



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. Полупнина

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. Полупнина 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.

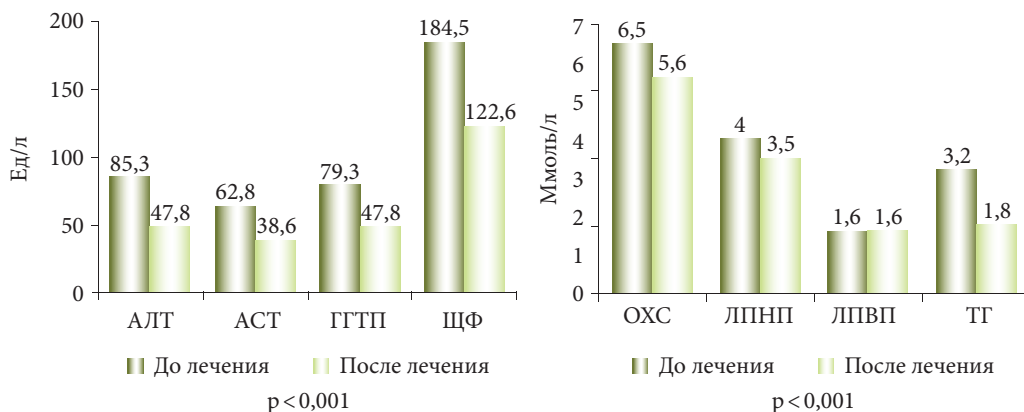
Панкреатическая альфа-амилаза превышает норму в три раза, железосвязывающая способность, трансферрин и процент насыщенности трансферрина – выше нормы. Ферритин – 2963 ед/л, практически 3000 ед/л (уровень выше 1000 ед/л означает синдром перегрузки железом). HbA1c – 6,7%, инсулин – 65,2 мкМЕ/мл. Уровень 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 портальными 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.И. 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;

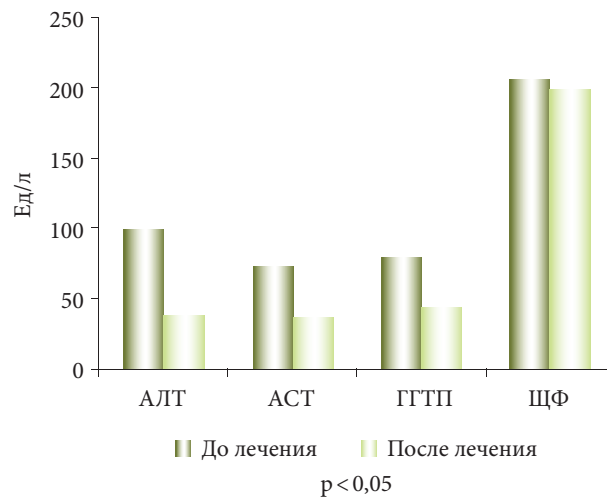


Рис. 2. Динамика биохимических показателей у пациентов с метаболическим синдромом на фоне приема препарата Резалют®

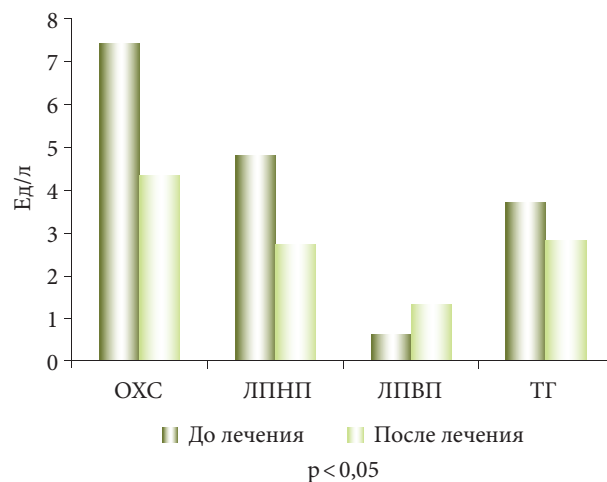


Рис. 3. Гипохолестеринемический эффект препарата Резалют®

- 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

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Юбилейная двадцатая объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

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 гиполипидемическим 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. ☉