастает вдвое. Продолжение приема ИПП на фоне инфицирования *S. difficile* повышает риск повторной инфекции на 42%⁹.

При длительном приеме ИПП возрастает риск развития переломов у женщин в постменопаузе. Переломы могут быть обусловлены остеопорозом, который скорее всего

⁷ Pasternak B., Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 22. P. 2114–2123.

⁸ Sultan N., Nazareno J., Gregor J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // Can. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 22. № 9. P. 761–766.

⁹ Linsky A., Gupta K., Lawler E.V. et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection // Arch. Intern. Med. 2010. Vol. 170. № 9. P. 772–778.



Юбилейная двадцатая объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

гастроэнтерология

связан с нарушением всасывания кальция и торможением остеокластогенеза. Профилактика переломов у женщин в постменопаузе, длительно принимающих ИПП, показана при наличии других факторов риска. Назначать профилактику остеопороза и переломов в группах лиц, принимающих ИПП, нецелесообразно.

Одно из самых тяжелых и крайне редких осложнений приема ИПП является дефицит всасывания магния. Долгое время считалось, что ИПП замедляют всасывание магния. Однако сегодня известно, что ИПП блокируют фермент, благодаря которому магний вовлекается в обменный процесс. Этот редкий побочный эффект связан с генетическим дефектом обмена магния, а не с самим элементом всасывания. Гипомагниемия – потенциально опасное осложнение (судороги, аритмия, гипотензия), которое крайне редко отмечается при длительном применении ИПП у пожилых людей.

Профессор М.Ф. Осипенко затронула такой важный вопрос, как побочные эффекты лекарственных препаратов. В ходе отечественного исследования эффективности и безопасности ИПП показано, что у препарата Париет® (рабепразол) и пантопразола побочные эффекты при восьминедельном курсе приема минимальные по сравнению с другими ИПП¹⁰.

Назначение длительной терапии пантопразолом хорошо переносятся пациентами с ГЭРБ, у которых в ряде случаев наблюдается лишь умеренная гипергастринемия, не ассоциированная с трансформацией слизистой оболочки желудка.

Что касается побочных эффектов, включенных в официально зарегистрированную аннотацию к использованию препарата, их значительно больше у дженериков Париета, чем у оригинальной молекулы рабепразола. Возможно, это связано с су-

щественными различиями между дополнительными компонентами, входящими в состав таблетированных или капсулированных форм рабепразола.

При общем сходстве препаратов ИПП имеются и различия, например в межлекарственных взаимодействиях, которые минимальны у рабепразола и пантопразола, минимальном количестве побочных эффектов у рабепразола в отличие от других ИПП. Изменения метаболизма при болезнях печени также редко наблюдаются на фоне приема рабепразола. Пациенты с хроническим компенсированным циррозом печени нормально переносят рабепразол натрия в дозе 20 мг/сут.

Профессор М.Ф. Осипенко подчеркнула важность проблемы, связанной с возможным изменением эффектов лекарственных средств при совместном приеме с ИПП. У препарата Париет® (рабепразол) достоверно меньше межлекарственных взаимодействий, чем, например, у эзомепразола. Из всех имеющихся ИПП рабепразол является препаратом выбора при лечении пациентов с острым коронарным синдромом, которым проводится антитромбоцитарная терапия клопидогрелом. Благодаря фармакокинетическим свойствам препарата Париет® (рабепразол) в терапии больных кислотозависимыми заболеваниями, в первую очередь ГЭРБ с патологией печени, почек, в том числе пожилых, не требуется специального подбора доз. Докладчик представила вниманию аудитории клинический случай: больной 62 лет, страдающий алкогольной болезнью печени, на стадии цирроза в исходе алкогольного гепатита, с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, с иммунной цитопенией, асцитом, печеночной энцефалопатией 1-й степени, рефлюкс-эзофагитом. В анамнезе пациента ГЭРБ в течение многих лет, эрозивный эзофагит. При лечении в хирургическом отделении

у пациента в течение семи дней использовали зонд Блэкмора, что вызвало травматизацию пищевода. Пациента внесли в лист ожидания на трансплантацию печени.

В данной ситуации перед клиническими врачами неизбежно возникает вопрос: показаны ли данному пациенту ИПП? Наличие воспалительного процесса способно усугубить состояние варикозно расширенных вен пищевода, поэтому пациенту показан прием ИПП. Таким образом, ему назначают схему, включающую терапию цирроза печени, изменение образа жизни, а также медикаментозное лечение препаратами пропранолол, Верошпирон, орнитин аспаргат, Дюфалак и Париет® в дозе 20 мг в сутки.

Профессор М.Ф. Осипенко отметила, что Париет® (рабепразол) обеспечивает выраженное и продолжительное купирование основных симптомов и особенно эффективен для предотвращения осложнений кислотозависимых заболеваний.

Заключение

Завершая симпозиум, профессор А.С. Трухманов высказал мнение, основанное на собственном клиническом опыте. Париет® является не только эффективным, но и безопасным препаратом для лечения кислотозависимых заболеваний. Как показали результаты клинических исследований, Париет® в основной дозе 20 мг и в дозе 10 мг эффективен и безопасен. На фоне приема препарата значительно повышается качество жизни пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, что обусловлено высокой скоростью наступления клинического эффекта. У пациентов, применяющих препарат Париет®, наблюдается существенная положительная динамика основных проявлений кислотозависимых заболеваний. ●

Подготовила А. Горчакова

¹⁰ Старостин Б.Д. Оптимизация лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 4. С. 4–10.

Париет®

эталон лечения ГЭРБ

ДЕЙСТВУЕТ
С ПЕРВЫХ ЧАСОВ,
УСТРАНЯЕТ СИМПТОМЫ
В ПЕРВЫЙ ДЕНЬ^{4,5}

ЭФФЕКТИВЕН
ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОГО
МЕТАБОЛИЗМА^{2,8,9}



МИНИМАЛЬНЫЙ
РИСК ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ
СРЕДИ ИПП^{6,7}

МАКСИМАЛЬНЫЙ
ПОТЕНЦИАЛ
КИСЛОТОСУПРЕССИИ,
БОЛЬШЕ ПАЦИЕНТОВ
В РЕМИССИИ^{1-3*}



janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

Реклама

1. Kirchheiner J. et al., Eur J Clin Pharmacol (2009) 65: 19-31. 2. Saitoh T. et al. Hepatogastroenterology; 2009; 56 (91-92): 703-6. 3. Schrover R. et al. Australian Gastroenterology Week (AGW) 2004, Poster. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Париет®. 5. Barrett JL, Robinson M, Manag Care, 2001; 10(10Suppl): 17-21. 6. Horn J, Aliment Pharmacol Ther, 1996; 10(10):340-350. 7. FLodato et al., World J Gastroenterol 2008 May 21; 14(19): 2980-2985. 8. Ken Arizumi et al., Journal of Gastroenterology and Hepatology 21 (2006) 1428-1434. 9. Zhao F et al., Helicobacter, 2008 Dec;13(6):532-41.
*по сравнению с оме- и эзомепразолом.

Пангрол®

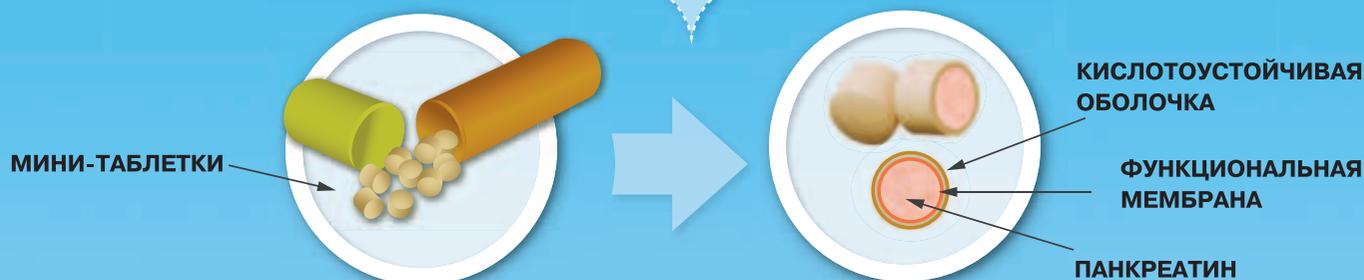
панкреатин

Современный капсулированный ферментный препарат



Произведен по технологии «Eurand Minitabs® Technology»

- все мини-таблетки в капсуле одинакового размера 2x2 мм¹ – для равномерного перемешивания с пищей
- каждая мини-таблетка содержит ~500 ЕД липазы – это удобно при подборе дозировки детям¹
- мини-таблетки покрыты кишечнорастворимой оболочкой и функциональной мембраной – она обеспечивает более полное и пролонгированное высвобождение ферментов²



Сокращенная информация по применению препаратов Пангрол® 10000, Пангрол® 25000. Показания к применению: заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при различных состояниях (см. инструкцию). Относительная ферментная недостаточность при различных состояниях и ситуациях (см. инструкцию). Подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованиям органов брюшной полости. Противопоказания: острый панкреатит; обострение хронического панкреатита; повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или другим компонентам препарата. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: тошнота, рвота и вздутие живота. Желудочно-кишечные расстройства связаны, главным образом, с основным заболеванием.



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>. Подробная информация содержится в инструкции по применению Пангрол® 10000 от 12.12, Пангрол® 25000 от 11.12, Мезим® форте от 11.13, Мезим® форте 10000, Мезим® форте 20000 от 03.09. Отпускаются без рецепта. Информация для специалистов здравоохранения. 1. Инструкция по применению препарата 2. BöhM R 1995 Therapiewoche 1995(33):3-7. RU_Pan_20.09.2014_Module