

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

2
2011

гастроэнтерология

Тема номера

Жировая болезнь печени

Механизмы патогенеза

Новые подходы к терапии

Люди. События. Даты

Интервью с директором
Национальной школы
гастроэнтерологов, гепатологов
Е.К. Баранской

Научно-практическая конференция
«Желудок 2011. Желудочные
кровотечения»



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ОРГАНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА В ПОВСЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ»

Дата проведения: 8 апреля 2011 г.

Место проведения: Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, конференц-зал (корпус 15)

Начало регистрации: **9:00** *Начало конференции:* **10:00**

Проводится выставочная экспозиция «Медэкспо».

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Московской области
- Факультет усовершенствования врачей МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
- Кафедра гастроэнтерологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
- Кафедра общей врачебной практики МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
- Группа компаний «Медфорум»

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ

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



В ПРОГРАММЕ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Абдоминальный болевой синдром при заболеваниях кишечника
- Дифференциальный диагноз синдрома диареи
- Скрининг колоректального рака
- Спектр предраковой патологии кишечника: наблюдение и профилактика
- Трудности ведения больных с синдромом раздраженного кишечника
- Диагностические возможности эндоскопии при заболеваниях кишечника
- Современная лучевая диагностика болезней кишечника
- Желудочно-кишечные кровотечения: этиология, дифференциальный диагноз, лечение
- Дифференциальный диагноз язвенного колита и болезни Крона
- Базисная терапия больных воспалительными заболеваниями кишечника: международные и российские рекомендации
- Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей
- Диетотерапия при заболеваниях кишечника

*Участие в конференции бесплатное.
Всем слушателям конференции будет вручен
СЕРТИФИКАТ УЧАСТНИКА.*

Для участников конференции организован кофе-брейк.

Дополнительная информация по телефону: (495) 234-07-34



Люди. События. Даты

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

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

Научный редактор выпуска
С.Н. МЕХТИЕВ
(Санкт-Петербург)

Редакция журнала:
выпускающий редактор
Т. ЗОРНИНА
медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА
пишущий редактор Н. ТОКАРЕВА
ответственный секретарь
И. РЕПИНА
дизайн и верстка
А. ВАЛЕВИЧ, Е. ШАЛАШОВА,
А. СУШКОВА
корректор
Е. САМОЙЛОВА
набор Е. ВИНОГРАДОВА
фотосъемка М. БАЛТАБАЕВ,
А. ШАНИН, Д. ЖДАНОВИЧ
подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

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

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

Тираж: 20 тыс. экз.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Любое воспроизведение
материалов и их фрагментов возможно
только с письменного разрешения
редакции журнала.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Научно-практическая конференция
«Желудок 2011. Желудочные кровотечения» 2

Национальная школа гастроэнтерологов:
Интервью с директором Школы Е.К. БАРАНСКОЙ 8

Новости институтов
Операция при неспецифическом язвенном колите 12

Алкогольная жировая болезнь печени

С.Н. МЕХТИЕВ. Перспективы комплексной терапии больных
алкогольной болезнью печени с выраженными стадиями фиброза 15

Неалкогольная жировая болезнь печени

Е.И. КРАСИЛЬНИКОВА, А.А. БЫСТРОВА. Синдром
инсулинорезистентности и печень 24

Т.В. ЕРМОЛОВА, С.Ю. ЕРМОЛОВ. Неалкогольный стеатогепатит:
лечение с позиций доказательной медицины 30

Е.Н. ЗИНОВЬЕВА, С.Н. МЕХТИЕВ, С.В. СОКОЛОВСКИЙ. Эндотелиальная
дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита.
Терапевтические подходы 36

Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, А.Б. МОСКАЛЕВА, И.В. МАЕВ, Е.К. БАРАНСКАЯ,
А.В. СВИРИДОВА. Взаимосвязь хронического панкреатита с жировой
болезнью печени и нарушениями углеводного обмена у пациентов с ожирением 44

С.Н. МЕХТИЕВ, О.А. МЕХТИЕВА. Современный взгляд на перспективы
терапии неалкогольной жировой болезни печени 50

Хронические диффузные заболевания печени

А.И. ШАТИХИН. Адеметионин: горизонты клинического применения 58

Вирусные гепатиты

Т.В. АНТОНОВА, М.А. РОМАНОВА. Хроническая HCV-инфекция
и инсулинорезистентность 66

Литература 72



Принцип from bench to bed: от молекулярных механизмов к терапии



Российская гастроэнтерологическая ассоциация 17 февраля в московской гостинице «Милан» собрала врачей на научно-практическую конференцию «Желудок 2011. Желудочные кровотечения», в которой также приняли участие в режиме онлайн многочисленные специалисты из разных уголков России.

Малая образованность – опасная вещь

Ставшее афоризмом еще в прошлом веке высказывание польского патолога, фтизиатра Тадеуша Келановского: «Врача, который не заглядывает в книгу, следует опасаться больше самой болезни!» – сегодня приобретает особую актуальность. Не надо быть историком медицины, чтобы понять, насколько стремительно обновляются наши представления об этиологии и патогенезе хорошо знакомых заболеваний, а следовательно, и методы их диагностики и лечения. Стоит ли говорить, что при этом на месте не стоят и инженеры, химики, фармакологи...

В нынешнем веке, по мнению специалистов, знания ежегодно обновляются минимум на 10%, а период удвоения знаний – всего 5–10 лет.

Было подсчитано, что студент медицинского вуза за 8 лет обучения, рассчитывая усвоить 100% знаний, понимает, что к окончанию вуза 80% полученных сведений уже не нужны, более того, за это время появилось 100% новой информа-

ции! Что уж говорить о вечно занятых своими больными практикующих врачей!

Современный врач «приговорен» к пожизненному обучению – чтобы обеспечить надлежащее качество медицинской помощи, ему надо постоянно совершенствоваться, быть в курсе всех достижений медицинской науки и поддерживать необходимый уровень собственных навыков.

Но хорошо известно, насколько трудно российскому врачу найти время на самообразование. Сотни новых книг, тысячи статей требуют пристального внимания (да и средств на их покупку)... И надо отдать должное Российской гастроэнтерологической ассоциации (президент – академик РАМН В.Т. Ивашкин), определившей в числе своих задач «содействие организации повышения квалификации членов Ассоциации; пропаганду достижений медицины в области гастроэнтерологии». Организованные научно-практические мероприятия в значительной мере помогают врачам (и не только гастроэнте-

рологам) быть в курсе важных событий мировой и отечественной гастроэнтерологии. А их немало: сделаны кардинальные открытия, изучены механизмы возникновения и развития многих заболеваний, уточнены показания и схемы применения лекарственных средств.

Форумы, организуемые РГА, к тому же значительно экономят время практикующего врача, позволяя ему найти всю информацию по диагностике заболевания и выбору схемы лечения пациента (а проблема выбора лекарства была и остается ключевой как в образовательной подготовке врача, так и в его практической деятельности). Надо отметить, что организаторы из Российской гастроэнтерологической ассоциации пошли еще дальше. Теперь их конференции транслируются в Интернете. К примеру, в работе нынешней конференции приняли непосредственное онлайн-участие врачи из Уфы, Чебоксар, Москвы, Челябинска, Красноярска, Новосибирска, Самары, Тулы, Рязани.



«Желудок 2011. Желудочные кровотечения»

То, что сегодня наука, – завтра техника

Специальность врача-гастроэнтеролога сегодня чрезвычайно востребована – практически у каждого десятого взрослого жителя планеты есть заболевание пищеварительных органов. И опасность в том, что любое из них само не пройдет, более того, приведет к печальным последствиям (вплоть до рака и летального исхода). Далеко не последнее место среди них занимают и болезни желудка.

Эта причина и побудила организаторов конференции четко обозначить монотему: «Желудок 2011. Желудочные кровотечения». По традиции заседание открыл академик В.Т. ИВАШКИН. Рассказав о программе конференции, он представил выступающих и первой предоставил слово О.Д. ЛОПИНОЙ, ведущему научному сотруднику (д.б.н., профессору) кафедры биохимии биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. На развитие медицинской науки в последние годы существенное влияние оказала (и оказывает)

«научная революция» в таких областях, как молекулярная биология, биотехнология, молекулярная генетика и др. Именно они поспособствовали значительному переосмыслению идеологии и научных основ практически всех проблем теоретической и клинической медицины.

Профессор Лопина посвятила свой доклад последним достижениям в расшифровке механизмов желудочного кислотообразования. К последним достижениям она отнесла следующие: расшифрованы (и смоделированы) структура и механизм функционирования протонного насоса; установлены конкретные системы, принимающие участие в секреции и транспорте соляной кислоты; выяснены общие механизмы действия секретогенов, приводящие к патологическим изменениям.

Хорошо известно, что кислото- и пепсинообразующая функция желудка уравновешены защитными механизмами гастродуоденальной слизистой оболочки. Последние сведения о физиологических, морфологических и молекуляр-



О.Д. Лопина

ных механизмах цитопротекции и их изменении при заболеваниях желудка, о компонентах защитного барьера (в частности, о роли оксида азота как биологического медиатора в физиологических и патологических процессах в пищеварительном тракте, в том числе и в формировании и поддержании защитного слоя) достаточно подробно изложила в своей лекции «Цитопротекция слизистой обо-

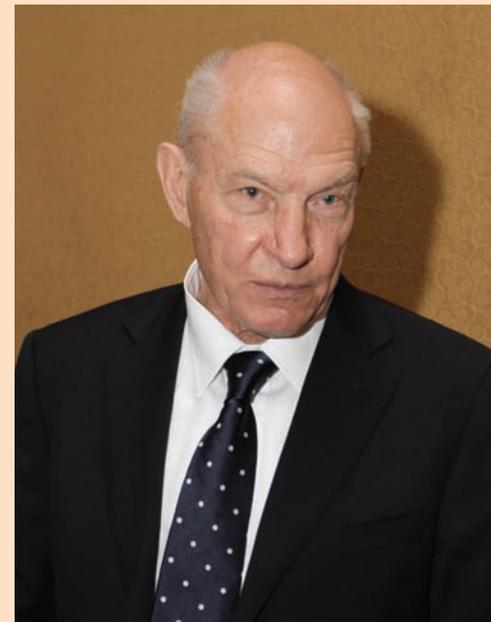
Ивашкин Владимир Трофимович

Академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук, заслуженный врач России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, председатель межведомственного Ученого совета по терапии РАМН, главный гастроэнтеролог Минздравсоцразвития России, президент Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени, научный руководитель Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов, заведующий курсом «Функциональная диагностика и фармакотерапия в гастроэнтерологии» факультета послевузовского профессионального образования

врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, научный руководитель Всероссийской образовательной интернет-сессии «Проблемы интерниста. Семинары по внутренним болезням», академик Российской академии естественных наук, академик Казахской академии медицинских наук, действительный член Американской и Европейской гастроэнтерологических ассоциаций, член Американской ассоциации энтерального и парентерального питания, член Европейского общества по изучению печени, член Комитета по номинациям Всемирной организации гастроэнтерологов, член научного комитета Ассоциации национальных европейских и средиземноморских обществ гастроэнтерологии.

Является главным редактором «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии», журналов «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии», «Российские медицинские вести».

Справка





Научно-практическая конференция



О.А. Сторонова



А.С. Трухманов



А.А. Шептулин

лочки желудка: кому, когда, как?» Т.Л. ЛАПИНА (к.м.н., доцент курса «Функциональная диагностика и фармакотерапия в гастроэнтерологии» при кафедре семейной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, сотрудник Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова). И ответ на вопросы, которые лектор поставила перед врачами по терапии желудочно-кишечных язв, был очевиден: «Цитопротекция и кровотечения связаны самым непосредственным образом. При кровотечении речь идет о крайних проявлениях нарушений защитных механизмов слизистой оболочки. О цитопротекции врачу нужно думать не тогда, когда лопнула стенка кровеносного сосуда, а тогда, когда язва еще не сформировалась».

Таким образом, на первый взгляд, казалось бы, две теоретические темы стали практическими проблемами предупреждения, диагностики и лечения желудочных кровотечений.

Вопросам инструментальной диагностики свое выступление «Что важно знать практическому врачу об интрагастральной рН-метрии?» посвятила О.А. СТОРОНОВА (кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко). Эту тему продолжил А.С. ТРУХМАНОВ докладом «Моторно-эвакуаторная функция желудка: критический анализ существующих методов диагностики».

Механизмы развития лекарственно-индуцированных повреждений слизистой оболочки желудка и возможности их коррекции обстоятельно были раскрыты в докладе А.А. ШЕПТУЛИНА (кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Клиника про-

педевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко): «Последние десятилетия прошлого столетия характеризовались определенными изменениями в эпидемиологии язвенной болезни. Активное применение эрадикации *Helicobacter pylori* привело к значительному снижению инфицированности населения – в США она снизилась до 30%. Соответственно, снизилась частота и распространенность ЯБ. В то же время возросла доля лекарственных язв (есть данные, что около 50% острых желудочно-кишечных кровотечений обусловлено приемом ЛС), в первую очередь язв, ассоциированных с НПВП. В динамике осложнений значительно возросла частота кровотечений: в России в 2,2 раза по сравнению с 1990-ми годами. Этот факт можно осмысливать по-разному. Хирурги, например, используют эти данные для расширения показаний лечения язвенной болезни». Но и в арсенале терапевтов есть надежные средства борьбы с этими осложнениями: проведение эрадикационной противоязвенной терапии (снижает вероятность развития рецидивов язвенной болезни и уменьшает частоту язвенных кровотечений); строгий учет показаний к назначению лекарственных средств, оказывающих неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку желудка (в частности, нестероидных противовоспалительных препаратов); правильная дозировка препаратов (если доза препарата превышает среднюю в 1,5 раза, то риск развития гастропатии увеличивается в 3 раза; если доза превышена в 3 раза, то риск увеличивается в 8 раз и т.д.), рациональная продолжительность лечения, компетентные комбинации с другими препаратами (в частности, с антикоагулянтами, кортикостероидами).

О возможности консервативного лечения гастродуоденальных кровотечений на конференции



«Желудок 2011. Желудочные кровотечения»

рассказал И.Е. ХАТЬКОВ (д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии лечебного факультета Московского государственного медикостоматологического университета). Профессор Хатьков – хирург, так что давний спор о том, кто должен лечить такого больного – хирург или терапевт – на конференции был решен практически однозначно. Недостаток консервативного лечения язвенной болезни – высокая частота осложнений – как правило, ликвидирует эрадикация НР, поэтому при правильном лечении ЯБ терапевтами и гастроэнтерологами хирургам, подключающимся на стадии осложнений заболевания, остается немного работы.

Уча других, люди учатся сами

Следующие заседания, организованные при поддержке компаний KRKA и «АстраЗенека», оказались не менее интересными и насыщенными. В клинических лекциях и докладах приводилась информация о современных стандартах лечения заболеваний желудка, в том числе и фармакотерапии (речь шла только о зарегистрированных в России и внесенных в рекомендации препаратах).

Открыл второе заседание конференции доклад «Риски, ассоциированные с хроническим гастритом. Классификация OLGA

и прогноз развития рака желудка» профессора О.В. ЗАЙРАТЬЯНЦА (д.м.н., заведующий кафедрой патологической анатомии Московского государственного медикостоматологического университета, главный патологоанатом Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель Городского центра патологоанатомических исследований). Он рассказал слушателям о новой классификации гастрита OLGA, которую разработала международная научная группа. OLGA – удобная диагностическая система, позволяющая получить клинически значимое стандартизированное гистологическое заключение, в котором отражены несколько основных моментов: состояние слизистой оболочки желудка, динамика морфологических изменений, в том числе и после проведения эрадикационной терапии, риск развития рака желудка.

Кто не применяет новых средств, должен ждать новых бед

Среди патологии пищеварительного тракта ЯБ по распространенности занимает одно из первых мест (6–10% взрослого населения, ежегодно под диспансерным наблюдением находится более 1 млн больных, каждый второй лечится стационарно, свыше трети пользуются листом временной нетрудоспособности

повторно). И не успели порадоваться гастроэнтерологи, что в развитых странах в последние годы отмечается серьезное снижение заболеваемости язвенной болезнью (благодаря улучшению диагностики и повышению эффективности консервативного лечения), как получили новую проблему – увеличившееся число такого осложнения ЯБ, как желудочные кровотечения.

О Международных согласованных рекомендациях (Консенсусе) по лечению пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов ЖКТ участникам конференции рассказал Е.Д. ФЕДОРОВ. С докладом «Частота и факторы риска осложненной язвенной болезни в России. Выводы для практического врача» выступил В.В. ЦУКАНОВ (д.м.н., профессор, руководитель клинического отделения экологической патологии ГУ НИИ МПС СО РАМН).

Для привлечения внимания ученых и практических врачей к проблеме язвенной болезни очень многое сделал академик РАМН профессор В.Т. Ивашкин. Он стал первым в России ведущим исследователем крупномасштабных мультицентровых клинических испытаний схем эрадикации по протоколам. Под его руководством ведется работа по использованию новых отечественных технологий для проведения

Справка

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) – общественное объединение специалистов в области гастроэнтерологии и смежных дисциплин: врачей, ученых, фармацевтов, преподавателей медицинских специальных и высших учебных заведений.

РГА – коллективный член Всемирной организации гастроэнтерологов (The World Gastroenterology Organisation, WGO).

РГА совместно с Российским обществом по изучению печени является соучредителем «Российского

журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии».

РГА организует ежегодные общероссийские конференции для специалистов в области гастроэнтерологии – «Российская гастронеделя» (в 2011 г. – XVII), проводит обучение в Национальной школе гастроэнтерологов, гепатологов выдает сертификаты участия с кредитами врачам-гастроэнтерологам, а также выступает организатором конгрессов, семинаров и конференций по различным проблемам гастроэнтерологии и смежным вопросам.



дыхательного уреазного теста в России, он был инициатором и научным руководителем российских рекомендаций по лечению *Helicobacter pylori* – инфекции: «Болезнь можно назвать синдромом только в том случае, если известен этиологический фактор. До открытия *Helicobacter pylori* был известен только патогенетический фактор – высокая кислотность. После того как открыли этиологический фактор – *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь из синдрома превратилась в болезнь». Установление этиологического фактора привело к тому, что наиболее опытные ученые мира во время встреч в Маастрихте приняли несколько согласованных решений, в которых обязательным условием лечения язвенной болезни является проведение эрадикационной терапии, то есть устранение *Helicobacter pylori*.

И на конференции «Желудок 2011. Желудочные кровотечения» проблеме инфекции *Helicobacter pylori*, теме номер один современной гастроэнтерологии, было уделено значительное место.

О современных схемах эрадикационной терапии (одновременные и последовательные) рассказал заслуженный врач РФ, профессор И.В. МАЕВ (д.м.н., первый проректор МГМСУ, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии). Открытие *Helicobacter pylori*, а затем разработка методов эффективной его эрадикации значительно изменили порядок диагностики и лечения гастроинтестинальных заболеваний верхних отделов пищевого канала. У врачей появилась возможность полного излечения *Helicobacter pylori*-позитивных пептических язв с помощью антибиотикотерапии. Теперь уже доказано: при антихеликобактерной терапии (АХТ) заживляется 83% язв желудка и 96% язв двенадцатиперстной кишки, а частота рецидивирования болезни в течение года

снижается с 49 до 9% и с 56 до 12% соответственно.

По мнению профессора Маева, эрадикация *Helicobacter pylori* предотвращает осложнения и рецидивы язвенной болезни и является экономически эффективным методом терапии. Благодаря однократному дорогостоящему лечению удается добиться стойкой ремиссии при ЯБ ДПК в 70–80%, а при ЯБ желудка – в 50–60% случаев.

С дипломом можно заработать на жизнь.

Самообразование сделает вам состояние

О возможностях предотвращения развития рака желудка рассказала профессор Е.К. БАРАНСКАЯ, директор Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов (д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, отвечает за работу по послевузовской подготовке и сертификации стажированных врачей по специальности «Гастроэнтерологии»), лауреат премий Правительства РФ 2006 г. в области науки и техники). Как известно, в 1994 г. инфекция *Helicobacter pylori* была признана экспертами международного агентства по изучению рака (IARC) канцерогеном первого порядка (предшествующая инфекция *Helicobacter pylori* – причина как минимум 327 тыс. новых случаев рака желудка в год).

Профессор Баранская уделила серьезное внимание скринингу рака желудка, выделив три этапа: популяционный – массовое обследование населения для выявления заболевания на доклиническом этапе, скрининг в группах риска (например, у лиц с семейным анамнезом рака желудка) и «оппортунистический» скрининг – при каждом визите к врачу. По словам докладчика, при ежегодном контроле можно снизить смертность от этой патологии на 60%.

Несмотря на то, что научно-практическая конференция «Же-

лудок 2011. Желудочные кровотечения» была монотематической, ее программа оказалась чрезвычайно глубокой и охватывала широкий спектр вопросов. Подвести итоги ее работы наш корреспондент попросил председателя оргкомитета конференции Владимира Трофимовича Ивашкина и заодно объяснить, почему для освещения этой темы организаторы выбрали именно форму моноконференции.

– На Западе сейчас модно к названию монотематических конференций или программных симпозиумов добавлять: «From bench to bed» – «От студенческой скамьи к постели больного», – говорит профессор Ивашкин. – По сути, речь идет о широком рассмотрении той или иной конкретной проблемы: начиная с молекулярного уровня и заканчивая клиникой и лечебными подходами. Наша конференция и была построена по этому же принципу: от молекулярных механизмов к клинике и лечению наших пациентов. Мы говорили о клетках, молекулах, о клиническом значении оксида азота, о белках теплового шока. С другой стороны, мы подробно рассмотрели пути применения в нашей практике таких относительно новых препаратов, как прокинетики нового поколения; дали сравнительную оценку ингибиторам протонной помпы. Наметили возможности применения донаторов оксида азота. Так что принцип from bench to bed оказывается эффективным и у нас.

Научно-практическая конференция «Желудок 2011. Желудочные кровотечения» – это не первый наш опыт проведения монотематических конференций. Мы проводим их регулярно – к примеру, была конференция, посвященная воспалительным заболеваниям кишечника. На наш взгляд, моноконференция – это форма, в процессе которой специалистам (а не любителям) можно наиболее глубоко обсудить вопросы, которые действительно являются на сегодняшний день злободневными. ☺



**Национальная школа
гастроэнтерологов,
гепатологов**



Российская гастроэнтерологическая ассоциация

**V КЛИНИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС
60-я дважды Юбилейная Международная Весенняя Сессия**

МАСТЕР-КЛАСС ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

**15 лет Национальной Школе гастроэнтерологов, гепатологов
1996–2011 гг.**

18–20 марта 2011 года
Москва, Российская академия
государственной службы
при Президенте РФ, 2 учебный корпус,
Малый актовый зал, пр. Вернадского, д. 84
(вход со стороны ул. Покрышкина, через
проходную № 2)

*Научный руководитель Школы
академик РАМН,
профессор В.Т. Ивашкин*

ПРОГРАММА ВКЛЮЧАЕТ СЛЕДУЮЩИЕ ТЕМЫ:

- Социальные проблемы гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии
- Пищевод Баррета как предраковая патология пищевода
- Инфекция *H. pylori* в клинике и через окуляр микроскопа
- Контроль и коррекция механизмов защиты слизистой желудка
- Внепрограммный образовательный спутниковый симпозиум: Совершенствуя лечение больных с функциональной патологией ЖКТ
- Новые показания к заместительной терапии высокими дозами ферментов поджелудочной железы
- Кислотозависимые заболевания системы пищеварения
- Современная эпидемиология осложнений язвенной болезни. Чем она определяется сегодня?
- Новое в патогенезе нарушений двигательной функции толстой кишки
- «Доброкачественные» опухоли ЖКТ
- ВЗК: механизмы развития, пути диагностики и лечения
- Серотониновые рецепторы и рефрактерные запоры
- Конституциональные, гендерные, возрастные особенности патологии пищевода
- Новое о диарее
- Механизмы развития синдрома избыточного бактериального роста и заболевания органов пищеварения и другие

В программе уделяется большое внимание клиническим разборам. Лекции представлены в виде тематических модулей, после которых проводится развернутая дискуссия с участием ведущих специалистов в соответствующих областях и разбором клинических наблюдений.

С условиями участия и программой Сессии полностью можно ознакомиться на сайтах www.gastrohep.ru или www.gastro.ru

Участие в Школе дает врачам 22 кредитные единицы непрерывного профессионального развития (НПР), подтверждаемых сертификатом участия в рамках системы накопительных кредитов.

Предварительная регистрация обязательна.
Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».
Телефоны для справок: +7 (499) 248-38-44, +7 (499) 248-56-16
Факс: +7 (499) 248-38-44 (авт., круглосуточно).
Электронная почта: gastro-school@yandex.ru ebaranskaya@yandex.ru
Адреса в интернете: www.gastrohep.ru, www.gastro.ru



Уникальность Национальной школы гастроэнтерологов



В марте 2011 г. состоится 60-я Международная весенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), первой и единственной в России общественной структуры непрерывного послевузовского развития (НПР) врачей всех лечебных специальностей в области гастроэнтерологии. Эта сессия – дважды юбилейная, так как

Школе исполняется 15 лет (1996–2011 гг.).

О работе Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов наш корреспондент попросил рассказать ее директора – лауреата премии Правительства РФ в области науки и техники, профессора, д. м. н. Елену Константиновну БАРАНСКУЮ.

– Елена Константиновна, разрешите поздравить вас с юбилеем. Расскажите, пожалуйста, кому принадлежала идея создания Школы?

– Идея создания Школы принадлежит выдающемуся ученому, врачу, преподавателю, академику РАМН Владимиру Трофимовичу Ивашкину. Он является основной двигательной силой, стержнем Школы, осуществляет постоянное руководство ею, благодаря чему Школа приобрела свои основные черты – академизм, научный характер, организованность, креативность, поэтому можно с полной уверенностью сказать: Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов стала воплощением клинической школы академика Ивашкина, пополнившейся за эти 15 лет множеством учеников.

– Как много специалистов прошло у вас обучение?

– Мы очень радовались, когда на первую сессию Школы приехало сразу 100 слушателей. Сейчас на каждой сессии – более 1000 врачей. А всего в нашей базе данных более 10000 врачей, причем не только гастроэнтерологов (их в России вообще мало), но и терапевтов, эндоскопистов, рентгенологов, инфекционистов, хирургов, трансплантологов, врачей общей практики, педиатров, семейных врачей и других специалистов. К нам на подготовку едут врачи из всех регионов России (из больших городов и маленьких селений), из стран СНГ, из Болгарии, Сербии, Литвы, Латвии, Эстонии и др.

– Видимо, этот успех связан и с той программой, что вы предлагаете своим слушателям. Каковы содержание и форма этого вида последипломного развития?



Национальная школа гастроэнтерологов

– То, что мы стараемся организовать, наверное, можно назвать современным «образовательным шоу». Мы стараемся, чтобы оно было интересно, прежде всего, содержанием лекций. При подготовке к ним ориентируемся не только на результаты российских ученых, но и на данные европейских и американских исследователей по эпидемиологии, структуре заболеваний органов пищеварения; по диагностике и лечению гастроэнтерологической патологии. Причина тому очевидна: преимущественно в развитых странах выделяются достаточные средства для проведения контролируемых эпидемиологических исследований высокого уровня доказательности. Мы используем методические материалы (например, комплекты учебных слайд-презентаций Американской гастроэнтерологической ассоциации), переводим оригинальные статьи, лекции, результаты клинических исследований, при этом стараемся работать с оригиналами. Обязательное условие: в лекциях должен присутствовать и клинический материал, и фундаментальная база (данные генетики, молекулярной биологии, иммунологии и т.д.), объясняющие те или иные механизмы развития патологии. Это все, конечно, привлекает наших врачей. Они понимают, что получают новейшую информацию по специальности, которую на русском языке не всегда можно найти даже в Интернете.

– Насколько учебные программы согласуются с требованиями непрерывного профессионального развития врачей?

– Учебным программам мы уделяем особое внимание. Они составляются исходя из правил построения учебных тематических модулей, в которые обязательно включена базовая, теоретическая основа проблемы, затем ее клиническая составляющая, после чего проводится развернутая дискуссия с участием ведущих специалистов в соответствующих

областях и разбором клинических наблюдений.

Перед каждой лекцией выделены учебные цели, определены часы, которые будут засчитаны слушателям как кредитные единицы. Таким образом, наша Школа полностью отвечает всем требованиям последипломного непрерывного профессионального развития врачей, а после подписания Россией Болонского соглашения – и международными требованиями. Надо отметить, что в 2000 г. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко и Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов при РГА были удостоены статуса Европейского учебного центра по последипломному развитию врачей в области гастроэнтерологии (в 2005 и 2010 гг. высокий статус был подтвержден).

Лекции Школы представляют собой насыщенные двадцатиминутные слайд-презентации. Наш научный руководитель предъявляет очень строгие требования к качеству презентаций, которые должны быть четко выполненными, методически выверенными, лаконичными и в то же время яркими и запоминающимися.

Подготовка к очередной сессии у нас похожа на постановку спектакля. Главным режиссером выступает научный руководитель – Владимир Трофимович. А наши лекторы – это высокопрофессиональные артисты. Перед сессией устраиваются репетиции – ведь мы часто используем в наших программах нетрадиционные формы: организуем брейн-ринги, конкурсы. У нас проводятся круглые столы, клинические разборы, дискуссии в президиуме, обеды с профессором, интернет-сессии, выездные школы в регионах.

– **Достойный пример того, насколько интересно можно проводить обучение и подготовку врачей. Понимаю, что за 15 лет было поднято большое число тем, но какие из них наиболее запомнились вам и вашим слушателям?**

– По форме и по содержанию лекции в Национальной школе гастроэнтерологов, действительно, не уступают курсам, которые проводят зарубежом. Впрочем, некоторые научные и учебные акции мы проводили первыми, причем не только в России, но и в мире. К примеру, мы впервые организовали (а теперь регулярно проводим) сессии по абдоминальной боли – самой частой жалобе на приеме у гастроэнтеролога (и терапевта) и порой жизненно опасной. Большой интерес у слушателей вызвали принципиально новые программы – «Антибиотики в гастроэнтерологии», «Гастроэнтерология в пространстве клинической фармакологии», «Пирамида гастроэзофагеальной рефлюксной болезни», «Предракковая патология в гастроэнтерологии».

В наших программах есть и сессии по общей гастроэнтерологии, и монотематические сессии («Болезни тонкой и толстой кишки на пороге XXI века», «Пищевод 2000», «Панкреатология на пороге XXI века», «Билиопанкреатология»), и мультидисциплинарные. К примеру, ожирение. Чья это проблема: гастроэнтеролога, нутрициолога, эндокринолога? У нас в стране традиционно считалось, что ожирением должны заниматься эндокринологи. А ведь суточная эндокринологическая причина ожирения не более 10–15%.

– Видимо, в числе составляющих успеха Школы можно назвать и ваших лекторов?

– Несомненно. С нами сотрудничают выдающиеся специалисты – академик РАМН, профессор И.Н. Денисов, академик РАМН, профессор М.И. Давыдов, академик РАМН, профессор В.Т. Ивашкин, профессор Е.А. Коган и многие другие.

– А какова сегодня ситуация с международным участием?

– Когда Школа только начинала работать, наши сессии были международными. Перед нашими слушателями выступали ведущие га-



Национальная школа гастроэнтерологов

строэнтерологи мира – профессор F. Megraud (Франция), профессор L. Andersen (Дания), профессор M. Deltenre (Бельгия), профессор M. Greff (Франция), профессор V. Lamy (Бельгия), профессор M. Quina (Португалия), профессор R. Burnham (Великобритания), профессор R. Pounder (Великобритания), профессор J. Philip (Германия), профессор M. Carneiro De Moura (Португалия), профессор E. Monteiro (Португалия). Мы провели 12 международных сессий: США – ЕС – Россия «Гастроэнтерология сегодня»; ЕС – Россия «Helicobacter pylori сегодня», «Новый век гепатологии», «Гастроэнтерология без границ»; Международный конгресс «Профилактика, диагностика и лечение новообразований толстой кишки» и др.

Но в последние годы большой необходимости приглашать иностранных докладчиков нет. Уже профессора школы Ивашкина (и он сам) на Международных конгрессах достойно представляют Россию – и с позиции владения английским языком, и с позиций знания, подачи материала.

– Так как тематика нашего журнала непосредственно связана с фармакотерапией, не могу не спросить: какое место она занимает в гастроэнтерологии?

– Практически каждая сессия нашей Школы завершается вопросами особенностей лечения того или иного гастроэнтерологического заболевания. Фармакология нам предлагает новые молекулы и современные препараты, совершаю-

щие настоящий прорыв в гастроэнтерологии, например, ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые нашли широкое применение при лечении кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе и при необходимости эрадикации *Helicobacter pylori*.

– Елена Константиновна, скажите, пожалуйста, изменилась ли за последние годы эпидемиология гастроэнтерологических заболеваний?

– Изменения есть. Так, в связи с широкомасштабным проведением эрадикации *Helicobacter pylori* в развитых странах снижается распространенность язвенной болезни. Наши западные коллеги это давно оценили, у нас же огромное число врачей игнорируют необходимость эрадикации инфекции. Как правило, это не молодые специалисты. Молодежь открыта всему новому, знает английский язык, поэтому имеет самую свежую информацию об успехах зарубежных коллег, проводит современное лечение.

– А у ваших слушателей, кстати, какой средний возраст?

– Средний возраст – 40–45 лет. Но очень много молодых, к сожалению, больше женщин. Видимо, сказывается то, что у мужчин медицинское образование не пользуется популярностью.

– То, что делают сотрудники Национальной школы гастроэнтерологов, без сомнения, колоссальный труд... Но при этом

Школа – не коммерческая организация?

Школа не носит коммерческого характера. Регистрационный сбор, оплачиваемый слушателями, идет на полиграфические расходы, питание, на организацию проведения сессий и пр. К слову, многие наши слушатели приезжают к нам благодаря поддержке спонсоров. Например, врачам с Дальнего Востока учебу оплачивало ОАО «Дальрыба». Нефтеперерабатывающие, фармацевтические предприятия часто выступают заинтересованными сторонами в подготовке высококвалифицированных врачей и оплачивают их подготовку в Школе. А труд, который предпринимают ученики Ивашкина и сам Владимир Трофимович, действительно колоссальный, и у нас иногда нет времени на PR-компанию. Возможно, если бы занимались ими – были бы еще более популярными.

– Сложилось мнение, что ваша Школа стала своеобразным клубом гастроэнтерологов. Так ли это?

– По сути, наверное, так. Действительно, за 15 лет уже образовался круг врачей, которые не пропустили ни одной сессии. Сложилось не только профессиональные отношения, но и теплые дружеские. Да что там «дружеские», за эти годы у нас создались 3 семейные пары!

– Елена Константиновна, спасибо вам за рассказ и успехов вашей юбилейной сессии!

Беседовала Н. Токарева

Справка

Национальная Школа гастроэнтерологов, гепатологов

Школа была создана в 1996 г. под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА). Первая сессия Школы состоялась 16–17 марта 1996 г.

Целевая аудитория Школы – врачи-гастроэнтерологи, гепатологи, терапевты, педиатры, эндоскописты, хирурги, инфекционисты, врачи общей практики, семейные врачи, рентгенологи и специалисты в области лучевых методов диагностики, другие специалисты лечебных специальностей.

Научный руководитель Школы – академик РАМН, президент РГА, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В. Х. Василенко, главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения и социального развития РФ, профессор В. Т. Ивашкин. Директор Школы – лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, профессор, д.м.н. Е. К. Баранская.



РОПЛИП

Российское общество
по изучению печени

ГЕПАТОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

2011

- 16-й Ежегодный конгресс, посвященный актуальным проблемам в гепатологии.
- В программе конгресса доклады ведущих гепатологов России, а также специалистов из других стран.
- Ждем вас в Москве 21-23 марта 2011 года.
- Подробности на сайте: www.RSLS.ru и по телефону: +7 (495) 663-90-88.

Адрес проведения конгресса:
г. Москва, Проспект Мира, д. 119, стр. 55, Всероссийский выставочный центр (ВВЦ), павильон № 55 "Электрификация", метро ВДНХ.





Операция при неспецифическом язвенном колите

Современные данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что у больных с тяжелым течением неспецифического язвенного колита, рефрактерного к агрессивному медикаментозному лечению, при необходимости хирургического вмешательства проводится операция по удалению всей ободочной и прямой кишки. В России традиционным завершением такой операции является создание постоянной илеостомы на передней брюшной стенке, что приводит к резкому ухудшению качества жизни пациентов, к их социальной и трудовой дезадаптации, особенно в молодом возрасте.

В то же время в США и Европе на протяжении 30 лет стандартом хирургического лечения таких больных является удаление кишечника с последующим созданием илеорезервуара и резервуаро-анального анастомоза, то есть сохранение нормального хода кишечника без постоянной кишечной стомы. Такие операции зарекомендовали себя с наилучшей стороны благодаря хорошим функциональным результатам, возможности сохранения высокого уровня качества жизни после операции, что имеет большое значение для молодых и трудоспособных пациентов. Современные лапароскопические технологии позволяют выполнять такие сложные операции без избыточной травмы для организма и с хорошим косметическим эффектом. В отделении колопроктологии и хирургии тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН накоплен достаточный опыт таких операций, который позволяет сделать вывод об их целесообразности и выполнимости. Большинство больных, кому уже выполнены такие операции в нашем отделении, – это молодые люди в возрасте 25–30 лет, которые в течение длительного времени проходили консервативное лечение неспецифического язвенного колита, оказавшееся в итоге малоэффективным. Терапевты и хирурги принимали решение о необходимости операции. В связи с устойчивостью к терапии стероидными препаратами у многих пациентов возникла угроза развития тяжелых осложнений заболевания – токсического мегаколона и перфорации кишки. Несмотря на то, что такие пациенты поступали в достаточно

тяжелом состоянии, им удалось выполнить операцию в полном объеме. Большинству больных хирургическое вмешательство производилось не через большой разрез на передней брюшной стенке, а лапароскопически, то есть с использованием небольших проколов, через которые в брюшную полость заводятся специальные хирургические инструменты и видеокамера.

Огромным преимуществом таких операций перед стандартными является их малая травматичность, минимальная кровопотеря, быстрое восстановление после операции, отсутствие больших рубцов на передней брюшной стенке и значительное улучшение качества жизни пациентов по сравнению с предоперационным состоянием. Возможность жить нормальной жизнью без постоянных мыслей об угрозе здоровью и развитию осложнений, возвращение к трудовой деятельности и отсутствие необходимости приема большого количества медикаментов – вот основные моменты, на которые обращают внимание пациенты, перенесшие подобное оперативное вмешательство и вернувшиеся к прежней семейной и социальной активности. На специальной странице сайта отделения, посвященной неспецифическому язвенному колиту (<http://www.proctosite.ru/uc.htm>) размещена информация об этом заболевании, а также интервью с пациенткой отделения, которая перенесла такую операцию и делится своими впечатлениями о течении заболевания и самочувствии, образе жизни после хирургического вмешательства. Следует отметить, что такие операции показаны не всем больным неспецифическим язвенным колитом, а только лишь при невозможности проведения или неэффективности современных схем консервативной терапии. При этом чем раньше пациент попадает на консультацию к хирургу, тем более благоприятно проходит течение предоперационного и послеоперационного периодов, так как компенсаторные возможности организма еще не полностью исчерпаны и позволяют выполнить максимально щадящее вмешательство, реконструктивный этап операции и провести адекватную реабилитацию больного. ☺



РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ
ВПО СИБГМУ МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ

29-30 марта 2011 года НИИ Онкологии СО РАМН (г. Томск) проводит
межрегиональный семинар

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

В рамках семинара планируются лекции ведущих специалистов РОНЦ им. Н.Н.Блохина и НИИ онкологии СО РАМН, дискуссии, показательная операция с видеотрансляцией.

Информация о семинаре размещена на сайте: www.oncology.tomsk.ru

Евразийская Ассоциация Колоректальных Технологий (Е.С.Т.А.) ставит своей целью продвижение, обучение использованию и препятствование злоупотреблению продвинутой технологий для диагностики и лечения заболеваний толстой кишки в странах Европы и Азии, в строгом сотрудничестве с существующими национальными и международными колоректальными обществами.

"Est modus in rebus, sunt certi denique fines, quos ultra citraque nequit consistere rectum"

Oratio, Satirae, I, 1, 106-107



Президент:
Francis Seow-Choen
Почетный президент:
Mario Pescatori

информация: info@ectamed.org, www.ectamed.org

2^{ой} Ежегодный Съезд

Новые технологии в колоректальной хирургии

15-18 июня 2011 - Турин, Италия

Lingotto Congress Center

Президент конгресса: Mario Morino

Организатор: Alberto Arezzo

Научный комитет: Yehiel Ziv (председатель)



ОБСУЖДАЕМЫЕ ТЕМЫ:

- ✓ Местное лечение раннего рака прямой кишки
- ✓ От открытой колоректальной хирургии к роботизированной (открытая, лапароскопическая, NOTES)
- ✓ Предотвращение и лечение осложнений лапароскопической колоректальной хирургии
- ✓ Новинки желудочно-кишечной эндоскопии
- ✓ Хирургическое лечение колоректального рака (ТЭМ, ТМЭ, расширенная лимфаденэктомия) с и без неоадьювантного лечения
- ✓ Лечение геморроя (традиционное, Лонго, THD, HAL, шовное лигирование и пликация)
- ✓ Лечение свищей (лигатурное, фибриновые клей и пломба, LIFT)
- ✓ Анальное недержание и обструктивная дефекация (физиология и лечение)
- ✓ Новые технологии в развивающихся странах
- ✓ Вопросы биоэтики в колоректальной хирургии

при поддержке:





Сабир МЕХТИЕВ,
главный врач
ПолиКлиники «Эксперт»,
доктор медицинских наук,
профессор СПбГМУ
им. И.П. Павлова

Дорогие коллеги!

Наиболее актуальными вопросами нового тысячелетия являются проблемы употребления алкоголя и метаболического синдрома. Сегодня благодаря усилиям ученых медиков всех терапевтических специальностей мы приходим к новому осмыслению самой концепции метаболического синдрома в виде целостного, многоуровневого взаимодействия различных органов и систем, где одно из главных мест отдано печени. Именно печень является первым органом, в котором манифестируют метаболические нарушения, в последующем трансформирующиеся в жировую болезнь. Жировая болезнь печени – это и новая, и достаточно хорошо известная нам проблема. Она не входит в МКБ-10, но уже определена ее этиология, диагностические критерии, постепенно формируются и терапевтические подходы. В этой связи авторы публикуемых материалов представляют новые сведения о механизмах формирования этого заболевания, малоизученных разделах патогенеза и – что самое главное – о новых подходах к лечению этой трудной патологии. Результаты представлены специалистами по внутренним болезням различных направлений: кардиологи, инфекционисты и гастроэнтерологи. Ряд исследований носит обзорный и дискуссионный характер, что еще больше подчеркивает живой интерес к этой междисциплинарной проблеме. К числу важных проблем относятся серьезные затруднения при наборе групп сравнения и контрольных групп при этой патологии, особенно в исследованиях с морфологическим контролем. В этой связи даже открытые клинические испытания, включающие биопсию печени, имеют высокую практическую ценность.

В отношении терапии жировой болезни следует заметить, что большинство авторов рассматривают следующие оптимальные лекарственные средства, которые можно использовать в качестве стандартных: метформин (большая часть публикуемых исследований произведена на опыте применения препарата Сиофор), урсодеооксихолиевая (Урдокса, Урсосан) и липоевая (Берлитион) кислоты. Интересными также являются вопрос эффективности эссенциальных фосфолипидов и оценка влияния других видов терапии на течение неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени.

Также проблемными являются вопросы эффективности терапии, особенно при первой стадии заболевания – жировом гепатозе. Не определены или не стали общепризнанными прогностические системы в оценке этой болезни, а также стратификация риска сердечно-сосудистых катастроф и/или развития цирроза печени.

Таким образом, накопленные знания по проблеме жировой болезни печени, в том числе и материалы данного номера, предполагают серьезное обобщение уже в ближайшем будущем. На основании данного обобщения будут стандартизированы и диагностические, и терапевтические подходы к этой патологии.



Перспективы комплексной терапии больных алкогольной болезнью печени с выраженными стадиями фиброза

СПбГМУ,
кафедра госпитальной
терапии

Д.м.н., проф. С.Н. МЕХТИЕВ

В клинической практике наиболее распространенной формой АБП с неблагоприятным прогнозом является алкогольный гепатит с выраженными стадиями фиброза печени [3]. Развитие фиброза представляет собой результат двух процессов: постнекротического фиброгенеза вследствие атак АГ и фиброзирования, связанного с прогрессированием жирового перерождения гепатоцитов [4]. Пристальный интерес специалистов к АБП также связан не только с широкой распространенностью патологии в развитых странах, но и с отсутствием утвержденных схем медикаментозного лечения [5]. В статье анализируется эффективность препарата Фосфоглив в сравнении с другими ЭФЛ, не содержащими глицирризиновую кислоту, в комплексной терапии пациентов АГ с выраженными стадиями фиброза.

Диагностика АБП

Алкогольная болезнь печени не имеет каких-либо специфических проявлений АБП, принципиально отличающих эту нозологическую форму от других заболеваний печени. Поэтому традиционно при оценке общих клинических характеристик обращают внимание на проявления холестатического, астеновегета-

Алкогольная болезнь печени (АБП), наряду с вирусными гепатитами, является одной из наиболее актуальных проблем современной гепатологии [1, 2]. Выделяют три формы АБП: жировой гепатоз (ЖГ), алкогольный гепатит (АГ) и цирроз печени (ЦП). По крайней мере, 80% лиц, употребляющих алкоголь в больших количествах, имеют ЖГ, у 35% развивается АГ и примерно у 10% – ЦП.

тивного, диспептического, геморрагического, интоксикационного синдромов и выраженность гепатоспленомегалии [6].

Лабораторные характеристики при АБП также не имеют специфичности. На практике активность заболевания, как правило, оценивают на основании динамики цитолитического синдрома (преобладание активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) над аланинаминотрансферазой (АЛТ)), симптомов холестаза, признаков иммунного воспаления и печеночно-клеточной недостаточности [10].

Некоторые специфичные признаки могут быть выявлены при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Звукопроводимость печени при АБП снижена за счет того, что жировые включения рассеивают,

отражают и поглощают эхосигнал в большей степени, чем неизменная печеночная ткань. Вследствие этого глубокие отделы печени и диафрагма визуализируются неотчетливо (синдром дистального затухания эхосигнала). Достоверно отмечается повышение эхогенности измененной паренхимы, выраженность которой коррелирует со степенью тяжести процесса.

Изменения печени при АГ, выявленные на УЗИ, напоминают ультразвуковую картину ЖГ, но имеют и некоторые отличия: значительное повышение эхогенности поверхностных участков паренхимы с выраженным затуханием в глубоких отделах вплоть до исчезновения изображения, появление неоднородности структуры паренхимы, обеднение со-



судистого рисунка до отсутствия визуализации внутриспеченочных ветвей воротной вены. Такие проявления чаще встречаются при комбинации жировой инфильтрации печени с фиброзными изменениями [6, 17].

Среди альтернативных – неинвазивных – методов, подтвердивших диагностическую и прогностическую ценность сывороточных биохимических маркеров для оценки степени стеатоза, активности воспалительных изменений в печени и стадии фиброза, наиболее достоверным на сегодняшний день является тест ФиброМакс.

Наиболее достоверным диагностическим критерием АБП является морфологическое исследование. С. Д. Подымова предложила оценивать степень жировой дистрофии не только на основании интенсивности ожирения, величины жировых капель, но и выраженности воспалительных и склеротических изменений в портальных трактах. Морфологическая характеристика жировой дистрофии (по С. Д. Подымовой):

- нулевая степень – наличие мелких капель жира в отдельных группах печеночных клеток;
- I степень – умеренное очаговое средне- и крупнокапельное ожирение гепатоцитов;
- II степень – умеренно выраженное диффузное мелко-, средне- и крупнокапельное ожирение, преимущественно внутриклеточное;
- III степень – выраженное диффузное крупнокапельное ожирение с внеклеточным накоплением жира и образованием жировых кист.

Характеристика воспалительных и склеротических изменений в соединительной ткани:

- нулевая степень – отсутствие воспалительных изменений внутри долек, интактные портальные тракты;

- I степень – очаговые лимфоидные и гистиоцитарные изменения в синусоидах, очаговая пролиферация звездчатых ретикулоэндотелиоцитов;
- II степень – не резко выраженное утолщение портальных трактов за счет склероза, очаговой гистиолимфоидной инфильтрации;
- III степень – выраженное утолщение отдельных портальных трактов, отдельные широкие прослойки соединительной ткани с тяжами фибробластов, очаговыми гистиоцитарными, лейкоцитарными инфильтратами.

Помимо признаков жировой дистрофии и фиброза, обнаруживаются также гепатоциты в состоянии баллонной дистрофии, выявляются гиалиновые тельца Мэллори.

Точность оценки основных гистологических характеристик при АБП зависит от методики получения морфологического материала – биопсии печени, которая имеет ряд недостатков: риск возникновения нежелательных явлений, ошибка выборки и патологическая вариабельность [9].

Среди альтернативных – неинвазивных – методов, подтвердивших диагностическую и прогностическую ценность сывороточных биохимических маркеров для оценки степени стеатоза, активности воспалительных изменений в печени и стадии фиброза, наиболее достоверным на сегодняшний день является тест ФиброМакс [8]. Он состоит из пяти расчетных алгоритмов и выполняется по результатам математической обработки десяти биохимических показателей крови: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), общий билирубин, АЛТ, АСТ, триглицериды, общий холестерин и глюкоза.

Лечение АБП

Основными составляющими лечения АБП, преимущественно на стадии ЖГ, помимо исключения алкоголя, являются режим,

сбалансированная диета, отмена гепатотоксичных препаратов, коррекция метаболических нарушений, а также профилактика осложнений [16].

С учетом патогенеза АГ, направлениями терапии являются воздействие на гипериммунный ответ, оксидативный стресс и фиброгенез. Препаратами выбора для коррекции гипериммунного ответа считаются глюкокортикостероиды (ГКС), хотя целесообразность их назначения при АГ до сих пор обсуждается. Применение ГКС при АГ обусловлено их блокирующим действием на цитотоксические и воспалительные механизмы развития заболевания. ГКС уменьшают уровень циркулирующих воспалительных цитокинов, таких как TNF- α , и приводят к гистологическому улучшению за короткий период [8].

К настоящему моменту проанализировано 12 рандомизированных исследований по изучению эффективности ГКС. В пяти из них было продемонстрировано уменьшение смертности больных АГ, а в семи – таких данных получено не было. Метаанализ проведенных научных изысканий подтвердил, что назначение ГКС пациентам с тяжелой формой АГ снижает смертность, независимо от наличия печеночной энцефалопатии. То есть применение ГКС целесообразно только у тяжелых больных АГ, при отсутствии рисков желудочно-кишечного кровотечения и инфекционных осложнений [4, 14].

Для терапии оксидативного стресса при атаке АГ используются препараты группы гепатопротекторов, наиболее известными из которых являются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). ЭФЛ представляют собой очищенную смесь полиненасыщенных фосфолипидов (преимущественно фосфатидилхолина), которые получают из бобов сои. Применение ЭФЛ восстанавливает дефицит фосфолипидов в организме, которые используются в качестве строительного материала клеточных мембран, а также являются мишенью для свободных радика-



лов, уменьшая проявления окислительного стресса [7, 15].

Вопрос об антифибротическом действии ЭФЛ на печень человека остается открытым до настоящего времени. При этом исследований с достоверным морфологическим контролем, доказывающих влияние фосфатидилхолина на фиброгенез, совсем немного. Есть в том числе и противоречивые данные, ограничивающие прием ЭФЛ, как малоэффективных в отношении печеночного фиброза фармакологических средств.

Поэтому поиск лекарственных препаратов с антифибротическим действием актуален до настоящего времени. Одним из наиболее известных и давно используемых в Юго-Восточной Азии лекарственных средств является вещество, получаемое из корня солодки, – глицирризиновая кислота [11].

Глицирризиновая кислота оказывает гепатопротекторное действие, усиливает фагоцитоз и активность естественных киллеров, а также благодаря выраженному антиоксидантному эффекту и ингибированию активности фосфопротеинкиназы С, которая в условиях патологии печени вызывает иммунную дисрегуляцию. Кроме того, глицирризиновая кислота является синергистом кортикостероидных гормонов, активирует макрофаги, обладает антиаллергическими, противовирусными свойствами и иммуномодулирующей активностью [12, 13].

Все это послужило предпосылкой для разработки комбинированного лекарственного средства – препарата Фосфоглив. Благодаря подобранному оптимальному сочетанию фосфолипидов и глицирризиновой кислоты, Фосфоглив является принципиально новым, не имеющим аналогов лекарственным препаратом, способным восстанавливать функции печени за счет комбинированного мембраностабилизирующего и антифибротического действия.

Препарат хорошо зарекомендовал себя в лечении вирусных гепатитов, но его эффективность при

АБП и в особенности при АГ остается до конца не изученной.

Целью исследования явилось изучение эффективности препарата Фосфоглив в сравнении с другими ЭФЛ, не содержащими глицирризиновую кислоту, в комплексной терапии пациентов АГ с выраженными стадиями фиброза.

Материал и методы исследования

В состав анализируемой выборки было включено 82 больных АГ с выраженной стадией фиброза (F-3, F-4 по Metavir), средний возраст которых составил $42,1 \pm 11,4$ года. Соотношение полов в исследуемой группе составило: 63,4% мужчин (52 человека) и 36,6% женщин (30 человек).

Общее количество пациентов, которые на фоне комплексной терапии получали Фосфоглив (далее I, или опытная, группа), составило 39 человек, средний возраст $41,3 \pm 9$ лет, соотношение мужчин и женщин – 61,5 и 38,5% (24 и 15 человек соответственно).

Группа сравнения представляла собой выборку 43 больных, получавших стандартную комплексную терапию с использованием других ЭФЛ (группа сравнения, или II группа), средний возраст $48,4 \pm 12,6$ лет. Соотношение мужчин и женщин среди больных II группы составило 65,1 и 34,9% (28 и 15 человек соответственно).

Деление пациентов на группы было случайным и проводилось до начала их клинического обследования.

В исследование включались больные АГ, не нуждающиеся в назначении глюкокортикоидов, которым было проведено комплексное обследование, в том числе общепринятые клинические, инструментальные и лабораторные методы, а также гистологическое исследование печеночных биоптатов или фибротест.

Пациенты, не соблюдающие режим отказа от алкоголя, из исследования исключались.

Динамическая биопсия печени была проведена у 19 больных

I группы и у 18 пациентов II группы. При гистологическом исследовании степень стеатоза оценивалась по классификации С. Подымовой. Оценка морфологической активности воспалительного процесса и стадии фиброзного процесса в печени проводилась по шкале Metavir.

Неинвазивная оценка фиброза в печени была проведена с помощью теста ФиброМакс у 20 больных АГ в I группе и у 25 – во II группе. Для унификации оценки гистологической картины, морфологические показатели, исследуемые при биопсии, были сопоставлены с результатами фибротеста.

Основными составляющими лечения АБП, преимущественно на стадии ЖГ, помимо исключения алкоголя, являются режим, сбалансированная диета, отмена гепатотоксичных препаратов, коррекция метаболических нарушений, а также профилактика осложнений.

Программа лечения пациентов I группы включала, помимо традиционной метаболической и инфузионной терапии, дополнительное назначение Фосфоглива. Фосфоглив применялся по 2 флакона (5,0) в 20 мл воды для инъекции внутривенно медленно 1 раз в сутки ежедневно в течение 28 дней, с переходом на пероральный прием в суточной дозе 6 капсул, разделенных на 3 приема, в течение 6 месяцев.

У больных II группы использовалась только стандартная метаболическая терапия, включающая ЭФЛ в эквивалентной по содержанию фосфатидилхолина дозировке. Контрольное обследование с морфологическим контролем или фибротестом проводилось через 6 месяцев (180 дней), с промежуточной точкой определения клинико-биохимической активности на 28-е сутки.

Таблица 1. Динамика клинических проявлений у больных АГ к 28-му дню наблюдения, n (%)

| Симптомы | I группа | | II группа | |
|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | до лечения n = 39 (100) | после лечения n = 39 (100) | до лечения n = 43 (100) | после лечения n = 43 (100) |
| Желтуха | 15 (38,4) | 3 (7,6)* | 14 (32,5) | 7 (16,2) |
| Иктеричность склер | 18 (46,1) | 6 (15,3)* | 21 (48,8) | 13 (30,2) |
| Потемнение мочи | 14 (38,8) | 2 (5,1)* | 11 (25,6) | 4 (9,3) |
| Гепатомегалия | 34 (87,2) | 16 (41,0)* | 39 (90,6) | 34 (79,0) |
| Спленомегалия | 13 (33,3) | 3 (7,6)* | 14 (32,5) | 10 (23,2) |
| Диспепсия | 27 (69,2) | – | 35 (81,4) | 12 (27,9) |
| Астеновегетативный синдром | 26 (66,6) | 9 (23,0)* | 36 (83,79) | 22 (51,1) |
| Телеангиэктазии | 13 (33,3) | 4 (10,2) | 12 (27,9) | 8 (18,6) |
| Пальмарная эритема | 18 (46,1) | 11 (28,2) | 23 (53,4) | 17 (39,5) |

* Различия с группой сравнения статистически достоверны (p < 0,05)

Таблица 2. Динамика клинических проявлений у больных АГ к 180-му дню исследования, n (%)

| Симптомы | I группа | | II группа | |
|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | до лечения n = 39 (100) | после лечения n = 39 (100) | до лечения n = 43 (100) | после лечения n = 43 (100) |
| Желтуха | 15 (38,4) | – | 14 (32,5) | – |
| Иктеричность склер | 18 (46,1) | 2 (5,1)* | 21 (48,8) | 4 (9,3) |
| Потемнение мочи | 14 (38,8) | – | 11 (25,6) | 3 (6,9) |
| Гепатомегалия | 34 (87,2) | 6 (15,3)* | 39 (90,6) | 16 (37,2) |
| Спленомегалия | 13 (33,3) | 3 (7,6) | 14 (32,5) | 4 (9,3) |
| Диспепсия | 27 (69,2) | – | 35 (81,4) | 5 (11,6) |
| Астеновегетативный синдром | 26 (66,6) | 4 (10,2)* | 36 (83,79) | 12 (27,9) |
| Телеангиэктазии | 13 (33,3) | 3 (7,6) | 12 (27,9) | 8 (18,6) |
| Пальмарная эритема | 18 (46,1) | 8 (20,5) | 23 (53,4) | 10 (23,2) |

* Различия с группой сравнения статистически достоверны (p < 0,05)

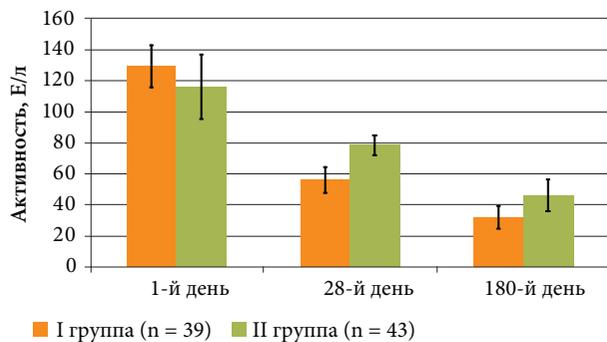


Рис. 1. Динамика активности АЛТ у больных АГ на фоне терапии

Результаты исследования Динамика основных клинических проявлений у больных АГ на фоне терапии

Оценка выраженности клинической симптоматики у пациентов АГ производилась динамически, при этом длительность существования симптомов отличалась у больных I и II групп. Наиболее отчетливо это показал анализ клинической симптоматики на 28-й день исследования (окончание парентеральной терапии в I группе), выявивший различия между группой больных, получавших традиционную метаболическую терапию с ЭФЛ, и пациентами, принимавшими Фосфоглив (табл. 1).

Из таблицы 1 следует, что у больных I группы к моменту окончания парентеральной терапии значительно уменьшились проявления синдрома холестаза, в частности, частота желтухи – в 5 раз, иктеричности – в 2,5 раза, потемнения мочи – в 7 раз. В группе сравнения отмечалась аналогичная динамика изменений, но с менее значимым уменьшением частоты желтухи – в 2 раза, иктеричности – в 1,5 раза, потемнения мочи – в 2,5 раза. Частота таких клинических симптомов, как гепатомегалия, в I группе уменьшилась более чем в 2 раза, спленомегалия – более чем в 4 раза, тогда как в группе сравнения – всего на 6 и 5% соответственно.

Проявления диспепсии в I группе купировались, а астеновегетативного синдрома уменьшились более чем в 3 раза, тогда как во II группе диспепсия сохранялась более чем у 14%, а астеновегетативные проявления уменьшились менее чем в 1,5 раза.

Частота телеангиэктазий как проявления активности процесса в I группе снизилась в 4 раза, а в группе сравнения в 1,5 раза. Значимая динамика симптома пальмарной эритемы отсутствовала в обеих группах.

Анализ клинических данных на 180-й день исследования показал, что основные симптомы сохранялись в том же виде, что и на 28-й день, с умеренной тенденцией к уменьшению их удельного веса (табл. 2).

Как представлено в таблице 2, проявления желтухи купировались к концу периода наблюдения в обеих группах, тогда как потемнение мочи и диспепсия полностью регрессировали только в опытной группе. Другие клинические признаки поражения печени и астеновегетативного синдрома характеризовались однонаправленными, с динамикой на 28-е сутки, изменениями.

Динамика основных биохимических изменений у больных АГ на фоне терапии

Исходная активность аминотрансаминаз (АЛТ, АСТ) у пациентов с АГ не имела существенных раз-



личий между сравниваемыми группами, однако в целом у больных опытной группы на старте отмечалась тенденция к более высокой активности трансаминаз, чем в группе сравнения. При этом динамика активности АЛТ имела различия между больными АГ, которые получали лечение Фосфогливом, по сравнению с пациентами, получавшими другие ЭФЛ (рис. 1).

Таким образом, средние показатели АЛТ у больных достоверно снижались на фоне проводимой терапии в 2,3 раза в I и в 1,5 раза во II группе ($p = 0,001$). К 180-му дню у пациентов опытной группы отмечалась полная нормализация показателя, а в группе сравнения наметилась значимая тенденция к этому.

Аналогичная направленность, но с более выраженными различиями, у больных АГ наблюдалась при оценке динамики активности АСТ (рис. 2).

Выраженность цитолитического синдрома коррелировала с интенсивностью лабораторных проявлений синдрома холестаза, оценка которого производилась по уровню билирубина (табл. 3).

Из таблицы 3 следует, что оценка исходного уровня билирубина выявила его нормальные величины у 6 (15,4%) пациентов опытной группы и у 5 (11,6%) группы сравнения. На 28-й день лечения нормализация уровня билирубина произошла у 29 (74,4%) пациентов I группы и у 26 (60,4%) – II, а к 180-му дню показатели билирубина были нормальными у 38 (97,4%) больных, принимавших Фосфоглив, и у 36 (83,7%) пациентов группы сравнения ($p = 0,05$), что свидетельствовало о более затяжной динамике холестаза при проведении терапии другими ЭФЛ.

Не менее важным, чем билирубин, показателем, характеризующим синдром холестаза у больных АГ, являлась активность щелочной фосфатазы (ЩФ) (табл. 4).

Как следует из таблицы 4, в группе больных, дополнительно принимавших Фосфоглив, исходно нормальная величина ЩФ опре-

делялась у 5 (12,8%) человек, а из пациентов, получавших терапию ЭФЛ, – у 6 (13,9%) пациентов. На 28-е сутки у большинства пациентов I группы – 30 (76,9%) человек – были зарегистрированы нормальные показатели ЩФ. В то же время у многих пациентов II группы полная нормализация данного показателя не произошла даже на 180-й день – у 34 (79,0%) больных.

По аналогии с активностью ЩФ регистрировалось изменение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (табл. 5).

Как следует из таблицы 5, среди пациентов обеих групп исходно преобладала высокая активность ГГТП. Однако уже к 28-му дню лечения у значительного числа пациентов I группы – 27 (69,2%) человек – величина ГГТП нормализовалась. В группе сравнения, в свою очередь, в течение 4 недель терапии отмечалась только умеренная положительная динамика снижения активности ГГТП. На 180-й день нормализация вели-

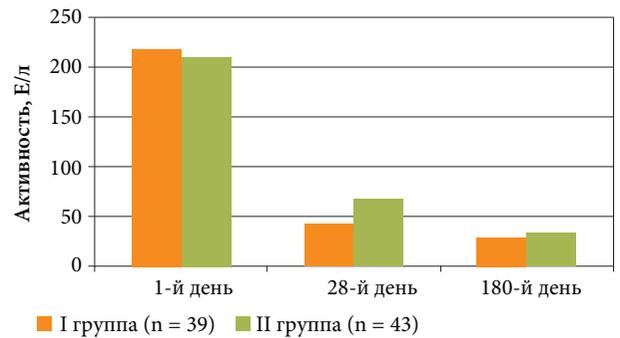


Рис. 2. Динамика активности АСТ в ходе исследования у больных АГ

чины ГГТП регистрировалась у 32 (74,4%) пациентов, не получавших Фосфоглив.

Таким образом, использование в составе терапии препарата, содержащего глицирризиновую кислоту, достоверно способствовало более быстрой и значимой динамике лабораторных проявлений синдромов цитолиза (активности АЛТ, АСТ), холестаза (уровней общего билирубина, активности ЩФ, ГГТП) у больных АГ.

Таблица 3. Динамика нормализации уровня общего билирубина (нарастающий итог) у больных АГ на фоне терапии, n (%)

| Уровень билирубина | I группа, n = 39 (100) | II группа, n = 43 (100) |
|----------------------------|------------------------|-------------------------|
| Исходно нормальный уровень | 6 (15,4) | 5 (11,6) |
| Нормализация на 28-й день | 29 (74,4) | 26 (60,4) |
| Нормализация на 180-й день | 38 (97,4)* | 36 (83,7) |

* Различия с группой сравнения статистически достоверны ($p < 0,05$)

Таблица 4. Динамика нормализации активности ЩФ (нарастающий итог) у больных АГ на фоне терапии, n (%)

| Активность ЩФ | I группа, n = 39 (100) | II группа, n = 43 (100) |
|-----------------------------|------------------------|-------------------------|
| Исходно нормальная величина | 5 (12,8) | 6 (13,9) |
| Нормализация на 28-й день | 30 (76,9) | 20 (46,5) |
| Нормализация на 180-й день | 38 (97,4)* | 34 (79,0) |

* Различия с группой сравнения статистически достоверны ($p < 0,05$)

Таблица 5. Динамика нормализации активности ГГТП (нарастающий итог) у больных АГ на фоне терапии, n (%)

| Активность ГГТП | I группа, n = 39 (100) | II группа, n = 43 (100) |
|-----------------------------|------------------------|-------------------------|
| Исходно нормальная величина | 2 (5,1) | 3 (6,9) |
| Нормализация на 28-й день | 27 (69,2) | 19 (44,1) |
| Нормализация на 180-й день | 38 (97,4)* | 32 (74,4) |

* Различия с группой сравнения статистически достоверны ($p < 0,05$)

Таблица 6. Динамика степени ЖГ у больных АГ по данным УЗИ на 180-й день, n (%)

| Степень | I группа, n = 39 (100) | | II группа, n = 43 (100) | |
|---------|------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| 0 | - | - | - | - |
| I | 2 (5,1) | 16 (41,0)* | 5 (6,1) | 11 (25,6) |
| II | 20 (51,3) | 18 (46,1) | 21 (48,8) | 21 (48,8) |
| III | 17 (43,9) | 5 (12,8)* | 17 (39,5) | 11 (25,6) |

* Различия с группой сравнения статистически достоверны ($p < 0,05$)

Динамика основных сонографических показателей у больных АГ на фоне терапии

В рамках симплексного плана диагностики всем пациентам АГ в динамике проводилось УЗИ. Прицельно с помощью сонографии у больных оценивалась степень ЖГ (табл. 6).

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 6, у пациентов, дополнительно получавших Фосфоглив, регистрировалось значимое уменьшение степени ЖГ. Так, к окончанию периода лечения количество больных с 3-й степенью умень-

шилось более чем в 3,5 раза, тогда как в группе сравнения только в 1,5 раза ($p < 0,05$). Количество пациентов со 2-й степенью ЖГ значимо не менялось в связи с пополнением этой группы за счет больных, у которых степень ЖГ регрессировала с 3-й на 2-ю. При этом число пациентов с 1-й степенью ЖГ в опытной группе увеличилось в 8 раз, тогда как в группе сравнения только в 2 раза, что свидетельствовало о более выраженной эффективности лечения в регрессии жировой дистрофии на фоне приема Фосфоглива.

Динамика основных морфологических характеристик у больных АГ на фоне терапии

Результаты комплексного морфологического анализа, включающего данные фибротеста, также были проанализированы в зависимости от исследовательской группы. По аналогии с УЗИ, важным показателем, характеризующим течение заболевания, явилась степень тяжести ЖГ. При этом значимых различий в процентном отношении распределения больных между опытной группой и группой сравнения не регистрировалось.

Динамика морфологических показателей, так же как и при ультрасонографии, характеризовалась уменьшением степени ЖГ в обеих группах (табл. 7).

Как следует из таблицы 7, в группе больных, дополнительно получавших Фосфоглив, количество лиц с выраженной степенью ЖГ уменьшилось почти в 3 раза, тогда как в группе сравнения аналогичное уменьшение произошло менее чем в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Достоверные различия по числу пациентов с умеренной степенью ЖГ в обеих группах не регистрировались. Данный факт был связан с количественным приростом группы за счет больных, у которых регрессировала более выраженная степень жировой дистрофии печени.

Анализ количества пациентов с минимальной выраженностью ЖГ свидетельствовал о значимом увеличении числа больных в опытной группе (более чем в 3 раза), тогда как в группе сравнения общее количество пациентов с минимальной степенью ЖГ возросло не более чем в 1,5 раза.

Оценка морфологической активности патологического процесса в печени у больных АГ на фоне проводимой терапии, аналогично оценке степени ЖГ, производилась суммарно путем динамической биопсии печени или ФиброМакс (табл. 8).

Как следует из таблицы 8, в I и II группах после проведенного лечения больных с выраженной активностью воспалительных изменений в печени выявлено не было, что в целом свидетельствовало об эффективности обоих вариантов терапии для данной морфологической характеристики.

Количество пациентов с умеренной активностью воспалительных изменений в опытной группе уменьшилось в 2 раза, тогда как в группе сравнения оно достоверно не изменилось. Число больных со слабой активностью в I группе увеличилось почти в 3 раза, тогда как во II группе – только на 30%.

В группе пациентов, не принимавших в комплексном лечении

Глицирризиновая кислота оказывает гепатопротекторное действие, усиливая фагоцитоз и активность естественных киллеров, а также благодаря выраженному антиоксидантному эффекту и ингибированию активности фосфопротеинкиназы C, которая в условиях патологии печени вызывает иммунную дисрегуляцию.

Таблица 7. Динамика степени ЖГ у больных АГ по данным морфологического исследования и теста ФиброМакс, в зависимости от вида терапии, n (%)

| Степень стеатоза | I группа, n = 39 (100) | | II группа, n = 43 (100) | |
|------------------|------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Отсутствует | - | - | - | - |
| Минимальный | 3 (7,6) | 10 (25,6)* | 4 (9,3) | 7 (12,2) |
| Умеренный | 19 (48,7) | 23 (58,9) | 21 (48,8) | 23 (53,5) |
| Выраженный | 17 (43,5) | 6 (15,3)* | 18 (41,9) | 13 (30,2) |

* Различия с группой сравнения статистически достоверны ($p < 0,05$)



Фосфоглив, число больных с минимальной активностью значительно изменилось, тогда как в опытной группе оно достоверно увеличилось в 8 раз, составив 9,7% против 3,6% в группе, где терапия проводилась другими ЭФЛ.

При этом собственно морфологическая картина на фоне терапии Фосфогливом характеризовалась уменьшением степени воспалительной инфильтрации, исчезновением из инфильтратов плазматических клеток и преобладанием лимфоцитарно-гистиоцитарных элементов, резорбцией мостовидных и мелкоочаговых ступенчатых некрозов и восстановлением целостности пограничной пластинки. В процентном отношении степень выраженности зернистой дистрофии и некробиоза в гепатоцитах снижалась.

Терапия другими ЭФЛ также способствовала обратному развитию ступенчатых некрозов и исчезновению телец Мэллори, однако при этом сохранялась высокая степень воспалительной инфильтрации и нарушение целостности пограничной пластинки.

Наиболее важным гистологическим показателем, характеризующим стадию заболевания, явилась оценка выраженности фиброзных процессов в печени. При этом интенсивность фиброгенеза у пациентов обеих групп характеризовалась в основном преобладанием порто-портального и порто-центрального фиброза, однако в обеих группах были зарегистрированы единичные случаи перипортального фиброза и уже сформировавшегося ЦП. В целом направленность изменений морфологической активности воспаления у больных АГ оказалась сопоставимой с динамикой стадии фиброза в печени (табл. 9).

Из таблицы 9 следует, что в I группе после проведенного лечения количество больных с 4-й стадией фиброза уменьшилось на 1 человека, то есть было зафиксировано обратное развитие ЦП. В свою очередь, во II группе количество больных с ЦП увеличилось на 1 человека.

Таблица 8. Динамика активности патологического процесса у больных АГ по данным морфологического исследования и теста ФиброМакс, n (%)

| Активность воспаления | I группа, n = 39 (100) | | II группа, n = 43 (100) | |
|-----------------------|------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Минимальная | 1 (2,5) | 8 (9,7)* | 2 (4,6) | 3 (6,9) |
| Слабая | 8 (20,5) | 22 (26,8)* | 14 (32,5) | 22 (51,1) |
| Умеренная | 17 (43,6) | 9 (10,9)* | 19 (44,2) | 18 (41,8) |
| Выраженная | 13 (33,3) | – | 8 (18,6) | – |

* Различия с группой сравнения статистически достоверны ($p < 0,05$)

Таблица 9. Динамика фиброза у больных АГ на фоне терапии, по данным морфологического исследования и теста ФиброМакс, n (%)

| Стадия фиброза | I группа, n = 39 (100) | | II группа, n = 43 (100) | |
|----------------|------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| 0 | – | 2 (5,1) | – | 1 (2,3) |
| I | 2 (5,1) | 8 (20,5)* | 1 (2,3) | 3 (6,9) |
| II | 15 (38,4) | 20 (51,2)* | 20 (46,5) | 15 (34,8) |
| III | 19 (48,7) | 7 (17,9)* | 18 (41,8) | 19 (44,1) |
| IV | 3 (7,7) | 2 (5,1)* | 4 (9,3) | 5 (11,6) |

* Различия с группой сравнения статистически достоверны ($p < 0,05$)

Таким же образом, значимо, почти в 3 раза, в I группе уменьшилось количество пациентов с выраженным порто-портальным фиброзом в печени, в то время как в группе сравнения число больных с этой стадией фиброза – наиболее важной с прогностической точки зрения – изменилось в сторону увеличения.

Количество пациентов с 2-й стадией фиброзных изменений в печени значимо не менялось, но в I группе наблюдалась тенденция к увеличению, а во II – к уменьшению.

Наибольший прирост числа пациентов с перипортальным фиброзом отмечался в I группе больных, где их число возросло в 4 раза, составив более 20%, тогда как в группе сравнения их количество возросло в 3 раза, а фактический прирост составил всего 2 пациента.

Особый интерес вызвал факт появления больных без фиброзных изменений в печени, число которых в I группе составило 2 (5,1%), а во II – 1 (2,3%) человек. То есть у всех пациентов, имеющих исходно 1-ю стадию фиброзных изменений в печени, отмечалась его полная регрессия.

Таким образом, у больных I группы было отмечено значительное преобладание положительной динамики морфологических изменений в печени по сравнению со II группой – в виде уменьшения степени ЖГ, активности воспалительного процесса и, что наиболее важно, обратного развития фиброзных изменений.

Заключение

В целом к моменту окончания лечения на фоне терапии Фосфогливом, в сравнении с терапией другими ЭФЛ, не содержащими глицирризиновую кислоту, у большего числа пациентов отсутствовали клинические проявления диспепсического, холестатического и астеновегетативного синдромов, регрессировала гепатомегалия и печеночные знаки.

При оценке уровня билирубина, активности АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП отмечалась более быстрая и значимая динамика нормализации исследуемых показателей на фоне опытного лечения.

Динамика морфологических изменений на фоне дополнения терапии больных АГ Фосфогливом характеризовалась значимым



В группе, где лечение было усилено глицирризиновой кислотой, отмечалось достоверное увеличение количества больных с перипортальным фиброзом за счет уменьшения числа пациентов с более выраженными стадиями печеночного фиброза, тогда как при лечении другими ЭФЛ этот прирост был незначительным.

уменьшением жировой дистрофии гепатоцитов, выраженной и умеренной степеней воспалительных изменений в печени, что отражало снижение активности деструктивно-некротического процесса и способствовало более благоприятному течению заболевания.

Литература
→ С. 72

Особое значение придавалось оценке фиброзных изменений

в печени, как наиболее значимого показателя, отражающего динамику прогрессирования заболевания.

Так, в обеих группах у единичных пациентов, имевших 1-ю стадию фиброза печени, отмечалась его полная регрессия, что подтверждает антифибротический эффект обоих вариантов терапии в комбинации с исключением алкоголя. При этом в группе больных, принимавших Фосфоглив, значительно уменьшилась доля пациентов с наиболее важной с прогностической точки зрения стадией порто-портального фиброза. Лечение другими ЭФЛ, в свою очередь, не привело к существенным изменениям указанной и других стадий фиброзных изменений в печени.

Следует также заметить, что в группе, где лечение было усилено глицирризиновой кислотой, отмечалось достоверное увеличение количества больных с перипор-

тальным фиброзом за счет уменьшения числа пациентов с более выраженными стадиями печеночного фиброза, тогда как при лечении другими ЭФЛ этот прирост был незначительным.

Таким образом, лечение больных АГ Фосфогливом в течение 6 месяцев следует рассматривать как основу базисной терапии пациентов с умеренной и выраженными стадиями фиброзных изменений в печени. Следует заметить, что значимых побочных эффектов на фоне проводимого лечения препаратом, содержащим глицирризиновую кислоту, выявлено не было. Традиционное лечение другими ЭФЛ, в свою очередь, хотя и способствует достижению клинико-биохимической ремиссии и снижению активности воспаления, не обладает значимым влиянием на выраженность морфологических и в особенности фиброзных изменений в печени. ☺

План региональных научно-практических конференций группы компаний «Медфорум» на II квартал 2011 года

| Название, тематика мероприятия | Участники | Дата проведения | Место проведения |
|--|--|-------------------|--------------------------------------|
| Актуальные вопросы репродуктивного здоровья | Акушеры-гинекологи, *КДЛ при наличии в программе доклада для данной специальности | 1 апреля | Санкт-Петербург |
| Охрана здоровья матери и ребенка | Акушеры-гинекологи, педиатры, неонатологи, *КДЛ при наличии в программе доклада для данной специальности | 4–6 апреля, 3 дня | Архангельск |
| Гастроэнтерология: «Функциональные и воспалительные заболевания кишечника в повседневной практике» | Терапевты, гастроэнтерологи, педиатры, ВОП, рентгенологи | 8 апреля | Москва, МО, ЦФО (МОНИКИ) 15-й корпус |
| Актуальные вопросы эндокринологии | Эндокринологи, гинекологи, терапевты, семейные врачи | 11 апреля | Самара |
| Континуум женского здоровья | Акушеры-гинекологи, детские гинекологи, эндокринологи, инфекционисты, ВОП | 12 апреля | Самара |
| Актуальные вопросы инфекционной патологии | Инфекционисты, терапевты, педиатры, вирусологи, пульмонологи, КДЛ, эпидемиологи, акушеры-гинекологи, иммунологи, паразитологи, дерматовенерологи, косметологи, фармакологи, онкологи, семейные врачи | 14 апреля | Волгоград |
| Межрегиональная конференция «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения» (лабораторная диагностика, УЗИ, функциональная диагностика, микробиология, эндоскопия, лучевая диагностика) | КДЛ, врачи функциональной диагностики, врачи радиоизотопной диагностики, клинические микробиологи, руководители медицинских учреждений, врачи КБЛ, иммунологи, эндоскописты, лучевые диагносты | 14–15 апреля | Самара (ПФО) |
| Актуальные вопросы дерматовенерологии | Дерматовенерологи, дерматологи-косметологи, фармакологи, иммунологи, онкологи | 15 апреля | Волгоград |
| Актуальные вопросы инфекционной патологии | Инфекционисты, терапевты, педиатры, вирусологи, пульмонологи, КДЛ, эпидемиологи, акушеры-гинекологи, иммунологи, паразитологи | 21 апреля | Пермь |
| Неагрессивные способы вскармливания и ухода за детьми раннего возраста | Педиатры, неонатологи, дерматологи, *КДЛ при наличии в программе доклада для данной специальности | Конец апреля | Астрахань |
| Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии | Дерматовенерологи, дерматологи-косметологи, фармакологи, иммунологи, онкологи | Апрель | Сочи |

Подробную информацию о конференциях можно получить в отделе региональных конференций компании «Медфорум» по телефонам: (495) 234-07-34, 8 (916) 654-77-40; e-mail: forum@webmed.ru

МЕДИЦИНСКАЯ ЛИТЕРАТУРА ПО ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ И ГЕПАТОЛОГИИ

Гастроэнтерология: национальное руководство / под ред. *В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной*. — 704 с. (Серия «Национальные руководства»)

Гастроэнтерология. Консультант врача. Версия 1.1. Лицензия на один компьютер.

Гастроэнтерология: клинические рекомендации. *Буеверов А.О., Лапина Т.Л., Охлобыстин А.В.* и др. / под ред. *В.Т. Ивашкина*. 2-е изд., испр. и доп. — 208 с. (Серия «Клинические рекомендации»)

Амбулаторная колопроктология: руководство. *Риквин В.Л.* — 96 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»)

Антисекреторная терапия в гастроэнтерологии: руководство. *Дехнич Н.Н., Козлов С.Н.* — 128 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»)

Атлас клинической гастроэнтерологии. *Форбс А., Мисиевич Дж.Дж., Комpton К.К.* и др. Перевод с англ. / под ред. *В.А. Исакова*. — 392 с. + CD

Введение в гепатологию: руководство. *Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С.* Перевод с англ. / под ред. *В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова, М.В. Маевской*. — 704 с. (Серия «Болезни печени по Шиффу»)

Вирусные гепатиты и холестатические заболевания: руководство. *Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С.* Перевод с английского под редакцией акад. РАМН *В.Т. Ивашкина, проф. Е.А. Климовой, проф. И.Г. Никитина, д-ра мед. наук Е.Н. Широковой*. — 408 с. (Серия «Болезни печени по Шиффу»)

Сосудистые, опухолевые, инфекционные и гранулематозные заболевания: руководство. *Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С.* Перевод с англ. *Халатов В.Ю.* / под ред. *В.Т. Ивашкина, О.Г. Скрипченко, М.Ю. Надинской*. — 408 с. (Серия «Болезни печени по Шиффу»)

Болезни поджелудочной железы: практическое руководство. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А.* — 736 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»)

Гепатиты. Рациональная диагностика и терапия: руководство / под ред. *М. Фукса*. Перевод с нем. / под ред. *А.О. Буеверова*. — 240 с.

Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром. Современное состояние проблемы. *Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В.* — 304 с.

Диета при заболеваниях органов пищеварения. *Гурвич М.М.* — 288 с.

Желчнокаменная болезнь: руководство. *Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуто А.М., Прудков М.И.* — 304 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»)

Клиническая гастроэнтерология: избранные разделы. *Циммерман Я.С.* — 416 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»)

Питание при болезнях органов пищеварения. *Ивашкин В.Т., Шевченко В.П.* — 352 с.

Справочник по гастроэнтерологии и гепатологии. *Блум С., Вебстер Дж.* Перевод с англ. / под ред. *В.Т. Ивашкина, И.В. Маева, А.С. Трухманова*. — 592 с.

Сфинктерология: монография. *Колесников Л.Л.* — 152 с.

Хирургия печени: руководство. — 352 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»)

Хронический гепатит В и D: руководство. *Абдурахманов Д.Т.* — 288 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»)

Холестероз желчного пузыря: руководство. *Ильченко А.А., Морозов И.А., Хомерики С.Г., Орлова Ю.Н.* — 232 с.

Эндоскопия желудочно-кишечного тракта: руководство. *Блащенко С.А., Короткевич А.Г., Селькова Е.П.* и др. / Под ред. *С.А. Блащенко*. — 520 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»)

Большой справочник лекарственных средств / под ред. *Л.Е. Зиганшиной, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова, Р.У. Хабриева*. — 3344 с.

The Merck Manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение: руководство / Под ред. *М.Х. Бирса*. Перевод с англ. / под ред. *А.Г. Чучалина*. - 2-е изд. — 3744 с.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
119021, Москва, ул. Россолимо, 4.
Тел./факс: (495) 921-39-07, (499) 246-39-47.

Книга-почтой: заказ по тел./факсу: (495) 921-39-07, 228-09-74,
e-mail: bookpost@geotar.ru

Интернет-магазин:
www.medknigaservis.ru, www.geotar.ru

Оптовая продажа.
Тел./факс: (495) 921-39-07, (499) 246-39-47,
e-mail: iragor@geotar.ru

Имеются представительства в различных регионах РФ.
Узнать о вашем представительстве можно по тел.: 8 (916) 876-90-59.

Фирменные магазины в Москве:

м. Парк культуры г. Москва, ул. Зубовская, д. 7, стр. 1.
Тел.: (495) 981-37-84,

м. Фрунзенская г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8.
Тел.: (495) 622-96-21,

м. Коньково, м. Юго-Западная г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Тел.: (495) 434-55-29.



¹ СПб ГМУ
им. И.П. Павлова
² ФГУ «Федеральный
центр сердца, крови
и эндокринологии
им. В.А. Алмазова»,
Санкт-Петербург

Синдром инсулинорезистентности и печень

Д.м.н., проф. Е.И. КРАСИЛЬНИКОВА^{1,2}, А.А. БЫСТРОВА^{1,2}

В последние годы существенно изменилось отношение к роли печени в развитии синдрома инсулинорезистентности. Установлено, что гепатоциты принимают непосредственное участие в развитии и прогрессировании нарушений липидного и углеводного гомеостаза у больных с туловищным ожирением. Представлены данные, свидетельствующие о целесообразности включения неалкогольной жировой болезни печени в синдромокомплекс метаболического сердечно-сосудистого синдрома. Обосновывается необходимость более широкого использования производных бигуанидов и полиненасыщенного фосфатидилхолина растительного происхождения в комплексной терапии больных с неалкогольной жировой болезнью печени.

Как известно, инсулинорезистентность при метаболическом синдроме является одним из ведущих факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний. При этом кардиоваскулярная патология остается основной причиной инвалидизации и смертности населения, значительно превышая эти показатели при инфекционных и онкологических заболеваниях [1–4]. Необходимо отметить, что за последние 20–30 лет существенно изменилась клиническая картина большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Это связано в первую очередь с тем, что стало крайне редко наблюдаться изолированное развитие отдельных заболеваний

сердечно-сосудистой системы. Как правило, у пациентов имеются одновременно три и более заболеваний, которые тесно взаимосвязаны между собой общими патогенетическими механизмами развития, что существенно затрудняет лечение таких больных [5–9].

Причины столь множественных заболеваний кроются прежде всего в значительных изменениях характера питания и двигательной активности, которые произошли за последние десятилетия. Опубликованные исследования убедительно показывают, что более 2/3 ежедневно потребляемых продуктов питания содержат большое количество рафинированных и лег-

коусваиваемых углеводов, животных жиров. Продукты, содержащие пищевые волокна и клетчатку, почти полностью исчезли из рациона подавляющего числа людей, а система fast-food прочно укрепились в рационе современного человека [10–12].

Одновременно со значительным ростом калорийности питания существенно уменьшились физические нагрузки. Сократилось количество профессий с использованием тяжелого физического труда. Автоматизация производства, развитая транспортная инфраструктура, доступный личный транспорт – все это способствует малоподвижному образу жизни. Согласно проведенным опросам, менее 10% взрослого населения таких крупных городов, как Москва и Санкт-Петербург, регулярно посещают физкультурные залы, бассейны, занимаются физкультурой. Перечисленные факты привели к значительному росту числа лиц, имеющих избыточную массу тела и ожирение. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что более 50% взрослого населения России имеют ожирение различной степени, причем за последние десятилетия отмечается особенно значительный рост этого показателя. Предполагается, что если темпы роста распространенности избыточной массы тела не сократятся, то к 2025 году все население экономически развитых стран будет иметь ту или иную сте-



пень ожирения. Вероятность этого предположения велика с учетом того, что 25% детей и подростков имеют избыточную массу тела, а 15% – ожирение [13–15].

Главная опасность ожирения состоит в том, что оно способствует развитию практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 2 типа, заболеваний печени, опорно-двигательного аппарата, а также ряда онкологических заболеваний [16–18]. При этом установлено, что при оценке риска развития вышеперечисленных заболеваний основное значение имеет тип, а не степень ожирения. Многочисленные исследования показали, что именно туловищный (андроидный, висцеро-абдоминальный) тип ожирения сопровождается снижением чувствительности периферических тканей к действию инсулина, то есть развитием инсулинорезистентности и адаптивной гиперинсулинемии, непосредственно участвующей в патогенезе артериальной гипертензии, нарушений липидного и углеводного метаболизма, а также атеросклероза и всех его клинических проявлений [5, 6, 8, 9, 19, 20].

Механизмы развития инсулинорезистентности сложны и изучены не полностью. Однако не вызывает сомнения факт, что для клинической манифестации в ряде случаев генетически обусловленных механизмов развития инсулинорезистентности основное значение имеет туловищное ожирение.

Причины развития туловищного ожирения до конца не выяснены. Несомненное значение имеет возраст. Этот тип ожирения развивается обычно после 30 лет и является, по-видимому, следствием возрастного повышения активности гипоталамуса и, в частности, системы «адренкортикотропный гормон (АКТГ) – кортизол». Это проявляется снижением чувствительности АКТГ к тормозным влияниям кортизола, что ведет к небольшому, но хроническому избытку секреции кортизола [21]. Так, в проведенных нами исследованиях установлено, что у

больных туловищным ожирением имеется достоверное увеличение суточной экскреции 17-гидрокортикоидов (17-НОС) – метаболитов кортизола не только по сравнению с лицами контрольной группы, но и с больными глутеофеморальным типом ожирения [5, 9]. Кроме того, чрезвычайно важным представляется факт отсутствия подавления экскреции 17-НОС у больных туловищным ожирением под влиянием 0,5 мг дексаметазона, в то время как у лиц контрольной группы и больных глутеофеморальным ожирением даже такие малые дозы дексаметазона вызывали резкое угнетение экскреции метаболитов кортизола. Роль кортизола подтверждает и характерное распределение жира, напоминающее синдром Кушинга. Создается впечатление, что туловищное ожирение довольно близко к синдрому Кушинга не только по характерному распределению жира, но и по тому, что при обоих заболеваниях с большой частотой встречается артериальная гипертензия (АГ), нарушения толерантности к глюкозе вплоть до развития СД. Не исключается, что в основе гиперпродукции кортизола у больных туловищным ожирением может лежать генетическая предрасположенность. Кортизол стимулирует кортизол-зависимую липопротеиновую липазу (ЛПЛ) на капиллярах жировой ткани верхней половины туловища, брюшной стенки и висцеральной области (кортизол-зависимая жировая ткань). В результате в этих областях увеличивается отложение жира, развивается гипертрофия жировых клеток и столь характерное туловищное ожирение, сопровождающееся развитием инсулинорезистентности [22–28]. Установлено, что основными тканями, где снижение эффектов действия инсулина наиболее неблагоприятно в прогностическом плане, являются жировая, мышечная и ткань печени [9, 24, 29–31]. Развитие резистентности к инсулину периферических тканей может быть связано со многими причи-

нами, наиболее существенными из которых являются: гипертрофия адипоцитов; уменьшение количества синтезируемых инсулиновых рецепторов; синтез рецепторов с измененной структурой или нарушенной пространственной конфигурацией; нарушение транспорта и процессов встраивания инсулиновых рецепторов в мембрану клеток; нарушение рециркуляции рецепторов; уменьшение тирозинкиназной активности бета-субъединиц рецепторов; нарушение в системе транспорта глюкозы в клетки (система глюкозотранспортных белков); изменения в системе передачи сигналов от рецептора в клетку; изменения активности ключевых ферментов внутриклеточного метаболизма глюкозы – гликогенсинтетазы и пируватдегидрогеназы [32–38]. Многочисленные исследования, опубликованные к настоящему времени, позволяют считать, что основные дефекты, определяющие инсулинорезистентность, локализованы на пострецепторном уровне [39, 40]. Они не одинаковы у различных больных, но,

Туловищное ожирение довольно близко к синдрому Кушинга не только по характерному распределению жира, но и по тому, что при обоих заболеваниях с большой частотой встречается артериальная гипертензия, нарушения толерантности к глюкозе вплоть до развития СД.

как было отмечено выше, для проявления имеющихся генетических дефектов немаловажное значение имеют приобретенные изменения, в частности ожирение. Необходимо учитывать и способность кортизола, принимающего непосредственное участие в развитии туловищного ожирения, значительно уменьшать чувствительность тканей к действию инсулина. Имеются сведения о способности кортизола не только уменьшать инсулино-



обусловленный транспорт глюкозы в клетки, но и тормозит пострецепторную утилизацию глюкозы, подавляя активность вторичных мессенджеров инсулина [41–43].

Развитие инсулинорезистентности приводит к ухудшению утилизации глюкозы, повышению ее содержания в крови, что оказы-

[47–50]. Установлено, что при потреблении жиросодержащих продуктов в стенке кишечника синтезируются хиломикроны – частицы, осуществляющие транспорт эндогенных липидов, преимущественно триглицеридов (ТГ), и в меньшей степени холестерина (ХС). В плазме крови хиломикроны (ХМ) под действием липопротеинлипазы (ЛПЛ) превращаются в ремнантные частицы, которые способны проникнуть путем эндцитоза через эндотелий в артериальную стенку, где могут принимать непосредственное участие в развитии атеросклеротической бляшки. Большая часть ремнантных частиц ХМ захватывается через специальные рецепторы клетками печени. Таким образом, повышение потребления животного жира, столь характерное в современных условиях, способствует избыточному поступлению ТГ и незэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в печень. Кроме того, в печень постоянно поступают НЭЖК из жировой ткани, а часть жирных кислот синтезируются непосредственно в печени. У больных с туловищным ожирением количество НЭЖК, высвобождающихся из висцерального жира, значительно повышено, что ведет к увеличению поступления их через воротную вену в печень. Повышение содержания НЭЖК в печени приводит к уменьшению связывания и деградации инсулина гепатоцитами и развитию инсулинорезистентности клеток печени. В результате снижаются тормозные эффекты инсулина на процессы глюконеогенеза и гликогенолиза, усиливается синтез глюкозы в клетках печени, что в конечном итоге ведет к развитию гипергликемии. Кроме того, уменьшение деградации инсулина в печени приводит к системной гиперинсулинемии и, как следствие этого, к нарастанию инсулинорезистентности за счет механизма down regulation. Проведенные исследования показали, что НЭЖК способны угнетать секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы за счет развития феноме-

на липотоксичности, а также ухудшать периферическую чувствительность к инсулину, что способствует дальнейшему прогрессированию гиперинсулинемии [9, 51, 52]. Помимо этого установлена способность НЭЖК уменьшать связывание инсулина с инсулиновыми рецепторами, нарушать передачу сигнала от рецептора в клетки и уменьшать утилизацию глюкозы инсулинзависимыми тканями. В последние годы появились публикации о взаимосвязи содержания НЭЖК в крови с активностью эндоканабиноидной системы, принимающей участие в механизмах развития компонентов метаболического синдрома [53]. Избыточное поступление НЭЖК в печень приводит к усилению синтеза в ней триглицеридов (ТГ) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), увеличивая их содержание в крови [23, 24, 54]. Помимо синтеза ЛПОНП, являющихся предшественниками высокоатерогенной фракции липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в печени (и в стенке кишечника) происходит синтез главного антиатерогенного фактора – липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Выяснению роли ЛПВП в атерогенезе предшествовало большое количество эпидемиологических исследований, показавших, что вопрос о том, разовьется ли атеросклероз, зависит не столько от уровня общего холестерина в плазме крови, сколько от соотношения ЛПНП и ЛПОНП, с одной стороны, и ЛПВП – с другой [55–57].

В настоящее время предложен ряд теорий и гипотез, объясняющих механизмы защитного действия ЛПВП в отношении развития атеросклероза, однако единой точки зрения по этому вопросу до сих пор нет. Наиболее распространенной является теория так называемого обратного транспорта холестерина, согласно которой циркулирующие в крови ЛПВП захватывают из мембран периферических (внепеченочных) клеток, в том числе и эндотелиальных клеток, избыток холестерина и транспор-

В становлении и прогрессировании синдрома инсулинорезистентности существенное значение придается ключевому органу, участвующему в липидном и углеводном гомеостазе, – печени. Именно печень принимает на себя «основной удар» избыточного потребления жирной пищи.

вает стимулирующее действие на бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы и индуцирует развитие адаптивной гиперинсулинемии [44]. Именно возникновение хронического избытка инсулина большинство исследователей считают «пусковой кнопкой» для развития всех заболеваний, входящих в понятие «метаболический синдром» [5, 8, 22, 45, 46].

Хронический избыток инсулина приводит к развитию артериальной гипертензии, атерогенной дислипидемии, прогрессированию туловищного ожирения. В свою очередь, артериальная гипертензия и дислипидемия способствуют нарастанию инсулинорезистентности. То есть замыкается «порочный круг» метаболического синдрома.

Необходимо отметить, что в становлении и прогрессировании синдрома инсулинорезистентности существенное значение придается ключевому органу, участвующему в липидном и углеводном гомеостазе, – печени. Известно, что именно печень принимает на себя «основной удар» избыточного потребления жирной пищи



тируют его в печень. Кроме того, было высказано предположение, что ЛПВП вследствие их мелких размеров могут проникать внутрь интимы артерий – присоединять и «уносить» через паравазальную систему адвентиции внеклеточные отложения холестерина, образующиеся при проникновении в нее атерогенных ЛП, а также способны удалять избыточный холестерин из макрофагов [58, 59]. Другим предполагаемым механизмом антиатерогенного действия ЛПВП является их способность снижать уровень богатых триглицеридами частиц. Установлено, что при высоком уровне ЛПВП в крови отмечается наибольшая скорость липолиза ЛПОНП. Это позволяет предполагать, что при липолизе богатых ТГ частиц, таких как хиломикроны и ЛПОНП, какая-то часть поверхностно расположенных липидов, в том числе неэстерифицированного холестерина, фосфолипидов и апопротеинов, удаляется с помощью ЛПВП. Это приводит к тому, что богатые триглицеридами частицы обедняются холестерином, а система апоА-содержащих ЛП обогащается им. Кроме того, описан защитный, антиоксидантный эффект ЛПВП, механизм которого остается недостаточно выясненным. Наибольшее внимание заслуживает теория, приписывающая основное защитное действие энзимам, тесно связанным с ЛПВП, в частности параоксоназе, ацетилгидролазе, фактору активации тромбоцитов и лецитин-холестерин-ацилтрансферазе (ЛХАТ) [60–62]. Из других возможных механизмов антиатерогенного действия ЛПВП, широко обсуждаемых в литературе, можно отметить их способность стимулировать образование простаглицлина и, соответственно, уменьшать агрегацию тромбоцитов и активировать процессы фибринолиза; уменьшать индуцированную ЛПНП активацию тромбоцитов; задерживать проникновение ЛПНП в интиму артерий, тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток артериальной стенки, индуцированную ЛПНП,

и угнетать в них синтез гликозаминогликанов; тормозить экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток и миграцию моноцитов из кровотока в интиму, индуцированную ЛПНП; активировать систему оксида азота эндотелиоцитов [63, 64]. Таким образом, у больных туловищным ожирением увеличено отложение жира в печень за счет поступления НЭЖК, ТГ и ХС в составе ремнантов ХМ экзогенного происхождения, ускорения процессов липолиза абдоминального жира с высвобождением НЭЖК, увеличения синтеза НЭЖК и ТГ непосредственно в гепатоцитах, а также снижения скорости бета-окисления НЭЖК в печени, что ведет к развитию жирового гепатоза. Исходя из вышесказанного, становится ясно, что именно печень находится в «центре событий» при развитии метаболического синдрома, во многом обуславливая атерогенную дислипидемию, инсулинорезистентность, гиперинсулинемию и гипергликемию. В последние годы проведено большое количество исследований, позволивших авторам предложить включить неалкогольную жировую болезнь печени в понятие МС [65–67]. Установлено, что при проведении морфологических исследований материала, полученного с помощью пункционной биопсии печени больных с туловищным ожирением, более чем в 80% случаев имеется возможность поставить этот диагноз. Выявлено наличие тесных взаимосвязей между неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), атерогенной дислипидемией и резистентностью к инсулину мышечной ткани [58, 68]. Исходя из вышесказанного, становится ясным, что вопросы лечения НАЖБП имеют непосредственное отношение к лечению синдрома инсулинорезистентности и представляются важными с позиции кардиолога. Безусловно, основополагающим в лечении как НАЖБП, так и синдрома инсулинорезистентности в целом является

сбалансированная диета, направленная на снижение массы тела, коррекция нарушений липидного, углеводного и белкового метаболизма, а также повышение физической активности.

Основным лекарственным средством, увеличивающим чувствительность тканей к инсулину, способствующим коррекции углеводного и липидного метаболизма, а также значительно уменьшающим отклонение жира в печени, является метформин. Наш опыт использования метформина связан с препаратом Сиофор (производитель – «Берлин-Хеми», Германия). Установлено, что под влиянием Сиофора наблюдается торможение процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, уменьшается окисление липидов и НЭЖК, снижается концентрация ТГ и холестерина в крови за счет анорексигенного действия – снижается аппетит и, как следствие, масса тела. Сиофор существенно повышает чувствительность перифе-

Основным лекарственным средством, увеличивающим чувствительность тканей к инсулину, способствующим коррекции углеводного и липидного метаболизма, а также значительно уменьшающим отклонение жира в печени, является метформин.

рических клеток к действию инсулина за счет активации тирозинкиназы и глюкозотранспортных белков. В жировой ткани Сиофор способствует уменьшению липолиза и, соответственно, поступлению НЭЖК в печень. Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, подтверждают роль метформина в лечении неалкогольной жировой болезни печени [67–69].

В проведенных нами исследованиях установлено, что лечение больных туловищным ожирением Сиофором сопровождалось досто-



верным снижением уровня ТГ, ХС, ЛППП, НЭЖК, при этом достоверно повышался уровень ЛПВП и снижался коэффициент атерогенности [70–73]. Кроме того, Сиофор достоверно уменьшал индекс инсулинорезистентности. Следует особо подчеркнуть, что монотерапия диетой не сопровождалась столь значимыми положительными изменениями, как это наблюдалось на фоне лечения Сиофором. Анализ работ, оценивающих влияние терапии Сиофором больных НАЖБП, показал, что метформин в 3 раза более значимо, чем монотерапия диетой, снижает активность трансаминаз и в 5,5 раз эффективнее, чем лечение только диетой, снижает степень стеатоза печени по данным различных методов диагностики. В связи с вышесказанным можно заключить, что Сиофор является средством выбора при лечении больных с синдромом инсулинорезистентности. Другой группой препаратов, которые стали применять в последние годы для улучшения функционирования печени и коррекции неалкогольного стеатогепатита, являются препараты эссенциальных фосфолипидов. Установлено, что использование фосфатидилхолина растительного происхождения (Резолют Про) способствует восстановлению поврежденных мембран гепатоцитов, подавляет развитие окислительного стресса за счет механизма «ловушки» свободных радикалов, обладает антифибротическим действием.

Сиофор является средством выбора при лечении больных с синдромом инсулинорезистентности.

Под влиянием Резолют Про ускоряются процессы регенерации гепатоцитов, происходит торможение процессов перекисного окисления липидов, стабилизируется состояние клеточных мембран, а также существенно улучшают-

ся показатели липидного спектра крови. Однако значение этой группы препаратов в лечении синдрома инсулинорезистентности, к сожалению, недооценивается до сих пор. Нами было проведено лечение препаратами полиненасыщенного фосфатидилхолина 32 мужчин, больных ИБС с ангиографи-

Лечение больных туловищным ожирением препаратом Сиофор сопровождается достоверным снижением уровня ТГ, ХС, ЛППП, НЭЖК, при этом достоверно повышается уровень ЛПВП и снижается коэффициент атерогенности. Кроме того, Сиофор достоверно уменьшает индекс инсулинорезистентности.

чески доказанным атеросклерозом коронарных артерий. Необходимо отметить, что только 15% больных имели нормальный вес, у 44% был избыточный вес, а у 41% – ожирение. Во всех случаях избыточного веса или ожирения имелся туловищный тип отложения жира. Лечение полиненасыщенным фосфатидилхолином привело к умеренному снижению уровня общего холестерина, коэффициента атерогенности, повышению уровня ЛПВП. У всех больных ИБС был оценен уровень инсулина сыворотки крови натощак и через 2 ч после стандартной нагрузки 75 г глюкозы. Исследование было проведено до и после курсового лечения препаратом полиненасыщенного фосфатидилхолина. Установлено, что проведенное лечение сопровождалось достоверным снижением базального и, что особенно важно, стимулированного глюкозой уровня инсулина. Полученные данные доказывают способность фосфатидилхолина уменьшать инсулинорезистентность и имеющуюся у больных ИБС гиперинсулинемию, что чрезвычайно важно в свете известной роли избытка инсулина в развитии атеросклероза и метаболического сердечно-сосудистого синдрома. Кроме того, в рамках данного исследования оценивался це-

лый ряд иммунологических показателей, изменения со стороны которых могут принимать непосредственное участие в механизмах развития и прогрессирования атеросклероза. Установлено, что под влиянием терапии препаратом полиненасыщенного фосфатидилхолина понижалась актив-

ность лизоцима сыворотки крови, уменьшалась адгезивная способность мононуклеаров крови и увеличивалось содержание в них лизосом. Приведенные данные свидетельствуют о существенном положительном влиянии препарата полиненасыщенного фосфатидилхолина на показатели липидного спектра крови, уровень инсулина, а также на целый ряд иммунологических показателей, что делает необходимым рекомендовать более широкое использование препаратов этой группы в комплексном лечении больных с заболеваниями, составляющими метаболический сердечно-сосудистый синдром. Таким образом, представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что характерные для больных туловищным ожирением нарушения углеводного и липидного метаболизма ведут к развитию жирового гепатоза. Однако в дальнейшем печень из «мишени» превращается в орган, активно участвующий в прогрессировании инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и атерогенной дислипидемии. Поэтому можно согласиться с мнением многих авторов, предлагающих включить неалкогольную жировую болезнь печени в понятие «метаболический синдром». ☺

метформин Сиофор®

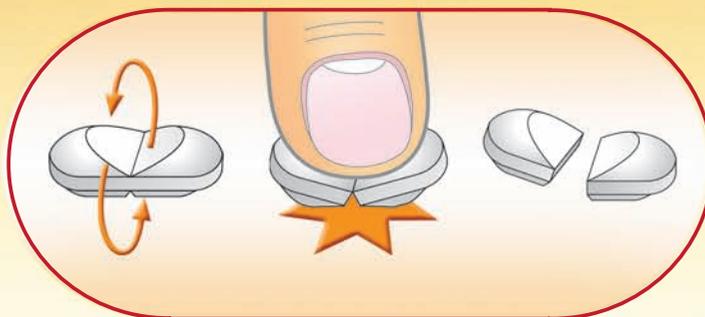


500 • 850 • 1000

КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- **Повышает чувствительность тканей к инсулину**
- **Снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний**
- **Снижает продукцию глюкозы печенью**

Простое деление таблетки



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**





Неалкогольный стеатогепатит: лечение с позиций доказательной медицины

К.м.н. Т.В. ЕРМОЛОВА, С.Ю. ЕРМОЛОВ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание, ассоциированное с метаболическими расстройствами, не обусловленными воздействием алкоголя. Заболевание имеет несколько морфологических форм (стадий): печеночный стеатоз, стеатогепатит, стеатогепатит с фиброзом, цирроз печени.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – самостоятельная нозологическая единица, для которой характерны повышение активности ферментов печени в крови, морфологические изменения в биоптате печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите, – жировая дистрофия и воспалительная реакция.

Эпидемиология

НАЖБП встречается в популяции приблизительно у 20–40% населения, при этом у 15–20% больных НАЖБП выявляется цирротическая стадия [52, 63]. В США заболевание поражает до 30% всей популяции [45]. Эпидемиологическое исследование в России, включающее почти 31 тыс. человек, показало, что 27% пациентов, посещающих терапевта, имеют НАЖБП. В районах Сибири частота НАЖБП достигает 31,6% [8, 10]. Частота НАЖБП в Европе составляет 10–15% всех хронических заболеваний печени. Интересно, что 60–80% всех криптогенных циррозов выявляются у пациентов с НАЖБП [55]. Необходимо отметить, что в 10% случаев показанием для трансплантации печени является НАЖБП.

НАЖБП развивается преимущественно в возрасте старше 45 лет, у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин, хотя в последние годы отмечается обратная тенденция. Так, например, в США НАЖБП наблюдается в 3–5 раз чаще у мужчин, что связано с большей распространенностью ожирения.

Большинство авторов рассматривают следующие стадии этого заболевания:

- жиросодержащая печень;
- стеатоз печени;
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ);
- цирроз печени («жировой цирроз печени») [58, 82].

Этиология НАЖБП

НАЖБП представляет собой многофакторное заболевание, развивающееся в результате воздействия целого ряда факторов риска: абдоминального ожирения (объем талии более 94 см у мужчин и 80 см у женщин); повышения уровней триглицеридов в крови более 1,7 ммоль/л, холестерина со снижением содержания липопротеидов высокой плотности; повышения артериального давления более 130/85 мм рт. ст.; нарушения толерантности к глюкозе, длительной гипергликемии (сахарный диабет 2 типа); повышения уровня мочевой кислоты в моче более 0,4 ммоль/л и, самое главное, инсулинорезистентности [18, 30, 50]. У пациентов с ожирением НАЖБП

встречается в 40–90%, а при индексе массы тела выше 30 – более чем в 90% случаев [15, 23, 74]. Важную роль в развитии НАЖБП играют такие генетические факторы, как полиморфизм генов, регулирующих окисление жирных кислот, равновесие окислительных процессов в клетке и экспрессию фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) [22].

Патогенез НАСГ

В настоящее время общепринятой моделью патогенеза НАСГ является теория двух «толчков». Развитие стеатоза (первичный толчок) происходит в результате последовательных процессов: инсулинорезистентность, стимуляция липолиза и повышение транспорта свободных жирных кислот в печень, угнетение их окисления в митохондриях с накоплением триглицеридов и снижением экскреции жиров гепатоцитом. Оксидативный стресс (второй толчок – multi-hit) возникает в результате образования продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (свободные жирные кислоты являются субстратом для перекисного окисления липидов) и реактивных форм кислорода и цитокинов (ФНО-α, интерлейкина 6 (ИЛ-6) и др.) [17, 35, 36, 58, 82].

ПОЛ сопровождается набуханием митохондрий, ломкостью лизосом, нарушением целостности клеточных мембран, коллаgenoобразованием, что приводит к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации – происходит формирование неалкогольного стеатогепатита. Кроме того, продукты ПОЛ, некроз гепатоцитов, ФНО-α, ИЛ-6 вызывают активацию звездчатых клеток, что сопровождается избы-



точной продукцией соединительной ткани с развитием фиброза, а при длительном персистировании процесса – цирроза печени [17].

Клиническая картина НАСГ

Для неалкогольного стеатогепатита, как правило, не характерна яркая клиническая картина. Возможно наличие астенического синдрома, дискомфорта в правом подреберье, гепатомегалии примерно у 50–75% пациентов. На поздних стадиях появляется клиника цирротической стадии с синдромом портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности.

Диагностика НАСГ

Для диагностики НАСГ необходимо исключить злоупотребление алкоголем в анамнезе, хронический вирусный гепатит, метаболические заболевания печени (болезнь Вильсона, гемохроматоз), аутоиммунные болезни печени, лекарственный гепатит. Диагноз НАСГ – это диагноз исключения [21]. При этом нужно учитывать тот факт, что в клинической практике мы нередко сталкиваемся с гепатитами смешанной этиологии, например, НАСГ и вирусный гепатит, НАСГ и алкогольный гепатит, НАСГ и вирусно-алкогольный гепатит и прочие. Что касается биохимических изменений, то они носят неспецифический характер. Умеренный цитолиз регистрируется у 50–90% больных, соотношение АСТ/АЛТ, как правило, всегда менее 1. В последнее время для боль-

ных хроническими заболеваниями печени в клинической практике рекомендуются новые нормы АЛТ и АСТ: 30 U/L для мужчин и 17 U/L для женщин. Билирубин в норме или умеренно повышен, возможно умеренное повышение щелочной фосфатазы и ГГТП. Нередко одновременно с повышением уровня АЛТ определяется дислиппротеидемия и нарушения углеводного обмена [51].

Некоторые специалисты используют различные индексы для определения риска НАСГ. Например, индекс HAIR (Hypertension, ALT, Insulin Resistance) включает гипертензию, повышение АЛТ и инсулинорезистентность [37]. Индекс ВААТ (BMI, Age, ALT, Triglycerides) включает индекс массы тела (ИМТ) выше 28, возраст старше 50 лет, уровень АЛТ более 2 норм, повышение уровня триглицеридов [74, 82]. J.-H. Lee предложил NAFLD-индекс, который рассчитывается по формуле: $y = 8 \times \text{АЛТ/АСТ} + \text{величина ИМТ}$. При значении индекса менее 31 диагноз НАЖБП маловероятен, если величина y выше 36 – вероятность диагноза более 90%. Специфичность индекса NAFLD составляет 91,2% [57].

Инструментальная диагностика включает УЗИ брюшной полости (УЗ-признаками НАЖБП являются гиперэхогенность печени и гепатомегалия), компьютерную и магнитно-резонансную томографию [67]. Чувствительность УЗИ и магнитно-резонансной томографии для диагностики НАЖБП состав-

ляет 45% и 90,9%, специфичность – 90% и 94% соответственно [80]. Неинвазивными методами оценки активности воспалительных изменений и фиброза в печени являются фиброскан, фибротест и актитест [28].

Тем не менее «золотым стандартом» диагностики НАЖБП остается биопсия печени. Гистологическая картина в печени при этом заболевании характеризуется крупнокапельной жировой дистрофией в 3-й зоне (центролобулярно). Позднее появляются признаки гепатита, фиброза, нередко – цирроза печени. Оценка гистологической активности и фиброза проводится по E. Brunt [31]. Необходимо отметить, что при алкогольном и неалкогольном гепатите морфологическая картина идентична. Однако, учитывая инвазивность метода и риск осложнений, предпочтение следует отдавать неинвазивным методам обследования.

Лечение НАСГ

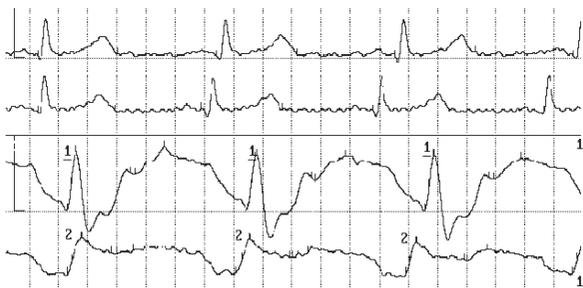
В настоящее время не существует стандартной схемы лечения НАЖБП, основанной на доказательной базе [2, 9]. Стандарты лечения этого заболевания разработаны только для стран азиатско-тихоокеанского региона [40].

Ведение пациентов необходимо начинать с общих рекомендаций по режиму питания и физической активности, особенно на фоне ожирения и сахарного диабета. В настоящее время общепризнано, что начинать лечение следует с немедикаментозных мероприятий –

Историческая справка

В 1884 г. Frerichs впервые описал поражение печени при сахарном диабете как диабетический жировой гепатоз. В 1949 г. появились работы А.Л. Мясникова о гепатодистрофии при сахарном диабете. Позднее Н. Thaler в 1957 г. исследовал патологию печени при сахарном диабете, а Zelman в 1952 г. описал изменения печени у пациентов с ожирением [84]. В 1958 г. Westwater и Fainer подтвердили, что у многих пациентов с ожирением выявляются отклонения печеночных тестов и морфологические изменения, уменьшающиеся после снижения веса [83].

В 1960–1970 гг. С.Д. Подымова выделила группу больных, у которых в биоптатах печени был обнаружен стеатоз с мезенхимальной воспалительной реакцией, при дальнейшем ретроспективном анализе охарактеризованный как стеатогепатит. Наконец, в 1980 г. J. Ludwig впервые предложил термин «неалкогольный стеатогепатит», описал НАСГ как самостоятельное заболевание и выявил его основные диагностические критерии: признаки жировой дистрофии печени с лобулярным гепатитом и отсутствие алкоголизма в анамнезе [64].



1 – РЕО до приема Гепи-Мерц 2 – РЕО после приема Гепи-Мерц

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

исключения алкоголя, отмены гепатотоксичных лекарств, гиполипидемической диеты.

Основной патогенетического лечения НАЖБП являются меры, направленные на преодоление инсулинорезистентности [7, 21, 69]. Многочисленные клинические исследования доказывают, что физические нагрузки способствуют увеличению чувствительности рецепторов к инсулину, а физические упражнения не менее 1 часа в день в сочетании с диетой приводят к достоверно значимому улучшению биохимических и гистологических показателей [23, 33, 49, 72]. Снижение веса на 500–1000 г в неделю сопровождается положительной динамикой клинико-лабораторных показателей, снижением инсулинорезистентности, уровня IgA и степени стеатоза в печени [21, 37, 46, 50]. Слишком быстрая потеря веса, в свою очередь, приводит к ухудшению течения заболевания. В европейских клиниках пациенту со стеатозом печени или НАСГ с минимальной активностью первоначально рекомендуют только немедикаментозные методы лечения. Вопрос о назначении медикаментозной терапии решается на последующих визитах при достижении целевого веса. Стандарты ведения пациентов с НАСГ в странах тихоокеанско-азиатского региона в качестве первой ступени терапии также рекомендуют только немедикаментозные мероприятия – диету, увеличение физической активности, снижение веса. При повышении холестерина назначают стати-

ны, возможно также проведение бариатрических операций. Вторая ступень терапии включает лекарственные средства – инсулиносенситайзеры, гепатопротекторы и антиоксиданты (витамин Е, бетаин, урсодезоксихолевая кислота, пентоксифиллин) [40].

При выборе медикаментозной терапии следует учитывать многофакторную природу заболевания. Если диета и физические упражнения не дают результата, назначают препараты для снижения веса – орлистат (блокатор панкреатической липазы). Его эффективностью подтверждается результатами плацебоконтролируемого слепого рандомизированного исследования по лечению пациентов НАСГ в течение 6 месяцев, в ходе которого наблюдалось уменьшение цитолиза, уменьшение стеатоза и фиброза в печени [46].

Поскольку инсулинорезистентность является главным патогенетическим звеном в развитии НАЖБП [15, 21, 65], для ее преодоления используют инсулиносенситайзеры метформин и тиазолидинионы. К сожалению, среди терапевтов широко распространено мнение, что эти препараты нужно рекомендовать только при лечении сахарного диабета. Клинические исследования по изучению эффективности метформина (Сиофора) при НАСГ показали, что использование препарата в дозе 1,5–2 г/кг/сут в течение 6–12 месяцев приводит к уменьшению инсулинорезистентности, снижению аппетита, гликемии, синтеза липидов в печени, усилению окисления жирных кислот, уменьшению уровня триглицеридов, ФНО- α , улучшению биохимической и гистологической картины (снижение стеатоза и фиброза) [32, 81]. Применение метформина по 1,5 г/кг/сут в течение 4 месяцев приводит к уменьшению инсулинорезистентности и цитолитического синдрома [66]. Повторная пункционная биопсия у пациентов, получавших метформин в дозе 2 г в сутки в течение 1 года в рамках рандомизированного исследования, продемонстрировала значительное уменьшение жировой инфильтра-

ции, некровоспалительной активности, а также фиброзных изменений печени [32, 70]. Таким образом, метформин эффективен при НАСГ, в том числе и у пациентов без сахарного диабета [79].

В плацебоконтролируемом исследовании PIVENS, а также ряде других был продемонстрирован противовоспалительный и метаболический эффект пиоглитазона, на фоне терапии которым происходило уменьшение инсулинорезистентности, синтеза жирных кислот в гепатоцитах, воспаления, улучшение гистологической картины печени [29, 42, 73]. Положительные эффекты розиглитазона были продемонстрированы в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании FLIRT-2, где регистрировалось уменьшение инсулинорезистентности, уровня трансаминаз, улучшение гистологической картины печени [29, 71, 75].

При неэффективности немедикаментозных методов лечения дислипидемии при НАСГ рекомендуется применение статинов [60]. При этом следует учитывать их гепатотоксическое действие. Статины не назначаются при цитолизе более 2 норм, лучше одновременно с гепатопротекторами и под контролем печеночных тестов. В ряде плацебоконтролируемых слепых клинических исследований продемонстрирована безопасность и эффективность аторвастатина [38, 47, 53].

Определенный интерес для лечения НАСГ представляют препараты с противовоспалительным действием. Результаты ряда исследований показали, что пентоксифиллин при НАСГ подавляет воспалительный процесс в печени, снижает уровень ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, замедляет процессы фиброгенеза и улучшает микроциркуляцию в печени [20]. Однако исследования эффективности инфликсимаба (моноклональные антитела к ФНО- α) не подтвердили эффективность и безопасность препарата при НАСГ.

Учитывая полифакторный генез НАСГ, помимо коррекции инсулинорезистентности и липидного обмена показано назначение антиоксидантов и гепатопротекторов.



Большинство специалистов считают, что антиоксиданты являются неотъемлемой частью лечения НАСГ [15, 21, 69]. Плацебоконтролируемое исследование по применению витамина Е в дозе 300–800 мг/сут в течение 12 месяцев показало, что при этом варианте терапии происходит уменьшение фиброза в печени при НАСГ [44]. В клиническом исследовании по лечению НАСГ A.J. Sanyal был получен более значимый клинический эффект при сочетании витамина Е с пиоглитазоном по сравнению с монотерапией витамином Е [78].

Перспективными для лечения данной патологии являются препараты альфа-липоевой кислоты (Берлитион, Тиогамма, Эспа-липон), которые снижают уровень холестерина, глюкозы, обладают антиоксидантными свойствами, являясь «ловушкой» для свободных радикалов [16]. Рандомизированное клиническое исследование с применением альфа-липоевой кислоты в комбинации с витамином Е при НАСГ продемонстрировало снижение уровня трансаминаз, ФНО- α , липопротеидов низкой плотности и триглицеридов [26]. Зафиксирован также положительный эффект назначения альфа-липоевой кислоты в комбинации с метформинном: было отмечено улучшение клинических характеристик, показателей липидного и углеводного обменов, уменьшение УЗИ-признаков стеатоза и гистологической картины печени [3, 12, 62].

Существует положительный опыт по коррекции микробиоценоза кишечника при НАСГ, клинические рандомизированные исследования по применению пробиотиков при НАСГ [62].

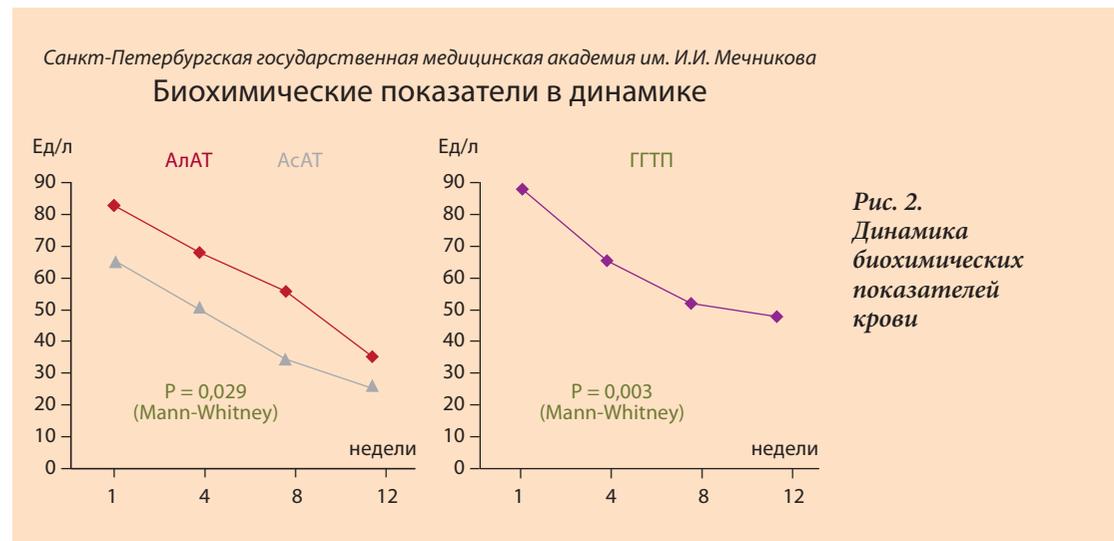
На сегодняшний день накоплен большой опыт применения эссенциальных фосфолипидов (Эссенциале Н, Эссливер, Фосфоглив), силимарина (Гепабене, Легалон) при НАСГ [1, 9]. К основным эффектам препаратов относят мембраностабилизирующее, антиоксидантное, детоксицирующее, антифибротическое действие.

При этом наибольшее количество клинических исследований посвя-

щено оценке эффективности препаратов урсодеооксиголевой кислоты (УДХК). Известно, что УДХК обладает антиоксидантным, мембранстабилизирующим, цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим, антифибротическим, холеретическим действием и с успехом может применяться при стеатогепатите [19, 61]. На фоне лечения стандартными дозами УДХК у больных НАСГ происходит достоверное улучшение биохимических показателей [77]. Плацебоконтролируемые мультицентровые исследования по изуче-

токсифиллином при НАСГ в виде уменьшения цитолитического синдрома и фиброза на начальных стадиях заболевания [35].

Перспективным направлением терапии НАСГ является применение L-орнитина-L-аспартата (Гепа-Мерц). Гепа-Мерц – детоксикант, обеспечивающий связывание аммиака, регулирует обмен в гепатоцитах. Препарат, синтезированный в 1960-х гг. в Японии как средство детоксикации при отравлении аммиаком, в последующем использовался для лечения печеночной энцефалопатии. Основной причиной



нию эффективности высокодозного (23–28 мг/кг) режима применения УДХК, в свою очередь, не показали преимуществ над стандартными дозировками [59, 77].

Кроме того, в ряде работ было показано снижение уровня N-терминального пептида проколлагена 3 типа и металлопротеиназы в сыворотке крови и улучшение гистологической картины печени при лечении УДХК [35, 48], однако другими авторами не отмечен четкий положительный эффект УДХК в отношении гистологической динамики [53, 56]. Получены данные о высокой эффективности применения УДХК при НАСГ в комбинации с симвастатином в течение 6 месяцев терапии [11]. Рандомизированное исследование показало эффективность УДХК в комбинации с пен-

развития энцефалопатии является повышение концентрации аммиака в крови, применение Гепа-Мерц приводит к увеличению активности ферментов цикла обезвреживания аммиака в печени и мышцах, повышает толерантность к белку.

В настоящее время доказаны также гепатопротективные свойства препарата [2, 14, 41]. В многоцентровом нерандомизированном проспективном когортном исследовании, включающем 1167 больных с хроническими заболеваниями печени (в том числе 648 больных с НАСГ), показана эффективность и хорошая переносимость Гепа-Мерц [41]. В ряде клинических исследований показана высокая эффективность этого лекарственного средства, улучшение биохимических показателей печени при НАСГ [2, 14, 34]. К его основным



Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова



Рис. 3.
Оценка переносимости препарата Гепта-Мерц

гепатопротективным свойствам относят способность повышать энергетический ресурс митохондрий гепатоцитов, анаболический эффект (увеличение синтеза белка), уменьшение дистрофии гепатоцитов, повышение их устойчивости к повреждающим агентам (включая активные формы кислорода), мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие [2, 13, 54].

Наши исследования показали, что гепатопротективные свойства Гепта-Мерц обусловлены в том числе его положительным воздействием на порто-печеночную гемодинамику. Методом полигепатографии было выявлено влияние препарата на пресинусоидальный и на синусоидальный кровоток (рис. 1) [4, 5, 6].

В 2010 г. Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова участвовала в многоцентровом нерандомизированном клиническом исследовании, целью которого была оценка терапевтической эффективности (гепатопротективный эффект и влияние на качество жизни) и переносимости препарата L-орнитин-L-аспартат (Гепта-Мерц) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. Клиническое исследование проводилось в 18 центрах, обследовано 289 пациентов. Диагноз был

установлен по анамнестическим, клинико-биохимическим данным и УЗИ; критериями исключения были наличие хронического вирусного, алкогольного, аутоиммунного и лекарственного гепатита. Пациенты получали Гепта-Мерц перорально по 1 пакету гранулята (3 г активного вещества) 3 раза в день после еды в течение 3 месяцев. В исследовании было выделено 4 базовых точки-визита (1, 4, 8 и 12-я неделя лечения). Критериями оценки эффективности лечения являлись динамика биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, билирубин, общий белок, альбумин, глюкоза, креатинин, мочевины) (рис. 2), динамика клинической симптоматики (астенический, диспептический и болевой синдромы), динамика времени выполнения теста связи чисел (ТСЧ), показателей качества жизни (по опроснику CDLQ, в баллах). Анализ эффективности лечения показал, что к 12-й неделе терапии достоверно уменьшался астенический, диспептический и болевой ($p = 0,007$) синдромы (рис. 2), снижалась активность АЛТ, АСТ ($p = 0,029$) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) ($p = 0,003$), уменьшилось время выполнения теста связи чисел с 41,9 до 36,4 ($p = 0,018$). Пока-

затели качества жизни повысились с 128,2 до 161,2 баллов ($p < 0,001$). Таким образом, лечение пациентов НАСГ с включением Гепта-Мерц на протяжении 3 месяцев способствовало значимому улучшению клинико-биохимических показателей и демонстрировало хорошую переносимость препарата (рис. 3). L-орнитин-L-аспартат (Гепта-Мерц) может быть рекомендован для лечения пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. В дальнейшем необходимо планировать клинические исследования эффективности Гепта-Мерц у пациентов с НАСГ с проведением биопсии печени для оценки гистологической динамики.

Таким образом, многочисленные клинические исследования, посвященные лечению НАСГ, показали эффективность снижения веса, диеты, физических нагрузок, применения статинов (аторвастатина), орлистата, инсулиносенситайзеров (метформина и глитазонов), антиоксидантов-гепатопротекторов (витамин Е, альфа-липовая кислота, УДХК, L-орнитин-L-аспартата).

Перспективы лечения НАСГ

Продолжается изучение новых звеньев патогенеза стеатогепатита в качестве новых терапевтических мишеней. Примерами являются открытия регуляторной молекулы miRNA, обнаруженной в периферической жировой ткани больных НАСГ [39], гамма-рецептора пролифератора-активатора пероксисом PPAR-gamma, регулирующего накопление липидов и метаболизм глюкозы [68], митохондриального протеин-регулятора HINT2 [24], регулятора инсулинорезистентности KLF6 (Kruppel like factor) [27, 43], селективных ингибиторов апоптоза GS-9450 и TRO 19622 (2-я фаза клинических исследований) [76]. Перспективно использование римонобанта – селективного антагониста рецепторов каннабиноидов CB1, препарат снижает липогенез, повышает уровень адипонектина, улучшает липидный профиль [25]. Необходим дальнейший поиск подходов к диагностике и лечению НАЖБП. ☉

Гепат-Мерц

Больше, чем лечение печени

Эффективен при:

- острых и хронических заболеваниях печени
- печеночной энцефалопатии
- парентеральном питании



ООО «Мерц Фарма»
123242, г. Москва,
пер. Капранова, д. 3, стр. 2
www.merz.ru



¹ ПолиКлиника
«Эксперт»,
Санкт-Петербург

² СПбГМУ
им. И.П. Павлова

Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы

К.м.н. Е.Н. ЗИНОВЬЕВА¹, д.м.н., проф. С.Н. МЕХТИЕВ^{1,2},
С.В. СОКОЛОВСКИЙ¹

В последнее десятилетие неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала одной из наиболее распространенных форм поражения гепатобилиарной системы. В западных странах распространенность данного заболевания в общей популяции достигает 20–30%. При этом почти у 15–25% этой группы больных (около 3–5% от общей популяции) выявляется неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который представляет собой активную стадию заболевания, прогрессирующую до цирроза печени и гепатокарциномы. В статье приводятся данные исследования по изучению особенностей эндотелиальной дисфункции у пациентов с НАЖБП на разных стадиях заболевания с оценкой эффективности медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

К факторам риска НАЖБП относятся абдоминальное ожирение, принадлежность к мужскому полу, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2 типа и наличие диагностических признаков метаболического синдрома (МС) [5]. Так, НАЖБП выявляется у 80–90% лиц с ожирением, у 30–50% пациентов, страдающих сахарным диабетом, и в 90% случаев гиперлипидемии. В педиатрической практике важное значение имеет тот факт, что заболевание чаще диагностируется у детей, страдающих ожирением (40–70%), по сравнению с детьми с нормальной массой тела (3–10%). По сути, НАЖБП можно рассматривать как печеночную манифестацию МС – предиктор диабетических и сердечно-сосудистых осложнений, которые, по данным результатов последних исследований, у больных НАСГ развиваются в 3 раза чаще, чем у пациентов, не имеющих данной патологии [3, 4]. Согласно 3-й панели лечения взрослых в рамках Национальной образовательной программы США по холестерину (National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III) метаболический синдром диагностируется при наличии трех и более критериев (табл. 1).

Таблица 1. Критерии метаболического синдрома согласно NCEP ATP III

| | |
|--|---|
| Абдоминальное ожирение | Объем живота: > 102 см у мужчин > 88 см у женщин |
| Инсулинорезистентность | Глюкоза плазмы натощак ≥ 100 мг/дл ($\geq 5,6$ ммоль/л) |
| Гипертриглицеридемия | Уровень триглицеридов в плазме ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,7$ ммоль/л) или медикаментозная коррекция повышенного уровня триглицеридов |
| Снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) | Уровень ЛПВП в плазме < 40 мг/дл (< 1 ммоль/л) у мужчин и < 50 мг/дл (< 1,3 ммоль/л) у женщин или медикаментозное лечение низкого уровня ЛПВП |
| Артериальная гипертензия | АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. или медикаментозное лечение артериальной гипертензии |



В современной концепции патогенеза НАЖБП одно из ведущих мест занимает инсулинорезистентность тканей, что еще раз доказывает неразрывную связь понятий МС и НАЖБП [1, 8]. При этом, несмотря на большое количество работ, посвященных данной проблеме, роль ИР в развитии указанных заболеваний до конца не ясна. Одной из гипотез является предположение о том, что первичным дефектом, лежащим в основе ИР, является дисфункция эндотелиальных клеток сосудов, или эндотелиальная дисфункция (ЭД) [10].

Эндотелий представляет собой гормонально активную ткань, которая играет ведущую роль в регуляции тонуса сосудов и их проницаемости, свертываемости крови, адгезии лейкоцитов и ремоделировании сосудистой стенки [9].

Локализация эндотелиальных клеток на границе циркулирующей крови и тканей обуславливает их уязвимость для большого количества патогенных факторов, так как именно эндотелий первым подвергается воздействию высокого гидростатического давления при артериальной гипертензии, гипергликемии и гиперхолестеринемии, контактирует с окисленными липопротеидами низкой плотности и, в конечном счете, со свободными радикалами [16]. Мультифакторное воздействие повреждающих факторов на эндотелиоциты приводит к дисфункции эндотелиальной выстилки сосудов с формированием ангиопатии [24]. При этом функциональная перестройка эндотелия под воздействием патогенетических механизмов развивается постепенно, проходя несколько стадий [14].

Так, начальная, или первая, стадия ангиопатии характеризуется повышением синтетической активности эндотелиоцитов. Развернутая, или вторая, – дисбалансом секреции факторов, регулирующих сосудистый тонус, систему гемостаза и перичеселлюлярного взаимодействия. На данном этапе нарушается естественная барьерная функция эндотелиальной выстилки с раз-

витием повышенной проницаемости эндотелия для различных компонентов плазмы. Завершающая, или третья, стадия характеризуется дистрофией и истощением эндотелиальных клеток с ускорением апоптоза и замедлением процессов регенерации.

Наиболее важным субстратом, который синтезируется эндотелиоцитами и регулирует базовые функции эндотелия, является эндотелиальный фактор релаксации NO (оксид азота) – функционально очень нестабильная молекула, по сути представляющая собой свободный радикал [18]. NO играет триггерную роль в регуляции активности вырабатываемых эндотелием других биологически активных веществ, обладает вазодилатирующим эффектом и способностью блокировать пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращая адгезию клеток крови (антиагрегантное действие). NO вызывает не только релаксацию сосудистой стенки, но и подавляет макрофагальную активность, существенно влияя на процессы фиброгенеза, которые играют значительную роль в патологии печени [17, 19]. Следует заметить, что NO-продуцирующая функция эндотелия наиболее подвержена воздействию патогенных факторов.

В настоящее время активно обсуждаются две гипотезы развития эндотелиопатии при МС, которые можно отнести также к НАЖБП [6].

Первая состоит в том, что ЭД является следствием ИР и вторична по отношению к ней. Подтверждением гипотезы можно считать эффекты гипергликемии: активация протеинкиназы С в эндотелиоцитах, способствующая повышению проницаемости сосудистой стенки для белков и блокаде нормальной эндотелий-зависимой дилатации сосудов, усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), продукты которого еще больше угнетают вазодилатирующую способность эндотелиальной выстилки [7, 23].

Согласно второй гипотезе ЭД первична по отношению к ИР. Предположение основывается на том факте, что инсулин связывается с инсулиновыми рецепторами в тканях после прохождения через эндотелиальную выстилку сосуда в межклеточный матрикс, а значит, при повреждении эндотелия транспорт инсулина нарушается, вызывая проявления ИР.

НАЖБП выявляется у 80–90% лиц с ожирением, у 30–50% пациентов, страдающих сахарным диабетом, и в 90% случаев гиперлипидемии. В педиатрической практике важное значение имеет тот факт, что заболевание чаще диагностируется у детей, страдающих ожирением (40–70%), по сравнению с детьми с нормальной массой тела (3–10%).

Именно эта гипотеза, с точки зрения патогенеза и профилактики НАЖБП, объясняет необходимость более тщательного изучения состояния здоровья детей не только с избыточной массой тела, но и новорожденных менее 2,5 кг, которым свойственна недостаточная внутриутробная капилляризация развивающихся органов и тканей. Так, имеются данные, указывающие на достоверное снижение эндотелий-зависимой дилатации сосудов и ЛПВП у детей в возрасте 9–11 лет, родившихся с низкой массой тела [15]. При этом другие признаки ИР в этой группе наблюдаемых не выявлялись.

Такие хорошо известные метаболические предпосылки развития НАЖБП, как гипергликемия, гиперинсулинемия, первичная тканевая ИР, связаны с гиперлептинемией, тканевой лептинорезистентностью и дислипидемией. В этих условиях происходит активация процессов ПОЛ и формирование эндотоксикоза, усиливающего активность патологического процесса в печени. В свою очередь,



дефицит NO, наряду с гиперпродукцией эндотелина-1, несомненно, участвует в прогрессировании НАЖБП [20].

Перспективными препаратами, значительно улучшающими функцию эндотелия, по-прежнему остаются антиоксиданты (в частности, липоевая кислота) и лекарственные средства, нивелирующие последствия оксидативного стресса. Важным патогенетическим вариантом терапии является L-аргинин, повышающий концентрацию эндогенного NO.

Таким образом, несмотря на отсутствие данных о приоритете дисфункции эндотелия перед ИР, отчетливо видна патогенетическая связь между данными процессами, формирующими порочный круг, который способствует прогрессированию как метаболических, так и сердечно-сосудистых осложнений.

Выявление данного факта обуславливает актуальность поиска новых терапевтических путей в коррекции эндотелиальных нарушений у больных НАЖБП.

Одной из первоочередных целей патогенетической терапии НАЖБП является подбор лекарственных средств, способствующих нормализации функций эндотелиоцитов (прямо или опосредованно) при различных проявлениях синдрома ИР.

Перспективными препаратами, значительно улучшающими функцию эндотелия, по-прежнему остаются антиоксиданты (в частности, липоевая кислота) и лекарственные средства, нивелирующие последствия оксидативного стресса [2, 21]. Важным патогенетическим вариантом терапии является L-аргинин, повышающий концентрацию эндогенного NO [21]. Описывают позитивное влияние на функцию эндотелия препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [12].

В случае развития выраженной дислипидемии при НАЖБП показаны статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты ангиотензиновых рецепторов (при формировании артериальной гипертензии в структуре МС), реализующие свои эффекты через улучшение функции эндотелия [22].

Несмотря на исследования, посвященные этой теме, некоторые вопросы медикаментозной коррекции и применения различных групп препаратов в терапии ЭД при НАЖБП до сих пор остаются неизученными.

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей ЭД у пациентов с НАЖБП на разных стадиях заболевания с оценкой эффективности медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

Материалы и методы

С целью диагностики ЭД у больных НАЖБП было обследовано 53 человека, средний возраст которых составил $51,4 \pm 1,27$ года. Все исследуемые были разделены на три группы. Первую группу составили 15 пациентов (8 мужчин и 7 женщин) с жировым гепатозом (ЖГ), получавших монотерапию базовым патогенетическим препаратом коррекции ИР метформин (Сиофор) в суточной дозировке 1000 мг в течение 6 месяцев. Вторая группа была представлена 16 больными НАСГ (9 мужчин и 7 женщин), получавшими Сиофор в суточной дозировке 1000 мг в течение 6 месяцев вместе с эссенциальными фосфолипидами в общепринятых дозах. Третья группа состояла из 16 пациентов (10 мужчин и 6 женщин) с НАСГ, которым наряду с метформин 1000 мг назначался препарат УДХК. Для оценки возможности медикаментозной коррекции ЭД изучалась эффективность патогенетического действия отечественного лекарственного препарата данной группы, относительно недавно появившегося на фармакологическом рынке Урдокса (ЗАО «Фармпроект»). Препарат назначался

в дозировке 15 мг на килограмм массы тела 3 раза в день в течение 6 месяцев.

В зависимости от стадии фиброза и степени активности процесса по результатам Фибро/АктиТеста обследуемые II и III групп были подразделены на 3 сопоставимые подгруппы (1, 2, 3). Контрольная группа состояла из 15 здоровых волонтеров, по полу и возрасту соответствовавших исследуемым. Изучение ЭД проводилось с помощью неинвазивного метода – тестирования реактивности плечевой артерии (ПА) с применением ультразвуковой техники высокого разрешения – путем измерения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в ПА, предложенной в 1992 г. D.S. Celermajer и соавторами [11]. Исследование проводилось по стандартам Руководства по ультразвуковой оценке эндотелий-зависимой, потоком обусловленной вазодилатации в ПА, опубликованного Международной рабочей группой по изучению реактивности плечевой артерии [13]. Результаты сопоставлялись с показателями эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) после сублингвального приема 5 мг нитроглицерина. Метод основан на том, что под воздействием физического или химического стимула эндотелий регулирует сосудистый тонус путем высвобождения сосудосуживающих и сосудорасширяющих веществ, таких как эндотелин и NO соответственно. Механическая стимуляция эндотелия ПА в пробе с реактивной гиперемией дает представление о состоянии ЭЗВД. Оценка индуцируемой потоком вазодилатации проводится по динамике изменения диаметра ПА. Снижение ЭЗВД отражает дисфункцию эндотелия, которая обычно ассоциирована с наличием факторов сосудистого риска. Оценка результатов ЭД проводилась до лечения, через 3 и 6 месяцев после проведенной терапии. С целью выявления патогенетической взаимосвязи ЭД с прогрессированием НАЖБП всем пациентам проводилась неинва-



живная диагностика – базовый фибротест, состоящий из собственно ФиброТеста, определяющего стадию фиброза, и АктиТеста, диагностирующего степень активности некрвоспалительного процесса в печеночной ткани. Исследование Фибро/АктиТеста во II и III группах проводилось до лечения, через 3 и 6 месяцев после терапии.

Результаты исследования

Во всех группах проводилось исследование наиболее репрезентативных показателей вазодилатирующей функции эндотелия (табл. 2).

Как следует из таблицы 2, при исходном измерении диаметра ПА во всех группах достоверные отличия по сравнению с контрольной группой были выявлены только у больных на стадии НАСГ (II и III группы), у которых отмечалась тенденция к усилению нарушений вазодилатации с прогрессированием фиброза и повышением степени активности воспалительного процесса.

При оценке ЭЗВД у пациентов I группы достоверных отклонений от нормальных значений выявлено не было. У всех обследованных II и III групп было обнаружено нарушение прироста вазодилатации (< 10%). Изменения ЭНВД у всех наблюдаемых больных были недостоверны на протяжении всего исследования.

При оценке результатов проведенного всем обследованным лицам Фибро/АктиТеста в I группе были получены средние показатели: $0,19 \pm 0,023$, что соответствовало отсутствию фиброза (F0), и достоверной гистологической активности $0,17 \pm 0,092$ (A0).

Данные, полученные во II группе, распределились следующим образом: у 4 обследованных (25,0%, I подгруппа) был выявлен портальный фиброз без образования септ (F1 = $0,29 \pm 0,059$) и минимальная гистологическая активность (A1 = $0,32 \pm 0,045$); у 8 пациентов (50,0%, 2 подгруппа) – портальный фиброз с наличием единичных септ (F2 = $0,55 \pm 0,079$) и умерен-

Таблица 2. Исходные показатели диаметра ПА, ЭЗВД и ЭНВД у больных ЖГ и НАСГ

| Показатели | Контрольная группа (n = 15) | I группа (n = 15) | II группа (n = 16) | III группа (n = 16) |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------------------|--|
| Диаметр ПА | $3,6 \pm 0,27$ | $3,5 \pm 0,25$ | $2,7^* \pm 1,81$ $p < 0,05$ | $2,5^* \pm 1,79$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ |
| ЭЗВД (% прироста диаметра ПА) | $16,9 \pm 2,11$ | $15,1 \pm 2,72$ | $5,3^* \pm 2,62$ $p < 0,05$ | $5,5^* \pm 1,92$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ |
| ЭНВД (% прироста диаметра ПА) | $15,8 \pm 1,23$ | $13,7 \pm 2,92$ | $13,5 \pm 7,61$ $p > 0,05$ | $14,1 \pm 4,56$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ |

* Достоверность различий между основными и контрольной группами,

p – достоверность различий между I и II группами,

p₁ – достоверность различий между I и III группами,

p₂ – достоверность различий между II и III группами

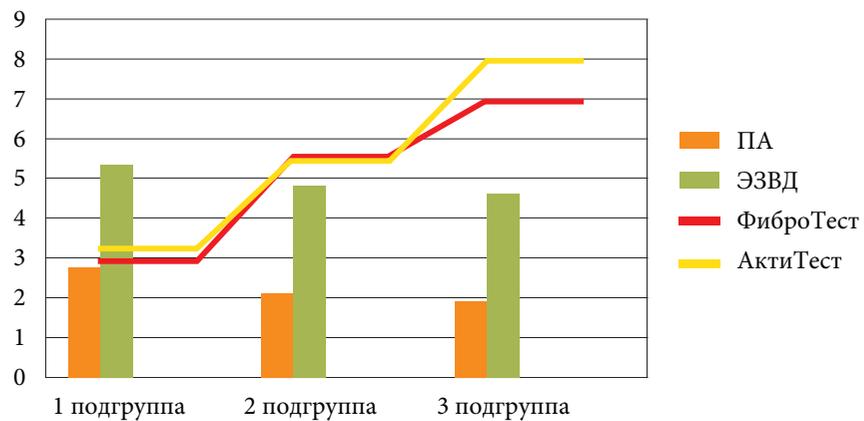


Рис. 1. Динамика показателей ЭЗВД в зависимости от стадии фиброза и степени активности НАСГ у больных, получавших Сиофор и эссенциальные фосфолипиды (II группа)

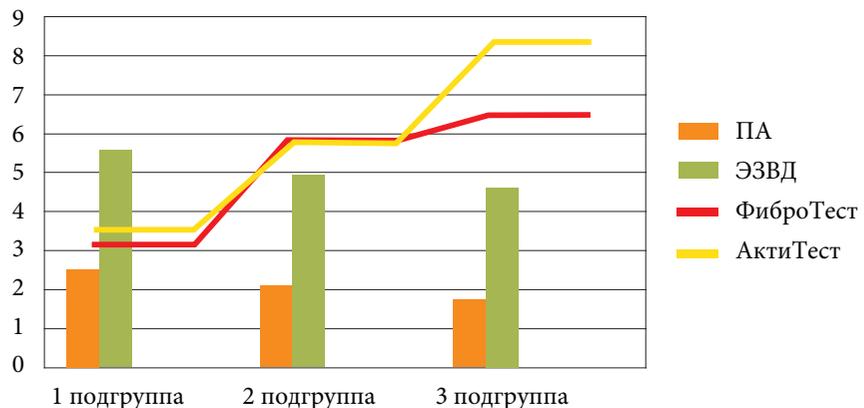


Рис. 2. Динамика показателей ЭЗВД в зависимости от стадии фиброза и степени активности НАСГ у больных, получавших Сиофор и Урдоксу (III группа)

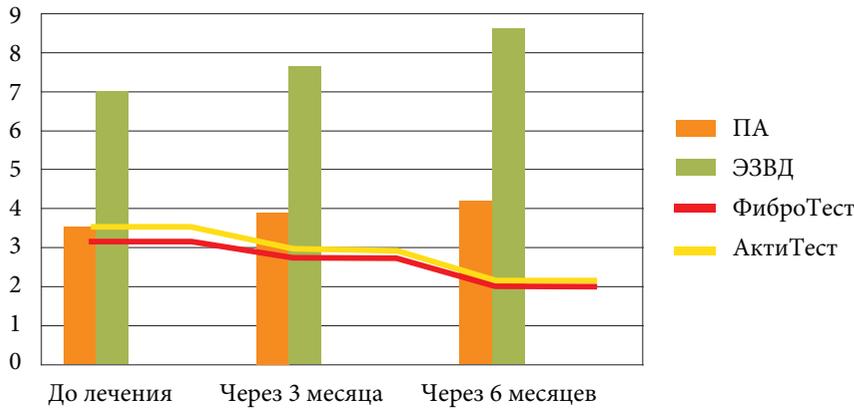


Рис. 3. Динамика показателей ЭЗВД, фиброза и степени активности НАСГ у больных, получавших Сиофор и Урдоксу (III группа, 1 подгруппа)

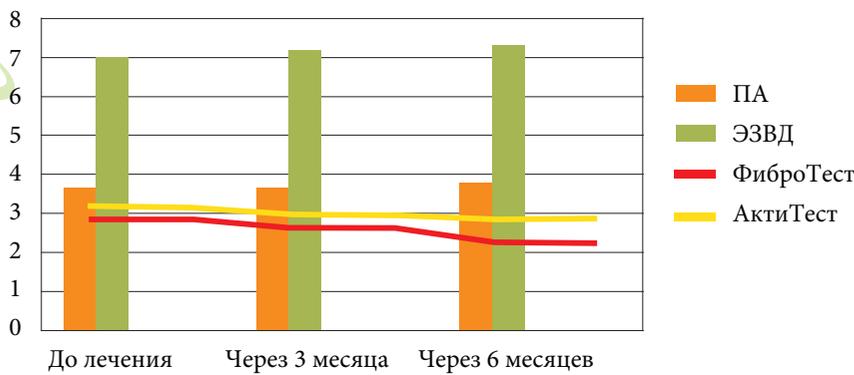


Рис. 4. Динамика показателей ЭЗВД, фиброза и степени активности НАСГ у больных, получавших Сиофор и эссенциальные фосфолипиды (II группа, 1 подгруппа)

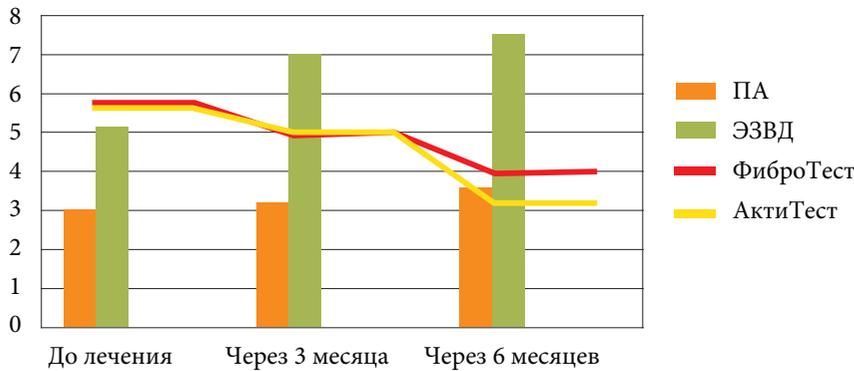


Рис. 5. Динамика показателей ЭЗВД, фиброза и степени активности НАСГ у больных, получавших Сиофор и Урдоксу (III группа, 2 подгруппа)

ная активность ($A_2 = 0,54 \pm 0,040$); у 4 человек (25,0%, 3 подгруппа) – множественные портоцентральные септы без цирроза ($F_3 = 0,69 \pm 0,094$) и высокая активность ($A_3 = 0,79 \pm 0,091$).

В результате исследования III группы были получены сходные результаты: наличие портального фиброза без образования септ ($F_1 = 0,31 \pm 0,061$) и минимальной гистологической активности ($A_1 = 0,35 \pm 0,061$) наблюдались у 4 обследованных (25,0%, 1 подгруппа); портальный фиброз с единичными септами ($F_2 = 0,58 \pm 0,081$) и умеренная активность ($A_2 = 0,57 \pm 0,039$) были диагностированы у 9 пациентов (56,3%, 2 подгруппа); формирование множественных портоцентральных септ без цирроза ($F_3 = 0,65 \pm 0,087$) и высокая активность ($A_3 = 0,83 \pm 0,081$) отмечены у 3 человек (18,75%, 3 подгруппа). Таким образом, результаты в указанных подгруппах II и III групп оказались сравнимыми. Исходные показатели ФиброТеста у больных II и III групп имели достоверную отрицательную корреляционную связь с параметрами динамики диаметра ПА и ЭЗВД на стадии НАСГ (рис. 1, 2).

Как следует из данных, представленных на рисунке 1, процент прироста диаметра ПА и показатели ЭЗВД достоверно снижались с усугублением фиброза и повышением активности патологического процесса в печени у пациентов II группы.

Данные, представленные на рисунке 2, отражают картину прогрессирующих нарушений вазодилатации пропорционально стадии фиброза и степени активности НАСГ у больных III группы.

Исходя из полученных результатов, можно заключить, что исследуемые группы оказались сопоставимыми для сравнения.

Результаты изучения динамики показателей ЭЗВД на фоне терапии НАСГ Урдоксой в подгруппе с минимальным фиброзом и активностью доказали достоверный положительный эффект через 3 и 6 месяцев (рис. 3).

Урсодезоксихолевая кислота



**ФАРМ
ПРОЕКТ**
СОВРЕМЕННОЕ ФАРМПРОИЗВОДСТВО



Лечение
заболеваний печени
и желчевыводящих путей
различной этиологии

Урдокса®

КАЧЕСТВО

субстанция
европейского
производителя
(Италия)

производство
по стандартам GMP

доказанная
биоэквивалентность

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

препарат апробирован
в ведущих
гастроэнтерологических
клиниках Российской
Федерации

ДОСТУПНОСТЬ

доказанная
фармакоэкономическая
база

может быть выписан
льготным категориям
граждан

дешевле
импортных аналогов



Реклама

ЗАО «Фармпроект»
192236, г. Санкт-Петербург,
ул. Софийская, д.14.
Тел.: (812) 331-93-11
Факс: (812) 331-93-10
www.farmproekt.ru
sales@farmproekt.ru
www.urdoksa.ru

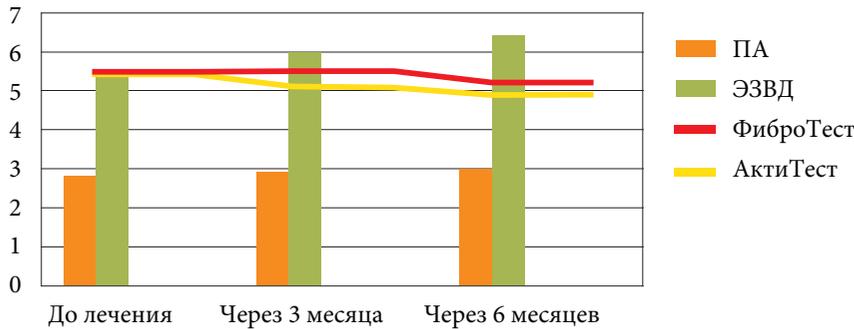


Рис. 6. Динамика показателей ЭЗВД, фиброза и степени активности НАСГ у больных, получавших Сиофор и эссенциальные фосфолипиды (II группа, 2 подгруппа)

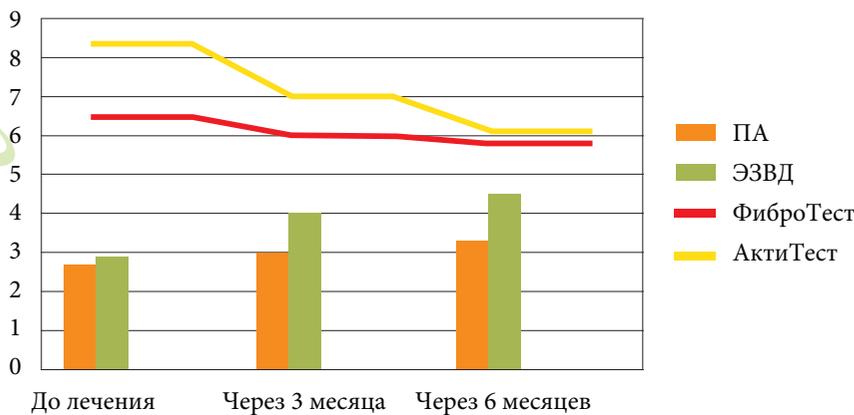


Рис. 7. Динамика показателей ЭЗВД, фиброза и степени активности НАСГ у больных, получавших Сиофор и Урдоксу (III группа, 3 подгруппа)

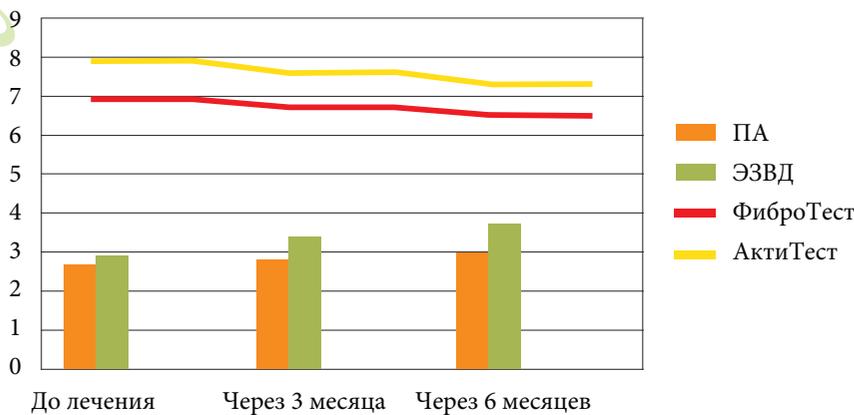


Рис. 8. Динамика показателей ЭЗВД, фиброза и степени активности НАСГ у больных, получавших Сиофор и эссенциальные фосфолипиды (II группа, 3 подгруппа)

Так, исходя из полученных результатов, представленных на рисунке 3, при оценке терапии больных III группы препаратом УДХК (Урдоксой) было выявлено достоверное увеличение диаметра ПА ($p < 0,005$), что является следствием вазодилатирующего действия препарата, а также улучшение релаксирующей функции сосудов за счет показателей ЭЗВД. При исследовании Фибро/АктиТеста отмечалась достоверная регрессия показателей фиброза и активности, причем у лиц со стадией фиброза F1 и минимальной активностью некрвоспалительного процесса в ткани печени (1 подгруппа) наблюдалась нормализация показателей.

При исследовании показателей II группы, несмотря на положительную динамику в целом, достоверных результатов получено не было (рис. 4).

По данным, представленным на рисунке 4, видно незначительное позитивное влияние терапии на показатели диаметра ПА, ЭЗВД, не носящее достоверного характера.

У пациентов с НАСГ со стадией фиброза F2 и умеренной степенью активности, получавших 6-месячный курс терапии Сиофором и Урдоксой, также проводилась оценка динамики параметров ЭЗВД, фиброза и активности процесса (рис. 5).

На рисунке 5 видно, что у пациентов подгруппы 2 с портальным фиброзом с наличием септ и умеренной степенью активности процесса в результате проведенной комплексной терапии с включением Урдоксы отмечалась достоверная положительная динамика в виде улучшения функции эндотелия, а также уменьшения признаков воспаления и фиброзных изменений по данным Фибро/АктиТеста.

В результате динамического наблюдения пациентов, получавших Сиофор вместе с эссенциальными фосфолипидами, значимых изменений получено не было (рис. 6).

Результаты, представленные на рисунке 6, свидетельствуют, что во II группе у больных НАСГ на стадии



портального фиброза и умеренной гистологической активности была достигнута незначительная положительная динамика по сравнению с группой получавших Урдоксу.

Данные по изменению ЭЗВД и регрессии фиброзных изменений и активности процесса в 3 подгруппе III группы представлены на рисунке 7.

Как следует из данных, представленных на рисунке 7, наиболее тяжелая стадия НАСГ с формированием фиброза F3 и высокой степенью активности процесса характеризовалась значимыми нарушениями ЭЗВД, однако применение комплексной терапии с включением Урдоксы привело к достоверному улучшению показателей Фибро/АктиТеста.

В заключение была проведена оценка динамики показателей ЭЗВД, фиброза и степени активности НАСГ у больных, получавших Сиофор и эссенциальные фосфолипиды (II группа, 3 подгруппа).

Из данных, представленных на рисунке 8, следует, что базовое лечение инсулинсенсилайзером наряду со стандартной гепатопротективной терапией во II группе существенных результатов не дало.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного пилотного исследования была выявлена достоверная патогенетическая связь ЭД с развитием фиброза и степенью активности процесса в ткани печени при НАЖБП на стадии стеатогепатита. Исходя из полученных результатов, мы заключили, что эндотелиальные нарушения можно рассматривать как предиктор прогрессирования данной патологии печени и усугубления сосудистых расстройств.

Учитывая, что эндотелиальная дисфункция является одним из триггеров формирования НАЖБП (наряду с ИР), базовым и патогенетически обоснованным

подходом в терапии данного заболевания можно считать применение препарата желчных кислот – Урдоксы.

Урдокса выполняет роль эндотелиального корректора (как прямого, так и опосредованного действия), помимо того, что обладает такими хорошо известными эффектами препаратов данной группы, как гепатопротекция, гиполипидемическое, антиоксидантное и антифибротическое действие. Полученные предварительные результаты могут быть основанием введения в реестр программы обязательной терапии НАЖБП препаратов УДХК не только на стадии стеатогепатита при развернутой ЭД, но и на этапе стеатоза печени для профилактики прогрессирования заболевания. Дальнейшее изучение ЭД и путей ее коррекции является перспективным для разработки комплексной ступенчатой многокомпонентной программы терапии НАЖБП и МС. ©

Литература
→ С. 76

Врача, который не заглядывает в книгу, стоит остерегаться больше болезни. Т. Келовановский (польский патолог)

К XVIII Российскому национальному конгрессу «Человек и лекарство» готовится ИЗДАНИЕ VII ВЫПУСКА ФЕДЕРАЛЬНОГО РУКОВОДСТВА ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ФРЛ)



К Конгрессу готовится XII выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (ФРЛ). Издание выпускается с 2000 г. под редакцией главного внештатного специалиста терапевта Минздравсоцразвития России академика РАМН Чучалина А.Г. Ежегодно обновляемое ФРЛ прежде всего направлено врачам, работающим в системе первичной медико-санитарной помощи, и является одним из современных инструментов непрерывного образования специалистов сферы здравоохранения.

Текст Руководства структурирован в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и содержит обновленные сведения по рациональному использованию лекарственных средств (ЛС), основанные на принципах доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов. В приложениях изложены сведения о взаимодействии ЛС, особенностях их применения при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, данные о рациональном лечении пневмоний, анемий, заболеваний в стоматологии, представлены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, рассмотрены элементы здорового образа жизни и другие вопросы.

В ФРЛ приведены только ЛС, включенные в «Государственный реестр лекарственных средств». Для удобства работы с Руководством отмечены ЛС «Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» [I] и «Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи» [II]. Все главы Руководства содержат ссылки на интернет-ресурсы российских НИИ, учреждений, клиник и кафедр, общественных научных организаций и ассоциаций, англоязычных европейских и американских ассоциаций специалистов. Это дает возможность получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Уникальный характер издания позволяет врачам различных специальностей сделать свою работу более эффективной и соответствующей требованиям современной медицинской практики. Руководство также представляет интерес для организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов и студентов медицинских вузов.

По вопросам приобретения обращайтесь по адресу:
109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»
Тел./факс: +7 (499) 267-50-04
E-mail: stend@medlife.ru

**Форма заявки на приобретение и квитанция
будут размещены на сайте**
<http://www.medlife.ru>



¹ МГМСУ, кафедра
пропедевтики
внутренних болезней и
гастроэнтерологии

² НУЗ ЦКБ № 2
им. Н.А. Семашко
ОАО «РЖД», отделение
гастроэнтерологии

³ Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова, УКБ № 2,
кафедра пропедевтики
внутренних болезней (зав.
каф. акад. В.Т. Ивашкин)

Взаимосвязь хронического панкреатита с жировой болезнью печени и нарушениями углеводного обмена у пациентов с ожирением

Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ¹, к.м.н. А.Б. МОСКАЛЕВА², д.м.н., проф. И.В. МАЕВ¹,
д.м.н., проф. Е.К. БАРАНСКАЯ³, А.В. СВИРИДОВА¹

В статье рассматривается влияние гиперлипидемии и нарушений углеводного обмена на риск развития острого и хронического панкреатита (ХП), а также взаимосвязь поражений печени и поджелудочной железы у лиц с ожирением.

Авторами проведено ретроспективное сравнительное исследование 2034 историй болезней пациентов, подтвердившее наличие положительной корреляционной связи между ожирением и частотой развития (и тяжестью течения) хронического панкреатита, особенно в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени. Исследование продемонстрировало значимое улучшение прогноза у больных ХП и ожирением на фоне применения высокодозовой терапии минимикросферическими препаратами панкреатина и S-адеметионина.

Введение

В последнее время появляется все больше статистических данных о росте в популяции числа людей с ожирением. Вместе с этим увеличивается и число заболеваний, связанных с избыточной массой тела. Как следствие, средняя продолжительность жизни полных людей на 8–10 лет меньше, чем в популяции. В мире ежегодно погибает более 2,5 млн человек от заболеваний, связанных с ожирением [6].

В настоящее время ожирение является одним из наиболее важных критериев диагностики метаболического синдрома. Некоторые другие дополнительные фак-

торы, такие как атерогенная дислипидемия и нарушение толерантности к углеводам (НТГ) и/или сахарный диабет 2 типа, а также неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), могут оказывать влияние на риск развития острого (ОП) и хронического панкреатитов (ХП). Именно оценке данной взаимосвязи и посвящена эта работа.

Как известно, жировой гепатоз (стеатоз) печени и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) представляют собой две стадии НАЖБП. Известное исследование «Дионис» (Dionysos study, 1994) продемонстрировало гистологически подтвержденный стеатоз у 46% паци-

ентов с ожирением, не злоупотреблявших алкоголем, и у 95% лиц с ожирением, употреблявших более 60 г чистого этанола в сутки. Распространенность НАЖБП в общей популяции, по данным разных исследований, колеблется в пределах 5,7–17% [17]. С точки зрения клинициста основное внимание целесообразно уделять стеатогепатиту как потенциальной причине развития цирроза печени, однако этим интерес к НАСГ не ограничивается.

НАСГ подразделяют на первичный и вторичный. Основным фактором развития первичного НАСГ является синдром инсулинорезистентности, для которого характерно снижение чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатываемому в нормальном или даже повышенном количестве, особенно при ожирении, с учетом характера питания и качества пищи (высококалорийная пища и увеличенный разовый объем пищи) [2, 9].

Необходимо отдельно рассмотреть патологические состояния, которые тесно связаны с развитием НАЖБП и воспалительных заболеваний поджелудочной железы.

Ожирение

У 75% пациентов с НАСГ индекс массы тела (ИМТ) повышен на 10–40% по сравнению с нормой, особенно у больных с висцеральным ожирением. Ожирение (при



ИМТ > 30 кг/м²) в 95–100% случаев связано с развитием стеатоза печени и в 20–47% – с НАСГ [1]. Гиперинсулинемия способствует снижению β-окисления свободных жирных кислот (СЖК) в печени и образованию из них триглицеридов, что приводит к формированию жировой дистрофии гепатоцитов [1].

Многими клиницистами подтверждены факты более тяжелого течения ОП и более длительной госпитализации у больных с избыточной массой тела [8, 12, 16]. Также проведенными исследованиями доказано, что ожирение является достаточно надежным ранним прогностическим признаком тяжести течения и прогноза ОП [12, 13, 19]. Однако точные механизмы ассоциативной взаимосвязи ожирения и панкреатитов до сих пор не установлены [15, 16]. Возможно, жировая инфильтрация печени, имеющая место при ожирении, играет определенную роль в развитии патологического процесса при ОП, вероятно, за счет снижения функции этого органа, поскольку выживаемость при ОП коррелирует с выраженностью стеатоза печени [14].

Известным фактом является взаимосвязь между желчекаменной болезнью и ожирением, поэтому ряд авторов именно этим объясняют повышенный риск развития панкреатита (острого и хронического) у больных ожирением [7, 9, 18]. Авторами было показано, что холелитиаз, хронический холецистит, панкреатит встречались достоверно чаще у лиц с избыточной массой тела, чем в контрольной группе [18]. Вероятная взаимосвязь, требующая дополнительного анализа, – изменение состава желчи при ожирении с потенциальным увеличением ее литогенности, развитием билиарного сладжа и холелитиаза, поскольку при ожирении наблюдается повышенный синтез и экскреция холестерина желчью. При этом количество продуцируемого холестерина прямо пропорционально избытку массы тела. Необходимо отметить, что низкокалорийные диеты, применяемые с целью похудения у пациентов с ожирением, в 25% случаев также сопровождаются обра-

зованием билиарного сладжа и конкрементов [3, 18]. Другими словами, у больных ожирением преимущественный этиологический фактор развития панкреатита – билиарно-зависимый. Однако этот механизм, по всей видимости, не единственный, поскольку у больных ожирением часто имеются тяжелые нарушения углеводного (сахарный диабет) и жирового обмена (гиперлипидемия).

Значимая роль ожирения доказана при развитии и течении ОП и дискутабельна при ХП. В то же время большинство этиологических факторов ОП и ХП идентичны, а также имеется достаточное количество данных, свидетельствующих о возможности трансформации ОП в ХП [5]. Поэтому в некоторой степени можно предполагать взаимосвязь ожирения и ХП. Безусловно, имеющихся данных пока недостаточно для вынесения определенного заключения. По результатам проведенных нами исследований [4] такая взаимосвязь все же существует.

Сахарный диабет 2 типа или НТГ

НТГ или сахарный диабет 2 типа выявляются у 15% больных стеатозом печени и в 60% случаев – у пациентов с НАСГ; тяжесть поражения печени имеет прямую связь с тяжестью нарушения обмена глюкозы. Одним из факторов инсулинорезистентности при НАЖБП является фосфолирование инсулинового рецептора 1-го типа, опосредованное действием TNF-α, что приводит к уменьшению сродства рецептора к инсулину и транспорта глюкозы в клетки [2]. Другим фактором при чрезмерном увеличении массы жировой ткани является нарушение баланса медиаторов, регулирующих чувствительность рецепторов к инсулину [1].

Известным фактом является постепенное развитие инкреторной панкреатической недостаточности у больных ХП. В частности, по результатам проведенного нами исследования типа «случай – контроль» сахарный диабет осложнял течение ХП в 11% случаев, при этом у больных с избыточной массой тела

он встречался достоверно чаще [4]. В ряде исследований было выявлено, что нарушение экзокринной функции поджелудочной железы – это характерная черта инсулинзависимого сахарного диабета; оно отмечается в 20–70% случаев этого заболевания [5, 10]. Патофизиологию взаимосвязи сахарного диабета и ХП можно представить следующим образом [5]:

- имеется тесная функциональная взаимосвязь эндо- и экзокринной паренхимы поджелудочной железы;
- отмечено уменьшение гликемии при заместительной ферментной терапии микрокапсулированным панкреатином;
- уровень секреции инсулина коррелирует с концентрацией панкреатических ферментов в крови;
- диабетическая ангиопатия усугубляет микроциркуляторные нарушения при ХП.

Гиперлипидемия

Гиперлипидемия выявляется у 20–80% больных с НАСГ; при этом характерно, что с гипертриглицеридемией НАСГ сочетается чаще, чем с гиперхолестеринемией. Нарушение метаболизма глюкозы и липидов в жировой ткани ведет к усилению липолиза и высвобождению СЖК, которые усугубляют печеночную инсулинорезистентность и способствуют синтезу и секреции печенью липопротеинов очень низкой плотности [1].

В последнее время отмечается значительный рост заболеваемости панкреатитами на фоне гиперлипидемии, частота встречаемости ОП у больных гиперлипидемией достигает 12–38% [5]. Возможно, механизм, ведущий к тяжелым формам ОП, заключается в токсическом воздействии на ткань поджелудочной железы чрезвычайно высоких концентраций СЖК, которые не могут быть полностью связаны сывороточными альбуминами в плазме крови. В то же время наблюдение за больными показало, что для возникновения панкреатита на фоне гиперлипидемии необходимо дополнительное вторичное воздействие на поджелудочную железу ал-

часть трансформации



коголя или некоторых лекарственных средств либо декомпенсация протекающего параллельно сахарного диабета [11].

Таким образом, согласно данным литературы, патогенез развития ХП и поражения печени у лиц с ожирением недостаточно изучен. Однако четко прослеживается связь между развитием ОП или ХП и поражением печени на фоне ожирения, что связано с нарушением углеводного и липидного обмена, а также с параллельным отягощением течения ХП и НАЖБП у лиц с ожирением.

Для подтверждения данных наблюдений необходимо проведение крупных клинических исследований, направленных на уточнение особенностей патогенеза сочетанного поражения печени и поджелудочной железы у лиц с ожирением, а также с целью разработки тактики ведения и лечения таких пациентов.

Исследование

Цель исследования: оценить особенности течения ХП у лиц с избыточной массой тела и определить взаимосвязь поражения печени и поджелудочной железы у больных ожирением.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное сравнительное исследование («случай – контроль»), в рамках которого были проанализированы 2034 стационарные истории болезней пациентов, пролеченных в соответствии с медико-экономическими стандартами К86,0 или К86,1 (МКБ 10-го пересмотра) в период 2002–2010 гг.

Клинический центр: НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» (директор – заслуженный врач России, д.м.н., проф. Калинин М.Р.):

- отделение гастроэнтерологии (зав. отделением – главный гастроэнтеролог ОАО «РЖД» Куликовская Н.С.);
- 1-е терапевтическое отделение (зав. отделением к.м.н. Черемушкин С.В.);
- 1-е хирургическое отделение (зав. отделением – д.м.н., проф. Габуния З.Р.).

Критерии включения в исследование

- Код диагноза К86,0 или К86,1 по МКБ 10-го пересмотра.
- Возраст 20–60 лет. Больные старшего возраста не включались в исследование для минимизации вероятности ассоциации с сопутствующими заболеваниями, требующими дополнительного приема препаратов, способных повлиять на течение основного заболевания, увеличить длительность пребывания больного в стационаре и т.п.
- Отмеченные в первичной медицинской документации на момент обращения клинические проявления ХП (болевого абдоминальный синдром, нарушения стула, стеаторея, вздутие живота).
- Анамнестические данные, позволяющие предполагать диагноз ХП (регулярное табакокурение и/или доказанная патология билиарного тракта, документированный ОП в анамнезе).
- Данные лучевых методов диагностики (ультразвукового исследования и/или компьютерной томографии), демонстрирующие типичные признаки ХП (изменение размеров поджелудочной железы, дилатация и/или повышение эхогенности стенок главного панкреатического протока, неровность контуров и неоднородность паренхимы органа, конкременты или кальцификация паренхимы железы).
- Наличие в истории болезни указаний на ИМТ и/или ростовесовые показатели.

Критерии исключения из исследования

- Клинико-инструментальные признаки ОП.
- Клинико-инструментальные признаки аутоиммунных гепатита и/или панкреатита.
- Инфицированность вирусными гепатитами В и/или С, ВИЧ-инфекция.
- Наличие цирроза печени любой этиологии.
- Состояние после резекции желудка или гастрэктомии.

- Синдром мезентериальной ишемии.
- Любые другие причины хронической диареи (глутеновая энтеропатия, лактазная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника и др.).
- Сопутствующий прием препаратов, влияющих на тонус БДС: антагонистов кальциевых каналов, нитратов.
- Любые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистая, печеночная или почечная недостаточность, сахарный диабет и др.), требующие интенсивных мер и специального лечения.
- Любые опухолевые (злокачественные) заболевания органов пищеварения и других локализаций, химиотерапия и лучевая терапия в анамнезе.
- Любые хирургические вмешательства в процессе текущей госпитализации.
- Сведения в первичной медицинской документации об участии на текущий момент (на момент обращения/госпитализации) в каких-либо клинических исследованиях.

В исследование не включались пациенты, не отвечающие любому из вышеприведенных критериев.

Методы

Согласно критерию диагноза К86,0 или К86,1 первично было отобрано 2034 истории болезни, из них в дальнейший анализ включено 1930 историй болезни пациентов, удовлетворяющих критериям включения. При отсутствии указаний на ИМТ последний рассчитывался исходя из ростовесовых показателей (кг/м²). Избыточную массу тела считали при ИМТ > 25 кг/м², ожирение диагностировали при ИМТ ≥ 30 кг/м². В первичной медицинской документации проведен анализ физических и анамнестических данных, результатов обследования.

Результаты и их обсуждение

В результате ретроспективного анализа 1930 историй болезни в исследование вошли 1070 пациентов (55%) с высоким ИМТ (> 25,1 кг/м²),



в группу сравнения вошли 567 пациентов (30%) с нормальным ИМТ (18,5–25 кг/м²). 293 больных с низким ИМТ (15%) исключены из дальнейшего анализа.

У 632 (59,1%) из 1070 пациентов с высоким ИМТ был диагностирован билиарный ХП. У большинства больных, включенных в исследование, присутствовали болевой абдоминальный и диспепсический синдромы, стеаторея по данным копрограммы, характерные для поражения ПЖ. Жалоб, специфичных для поражения печени, больные не предъявляли.

В анализах крови у больных с высоким ИМТ было отмечено статистически достоверное увеличение панкреатических ферментов (амилазы, липазы) ($p < 0,05$), общего холестерина ($p < 0,01$), триглицеридов ($p < 0,001$) по сравнению с результатами у пациентов с нормальной массой тела. Была выявлена положительная корреляционная связь между индексом массы тела и повышением значений триглицеридов в биохимических анализах крови ($r = 0,78$; $p < 0,05$). Также были зафиксированы повышенные маркеры цитолиза, преимущественно аланинаминотрансферазы (АЛТ) у 175 (10%) из 1637 пациентов основной и контрольной групп. При этом маркеры цитолиза статистически достоверно чаще регистрировались у больных с высоким ИМТ по сравнению с больными с нормальным ИМТ ($12,0 \pm 0,99\%$ и $7,0 \pm 1,1\%$ соответственно; $p < 0,05$). Ретроспективно при анализе анамнестических данных было установлено, что синдром цитолиза регистрировался статистически достоверно чаще у больных ХП и стеатозом печени с высоким ИМТ при резком похудении на фоне атаки панкреатита (1–2 кг за неделю) ($p < 0,05$).

У больных ХП с высоким ИМТ и стеатогепатитом в 20,3% случаев отмечена гипертриглицеридемия. Вышеперечисленные показатели анализов крови свидетельствовали о сочетанном поражении печени и поджелудочной железы у больных ожирением на фоне нарушенного липидного обмена.

Таблица 1. Данные УЗИ органов брюшной полости у больных ХП

| Выявленные изменения | Встречаемость признака (M ± m,%) | |
|---|----------------------------------|---------------------------|
| | Нормальный ИМТ (n = 567) | Высокий ИМТ (n = 1070) |
| Неравномерная эхогенность паренхимы поджелудочной железы | 100% | 100% |
| Неровность контуров поджелудочной железы | 51,0 ± 2% ² | 60 ± 1,4% ¹ |
| Увеличение части или всего органа | 88 ± 1,4% ² | 100% ¹ |
| Стеатоз печени | 13,05 ± 1,4% ² | 93,55 ± 0,8% ¹ |
| Липоматоз поджелудочной железы | 0,35 ± 0,24% ² | 95,6 ± 0,6% ¹ |
| Органическая патология билиарного тракта (признаки холецистита, билиарный сладж, камни) | 35,09 ± 2,0% ² | 56,3 ± 1,5% ¹ |

¹ Достоверность отличий от значений в графе «Нормальный ИМТ» ($p < 0,05$).

² Достоверность отличий от значений в графе «Высокий ИМТ» ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 1, по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости у больных с высоким ИМТ статистически достоверно чаще регистрировались увеличенные размеры поджелудочной железы, признаки ее липоматоза и стеатоза печени, также чаще регистрировалась патология билиарного тракта по сравнению с частотой встречаемости признака в контрольной подгруппе лиц с нормальной массой тела ($p < 0,05$). Скорее всего, это обусловлено изменением при ожирении состава желчи – увеличением ее литогенности и развитием билиарного сладжа и холелитиаза, а также жировой инфильтрацией поджелудочной железы и печени.

Известным фактом является постепенное развитие инкреторной панкреатической недостаточности у больных ХП. У больных ожирением и НАЖБП развивается инсулинорезистентность, что, в свою очередь, способствует развитию НТГ или сахарного диабета 2 типа. Поэтому у лиц с ожирением и ХП в сочетании с поражением печени чаще диагностировались нарушения углеводного обмена. В частности, по результатам проведенного нами исследования «случай – контроль» НТГ или сахарный диабет 2 типа осложняли течение ХП в общей выборке у 10,5% больных, при этом

у пациентов с избыточной массой тела они встречались достоверно чаще (рис. 1). Также у больных ХП с высоким ИМТ в 100% случаев нарушения углеводного обмена протекали на фоне стеатоза печени, сопровождая почти все случаи НАСГ из нами выявленных.

При анализе длительности стационарного лечения (рис. 2) было достоверно установлено увеличение среднего койко-дня у больных ХП с высоким ИМТ по сравнению с больными ХП с нормальным ИМТ ($p < 0,05$). Таким образом, средняя длительность пребывания больных в стационаре увеличивается более чем на 8 дней у лиц с избыточной массой тела. Безусловно, это может быть связано с фактом наличия прочих ассоциированных с ожирением заболеваний, требующих дополнительного лечения, однако большинство потенциально возможных из них было отсечено строгими критериями исключения. Правомочность гипотезы подтверждается фактом более быстрого купирования болевого абдоминального синдрома, диареи, стеатореи, панкреатической гиперферментемии, отмеченных в первичной медицинской документации (рис. 3). Таким образом, можно предполагать, что чем выше масса тела, тем тяжелее протекало обострение ХП и увеличивалось коли-



чество койко-дней, что и было подтверждено наличием положительной корреляционной связи между ИМТ и тяжестью течения ХП (совокупно оцененной по условной трехбалльной шкале по каждому признаку – боль, диарея, стеаторея, панкреатическая гиперферментемия, $r = 0,62$; $p < 0,05$).

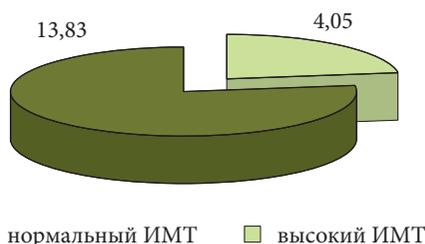


Рис. 1. Частота регистрации впервые выявленных НТГ или сахарного диабета 2 типа у больных ХП (статистическая разница результатов достоверна; $p < 0,05$)

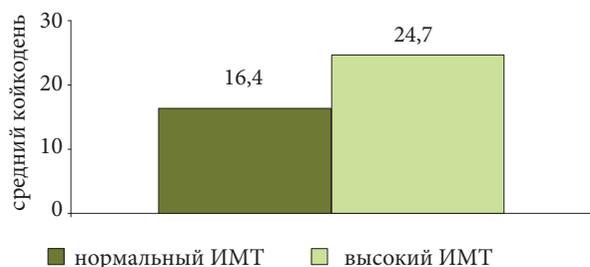
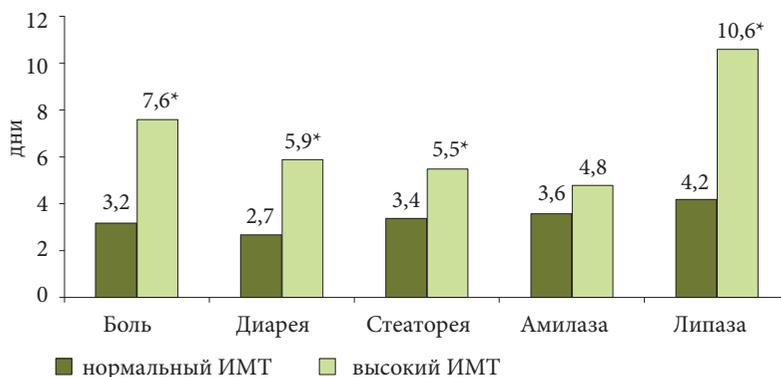


Рис. 2. Средний койко-день в стационаре у больных ХП с нормальным и высоким ИМТ (разница между показателями статистически достоверна; $p < 0,05$)

Рис. 3. Сроки купирования основных проявлений ХП по клиничко-лабораторным данным (средние дни, сравнительный анализ с подгруппой с нормальным ИМТ)



Литература
→ С. 79

* Разница между показателями статистически достоверна; $p < 0,05$.

К концу стационарного лечения у больных ХП с нормальным ИМТ отмечено стойкое купирование болевого абдоминального и диспепсического синдромов, уменьшение стеатореи по данным копрограммы, нормализация показателей в анализах крови, а также нормализация размеров и структуры поджелудочной железы по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости.

При выписке из стационара у больных ХП с высоким ИМТ отмечено купирование болевого абдоминального и диспепсического синдромов, уменьшение стеатореи в копрограмме. Однако по данным УЗИ органов брюшной полости изменений зарегистрировано не было, в анализах крови отмечено незначительное снижение показателей АЛТ, общего холестерина, триглицеридов, которые были выше контрольных значений.

У больных с избыточной массой тела и обострением ХП, протекающим на фоне НАЖБП, тяжесть течения и риск осложнений обусловлены, с одной стороны, снижением экзокринной и эндокринной функций ПЖ на фоне ее условной дистрофии (липоматоз ПЖ) и, вероятно, выраженной системной воспалительной реакцией, чрезмерной экспрессией цитокинов и эндотоксинов, активацией процессов перекисного окисления липидов с учетом сниженной способности печени к их инактивации.

Анализ проведенного лечения выявил любопытные факты – среди лиц с ожирением увеличение значения отношения шансов (ОШ) благоприятного исхода (купирование

клиничко-лабораторных признаков ХП, своевременная выписка) отмечено при использовании высоких доз современных препаратов минимикросферического панкреатина (Креон, более 50000 ЕД липазы в сутки) по сравнению с таблетированным панкреатином и галеническими ферментами в низких дозах (ОШ 2,56 и 1,17 соответственно; $p < 0,01$), а также при введении в схему терапии S-адemetионина (Гептрала) 800–1600 мг в сутки (ОШ 3,1 и 0,95 соответственно; $p < 0,001$) по сравнению с использованием гепатопротекторов других групп или неиспользованием лекарственных средств этой группы вовсе.

Таким образом, оценка вариантов терапии пациентов указанной патологии свидетельствовала, что наиболее оптимальными полиферментными препаратами при ожирении являются минимикросферы, а гепатопротектором – S-адemetионин (Гептрал).

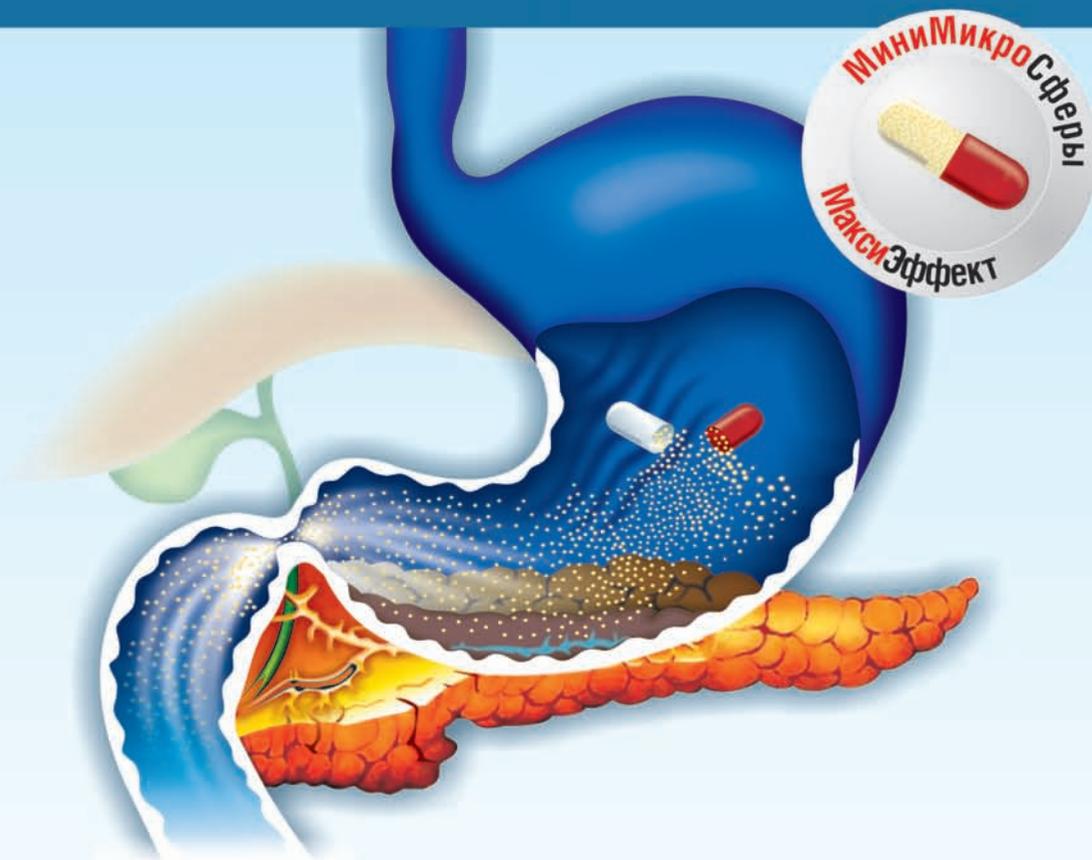
Выводы

1. У больных ожирением в связи с особенностями питания (преобладание в рационе животных жиров и легкоусвояемых углеводов), малоактивным образом жизни, высокой частотой органической билиарной патологии, гиперлипидемии чаще развивается ХП, особенно в сочетании с поражением печени (НАЖБП).
2. У больных ХП с ожирением и НАЖБП достоверно чаще развиваются нарушения углеводного (НТГ или сахарный диабет 2 типа) и липидного обмена (гипертриглицеридемия, гиперлипидемия), что в свою очередь усугубляет течение ХП и значительно увеличивает сроки пребывания в стационаре.
3. Сочетанное поражение печени у лиц с ожирением, вероятно, усугубляет тяжесть поражения поджелудочной железы.
4. Использование сочетанной высокодозовой терапии минимикросферическими препаратами панкреатина и S-адemetионином значительно улучшает прогноз у больных ХП и ожирением. ☺



Креон®

Эффективная терапия нарушений пищеварения



Эффективное устранение основных симптомов ЭНПЖ независимо от заболевания



Показан для больных с ЭНПЖ различного происхождения, в том числе для детей и взрослых



Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 - оптимизация выбора дозы для каждого пациента

 **Abbott**
A Promise for Life

119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 24
Тел: +7 (495) 411-69-11
Факс: +7 (495) 411-69-10
www.abbott-products.ru



Поликлиника
«Эксперт»,
Санкт-Петербург
СПбГМУ
им. И.П. Павлова

Современный взгляд на перспективы терапии неалкогольной жировой болезни печени

Д.м.н., проф. С.Н. МЕХТИЕВ, О.А. МЕХТИЕВА

Одной из самых частых причин нарушений функционального состояния печени является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В большинстве случаев эта проблема характеризуется хроническим синдромом цитолиза, не связанным с вирусным, аутоиммунным и алкогольным поражением печени. Значительный интерес к НАЖБП обусловлен рядом причин. Одной из них являются результаты нескольких исследований, опровергающих высказанное ранее утверждение о доброкачественном течении заболевания [1, 3, 5, 7, 11].

Согласно определению Американской ассоциации гастроэнтерологов, НАЖБП представляет спектр гистологических изменений, включающих жировой гепатоз (ЖГ), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), стеатогепатит с фиброзом и цирроз печени, общей характеристикой которых является отсутствие употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах (менее 20–40 г этанола в сутки) [1].

На сегодняшний день установлено, что выявление НАЖБП связано с более высоким риском летального исхода не только от осложнений тяжелых форм заболевания печени, но и значимой угрозой возникновения сердечно-сосудистых катастроф (ССК), способных привести к инвалидизации и смерти пациента. Частота последних, по мнению экспертов, при активной форме заболевания – неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) – может увеличиваться в 3 и более раз. Высокий риск ССК у больных НАЖБП укладывается в рамки общепризнанного мнения о том, что НАЖБП представляет один

из компонентов метаболического синдрома (МС), клиническая значимость которого заключается в значительном ускорении развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и, что еще более важно, манифестации системной эндотелиальной дисфункции.

Отдельной проблемой является то, что общепринятых стандартов диагностики и лечения этой нозологической формы нет.

Эпидемиология

Распространенность НАЖБП в популяции неизвестна, поскольку в большинстве исследований для верификации диагноза используются биохимическая оценка функционального состояния печени, визуализационные методы (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) печени). Исследования, где подтверждение диагноза осуществлялось на основании данных пункционной биопсии печени, как правило, проводились в определенных узких субпопу-

ляциях, например у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и ожирением.

Приблизительная распространенность НАЖБП колеблется от 10 до 40%, тогда как частота НАСГ составляет 2–6% [2–6]. Наибольшая вероятность развития НАЖБП зарегистрирована в группе лиц с МС. Частота НАЖБП у больных СД 2 типа и ожирением, по данным различных исследований, варьирует от 70 до 96%. При этом СД 2 типа был отмечен у 10–75%, ожирение – у 30–100%, гипертриглицеридемия – у 20–92% пациентов с НАЖБП [1–9]. Само по себе сочетание диабета и избыточной массы тела повышает риск развития НАЖБП. При популяционном обследовании лиц с ожирением и СД 2 типа стеатоз печени был обнаружен у 100% пациентов, у 50% выявлялся НАСГ, а у 19% – цирроз печени [7].

Несмотря на то, что крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов чаще выявляется при СД 2 типа и ожирении, у здоровых людей также могут обнаруживаться признаки НАЖБП. Так, в США у 20% молодых лиц, рассматриваемых в качестве потенциальных доноров для трансплантации печени, были выявлены признаки НАЖБП, а при проведении аутопсии жертв автокатастроф у 2,7% человек с нормальным весом обнаружился НАСГ [1].

Следует заметить, что НАЖБП встречается во всех возрастных группах, включая примерно 4% детей с нормальной массой тела и 22–53% детей с ожирением [1, 2, 7]. Однако чаще всего НАЖБП, независимо от пола, выявляется в возрасте 40–60 лет [8, 9].



Этиология

Развитие НАЖБП может носить первичный характер и быть следствием синдрома инсулинорезистентности (ИР), как и другие компоненты МС. Кроме того, причиной НАЖБП может быть быстрое снижение массы тела вследствие голодания и после таких хирургических вмешательств, как гастропластика, еюноилеальное шунтирование, обширная резекция тощей кишки. К другим факторам, способствующим НАЖБП, могут быть отнесены такие заболевания, как липодистрофия, абетопропротеинемия, болезнь Вебера-Крисчена, синдром избыточной бактериальной пролиферации в тонкой кишке, СПИД [3–7].

Патогенез

Модель патогенеза НАЖБП включает два основных этапа – «толчка» заболевания [12]. Первый связан с развитием ЖГ и синдромом ИР. Второй манифестирует в результате окислительного стресса, индуцируемого воздействием биологически активных веществ (свободных жирных кислот (СЖК), фактора некроза опухоли α (TNF- α), лептина и др.) на измененные вследствие стеатоза гепатоциты [11]. Образовавшиеся в результате окислительного стресса реактивные фракции кислорода (РФК) индуцируют перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран, дегенерацию и некроз гепатоцитов, клеточный апоптоз, экспрессию провоспалительных цитокинов, активацию звездчатых клеток (ЗКП) с последующим развитием воспаления и фиброза в ткани печени [7, 12]. Запуск воспалительных реакций осуществляется через активацию фактора транскрипции NF- κ B (ядерный транскрипционный фактор κ B), который отвечает за экспрессию генов целого ряда провоспалительных факторов (интерлейкины 2, 6, 8, внутриклеточная молекула адгезии 1 (ICAM 1), цитокин-индуцируемый хемоаттрактант нейтрофилов и др.) и ферментов (липоксигеназа, циклооксигеназа, iNOS (индуцируемая NO синтаза))

[7, 11, 12]. При этом воспаление становится дополнительным источником свободных радикалов в печени, усиливая окислительный стресс и способствуя развитию фиброзных изменений [11].

Клиника и диагностика НАЖБП

Как правило, для НАЖБП характерно бессимптомное течение. Жалобы, предъявляемые пациентами, неспецифичны. Наиболее частыми симптомами при НАЖБП являются астения, неопределенный дискомфорт в правом верхнем квадранте живота. Появление кожного зуда, анорексии, диспепсического синдрома, наряду с развитием симптомокомплекса портальной гипертензии, свидетельствуют о далеко зашедшей стадии НАСГ [33]. Развитие цирроза печени характеризуется появлением асцита, печеночной энцефалопатии [1, 4].

При объективном осмотре пациентов с НАЖБП обращают на себя внимание гепатомегалия, которая встречается у 50–75% больных, и спленомегалия, выявляемая у 25% больных [1, 2, 4, 5, 7]. Ожирение или избыточная масса тела отмечена у 30–100% пациентов с НАСГ [3, 6, 8, 9].

При лабораторном исследовании выявляются следующие характерные для НАЖБП изменения:

- повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) не более чем в 4–5 раз отмечено у 50–90% больных, индекс АСТ/АЛТ не более 2, чаще повышена активность АЛТ [1, 7];
- повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) – не более чем у 50% больных [1, 4, 7];
- гипертриглицеридемия – у 20–92% больных [5–9];
- гипергликемия (нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или СД 2 типа) – у 30–50% больных [1–3, 7–9];
- тромбоцитопения, гипоальбуминемия, повышение билирубина, увеличение протромби-

нового времени у пациентов с далеко зашедшей стадией НАСГ [4, 7];

- нарушение метаболизма железа (повышение уровня ферритина и насыщения трансферрина сыворотки) [3, 14].

Инструментальные методы (УЗИ, КТ, МРТ) дают возможность верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии. УЗИ является самым недорогим инструментальным методом диагностики стеатоза печени.

Визуализационные методы диагностики при всей своей информативности не позволяют оценить наличие признаков стеатогепатита, степень НАСГ и стадию фиброза печени [15, 16]. Поэтому с целью верификации диагноза необходимо проведение пункционной биопсии.

Таблица 1. Динамика клинических проявлений НАСГ, n, %

| Симптомы | НАСГ (n = 29) | | |
|--------------------------------------|---------------|------------|------------|
| | 1-й день | 90-й день | 180-й день |
| Боль, дискомфорт в правом подреберье | 11 (37,9) | 2 (6,9)* | 1 (3,4)* |
| Гепатомегалия | 27 (93,1) | 16 (55,2)* | 7 (24,1)* |

* Различия в группе до и после лечения статистически достоверны ($p < 0,05$)

Проведение пункционной биопсии печени у больных с подозрением на НАЖБП и особенно НАСГ может быть рекомендовано:

- пациентам в возрасте старше 45 лет с хроническим синдромом цитолиза неустановленной этиологии;
- пациентам с хроническим синдромом цитолиза неустановленной этиологии и по крайней мере с двумя проявлениями МС независимо от возраста [13].

Морфологическая картина печени

Понятие НАЖБП объединяет спектр морфологических изменений печени, каждое из которых имеет свои характерные черты. Основными морфологическими критериями НАЖБП являются:

- крупнокапельный стеатоз, преимущественно в 3-й зоне ацинуса, характеризующийся наличием крупных липидных капель в цитоплазме со смещением ядра к периферии дольки;
- баллонная дистрофия гепатоцитов;
- мягкое лобулярное воспаление, преимущественно представленное полиморфно-ядерными лейкоцитами, мононуклеарами;
- перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне ацинуса [3, 7, 10, 17].

Помимо основных признаков при НАЖБП могут обнаруживаться: гликогеноз ядер 1-й зоны, липогранулемы в дольках, ацидофильные тельца или PAS-позитивные глобулы в клетках Купфера, жировые ки-

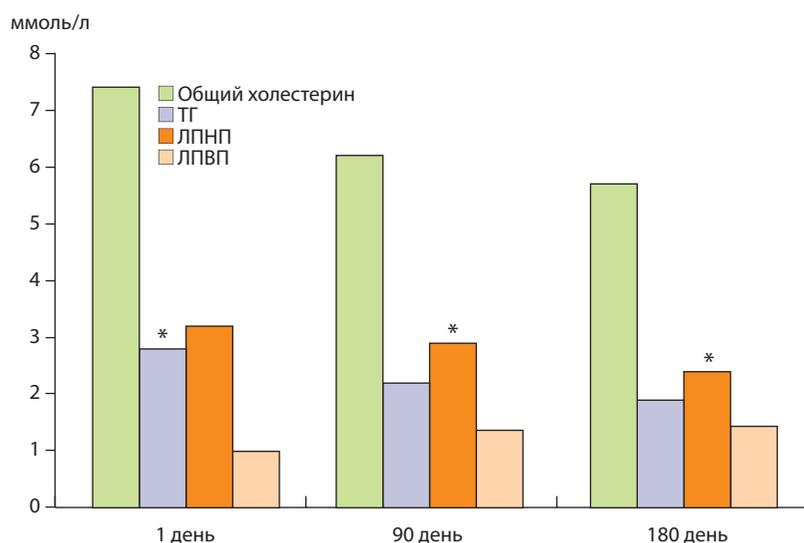
Течение НАЖБП

Ранее принято было считать, что НАЖБП протекает доброкачественно. Однако последние исследования показали, что пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск летального исхода, чем в общей популяции, что обусловлено прогрессированием поражения печени и развитием ССК [5, 18]. Высокий риск ССК у пациентов с НАЖБП подтверждается рядом данных, указывающих на большую выраженность субклинических признаков атеросклероза. Одним из таких показателей является толщина интимы (ТИ) сонной артерии, достоверное увеличение которой было обнаружено у больных НАЖБП по сравнению с группой

здоровых [24]. Другим субклиническим признаком атеросклероза, обнаруженным у пациентов с НАЖБП, стало выявление эндотелиальной дисфункции. Ряд работ продемонстрировал значимое снижение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных НАЖБП как с СД 2 типа, так и без него. При этом снижение данного показателя коррелировало со степенью морфологических изменений в печени независимо от пола, возраста пациентов, выраженности ИР и других компонентов МС [25, 26].

Тем не менее факторы, способствующие прогрессированию НАЖБП с развитием гепатита и цирроза печени, требуют уточнения. В качестве основных предикторов прогрессирования заболевания рассматривается возраст старше 45 лет, мужской пол, ожирение и СД 2 типа. Это было продемонстрировано в двух исследованиях, в которых были проанализированы 187 человек с криптогенным циррозом печени: 73% из этой группы страдали одновременно ожирением и СД 2 типа [27, 28]. Возраст является не менее важным фактором риска. Так, в клинике Мауо показано, что фиброз развивается лишь у 4% больных моложе 45 лет, а у пациентов с нормальной массой тела моложе 45 лет не было зарегистрировано ни одного случая фиброза [28]. Анализ 105 больных НАЖБП, подвергнувшихся пункционной биопсии, выявил факторы, способствующие развитию НАСГ:

- системная артериальная гипертензия;
 - высокий индекс ИР;
 - повышенная активность АЛТ.
- Сочетание этих 2 или 3 критериев позволяет прогнозировать прогрессирование заболевания с формированием НАСГ (чувствительность и специфичность при этом составляют 80 и 89% соответственно) [29].



* Достоверность различий между началом и окончанием терапии ($p < 0,05$)

Рис. 1. Динамика показателей липидного спектра на фоне лечения у пациентов с НАСГ

сты, тельца Маллори в гепатоцитах с баллонной дистрофией преимущественно в 3-й зоне ацинуса, отложения железа в гепатоцитах 1-й зоны или рассеянные вдоль синусоид, мегамитохондрии в гепатоцитах. Нехарактерными для НАЖБП являются мелкокапельный стеатоз, вено-окклюзионные повреждения, флебосклероз, перивенулярный фиброз, преобладание портального воспаления или фиброза, острый или хронический холестаз [17].

здоровых лиц [19–21]. При этом у пациентов с НАСГ увеличение ТИ сонной артерии было более выраженным, чем у больных НАЖБП без воспалительно-деструктивных изменений, и, что более важно, гистологическая степень НАЖБП влияла на ТИ сонной артерии, независимо от таких классических факторов риска атеросклероза, как ИР и компоненты МС [22, 23]. Полученные данные подтверждаются также популяционным исследова-



При аналогичном исследовании с морфологическим контролем были установлены предикторы формирования фиброза у больных НАЖБП:

- индекс массы тела 28 кг/м² и более;
- возраст старше 50 лет;
- увеличение активности АЛТ более чем в 2 раза;
- уровень триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л.

Выявление менее 2 критериев позволяет со 100-процентной уверенностью исключить возможное развитие фиброза и цирроза печени [30].

Лечение НАЖБП

В настоящее время все лечебные мероприятия, используемые в терапии больных НАЖБП, можно классифицировать в зависимости от патогенеза заболевания.

1. Лечение синдрома ИР (МС):

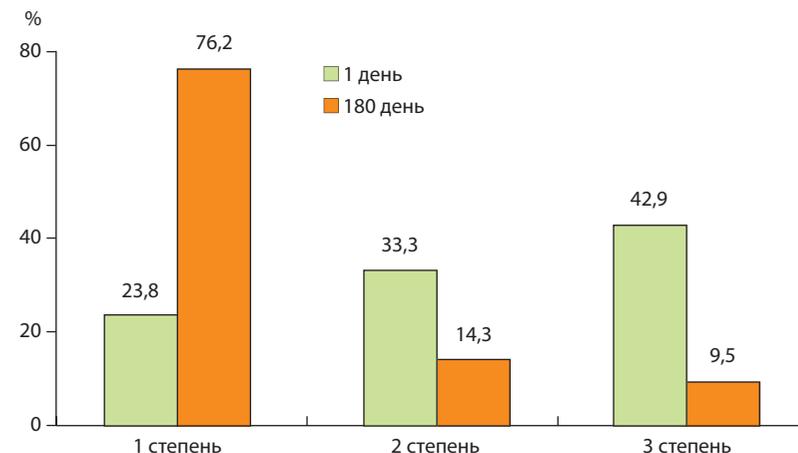
- снижение массы тела (диета и физические нагрузки);
- повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидиндионы);
- снижение уровня ТГ (фибраты, статины);
- снижение концентрации TNF- α (пентоксифиллин) [31].

2. Лечение окислительного стресса:

- антиоксиданты и гепатопротекторы (витамин Е, силимарин, бетаин, N-ацетилцистеин, урсодиолевая кислота, α -липовая кислота (АЛК));
- трансплантация печени.

Снижение массы тела

Снижение массы тела оказывает положительный эффект на течение НАЖБП, так как приводит к уменьшению ИР, увеличивает утилизацию глюкозы клетками, ингибирует окисление липидов. Снижение массы тела только на 5–10% уже приводит к уменьшению гепатоспленомегалии, симптомов НАЖБП и активности АЛТ, АСТ и, как правило, коррелирует с уменьшением стеатоза печени [9, 13, 32, 33]. Однако стоит помнить, что бы-



* Достоверность различий между началом и окончанием терапии ($p < 0,05$)

Рис. 2. Динамика степени стеатоза по данным гистологического исследования у пациентов с НАСГ на фоне лечения

страя потеря веса может привести к развитию «острого» НАСГ с формированием портального фиброза, центральных некрозов на фоне значительного повышения воспалительной активности за счет увеличения поступления СЖК в печень [9, 34]. Наиболее актуальна эта проблема для использования хирургических методов лечения (гастропластика, еюноилеальное шунтирование, обширная резекция тощей кишки) у пациентов с НАЖБП и ожирением. Это связано с тем, что после подобных оперативных вмешательств вероятность слишком быстрой потери веса, способствующей прогрессированию НАСГ с формированием цирроза и печеночной недостаточности, очень высока. Наиболее опасным с точки зрения развития «острого» НАСГ считается метод еюноилеального шунтирования [9, 35]. Поэтому в настоящее время у пациентов с резко выраженным ожирением (индекс массы тела (ИМТ) более 40 кг/м²) предпочтение отдается методу гастропластики и лапароскопическому бандажированию желудка [35, 36]. Доказано, что для больных ожирением и НАЖБП безопасным и эффективным является снижение массы тела на 500 г в неделю для детей и на 1600 г в неделю для взрослых [34].

В настоящее время активно обсуждается использование в лечении НАЖБП и ожирения препаратов, которые применяются в медицине для снижения веса, в частности орлистата.

Физическая активность

Обязательным условием лечения больных НАЖБП является физическая нагрузка. Она оказывает положительный эффект на снижение массы тела и чувствительность к инсулину, при этом увеличивает поступление СЖК в мышечную ткань, где происходит их окисление, тем самым обеспечивая уменьшение ИР. Степень снижения ИР, как правило, коррелирует с интенсивностью физических упражнений, которые рекомендуется проводить не менее 3 раз в неделю, общей продолжительностью 8–10 часов. Однако не у всех пациентов физическая нагрузка приводит к уменьшению массы тела и улучшению показателей липидного обмена. Поэтому сочетание гипокалорийной диеты и физической нагрузки у больных НАЖБП является не только базисной терапией заболевания, но и важным диагностическим фактором. Так, при отсутствии нормализации воспалительных изменений в печени на фоне соблюдения диетических рекомендаций и активного

гастроэнтерология

образа жизни необходимо дифференцировать другие заболевания печени [1].

Для больных СД 2 типа и НАЖБП важным остается хороший метаболический контроль (оптимальными считаются нормальные уровни гликемии натощак и после еды).

Лекарственная терапия

Для уменьшения ИР у пациентов с НАЖБП могут быть использованы препараты, широко применяемые в диабетологии для лечения СД 2 типа. Одним из таких средств является метформин. Его положительные эффекты на состояние печени обусловлены следующими механизмами действия:

- подавление липолиза в жировой ткани;
- подавление экспрессии TNF-α в печени [37].

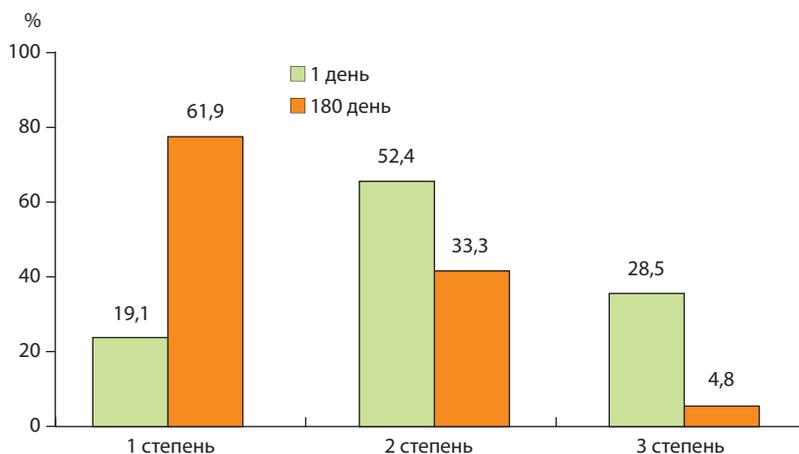
В двух исследованиях назначение метформина в суточной дозе 1500 мг больным с НАСГ в течение 4–6 месяцев привело к снижению массы тела, нормализации активности трансаминаз, уменьшению размеров печени, снижению концентраций в крови ТГ и холестерина. Эти результаты были связаны с уменьшением явлений ИР у наблюдаемых пациентов [38, 39]. Назначение метформина в суточной дозе 1000 мг на протяжении 24 недель приводило к снижению показателей цитолитического синдрома, индекса ИР (НОМА)

форма в качестве одного из базисных препаратов в лечении НАЖБП [38].

Кроме этого, метформин не рекомендуется применять у пациентов с далеко зашедшими формами НАЖБП, протекающими с синдромом печеночной недостаточности, из-за риска развития лактатацидоза [41]. Наблюдались также случаи идиосинкразической гепатотоксичности метформина с развитием острого гепатита на фоне его приема [38].

Вторая группа лекарственных средств, влияющих на ИР у пациентов с НАСГ, представлена тиазолидиндионами (пиоглитазон, розиглитазон). Эти препараты, действуя через ядерные PPAR-γ, изменяют транскрипцию генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов, что в присутствии эндогенного инсулина приводит к повышению захвата глюкозы периферическими тканями, снижению глюконеогенеза в печени, уменьшению липолиза, снижению концентрации в плазме крови ТГ и СЖК. Активация PPAR-γ в ЗКП тормозит синтез коллагена и фиброгенез *in vitro* и *in vivo* [42]. Таким образом, агонисты PPAR-γ могут найти применение в лечении НАЖБП благодаря своим механизмам действия. Есть сообщения об улучшении биохимических показателей крови, уменьшении воспаления и стеатоза в печени у пациентов с НАСГ, принимавших тиазолидиндионы в течение 3–12 месяцев [13, 38, 43]. Но в целом вопрос применения этой группы препаратов у больных НАЖБП требует проведения дальнейших исследований.

Учитывая патогенез заболевания, у пациентов с НАЖБП может оказаться эффективным применение гиполлипидемических средств, снижающих уровень ТГ. К таким препаратам относятся, в первую очередь, фибраты. Однако не существует общепринятого мнения в отношении их применения у пациентов с НАЖБП. В проспективном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании было отмечено снижение



* Достоверность различий между началом и окончанием терапии ($p < 0,05$)

Рис. 3. Динамика степени активности гепатита по данным гистологического исследования у пациентов с НАСГ на фоне лечения

- уменьшение продукции глюкозы в печени за счет подавления глюконеогенеза и окисления липидов и СЖК;
- повышение чувствительности периферических тканей к инсулину на 18–50% путем усиления связывания инсулина с рецепторами, нормализации активности тирозинкиназы, улучшения транспорта глюкозы белками – переносчиками GLUT-1 и GLUT-4;
- анорексигенный эффект периферического типа;
- снижение концентрации ТГ в плазме;

и уменьшению стеатоза печени по данным МРТ [40]. Однако не существует единого мнения о влиянии метформина на морфологические изменения в печени у пациентов с НАЖБП, поскольку не во всех исследованиях были получены данные, подтверждающие положительное действие метформина на показатели воспаления и фиброза [14]. Анализ работ по изучению эффективности метформина у больных НАЖБП, проведенных до настоящего времени, показал, что полученных в них данных недостаточно для стандартизации назначения мет-



уровня ТГ, нормализация биохимических показателей крови у пациентов с НАСГ, принимавших гемофибозил в течение 4 недель [44]. В другой работе была продемонстрирована неэффективность клофибрата [45]. Несмотря на кажущуюся безопасность этих препаратов, не следует забывать о возможности развития фибрат-индуцированных гепатитов. Есть данные о применении у больных НАСГ статинов, в частности аторвастатина. Его назначение пациентам с НАСГ и дислипидемией в дозе 10 мг в сут-

положительное влияние на биохимические показатели и стеатоз, но ее влияние на гистологические характеристики НАСГ требуют дальнейшего изучения [45].

Давно известно, что АЛК является мощным антиоксидантом, обладая рядом эффектов, способствующих нормализации метаболических процессов в печени:

- повышение содержания детоксицирующих субстанций в гепатоците (глутатион, цистеин);
- подавление ПОЛ;
- восстановление структур и функций мембран гепатоцитов;

Таблица 2. Динамика показателей цитолитического и холестатического синдромов у пациентов с НАСГ на фоне лечения, $M \pm t$

| Показатель | НАСГ (n = 29) | | | Изменение относительно исходного уровня |
|---------------------------|---------------|---------------|-------------|---|
| | 1-й день | 90-й день | 180-й день | |
| АЛТ, Е/л | 73,9 ± 8,4 | 51,8 ± 6,0* | 39,1 ± 3,9* | 34,4 ± 4,7 |
| АСТ, Е/л | 57,5 ± 7,1 | 41,5 ± 5,0 | 34,7 ± 3,5* | 22,4 ± 4,0 |
| ГГТП, Е/л | 78,4 ± 8,4 | 57,5 ± 5,7* | 48,9 ± 3,8* | 29,6 ± 5,2 |
| ЩФ, Е/л | 155,6 ± 14,4 | 116,9 ± 11,6* | 99,4 ± 9,6* | 56,2 ± 6,0 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 20,7 ± 1,3 | 17,7 ± 0,8* | 14,6 ± 0,7* | 6,1 ± 0,4 |

* Различия в группе до и после лечения статистически достоверны ($p < 0,05$)

ки в течение 38 недель было связано с достоверным снижением активности АЛТ, ГГТП, уровня общего холестерина и ТГ, а также с гистологическим уменьшением степени стеатоза. При этом не было получено положительной динамики воспалительных изменений и фиброза [46].

Назначение антиоксидантов у больных НАЖБП оправдано наличием такого важного патогенетического звена в развитии НАСГ, как окислительный стресс, однако имеющихся данных недостаточно, для того чтобы оценить эффективность того или иного препарата.

Применение при НАЖБП урсодеохсихолевой кислоты, обладающей цитопротективным, иммуномодулирующим и антиаппозным эффектами, в дозе 13–15 мг/кг/сут в течение года оказало

- повышение окисления жирных кислот и ацетата (предупреждение развития стеатоза гепатоцитов);
- снижение продукции провоспалительных цитокинов;
- антифибротический эффект [47].

Кроме этого, применение АЛК у пациентов с НАЖБП оправдано ее влиянием на жировой и углеводный виды обменов, что обусловлено торможением синтеза холестерина, подавлением высвобождения СЖК из жировой ткани и ускорением их окисления, а также усилением захвата и утилизации глюкозы клеткой через активацию глюкозных транспортеров и внутриклеточный транспорт глюкозы, повышением чувствительности клеточных рецепторов к инсулину [47].

В целом отсутствие однозначных данных по вопросу использования того или иного препарата в лечении НАСГ требует разработки стандартов диагностики и лечения этого заболевания для практической медицины.

В связи с этим нами было проведено исследование по оценке эффективности комбинированной терапии метформином и АЛК у больных НАСГ.

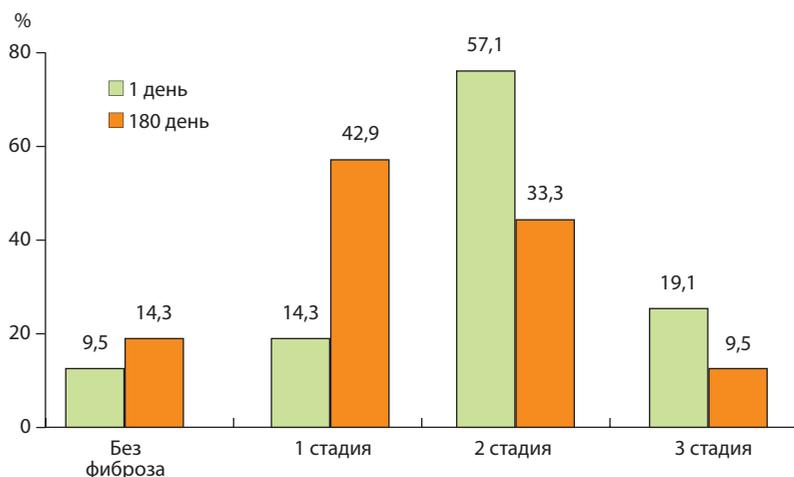
Материалы и методы

В исследование было включено 29 пациентов с СД 2 типа и НАСГ (средний возраст $57,6 \pm 0,6$ лет, 16 мужчин, 13 женщин). Диагноз заболевания был подтвержден данными пункционной биопсии. Группы сравнения в данном исследовании не было ввиду сложности набора пациентов на инвазивное исследование.

Адекватный метаболический контроль был достигнут диетой и приемом метформина (препарат Сиофор производства «Берлин-Хеми», Германия) в индивидуально подобранной дозировке до начала исследования (гликозилированный гемоглобин менее 6,5%). Всем пациентам проводился курс АЛК (препарат Берлитион производства «Берлин-Хеми», Германия): по 600 мг Берлитиона внутривенно капельно ежедневно в течение 14 дней, в дальнейшем пероральный прием препарата в суточной дозе 600 мг однократно в течение 6 месяцев. Период наблюдения за больными составил 6 месяцев с проведением контрольных клинико-лабораторных, инструментальных исследований через 90 и 180 дней.

На фоне проводимого лечения у большинства пациентов уже к 90-му дню наблюдения отмечался регресс клинических проявлений НАСГ, а к моменту окончания терапии в большинстве наблюдений отсутствовали клинические проявления болевого, диспепсического и астеновегетативного синдромов, практически полностью купировалась гепатомегалия (табл. 1).

гастроэнтерология



* Достоверность различий между началом и окончанием терапии ($p < 0,05$)

Рис. 4. Динамика стадии фиброза печени по данным гистологического исследования у пациентов с НАСГ на фоне лечения

На 90-й день приема препарата наблюдалось снижение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП и уровня общего билирубина. Положительная динамика в изменении биохимических показателей сохранялась и к 180-му дню исследования (табл. 2).

Не менее важной для пациентов с СД 2 типа явилась положительная динамика показателей углеводного и липидного обменов на фоне лечения Берлитионом. После 6-месячной терапии у больных НАСГ было зарегистрировано достоверное улучшение показателей углеводного обмена. Так, статистически достоверно снизились уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) на $0,6 \pm 0,5$ ммоль/л (с $6,1 \pm 0,1$ до $5,5 \pm 0,06$ ммоль/л), уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на $0,84 \pm 0,07\%$ (с $6,4 \pm 0,1$ до $5,6 \pm 0,07$) и показатель НОМА-IR на $2,4 \pm 0,3$ (с $6,9 \pm 0,7$ до $4,5 \pm 0,2$) ($p < 0,05$). Кроме того, наблюдалось достоверное снижение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) – на $7,1 \pm 0,5$ мкЕд/мл (с $25,1 \pm 1,2$ до $18,1 \pm 0,7$ мкЕд/мл).

Применение Берлитиона оказало положительное влияние на профиль липидов в сыворотке крови. В частности, на фоне проводимого лечения отмечалось статистически достоверное увеличение

содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) от исходного уровня на 44% (с $1,0 \pm 0,04$ до $1,44 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,05$). Наблюдалась общая тенденция в снижении уровней общего холестерина, ТГ и ЛПНП. Снижение уровня ТГ произошло в среднем в 1,5 раза по сравнению с исходными данными (с $2,8 \pm 0,1$ до $1,9 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,05$). Уровень общего холестерина уменьшился в среднем на 23% (с $7,4 \pm 0,2$ до $5,7$ ммоль/л, $p < 0,05$), что свидетельствовало о гиполипидемическом действии Берлитиона, связанном с угнетением синтеза эндогенного холестерина (рис. 1).

Влияние Берлитиона на уровень ЛПВП у больных данной категории имеет особое значение, так как этот показатель является одной из базисных характеристик метаболического синдрома. При этом применение комбинированного с Берлитионом лечения способствовало достоверному росту этого показателя, преимущественно за счет улучшения функционального состояния печени. Полученный эффект в перспективе может рассматриваться как отдельное направление терапии у пациентов НАЖБП.

Наиболее важным в оценке эффективности проводимого лечения являлось повторное гистоло-

гическое исследование биоптатов печени, которое было выполнено у 21 пациента. После окончания курса по результатам контрольной пункционной биопсии было установлено, что лечение больных СД 2 типа и НАСГ Берлитионом сопровождалось значимым уменьшением степени стеатоза в печени. Так, отмечалось достоверное уменьшение 2-й и 3-й степени за счет возрастания 1-й (рис. 2). Аналогично степени стеатоза была отмечена регрессия воспалительных изменений в печени, что выражалось в снижении активности деструктивного процесса (рис. 3).

Оценка стадии фиброзных изменений в печени свидетельствовала об отсутствии дальнейшего прогрессирования фиброза и значимого увеличения числа пациентов с перипортальным фиброзом (рис. 4).

Результаты исследования показали положительное влияние комбинированной терапии Берлитионом и Сиофором не только на клинико-лабораторные синдромы у больных НАСГ, но и на степень морфологических изменений в печени, выраженность которых имеет значение как для течения НАЖБП, так и для формирования системной ИР, являющейся основной причиной развития МС. Поэтому Берлитион, наряду с другими антиоксидантами, может рассматриваться как основной препарат базисной терапии НАЖБП.

Таким образом, НАЖБП представляет серьезную междисциплинарную проблему не только в разделе гепатологии, но и затрагивает интересы кардиологии и эндокринологии. Именно больные СД 2 типа, ожирением и МС имеют наибольший риск развития НАЖБП и связанных с ней осложнений в виде раннего атеросклероза и ССК. Одной из главных задач в изучении НАЖБП должна стать разработка практических стандартов диагностики и лечения этого заболевания, направленных на улучшение качества жизни пациента и снижение риска летального исхода. ☉

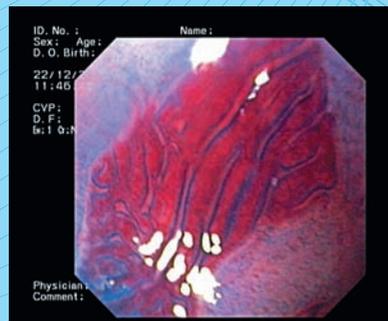
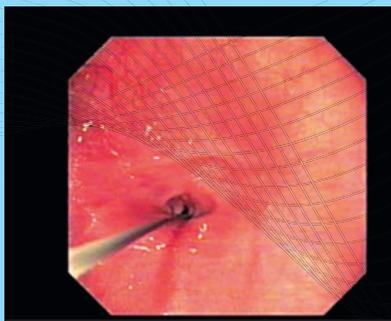
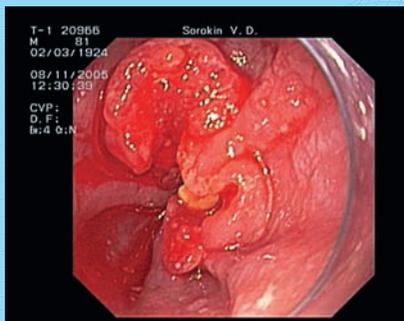


РОССИЙСКОЕ ЭНДСКОПИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
ЭНДСКОПИЧЕСКАЯ СЕКЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО
ОБЩЕСТВА им. Н. И. ПИРОГОВА
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОБЛАСТНОЕ ЭНДСКОПИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ГОРОДСКАЯ МАРИИНСКАЯ БОЛЬНИЦА
ЛЕНИНГРАДСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА
КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №122 им. Л.Г.СОКОЛОВА ФМБА РОССИИ
АССОЦИАЦИЯ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР РОССИИ (РАМС)

II ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДСКОПИИ

ЭНДСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВОДА

24 – 25 МАРТА 2011



Генеральный спонсор

OLYMPUS

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



Тел./факс: (812) 635-70-15, 635-65-63
e-mail: endo@cdkscenter.ru
www.roendo.ru



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова

Адеметионин: горизонты клинического применения

Д.м.н., проф А.И. ШАТИХИН

Хронические диффузные заболевания печени остаются в центре внимания исследователей и практических врачей. Согласно отдельным сообщениям заболевания печени являются наиболее частой причиной летальности гастроэнтерологических больных [6, 8, 9]. Печень страдает при многих патологических процессах. Ее повреждение вызывает серьезные нарушения метаболизма, детоксикации и антимикробной защиты. Известно, что программа лечения заболеваний печени имеет две направленности. Первая из них – этиологическая, осуществляет подавление, элиминацию и санацию организма. Вторая является патогенетической и направлена на коррекцию мультифакторных и одновременных звеньев патогенеза заболевания [7, 11].

В настоящее время ведется активный поиск средств – гепатопротекторов, повышающих устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливающих ее обезвреживающую функцию путем повышения активности ее ферментных систем (микросомальных ферментов, цитохрома-Р450), а также способствующих восстановлению ее функций при различных повреждениях (в частности, при алкогольной интоксикации). Практически ежегодно мы становимся свидетелями появления новых гепатопротекторов, различных по своим характери-

кам. Практические врачи всегда отдают предпочтение препарату, обладающему разносторонним действием на различные функции печени [6, 7]. Основные требования к «идеальному» гепатопротектору были сформулированы R. Preisig в 1970 г. (цитируем по П.О. Оковитому с соавт., 2010):

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений (липидных радикалов);

- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

Следует заметить, что в настоящее время ни один из используемых на практике гепатопротекторов полностью не удовлетворяет приведенным выше требованиям. Указанный факт, вероятно, является своеобразным «стимулом» к поиску и созданию идеального препарата-гепатопротектора.

В настоящее время при заболеваниях печени используется многочисленная группа препаратов:

- препараты растительного происхождения (препараты расторопши);
- препараты, содержащие флавоноиды других растений (лив-52, экстракт листьев артишока, дипана, тыквеол);
- препараты животного происхождения (Лаеннек (экстракт плаценты), Гепатосан);
- препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале-Н, Эссливер);
- препараты с преимущественным прямым детоксицирующим действием (орнитин (Гепамерц), глютамин-аргинин, глютаргин);
- препараты с преимущественным непрямым детоксициру-



ющим действием (лактuloза, лактитол);

- препараты, активирующие образование эндогенных детоксидантов (адеметионин – Гептрал®, бетаил (цитрат), Гастрофлект);
- препараты разных групп (Гепадиф, Тиоктаид, Урсосан, нестероидные анаболики).

В клинической практике наиболее часто (до 54%) используются растительные гепатопротекторы – экстракты расторопши, дымянки аптечной, чистотела, еванского турмерика, пижмы, зверобоя и других растений. На долю фосфолипидных препаратов приходится 16%, а на другие средства, в том числе синтетические, органолекарства и препараты аминокислот, – 30% от общего количества гепатопротекторов [7]. С 1995 г. фармкомитетом МЗ РФ разрешен к применению препарат Гептрал® (адеметионин) в качестве средства лечения болезней печени и антидепрессанта. Гептрал® (адеметионин) нашел широкое применение в гастроэнтерологической практике. Наш опыт применения Гептрала в условиях работы отделения общей реанимации (ГКБ № 23) у тяжелых больных с гепатаргией свидетельствует о широком терапевтическом спектре этого препарата. Его активный компонент S-аденозил-L-метионин (адеметионин) является физиологическим субстратом многих биологических реакций. Он синтезируется эндогенно из метионина и аденозина. Адеметионин – мно-

рование, транссульфурирование и аминопропилирование [3, 6, 8, 12, 13]. Важной реакцией является трансметилирование, в результате которого синтезируются важные для организма фосфолипиды, ответственные за функцию клеточных мембран [10, 11].

Фосфолипиды (ФЛ) являются основными строительными блоками клеточной мембраны, обуславливающими, вместе с холестеринем, ее текучесть. Мембранная текучесть определяется соотношением уровней ФЛ и холестерина (Х): чем больше ФЛ, тем выше текучесть мембраны. Текучесть мембраны гепатоцитов – основной фактор регулирования образования желчи. Снижение активности фермента метионин-аденозилтрансферазы имеет существенное значение в развитии интралобулярного холестаза. В связи с тем, что 48% метионина метаболизируется в печени, содержание адеметионина и его функциональная активность наиболее выражена в гепатоцитах. Адеметионин является донором метильных групп более чем в 100 реакциях трансметилирования. Метилирование ФЛ клеточных мембран сопровождается повышением их текучести, восстановлением Na^+ , K^+ -АТФазы – основного движущего фактора секреции и тока желчи. Кроме того, адеметионин-зависимое метилирование ФЛ усиливает поляризацию, вызывает их непрерывный переход с внутреннего слоя мембраны на внешний, что заметно

ется в S-аденозилгомоцистеин, который включается в процессы транссульфурирования. Последний приводит к увеличению синтеза тиолов (цистина, таурин, глутатиона) и сульфатов – основных факторов детоксикации экзогенных и эндогенных ксенобиотиков [8, 11, 12, 13]. В частно-

С 1995 г. фармкомитетом МЗ РФ разрешен к применению препарат Гептрал® (адеметионин) в качестве средства лечения болезней печени и антидепрессанта. Гептрал® (адеметионин) нашел широкое применение в гастроэнтерологической практике.

сти, недостаточность глутатиона снижает устойчивость печени к повреждающему действию свободных радикалов и других гепатотоксических воздействий.

Адеметионин участвует в реакциях аминопропилирования – синтезе таких компонентов, как путресцин, спермидин, спермин, которые восстанавливают структуру рибосом, стимулируя пролиферацию гепатоцитов и регенерацию печени.

Клиническая практика показывает, что Гептрал® по сравнению с другими гепатопротекторами весьма эффективен при внутрипеченочном холестазе (ВПХС) [3, 8–14]. Последний является синдромом острых и хронических заболеваний печени, обусловленных нарушением тока желчи от гепатоцитов до печеночных протоков и, как следствие, уменьшением ее поступления в двенадцатиперстную кишку. Среди ВПХС выделяют:

- внутридольковый (печеночно-канальцевый) интралобулярный, обусловленный поражением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный) и канальцевый (каналькулярный);
- междольковый (протоковый), экстралобулярный.

Клиническая практика показывает, что Гептрал® по сравнению с другими гепатопротекторами весьма эффективен при внутрипеченочном холестазе.

гокомпонентный универсальный субстрат, уступающий лишь АТФ по разнообразию реакций, участвует в трех важных биохимических процессах: трансмети-

увеличивает ее текучесть. После реакции метилирования большого количества молекул ФЛ, нуклеиновых кислот, белков, гормонов адеметионин превраща-



Внутридольковый холестаз вызывается недостаточной секрецией желчи гепатоцитами и желчными каналами из-за повреждения клеточных органелл. Междольковый холестаз связан с деструкцией и сокращением числа малых междольковых протоков – дуктул и дукт. Деструкция и исчезновение междольковых и септальных желчных протоков характерны для таких хронических холестатических заболеваний печени, как первичный билиарный цирроз (ХБЦ), аутоиммунная холангиопатия. При указанных заболеваниях желчные протоки выступают в качестве главных мишеней аутоиммунного воспаления. Этиология развития ВПХС многофакторна, среди причин наиболее часты: вирусное, алкогольное, лекарственное, токсическое поражение печени, метаболические нарушения. Экстралобулярный холестаз развивается при ХБЦ, первичном склерозирующем холангите, билиарной атре-

- ингибирование Na⁺, K⁺-АТФазы и других мембранных переносчиков;
- повреждение цитоскелета гепатоцита;
- нарушение целостности канальцев и их функций;
- резкое снижение активности ферментов метионин-аденозилтрансферазы.

Последний участвует в синтезе S-аденозил-L-метионина (адеметионина) из метионина при участии АТФ. Механизмы проявления ВПХС однотипны. В их основе лежат несколько факторов:

- избыточное поступление элементов желчи в кровь;
- уменьшение количества или отсутствие желчи в кишечнике;
- воздействие компонентов желчи на печеночные клетки и канальцы.

Клиническая симптоматика ВПХС:

- кожный зуд;
- желтуха;
- ксантомы или ксантелазмы;
- темная моча;
- системные поражения;
- острая почечная недостаточность;
- развитие острых язв и эрозий в желудке;
- кровотечения;
- повышенный риск развития эндотоксемии и септических осложнений;
- развитие синдрома стеатореи;
- развитие синдрома мальабсорбции;
- дефицит жирорастворимых витаминов;
- нарушение минерализации костей;
- развитие печеночно-клеточной недостаточности.

Лабораторная диагностика ВПХС основывается на:

- исследовании биохимических маркеров: ЩФ, аминотрансфераз, гамма-ГТП, общего билирубина и его фракций, холестерина. Исследования изоферментов щелочной фосфатазы: лейцинаминопептидазы, 5-нуклеотидазы и желчных кислот – не имеют преимуществ перед другими показателями;

- определении билирубина в моче и уробилиногена.

Активность ЩФ может быть нормальной или низкой при врожденной гипофосфатемии, дефиците магния и цинка, пернициозной анемии, гипотиреозе, кахексии, лечении антикоагулянтами. Конъюгированная гипербилирубинемия специфична для ВПХС при одновременном увеличении значения ЩФ. Ее наличие – свидетельство тяжелого поражения гепатоцитов и желчного протока. Гиперхолестеринемия – частый, непостоянный признак холестаза. Низкое значение холестерина – неблагоприятный прогностический признак, свидетельствующий о снижении синтетической функции печени. Увеличение уровней ЛПНП (альфа-2 и бета-фракций) и особых X-липопротеинов – признак ВПХС и внепеченочного холестаза. Активность сывороточных аминотрансфераз при ВПХС или нормальная, или составляет 2–3 нормы.

Существенное значение при дифференциальной диагностике ВПХС занимает эхогепатография (ЭГГ), эхохолестиография (ЭХГ) и эхопанкреатография (ЭПГ, ЭРХПГ). При ЭГГ и ЭХГ отмечается дилатация внутрипеченочных протоков вследствие гипертензии, развивающейся в них из-за стаза желчи выше уровня обструкции и нарушения ее оттока (конкремент, опухоль холедоха, сдавление холедоха извне). При ЭПГ обнаруживается увеличение головки поджелудочной железы (отек при панкреатите или раке головки поджелудочной железы), сдавливающей холедох. При ЭРХПГ может быть обнаружен конкремент в дуоденальном сосочке, воспалительный процесс сосочка (папиллит), блокирующий отток желчи из холедоха.

Среди направлений терапевтического воздействия на печень в первую очередь необходимо исключение причинного фактора:

- алкоголь;
- вирус;

Активный компонент Гептрала S-аденозил-L-метионин (адеметионин) является физиологическим субстратом многих биологических реакций.

Он синтезируется эндогенно из метионина и аденозина.

Адеметионин – многокомпонентный универсальный субстрат, уступающий лишь АТФ по разнообразию реакций, участвует в трех важных биохимических процессах: трансметилирование, транссульфурирование и аминопропилирование.

зии, болезни Кароли и др. В механизме развития интралобулярного холестаза имеют значение:

- снижение текучести базолатеральных каналикулярных мембран гепатоцитов;



- лекарственные препараты, которые могли вызвать ВПХС и другие гепатотоксические изменения;

- наличие конкремента или опухоли.

Среди лечебных факторов необходимо иметь в виду:

- восстановление нарушенных механизмов транспорта желчи от базо-латеральной мембраны гепатоцита до кишечника;
- купирование клинических симптомов заболевания.

Воздействие на этиологический фактор наиболее реально и быстро может быть осуществлено при подпеченочном холестазах, в частности при наличии конкрементов в холедохе, опухоли головки поджелудочной железы, опухолевом процессе в воротах печени, опухоли или конкременте фатерова соска.

Воздержание от алкоголя и отмена лекарственного препарата не всегда и далеко не быстро разрешают ВПХС, поэтому большинству больных следует назначать патогенетическое и симптоматическое лечение. Препаратом, который может оказать эффективное лечебное воздействие при ВПХС в силу своего комплексного влияния на печеночный метаболизм, является S-адеметионин – Гептрал®, активное соединение, аналогичное натуральному внутриклеточному адеметионину.

К числу показаний к назначению Гептрала следует отнести:

- гепатоцеллюлярный или каналькулярный холестаз вследствие острых и хронических заболеваний печени, протекающих с синдромом ВПХС (различной этиологии) [3];
- лекарственные гепатиты [1];
- алкогольная болезнь печени;
- жировой гепатоз [11, 12];
- алкогольный гепатит [5, 7];
- фиброз печени;
- цирроз печени;
- острая печеночная недостаточность;
- печеночная энцефалопатия [6, 10];
- депрессия [4, 10, 11, 15].

Заслуживают внимания отечественные публикации, посвященные проблеме использования Гептрала у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, синдромом ВПХС, а также при осложнениях хронических заболеваний – печеночной энцефалопатии. В.В. Горбаков и соавт. [3] применяли Гептрал® у 71 больного, при этом первую группу составили 34 больных с алкогольной болезнью печени, вторую группу – 28 больных с хроническими вирусными болезнями печени (ХВВП) и третью группу – 9 больных с лекарственными поражениями печени (ЛПП). В исследовании больных включали: клиническую оценку состояния больных, рутинные методы лабораторного и инструментального исследования (эхограмму печени, желчных путей, поджелудочной железы, ЭГДС, а также биопсию печени). Лечение Гептралом проводилось в два этапа: 1-й этап – в течение 14 дней внутривенно капельно препарат вводился в дозе 800 мг/сут, а с 15-го дня (2-й этап) – пероральный прием по 2 таб. в дозе 800 мг/сут также в течение 2 недель. Анализ полученных данных позволял авторам положительно оценить гепатопротективный и антидепрессивный эффект при алкогольной болезни печени и антидепрессивный эффект во 2-й группе больных с ХВВП при лечении интерфероном альфа-2-Л, что сопровождалось побочными реакциями у больных, холестатическим и депрессивными синдромами. Депрессивный синдром у этой группы наблюдался у 21% больных. У больных 3-й группы – на примере парацетамолового лекарственного гепатита, леченного Гептралом, – авторы добились купирования холестатического и цитолитического синдромов.

Э.П. Яковенко, П.Я. Григорьев, Н.А. Агафонова [11, 12] приводят перечень заболеваний с ВПХС, при которых показано применение Гептрала:

- острый токсический (алкогольный) гепатит с интралобулярным холестазом, при которых авторы рекомендуют: 1) исключение алкоголя; 2) курс терапии в течение 2 месяцев,

Препаратом, который может оказать эффективное лечебное воздействие при внутрипеченочном холестазах в силу своего комплексного влияния на печеночный метаболизм, является S-адеметионин – Гептрал®, активное соединение, аналогичное натуральному внутриклеточному адеметионину.

первая часть которого заключается во внутривенном введении Гептрала в течение 2 недель по 400–800 мг/сут, вторая часть – в течение 1,5 месяцев прием Гептрала по 400–800 мг 2 раза/день;

- жировая дистрофия печени с некрозами (стеатогепатит) и интралобулярный холестаз токсического (алкогольного) генеза, при этом авторы также рекомендуют: 1) исключить употребление алкоголя; 2) назначать Гептрал® по указанной выше схеме или по 400 мг (1 таб.) 2 раза в сутки, курс 1–2 месяца; 3) витамины группы В в общепринятых дозах, предпочтительно парентерально, курс 2–4 недели, фолиевая кислота по показаниям; 4) пищеварительные ферменты (панцитрат 10 т.е. и др.);
- интралобулярный холестаз, обусловленный приемом женских половых гормонов, при этом авторы рекомендуют отменить препарат, а лечение Гептралом провести по указанной выше схеме до разрешения холестаза.

И.В. Маев, К.Г. Гуревич [6] приводят результаты лечения 89 пациентов в 3 группах пациентов, страдавших хроническими диффузными заболеваниями печени



с признаками печеночной энцефалопатии. У 14 больных была субклиническая энцефалопатия и у 75 – энцефалопатия средней степени тяжести. Первая группа лечилась Эссенциале внутривенно 2 недели, а затем перорально по 6 капсул еще 2 недели. Вторая группа лечилась аминокислотой бетаином и ионом цитрата

Эффективным средством лечения печеночной энцефалопатии является Гептрал®, купирующий когнитивные расстройства у больных. Также отмечается выраженная положительная динамика биохимических показателей.

по 1 чайной ложке гранул, разведенных в 0,5 стакана воды 3 раза в сутки до еды в течение 28 дней. В третьей группе больные лечились Гептралом 2 недели внутривенно по 800 мг/сут, после чего еще 2 недели использовалась таблетированная форма 1600 мг/сут. В результате у больных третьей группы на фоне приема Гептрала в большей степени к концу 4-й недели лечения наступало клиническое улучшение в виде уменьшения желтухи, кожного зуда, отеков и печеночных знаков. Также достоверно уменьшались признаки выраженного депрессивного синдрома у больных, принимавших Гептрал®.

Вывод: наиболее эффективным средством лечения печеночной энцефалопатии оказался Гептрал®, купирующий когнитивные расстройства у больных. Также отмечалась выраженная положительная динамика биохимических показателей.

В публикации С.Д. Подымовой [9] приводится анализ собственных наблюдений автора у 32 пациентов с хроническими заболеваниями печени и синдромом ВПХС вирусной (9 больных), ал-

когольной (3 больных), смешанной этиологии (2 больных), ПБЦ (16 больных). Больные ПБЦ ранее лечились различными препаратами (Фенобарбитал, Преднизолон, Вазозан), у всех больных использовался стандартный курс терапии, 16 внутривенных вливаний по 800 мг и также в течение 16 дней курс перорального приема Гептрала по 1600 мг/сут. В результате проведенной терапии отмечалось значительное уменьшение выраженности астенического синдрома, кожного и желтушного синдрома. Отмечалось значительное уменьшение значений биохимических показателей: общего билирубина (его прямой фракции), активности ЩФ, гамма-ГТП, активности печеночных ферментов, а также холестерина. У части больных при далеко зашедших стадиях ЦП не было отмечено желаемых положительных результатов, что автор объясняет подавлением выработки промотора – гена, регулирующего синтез фермента метионин-аденозилтрансферазы. Автором были также изучены отдаленные результаты: отмечено сохранение положительных результатов через 2–3 месяца лечения. Автор также отметил благоприятное влияние адеметионина на симптоматику депрессии.

О.Н. Минушкин [7] приводит результаты терапии адеметионином 60 больных с хроническими диффузными заболеваниями печени: алкогольным гепатитом (12 больных), первичным билиарным циррозом печени (8 больных), хроническим гепатитом С (20 больных), хроническим гепатитом В (4 больных), хроническим гепатитом в стадии цирроза печени (4 больных), первичным склерозирующим холангитом (2 больных). У всех пролеченных больных отмечался синдром внутривенного холестаза. Больным проводилась стандартная схема терапии – 14 дней препарат вводился внутривенно ежедневно в дозе 800 мг/сут, а затем 14 дней назначался перорально в дозе 1600 мг/сут (в 2 прие-

ма). У ряда больных автор проводил терапию по 3200 мг/сут также в 2 приема. Анализировались 3 основных клинических синдрома: астенический (А), кожный зуд (КЗ), желтуха (Ж), а также клиничко-биохимические лабораторные синдромы: синдром цитолиза и синдром холестаза. Как отмечает автор, наиболее часто положительная динамика отмечалась у больных с заболеваниями печени алкогольного генеза: астения заметно уменьшилась к концу первой недели лечения, кожный зуд – к концу второй недели. Асцит разрешился у всех 4 больных при лечении адеметионином в сочетании с верошпирами и диуретиками. У нескольких больных (10 человек) автор не отмечал заметной динамики холестаза. Следует отметить интересное решение автора исследования: он продолжал терапию Гептралом у больных без динамики холестаза еще 2 недели по 3200 мг/сут (в 2 приема) и получал дополнительный клинический эффект динамики холестаза с достоверным уменьшением значений билирубина. Автор делает закономерный вывод, что эффект терапии зависит от дозы и продолжительности терапии. Нами проанализированы собственные неопубликованные данные (А.И. Шатихин, 1996), касающиеся 21 больного с хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии с признаками ВПХС, – 6 больных вирусной этиологии, 7 больных алкогольной болезнью печени (4 с циррозом печени и 3 с алкогольным стеатогепатитом), 5 больных с ПБЦ и 3 с лекарственным поражением печени. У всех больных отмечались: синдром внутривенного холестаза (ВПХС), проявлявшийся зудом, желтухой, астенией, у части больных анорексией и наличием в ней печеночных знаков. Биохимические показатели адекватно клинической картине демонстрировали значительное отклонение, характерное для внутривенного холеста-



за: билирубинемия за счет прямой фракции, увеличение значений цитолитического синдрома (АсАТ, АлАТ), синдрома холестаза (ЩФ, гамма-ГТП), диспептического синдрома и у части больных – синдрома нарушенного всасывания. Весьма демонстративно приводимое клиническое наблюдение: больной П.А.Н. 28 лет поступил в клинику 20.02.96 с жалобами на выраженную слабость вплоть до резкого ограничения физических нагрузок и ходьбы, сниженное подавленное настроение, бессоницу, резкое снижение аппетита, похудание, кожный зуд, привкус крови во рту, тошноту, желтушное окрашивание кожных покровов, появление синяков на теле, неустойчивый стул.

Из анамнеза известно, что в течение последних 5–6 лет злоупотребляет алкоголем (до 1–1,5 л и более водки в день), последний раз прием алкоголя до 500 мл накануне поступления в клинику. По понятным причинам у больного распалась семья (жена и ребенок оставили больного). Больной несколько лет не работает, материальную помощь ему оказывают родители, которые настоятельно просили госпитализировать больного и провести ему современную терапию. Объективно: состояние больного тяжелое, периодически пребывает в подавленном состоянии, малоактивен, сознание сохранено; замедлена реакция на задаваемые вопросы (отвечает с трудом), редко, неадекватно реагирует на окружающую обстановку. Кожные покровы интенсивно-желтого цвета, следы расчесов на руках, бедрах, животе. Отмечаются подкожные геморрагии; живот немного увеличен за счет невыраженного, ненапряженного асцита и метеоризма, на коже живота – расширение подкожных вен. Размеры печени по Курлову: 20 x 16 x 15, край органа заострен, плотный, при пальпации чувствительный. Селезенка пальпируется, ее размеры 15 x 12 см. При пальпации жи-

вота отмечается болезненность в проекции поджелудочной железы. В легких дыхание жесткое, хрипов нет, ЧД 18/мин. Границы сердца не увеличены, тоны ослабленной звучности, ритм правильный, ЧСС 70 уд/мин. Пульс ритмичный, удовлетворительно наполнения. АД 100/70 мм рт.ст. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Стул неустойчивый, нерегулярный. Общий белок 7 г/л, альбумин 37 г/л, билирубин 50 мкмоль/л, прямая фракция 38 мкмоль/л, гамма-ГТП 8835 нМ/(с/л) (норма – до 1767 нМ (с/л)), ЩФ 250 ед/л (норма – до 92 ед/л), АлАТ 325 ед (норма – до 40 ед/л), АсАТ 415 ед/л (норма – до 40 ед/л), глюкоза 6,5 ммоль/л (норма – до 6,1 ммоль/л), холестерин 12 ммоль/л (норма – до 5,9 ммоль/л).

При эхографии печени отмечалась выраженная гепатомегалия, выраженные диффузные крупноочаговые изменения в паренхиме, контуры органа изменены, размеры 22 x 15 x 13, спленомегалия 18 x 15, поджелудочная железа: размеры головки – 25 мм, тела – 18 мм, хвоста – 30 мм, ткань печени диффузно неоднородна, контуры неровные.

Анализ кала: неоформленный, цвет светло-коричневый, отмечаются наличие нейтрального жира, непереваренная клетчатка, мышечные волокна с сохраненной исчерченностью, йодофильная флора. Реакция на скрытую кровь слабо положительна. От ЭГДС больной категорически отказался. При R-графии пищевода отмечаются расширенные вены в нижней трети пищевода. Больной был расценен как больной с циррозом печени алкогольного генеза, острым алкогольным гепатитом, наличием гепатолиенального синдрома, синдрома портальной гипертензии, с признаками выраженной астении и депрессии, с возможным наличием синдрома нарушенного всасывания, хроническим панкреатитом, с нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы. С больным была проведена бесе-

да о необходимости полного отказа от употребления алкоголя и о том, что только в этом случае следует ожидать успеха от лечения. Однако на следующий день больной был замечен в употреблении алкоголя (200 мл водки), по поводу чего в присутствии родителей повторно была проведена беседа о строгом соблюдении рекомендаций врача и правил поведения в клинике. Больному была начата терапия Гептралом в дозе 800 мг препарата по 400 мг дважды, ежедневно капельно; назначен панцитрат по 10 д. Ед 3 раза в сутки. К концу первой недели состояния больного несколько улучшилось: поднялось настроение, появился небольшой аппетит, отмечено небольшое посветление кожных покровов. В биохимических анализах крови отмечено незначительное снижение показателя общего билирубина до 42 мкмоль/л за счет прямой фракции, небольшое снижение ЩФ до 225 ед/л. К середине второй недели внутривенного введения Гептрала улучшилось общее состояние больного: улучшился аппетит, уменьши-

Гептрал® особенно эффективен у больных с патологией печени, вызванной длительным злоупотреблением алкоголем, что свидетельствует об антитоксическом эффекте препарата.

лась желтуха, немного уменьшились значения печеночных ферментов: АлАТ до 300 ед/л, АсАТ до 390 ед/л. С третьей недели пребывания больного в клинике больному начата пероральная терапия Гептралом по 800 мг 2 раза в день. К 4-й неделе пребывания больного в стационаре состояние больного можно было оценить как среднетяжелое, при этом отмечалось отчетливое снижение значений общего билирубина за счет



прямой фракции до 30 мкмоль/л, при 22 мкмоль конъюгированного билирубина, значения АлАТ, АсАТ оставались увеличенными, однако АлАТ снизилась до 250 ед/л, АсАт до 300 ед/л, ЩФ снизилась до 200 ед/л, значения холестерина снизились до 10,5 ммоль/л.

В связи с недостаточным улучшением состояния больного и клинико-биохимической динамики госпитализация больного

Гептрал® является достаточно универсальным препаратом с широким спектром клинического применения: при острых и хронических диффузных заболеваниях печени с синдромом холестаза, синдромом депрессии и синдромом абстиненции, лекарственных поражениях печени.

была продолжена до 1,5 месяцев, при этом продолжалась терапия Гептралом (пероральная) по 1600 мг/сут. Хотя состояние больного к концу пребывания в клинике оставалось среднетяжелым, однако можно было бы оценить его состояние ближе к удовлетворительному, так как больной стал ходить, обслуживать себя, у него появился устойчивый аппетит, значительно уменьшилась иктеричность кожных покровов и склер, уменьшились явления депрессии, появилось отвращение к алкоголю. Через 1,5 месяца после пребывания больного в клинике больной был выписан, при этом гепатолиенальный синдром был менее выражен (размеры печени по Курлову 18 х 14 х 14, селезенка 17 х 14). Биохимические показатели: билирубин 28 мкмоль/л, прямая фракция 20 мкмоль/л, ЩФ 180 ед/л (норма – до 92 ед/л), АлАТ 180 ед (норма – до 40 ед/л), АсАт 220 ед/л (норма – до 40 ед/л).

*Литература
→ С. 78*

Анализируя состояние больного и влияние на него Гептрала, следует заметить, что применение данного препарата помогло больному с алкогольным циррозом печени преодолеть абстинентный синдром, который отмечался при поступлении в клинику и с которым больному было трудно справиться. К тому же отмечавшиеся признаки печеночной энцефалопатии (неадекватного поведения и депрессии) были также купированы назначением Гептрала. Отмечена отчетливая положительная динамика практически всех значений биохимических показателей. Больной был выписан домой по месту жительства (г. Екатеринбург) с рекомендациями продолжить терапию в условиях стационара под наблюдением гастроэнтеролога и продолжить пероральный прием Гептрала в дозе 1600 мг/сут с возможным повторением курса внутривенного ежедневного (в течение 15 дней) введения Гептрала по 800 мг/сут. Согласно сообщениям из Екатеринбурга от лечащего врача (гастроэнтеролога), больному действительно была еще дважды проведена внутривенная терапия Гептралом по 800 мг/сут в течение 2 недель 2 курсами с интервалом в 3 недели с промежуточным приемом Гептрала по 1600 мг/сут перорально. При этом состояние больного значительно улучшилось: исчезли желтуха, кожный зуд, у больного разрешился асцит, гепатолиенальный синдром сохранился, но размеры печени и селезенки значительно уменьшились. Больной прибавил в весе, физическое состояние больного укрепилось, психических отклонений у больного не отмечалось. Самым приятным было сообщение лечащего врача, а затем и отца больного о том, что у больного восстановилась семья.

Заключение

Анализ современных отечественных, иностранных и собственных наблюдений за результатами лечебного применения Гептрала

у больных с печеночной патологией показывает, что данный гепатопротектор является достаточно универсальным препаратом с широким спектром клинического применения: при острых и хронических диффузных заболеваниях печени, с синдромом холестаза, синдромом депрессии и синдромом абстиненции, лекарственных поражениях печени. Материал анализа охватывает результаты лечения Гептралом 273 больных различной печеночной патологией различного генеза. Авторы четко отметили, что ведущие синдромы заболевания: астенический, кожный зуд, желтуха – отчетливо редуцировались по мере лечения Гептралом. При этом было отмечено антидепрессивные действия у больных, где заболевание проявлялось выраженной желтухой, кожным зудом, астенией. Известно, что желтуха сопровождается токсическими влияниями на центральную нервную систему, а вместе с кожным зудом, бессонницей и алкоголем она в значительной степени ответственна за развитие астении. Многие авторы отметили, что препарат был особенно эффективен у больных с патологией печени, вызванной длительным злоупотреблением алкоголем, что свидетельствует об антитоксическом эффекте Гептрала. Небезынтересен тот факт, что заданная стандартная схема терапии больных (2-недельный внутривенный курс и 2-недельный пероральный курс) у ряда больных оказалась недостаточно эффективной. Поэтому, говоря словами одного из исследователей, «продолжение лечения давало прирост клинического улучшения практически у всех больных» [7]. В этих случаях автор продолжал лечение у 10 больных еще в течение 14 дней по 3200 мг/сут в два приема. При анализе некоторых данных [7, 10] напрашивается вывод о том, что эффект лечения Гептралом нередко определяется увеличением дозы препарата и продолжительности курса терапии. ☺

Календарный план мероприятий непрерывного повышения квалификации медицинских работников на первое полугодие 2011 г.

ГМУ УД Президента РФ, Романов пер., д. 2

30 марта 2011

Ежегодная конференция «Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины»

Председатели: профессор **А.С. Лопатин**, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Росздрава; член-корреспондент РАМН **Г.З. Пискунов**, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

20 апреля 2011

Детская неврология

Председатель: профессор **А.С. Петрухин**, заведующий кафедрой нервных болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Росздрава

27 апреля 2011

Ежегодная конференция «Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины»

Председатель: профессор **Л.А. Горячкина**, главный аллерголог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» Росздрава

25 мая 2011

Кишечные инфекции

Председатель: профессор **А.В. Девяткин**, главный врач инфекционного корпуса ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

15 июня 2011

Миома матки и эндометриоз. Возможности сохранения и восстановления репродуктивной функции

Председатель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава

22 июня 2011

Офтальмология

Председатель: член-корреспондент РАМН **С.Э. Аветисов**, главный специалист по офтальмологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН



СПбГМУ
им. И.П. Павлова,
кафедра инфекционных
болезней и эпидемиологии
с курсом ВИЧ-медицины

Хроническая HCV-инфекция и инсулинорезистентность

К.х.н. Т.В. АНТОНОВА, М.А. РОМАНОВА

Вирусный гепатит С продолжает оставаться одной из глобальных проблем современного здравоохранения. По расчетным данным, в мире число инфицированных достигает 500 млн человек. К клиническим особенностям гепатита С в первую очередь следует отнести высокую частоту хронизации (85%), что обеспечивает неуклонное увеличение числа больных хронической инфекцией. Другой особенностью заболевания является длительное субклиническое или малосимптомное его течение при одновременном прогрессировании патоморфологических изменений в ткани печени с исходом в цирроз печени. Вследствие этого нередко гепатит С впервые диагностируется на далеко зашедших стадиях, иногда в дебюте декомпенсации на цирротической стадии заболевания.

Эти обстоятельства объясняют пристальное внимание исследователей к механизмам развития инфекционного процесса и, в частности, инициации и прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите С (ХГС), что имеет большое значение для клинической практики. В настоящее время уже установлен ряд факторов, влияющих на прогрессирование заболевания, среди которых выделяют возраст больных (старше 40 лет), длительность инфекции, мужской пол, генотип вируса (генотип 1) и употребление алкоголя [1]. Повышенный интерес представляют характеристики макроорганизма, которые могут оказывать влияние на темпы развития инфекционного процесса, имеют патогенетическое значение в формировании и прогрессии фиброза печени.

В этой связи в последнее время широко обсуждается наличие инсулинорезистентности при хронической HCV-инфекции, которая характеризуется метаболическими нарушениями со снижением реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации, приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. Инсулинорезистентность определяют также как состояние, характеризующееся потребностью в более высокой концентрации инсулина, чем в норме, для реализации его биологических эффектов. Инсулинорезистентность рассматривается как основа такого широко распространенного в популяции патологического состояния, как метаболический синдром, который характеризуется сочетанием ожирения, пограничной гипергликемии натощак, артериальной ги-

пертензии и дислипотеидемии. Показано, что именно инсулинорезистентность при метаболическом синдроме имеет существенно более тесную связь с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем другие отдельные его компоненты (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипотеидемия) [2]. При этом данные о встречаемости метаболического синдрома у пациентов с хронической HCV-инфекцией неоднозначны. Имеются сведения о более частом, примерно в 25% случаев, обнаружении метаболического синдрома при ХГС в сравнении с 22% случаев в популяционных исследованиях, проведенных на Среднем Западе США [3].

Очевидно, что сочетание ХГС с инсулинорезистентностью может быть следствием сопутствующего метаболического синдрома. В этих случаях инсулинорезистентность у больных ХГС обусловлена имеющимися у пациента метаболическими нарушениями, как предшествующими, так и сопутствующими инфекции. В первую очередь это касается наличия висцерального (абдоминального) ожирения. Известно, что абдоминальное ожирение имеет прямое отношение к развитию инсулинорезистентности. Так, висцеральная жировая ткань (при абдоминальном ожирении) является активно функционирующим эндокринным и паракринным органом, вырабатывающим гормоны адипоцитокнины и провос-



палительные цитокины. Избыток жировой ткани приводит к развитию дисбаланса адипоцитокинов (в частности, увеличению содержания лептина, адипсина, резистина, снижению адонектина), увеличению синтеза и секреции провоспалительных цитокинов, что приводит к снижению чувствительности периферических тканей к инсулину. Кроме того, известно, что адипоцитокины воздействуют на процессы фиброгенеза в печени (лептин активирует коллагенсинтезирующие клетки печени, адипонектин ингибирует фиброгенез) [4, 5, 6, 7].

Не меньший интерес представляет другой, специфический для гепатита С механизм развития резистентности к инсулину. Убедительно доказана ее непосредственная связь с инфицированием вирусом гепатита С и развитием гепатита – это так называемая вирусная инсулинорезистентность [8, 9, 10, 11, 12].

«Вирусная» инсулинорезистентность обусловлена прямым и опосредованным (через провоспалительные цитокины) действием вируса на инсулиновый каскад. Вирус непосредственно угнетает инсулиновый рецепторный субстрат-1 и -2, провоспалительные цитокины подавляют тирозинкиназное фосфорилирование инсулиновых рецепторов и функции генов, кодирующих белки инсулинового каскада [13, 14]. Подтверждением участия вируса в развитии инсулинорезистентности при ХГС служат наблюдения, свидетельствующие о повышении чувствительности к инсулину на фоне успешной противовирусной терапии (у больных с устойчивым ответом на лечение) и сохранении инсулинорезистентности при отсутствии элиминации вируса [15].

Инсулинорезистентность (как вирусиндуцированная, так и метаболическая) приводит к развитию гиперинсулинемии, которая является важным аспектом формирования фиброза печени. Гиперинсулинемия стимулирует синтез внеклеточного матрикса

звездчатыми клетками, что приводит к прогрессированию процессов фиброгенеза [16]. Эти данные свидетельствуют о важной роли инсулинорезистентности при ХГС как фактора, влияющего на течение патологического процесса.

Кроме того, гиперинсулинемия как следствие инсулинорезистентности нарушает метаболизм липидов в гепатоците и, следовательно, способствует формированию стеатоза и стеатогепатита, с повышением риска развития сахарного диабета.

Высокая частота развития сахарного диабета 2 типа и стеатоза печени при хронической HCV-инфекции подтверждена крупномасштабными исследованиями [17, 18, 19]. Важными для понимания роли инфекции являются результаты исследования J. M. Nui и соавт., которые подтвердили развитие инсулинорезистентности у больных ХГС уже на ранних стадиях заболевания (при отсутствии или слабо выраженном фиброзе печени) с одновременным повышением в крови уровня инсулина и С-пептида, что расценивалось авторами как возможное «вирусное» потенцирование сахарного диабета [20].

Стеатоз печени в последние годы стали рассматривать как фактор прогрессирования ХГС. Важно понимать, что при стеатозе печени включаются механизмы формирования фиброза, в развитии которого ключевая роль отводится окислительному стрессу, что открывает возможности для фармакологической коррекции. Известна высокая частота обнаружения стеатоза печени при ХГС (от 30 до 80%), особенно при инфицировании вирусом генотипа 3 [21, 22, 23].

Как и в случае инсулинорезистентности, пути формирования стеатоза печени при ХГС различны: выделяют «метаболический» стеатоз и «вирусный» стеатоз, ассоциированный с генотипом 3 вируса гепатита С [10, 24, 25].

«Вирусная» природа стеатоза подтверждается отчетливой корреля-

цией между его выраженностью и степенью вирусной нагрузки (при генотипе 3 вируса) и уменьшением жировой дистрофии печени на фоне успешной противовирусной терапии.

Таким образом, определение роли различных факторов в прогрессировании ХГС и его исходов является условием разработки перспективных способов фармакологической коррекции, которые могут существенно повысить эффективность современных схем противовирусной терапии.

Цель исследования: оценить частоту инсулинорезистентности по индексу HOMA-IR у больных ХГС и ее связь с нарушением жирового обмена.

При неалкогольном стеатогепатите получены положительные результаты применения препаратов альфа-липоевой кислоты, что позволяет рассматривать эту группу препаратов как средства патогенетической терапии ХГС.

Материалы и методы

В исследование были включены 75 больных ХГС (35 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 20 до 55 лет. Средний возраст обследованных составил $36,1 \pm 9,2$ лет.

Диагноз ХГС устанавливался на основании обнаружения в крови маркеров вируса: суммарных антител (HCV-Ab), РНК-HCV, а также по совокупности клинико-анамнестических, эпидемиологических, биохимических, инструментальных данных согласно классификации хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994).

У 76% больных гепатит С был впервые выявлен при скрининговом обследовании на маркеры вирусов гепатита, и 24% пациентов были обследованы целенаправленно в связи с наличием каких-либо клинико-лабораторных отклонений (умеренное повышение



активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), обнаружение гепатомегалии по данным УЗИ, реже – ухудшение самочувствия в виде астеновегетативного и диспепсического синдромов).

Критериями исключения при подборе пациентов для проведения исследования были признаки субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени (по Child-Pugh, 1973), хронические заболевания печени другой этиологии (в том числе вирусный гепатит В), хронический алкоголизм, сахарный диабет, симптоматическая артериальная гипертензия, тяжелая сопутствующая соматическая патология, а также потребление наркотических средств и ВИЧ-инфекция.

Практически у половины пациентов (44,6%) давность гепатита составила более 8 лет, у 27% – от 3 до 8 лет, у 18,9% – до 3 лет, у 9,5% продолжительность заболевания установить не удалось.

ХГС у 52,4% пациентов был обусловлен 1b генотипом ВГС, у 46% – 3a генотипом. Об активности гепатита судили по биохимическим показателям – активности АЛТ (МЕ/л) и уровню тимоловой пробы (ЕД), отражающим выраженность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов. У 20 пациентов была оценена степень фиброза печени по шкале METAVIR по результатам биопсии печени, эластографии печени и Фибромакс-теста.

У всех больных рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) методом Кетле (кг/м²). Согласно критериям ожирения ВОЗ (1997), распределение пациентов по ИМТ оказалось следующим: у 36 больных ХГС (48%) масса тела была нормальной, у 31 (41,3%) обнаружена избыточная масса тела; у 6 пациентов (8,0%) диагностировано ожирение 1-й степени, у 2 (2,6%) – ожирение 2-й степени.

Наличие абдоминального ожирения устанавливали путем измерения обхвата талии в соответствии с IDF-критерием 2005 года (у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см). На этом основании у 33 больных ХГС (44%) диагностировано абдоминальное ожирение. Уровень глюкозы в венозной крови определяли натощак ферментативным калориметрическим методом. Содержание иммунореактивного инсулина в плазме крови определяли натощак методом ИФА с использованием тест-системы DRG Insulin ELISA (США). Для оценки инсулинорезистентности использовали индекс НОМА-IR (D. Matthews, 1985). Показатели НОМА-IR $\geq 2,27$ свидетельствовали о наличии инсулинорезистентности.

Результаты исследования и обсуждение

Инсулинорезистентность (НОМА-IR $\geq 2,27$) диагностирована у 27 (36,0%) больных ХГС. Результаты анализа значений НОМА-IR и частоты выявления инсулинорезистентности в зависимости от возраста пациентов,

наличия признаков нарушения жирового обмена представлены в таблице 1.

Следует отметить, что у 52% обследованных пациентов было повышение ИМТ разной степени выраженности. Как видно из данных таблицы 1, средние значения НОМА-IR были достоверно выше у больных ХГС старшей возрастной группы (старше 40 лет). Существенное повышение средних значений НОМА-IR выявлялось у пациентов с повышенным ИМТ (≥ 25 кг/м²) и наличием абдоминального ожирения. У этих пациентов частота выявления инсулинорезистентности была достоверно выше (51,5–56,4%), чем у больных без аналогичных признаков (соответственно 23,4–13,9%). Результаты корреляционного анализа подтвердили тесную связь инсулинорезистентности у больных ХГС с признаками нарушения жирового обмена. Также была получена положительная корреляция между значениями НОМА-IR и ИМТ ($p < 0,01$), а также НОМА-IR и объемом талии ($p < 0,01$).

Далее в соответствии с планом исследования проводилась оценка изменений индекса НОМА-IR и частоты выявления инсулинорезистентности в зависимости от характеристик ХГС (активности АЛТ, уровня тимоловой пробы, стадии фиброза печени, генотипа вируса).

Как известно, уровень АЛТ в крови относят к общепринятым критериям активности ХГС. У больных этот показатель может длительно не отличаться от нормы, независимо от активности вирусной инфекции и морфологических характеристик гепатита. Между тем наличие и выраженность цитолитического синдрома сохраняет значение индикатора активности гепатита у большинства пациентов ХГС.

По активности АЛТ были выделены 2 группы пациентов: с показателем в пределах нормальных колебаний (≤ 40 МЕ/л) и повышенной активностью фермента (более четырех норм ≥ 160 МЕ/л).

Таблица 1. Величина индекса НОМА-IR и частота инсулинорезистентности у больных ХГС в зависимости от возраста, выраженности расстройств жирового обмена, генотипа вируса, степени активности гепатита и выраженности фиброза печени

| Характеристики ХГС | НОМА-IR (M \pm m) | ИР (%) |
|--|--------------------------------|--------------------|
| Возраст пациентов, лет ≤ 39 > 40 | 2,00 \pm 1,21 | 31,4 |
| | 2,99 \pm 2,25 $p < 0,05$ | 43,5 $p > 0,05$ |
| ИМТ, кг/м ² $\leq 24,9$ > 25 | 1,55 \pm 0,65 | 13,9 |
| | 3,02 \pm 1,96 $p < 0,01$ | 56,4 $p < 0,05$ |
| Абдоминальное ожирение есть нет | 1,77 \pm 1,11 | 23,8 |
| | 3,00 \pm 1,95 $p < 0,01$ | 51,5 $p < 0,05$ |
| Генотип HCV 1b 3a | 2,23 \pm 1,94 | 38,2 |
| | 2,34 \pm 1,39 $p > 0,05$ | 31,0 $p > 0,05$ |
| Активность АЛТ (МЕ/л) ≤ 40 ≥ 160 | 1,92 \pm 1,18 | 23,5 |
| | 2,55 \pm 2,30 $P > 0,05$ | 42,9 $p > 0,05$ |
| Тимоловая проба (ЕД) J | 2,29 \pm 1,79 | 33,3 |
| | 3,62 \pm 2,29 $p = 0,057$ | 75,0 $p < 0,05$ |
| Степень фиброза (шкала METAVIR) F0–F1 (n = 13) F2–F4 (n = 7) | 1,90 \pm 1,04 | 23,1 |
| | 3,47 \pm 3,16 | 28,6 |
| | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ |



По уровню тимоловой пробы также были выделены пациенты с нормальным (≤ 5 ЕД) и повышенным значением показателя ($\geq 7,5$ ЕД). По выраженности фиброза печени больные разделены на группы с отсутствием или слабовыраженным фиброзом (F0–F1) и с умеренным или выраженным фиброзом вплоть до цирроза (F2–F4).

Как следует из данных, представленных в таблице 1, различий средних величин НОМА-IR и частоты инсулинорезистентности в зависимости от генотипа вируса гепатита С обнаружено не было. У больных с признаками биохимической активности ХГС отмечалась тенденция к более высокому уровню НОМА-IR. При повышенном уровне тимоловой пробы, отражающей активность мезенхимального воспаления, инсулинорезистентность встречалась достоверно чаще. Корреляционный анализ подтвердил наличие достоверной связи между ИМТ и тимоловой пробой ($p < 0,05$). При выраженном фиброзе печени имела место тенденция к более высокому значению НОМА-IR.

Учитывая связь инсулинорезистентности и нарушений жирового обмена, особый интерес представлял анализ величины НОМА-IR у 36 больных ХГС с нормальной массой тела и отсутствием абдоминального ожирения. Так, у 13,9% пациентов (5 больных) из этой группы НОМА-индекс был $\geq 2,27$, что указывало на наличие инсулинорезистентности. У этих же больных отмечался более высокий средний уровень активности АЛТ $138,2 \pm 47,7$ ($p < 0,05$). При этом у 4 из 5 обследованных пациентов активность основного фермента цитолиза в 3–4 раза превышала нормальный уровень.

Результаты наших исследований выявили инсулинорезистентность (по уровню НОМА-индекса $\geq 2,27$) у 36% больных ХГС с минимальными клиническими проявлениями заболевания, компенсированными или субкомпенсированными функциями печени.

Также была выявлена тенденция к более активному (по биохимическим показателям) течению ХГС у больных с наличием инсулинорезистентности, что нуждается в дальнейшем изучении.

Выявленные у больных ХГС признаки инсулинорезистентности оказались связанными с нарушением жирового обмена. У 5 из 36 (14%) пациентов с ХГС без признаков абдоминального ожирения и с нормальной массой тела диагностировалась инсулинорезистентность, которая может иметь в том числе и «вирусную» природу.

У большинства пациентов инсулинорезистентность сочеталась с избыточной массой тела и/или признаками абдоминального ожирения. Данный факт позволял судить о роли сопутствующих хронической вирусной инфекции метаболических нарушений, сопровождающихся снижением чувствительности тканей к инсулину.

В отношении терапии заболевания накоплены убедительные данные о том, что инсулинорезистентность и стеатоз печени при ХГС являются независимыми предикторами низкой эффективности противовирусной терапии интерферонами [15, 26, 27]. В связи с этим возникает необходимость учитывать их наличие при ХГС для совершенствования терапевтической тактики.

Кроме этого, рассматривая имеющиеся варианты противовирусного лечения, включающие как пегелированные, так и обычные интерфероны, можно сделать вывод о необходимости оценки их влияния на инсулинорезистентность. Так, имеются примеры, свидетельствующие о меньшем воздействии на чувствительность к инсулину препаратов интерферона короткого действия, например Альтевира в стандартной дозировке по 3–5 млн ЕД 3 раза в неделю. Данный факт, безусловно, требует более детального исследования, однако указанный вариант терапии следует рассматривать как вариант выбора у па-

циентов со 2 и 3 генотипами вируса гепатита С.

Имеющийся опыт терапии пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, в патогенезе которого установлена существенная роль инсулинорезистентности, состоит в использовании фармакологических средств, действие которых непосредственно направлено на повышение чувствительности тканей к инсулину (снижение инсулинорезистентности).

С этой целью применяют препараты метформин (группа бигуанидов), розиглитазон и пиоглитазон (группа тиазолидиндионов) [28, 29]. Имеется небольшой опыт, свидетельствующий о возможности применения этих препаратов для коррекции инсулинорезистентности при ХГС. Накапливается информация по оценке различных схем их применения, однако убедительно обоснованные практические рекомендации пока не разработаны.

При неалкогольном стеатогепатите получены положительные результаты применения препаратов альфа-липоевой кислоты, что позволяет рассматривать эту группу препаратов как средства патогенетической терапии ХГС.

Немалый интерес также представляют фармакологические средства, оказывающие гепатопротективное действие и обеспечивающие коррекцию метаболических нарушений, которые используются для лечения метаболического синдрома. Среди них препараты урсодезоксихолевой кислоты и средства, содержащие эссенциальные фосфолипиды.

Особое значение у пациентов с ХГС и инсулинорезистентностью имеет оценка темпов фиброгенеза в печени, так как наличие 2 этиологических факторов требует особого фармакологического контроля над этим процессом. В этой связи наиболее обоснованными к применению являются комбинированные лекарственные средства, включающие кроме эссенциальных фосфолипидов антифибротическую составляющую.

часть исследования



Комбинированное лекарственное средство – препарат Фосфоглив – включает оптимальное сочетание эссенциальных фосфолипидов и глицирризиновой кислоты.

Данное лекарственное средство обладает способностью комбинированного противовирусного, мембранно-стабилизирующего и антифибротического действия на печень и может рассматриваться как вариант стандарта в терапии пациентов с ХГС и инсулинорезистентностью.

*Литература
→ С. 80*

Из известных в современной фармакологии веществ таким действием обладает глицирризиновая кислота, которая непосред-

ственно воздействует на фагоцитоз, активность естественных киллеров крови. Кроме этого, она напрямую изменяет взаимодействие протеаз и металлопротеиназ в пространстве Диссе, меняя структуру взаимодействия клеток синусоидального компартмента. В дополнение к этому глицирризиновая кислота активирует систему мононуклерных макрофагов, обладая противовирусным эффектом и иммуномодулирующей активностью.

Полученные данные послужили основой для разработки комбинированного лекарственного средства – препарата Фосфоглив, включающего оптимальное сочетание эссенциальных фосфолипидов и глицирризиновой кислоты. Данное лекарственное средство обладает способностью комбинированного противовирусного, мембранно-

стабилизирующего и антифибротического действия на печень и может рассматриваться как вариант стандарта в терапии пациентов с ХГС и инсулинорезистентностью. Важным является тот факт, что использование Фосфоглива возможно как в варианте дополнения к противовирусному лечению, так и в виде монотерапии.

Таким образом, изучение влияния инсулинорезистентности на течение ХГС является важным аспектом в понимании процессов развития заболевания, особенно при быстрой манифестации цирроза печени. При этом все имеющиеся способы лечения и формирующиеся новые терапевтические подходы следует оценивать в том числе и по влиянию на инсулинорезистентность, как одному из показателей прогрессирования этого заболевания. ☺



III Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням

28–30 марта 2011 года

Гостиница "Рэдиссон САС Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

Организаторы Конгресса

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Российская академия медицинских наук
- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальное научное общество инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Участие в научной программе

Малеев Виктор Васильевич
Тел./факс: (495) 305-5270; 672-1069;
e-mail: maleyev@pcr.ru

Участие компаний в выставке и научной программе

Макарова Татьяна Владимировна
Тел.: (495) 517-7055; тел./факс: 660-6004;
e-mail: mtv@mm-agency.ru

Научная программа Конгресса

- Организация инфекционной помощи населению Российской Федерации. Проблемы и пути их решения
- Совершенствование эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными заболеваниями в РФ
- Современные технологии индикации и идентификации возбудителей инфекционных заболеваний
- Стандарты и алгоритмы диагностики и лечения инфекционных болезней у детей и взрослых
- Исходы инфекционных заболеваний и тактика реабилитации
- Перспективы совершенствования диагностики, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции
- Вопросы профилактики инфекционных заболеваний в современных условиях
- Новые технологии преподавания эпидемиологии и инфекционных болезней в высшей школе
- Региональные аспекты инфекционной патологии

План научно-практических мероприятий и специализированных выставок ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России на 2011 год



| | |
|------------------|---|
| 30 марта | Ежегодная научно-практическая конференция « Фармакотерапия болезней уха, горла и носа с позиций доказательной медицины » Специализированная выставка « Лекарственные средства для лечения болезней уха, горла и носа » Место проведения: Медицинский центр Управления делами Президента (г. Москва, Романов переулок, д. 2) |
| 25–27 мая | III научно-образовательный форум с международным участием « Медицинская диагностика – 2011 » совместно с V Всероссийским национальным конгрессом лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2011» Специализированная выставка « Меддиагностика – 2011 » Место проведения: г. Москва, МВЦ «Крокус-Экспо» |
| 4 октября | Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка « Фундаментальные и клинические аспекты клеточных, тканевых и нанотехнологий в уронефрологии » Место проведения: г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1, ЦКК Университетской клинической больницы № 1, конференц-зал, II этаж |
| 6–7 октября | Научно-практическая конференция « Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей » Специализированная выставка « Туберкулез – профилактика, диагностика и лечение туберкулеза у детей » Место проведения: г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, НИИ фтизиопульмонологии |
| 13–14 октября | Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием « Актуальные проблемы эпидемиологии на современном этапе » Специализированная выставка « Современные технологии и средства диагностики, надзора и профилактики инфекционных болезней » Место проведения: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж |
| 13–14 октября | VII научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка « Лучевая диагностика и научно-технический прогресс » Место проведения: г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1, ЦКК Университетской клинической больницы № 1, конференц-зал, II этаж |
| 28 октября | Научно-практическая конференция « Междисциплинарные аспекты взаимодействия акушеров-гинекологов, урологов и венерологов » Специализированная выставка « Женское и мужское здоровье » Место проведения: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж |
| 3–4 ноября | IV научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка « Вегетативные расстройства в клинике нервных и внутренних болезней » Место проведения: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж |
| 9 ноября | Научно-практическая конференция « Новые лекарственные препараты в практике дерматовенеролога и косметолога » Специализированная выставка « Новые лекарственные препараты в дерматовенерологии и косметологии » Место проведения: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж |
| 18–19 ноября | Научно-практическая конференция с международным участием « Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному » Специализированная выставка « Новые лекарственные препараты в педиатрии, питание и средства ухода за малышом » Место проведения: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж |
| 8 декабря | Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка « Актуальные проблемы гастроэнтерологии. Василеньковские чтения » Место проведения: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж |
| Декабрь 2 дня | II Всероссийская конференция « Когнитивные и другие нервно-психические нарушения » Специализированная выставка « Лечение когнитивных и других нервно-психических нарушений » Место проведения: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, конференц-зал № 2, II этаж |



Литература

С.Н. МЕХТИЕВ

Перспективы комплексной терапии больных алкогольной болезнью печени с выраженными стадиями фиброза

1. *Афанасьев В.В., Рубитель Л.Т., Афанасьев Л.Т.* Острая интоксикация этиловым алкоголем. СПб.: Интермедика, 2002. 96 с.
2. *Буеверов А.О., Маевская М.В., Иваикин В.Т.* Алкогольная болезнь печени // Рус. мед. журн. 2001. Т. 3. № 2. С. 61–64.
3. *Буеверов А.О.* Алкогольная болезнь печени // Consilium medicum. 2002. Т. 4. № 9. С. 23–25.
4. *Буеверов А.О.* Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002. № 4. С. 21–25.
5. *Буеверов А.О.* Общие принципы лечения острого алкогольного гепатита // Рус. мед. журн. 2004. Т. 6. № 1. С. 34–36.
6. *Винницкая Е.В.* Алкогольная болезнь печени: клиническое течение, терапия // Фарматека. Гастроэнтерология. 2007. № 13 (147). С. 53–58.
7. *Гундерманн К.Й.* Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2002. № 3. С. 21–24.
8. *Ильченко Л.Ю.* Алкогольный гепатит: клинические особенности, диагностика и лечение // Лечащий врач. 2007. № 6. С. 14–19.
9. *Медведев В.Н., Кораблин Н.И.* Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение острого и хронического алкогольного гепатита // Consilium medicum. 2002. Т. 4. № 7. С. 28–34.
10. *Никитин И.Г., Байкова И.Е., Гогова Л.М., Сторожаков Г.И.* Иммунные механизмы прогрессирования алкогольной болезни печени // Гепатологический форум. 2005. № 4. С. 8–11.
11. *Сухарева Г.В.* Алкогольная болезнь печени // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2003. Т. 5. № 3. С. 26–27.
12. *Хазанов А.И.* Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: основные характеристики и принципы лечения // Рос. мед. вести. 2004. № 3. С. 4–12.
13. *Хазанов А.И.* Возможности прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2005. № 2. С. 26–32.
14. *Acriviadis A., Bolta R., Briggs W. et al.* Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // Gastroenterol. 2000. № 119. P. 1637–1648.
15. *Day C.* Alcoholic liver diseases // Ceska a slovenska gastroenterol. a hepatol. 2006. № 60 (1). P. 67–70.
16. *Messingham K.A., Faunce D., Kovacs E.J.* Alcohol injury and cellular immunity // Alcohol. 2002. № 28. P. 137–149.
17. *Pessayre D.* Liver failure and mitochondrial disease / W.F. Balisteri, K. Lindsay, S. Stucker, editors. AASLD. 1999. Postgraduate Course. Dallas, 1999. P. 147–157.

Е.И. КРАСИЛЬНИКОВА, А.А. БЫСТРОВА

Синдром инсулинорезистентности и печень

1. *Оганов Р.Г., Погосова Е.В.* Современные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. 2007. № 12. С. 4–8.
2. *Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г.* Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // Кардиоваск. тер. и профилакт. 2005. Т. 4. № 1. С. 4–9.
3. *Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.* Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваск. тер. и профилакт. 2002. № 3. С. 4–8.
4. *Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.* Проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможности их решения // Российский кардиологический журнал. 2000. № 4. С. 7–11.
5. *Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Благосклонная Я.В., Фрейдлин И.С., Красильникова Е.И., Альтман М.В.* Нарушение иммунологических показателей у больных с синдромом инсулинорезистентности // Кардиология. 2001. Т. 41. № 8. С. 54–58.
6. *Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И.* Хроническая передозировка инсулина, гиперинсулинемия, атеросклероз // Клин. медицина. 1996. № 8. С. 40–43.
7. *Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И., Жукова А.В.* Синдром инсулинорезистентности // Артериальная гипертензия. 1997. № 3. С. 7–19.
8. *Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И.* Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности // Терапевт. архив. 1999. Т. 71. № 10. С. 18–22.
9. *Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И.* Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.: изд-во СПбГМУ, 1999. 208 с.
10. *Шендеров Б.А.* Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: ДЕЛИпринт, 2008. 31 с.
11. *Хорошилов И.Е., Панов П.Б.* Клиническая нутрициология / Под ред. А.В. Шаброва. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. 284 с.
12. *Бутрова С.А.* Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // МРЖ. 2001. Т. 2. № 9. С. 56–60.
13. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И.* Патогенетические аспекты ожирения // Ожирение и метаболизм. 2004. № 1. С. 3–9.
14. *Buhr M.J., Bocker K.W., Manns M.P. et al.* Decreased hepatic KBP4 secretion is correlated with reduced hepatic glucose production but is not-associated with insulin resistance in patients with liver cirrhosis // J. Clin. Endocrinol. 2009. Vol. 70. № 1. P. 152–161.
15. *Manson J.E., Skerrett P.J., Greenland P. et al.* The escalating pandemic of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164. № 3. P. 249–258.
16. *Poirier P., Eckel R.H.* The Heart and obesity // Hurst, The Heart / Eds.



Литература

- V. Fuster, R.W. Alexander, S. King et al. New York: McGraw-Hill Companies, 2000. P. 2289–2303.
17. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of pountries potentially modifiable risk factors associated with mycardial infarction in 52 (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. 2004. Vol. 364. P. 937–952.
 18. Благодосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В. Туловищное ожирение и инсулинорезистентность – ключевое звено метаболического сердечно-сосудистого синдрома // *Сахарный диабет*. 2003. № 1. С. 12–15.
 19. Метаболический синдром / Под ред. В. Фонсеки. Пер. с англ. М.: Практика, 2011. 272.
 20. Нагорнев В.А., Анестиаиди В.Х., Зота Е.Г. Атерогенез и иммунное воспаление. М.: Медицина, 1997. 325 с.
 21. Кахн Р. Метаболический синдром: время критической оценки // *Артериальная гипертензия*. 2006. Т. 12. № 2. С. 99–116.
 22. Остроухова Е.Н., Красильникова Е.И. Ожирение // *Врач*. 2009. № 11. С. 33–36.
 23. Фрейдлин И.С., Красильникова Е.И. Роль гиперинсулинемии в иммунопатогенезе атеросклероза при диабете // *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 1991. № 4. С. 41–43.
 24. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. М., 2004. 141 с.
 25. Шляхто Е.В., Конради А.О. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость от используемых критериев и прогностическое значение // *Артериальная гипертензия*. 2007. Т. 13. № 2. С. 95–112.
 26. Abate N., Garg A., Peshock R.M. et al. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men // *J. Clin. Invest*. 1995. Vol. 96. P. 88–98.
 27. Aschner P. Metabolic syndrome as a risk factor for diabetes // *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther*. 2010. Vol. 8. № 3. P. 407–412.
 28. Bakker W., Eringa E.C., Sipkema P. et al. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity // *Cell Tissue Res*. 2009. Vol. 335. P. 165–189.
 29. Bayturan O., Tuzcu E.M., Lavoie A. et al. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis // *Arch. Intern. Med*. 2010. Vol. 170. № 5. P. 478–484.
 30. Bellia C., Bivona G., Scazzone C., Ciaccio M. Association between homocysteinemia and metabolic syndrome in patients with cardiovascular disease // *Ther. Clin. Risk Manag*. 2007. Vol. 3. № 6. P. 999–1001.
 31. Bjorntorn P. Endocrine abnormalities in obesity // *Diabetes Res*. 1997. Vol. 5. P. 52–68.
 32. Bloomgarden Z.T. American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome: 25–26 August 2002, Washington, DC // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. P. 933–999.
 33. Boushel R., Gnaiger E., Schjerling P. et al. Patients with type 2 diabetes have normal mitochondrial function in skeletal muscle // *Diabetologia*. 2007. Vol. 50. № 4. P. 790–796.
 34. Bouzakri K., Koistinen H.A., Zierath J.R. Molecular mechanisms of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes // *Curr. Diabetes Rev*. 2005. Vol. 1. № 2. P. 167–174.
 35. Bray G.A., Greenway F.L. Current and Potential Drugs for Treatment of Obesity // *Endocrine Rev*. 1999. Vol. 20. № 6. P. 805–875.
 36. Chan D.C., Watts G.F. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies // *Expert Opin. Pharmacother*. 2010. (Epub ahead of print.)
 37. Каронова Т.Л., Беляева О.Д., Красильникова Е.И. и др. Показатели углеводного и липидного метаболизма в сопоставлении с количеством и распределением жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением // *Клин.-лаб. консилиум*. 2009. Т. 28. № 3. С. 78–83.
 38. Cong W.N., Golden E., Pantaleo N. et al. Ghrelin Receptor Signaling: A Promising Therapeutic Target for Metabolic Syndrome and Cognitive Dysfunction // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2010. (Epub ahead of print.)
 39. Dain A., Repossi G., Das U.N., Eynard A.R. Role of PUFAs, the precursors of endocannabinoids, in human obesity and type 2 diabetes // *Front Biosci (Elite Ed)*. 2010. Vol. 2. P. 1432–1447.
 40. Davi G., Gresele P., Violi F. et al. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo // *Circulation*. 1997. Vol. 96. P. 69–75.
 41. Devaraj S., Valleggi S., Siegel D., Jialal I. Role of C-Reactive Protein in Contributing to Increased Cardiovascular Risk in Metabolic Syndrome // *Curr. Atheroscler. Rep*. 2010. Vol. 12. № 2. P. 110–118.
 42. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study // *JAMA*. 1998. Vol. 279. P. 1615–1622.
 43. Duvnjak L., Duvnjak M. The metabolic syndrome – an ongoing story // *J. Physiol. Pharmacol*. 2009. Vol. 60. Suppl. 7. P. 19–24.
 44. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. 2001. Vol. 285. P. 2486–2497.
 45. De Meijer V.E., Le H.D., Meisel J.A. et al. Dietary fat intake promotes the development of hepatic steatosis independently from excess caloric consumption in a murine model // *Metabolism Clinical and Experimental*. 2010. Vol. 59. № 8. P. 1092–1105.
 46. Мехтиев С.Н., Зиновьев Е.Н., Мехтиева О.А. и др. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольной жировой болезни печени // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2010. № 3–4 (36–37). С. 113–122.
 47. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan / H. Tanaka et al. // *Kidney International*. 2006. № 69. P. 369–374.
 48. Tomaszewski M. et al. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk // *Kidney International*. 2007. № 71. P. 816–821.
 49. Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle // *J. Biomed. Biotechnol*. 2010. 2010/ 476279. Epub 2010 Apr 26.
 50. Hennes M., Dua A., Kisselbah A. Effects of free fatty acid and glucose on splanchnic insulin dynamics // *Diabetes*. 1997. Vol. 46. P. 57–62.
 51. Dain A., Repossi G., Das U.N., Eynard A.R. Role of PUFAs, the precursors of endocannabinoids, in human obesity and type 2 diabetes // *Front Biosci (Elite Ed)*. 2010. Vol. 2. P. 1432–1447.
 52. Красильникова Е.И., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Сергеева Е.Г. Нарушение иммунологических показателей – составная часть синдрома инсулинорезистентности // *Бюлл. Научно-исследовательского института кардиологии им. В.А. Алмазова*. 2004. Т. II. С. 44–48.



Литература

53. Bayturan O., Tuzcu E.M., Lavoie A. et al. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis // Arch. Intern. Med. 2010. Vol. 170. № 5. P. 478–484.
54. Jarrett R. In defence of insulin: a critique of Syndrom X // Lancet. 1992. Vol. 340. P. 469–483.
55. Jones P., Davy K., Alexander S. Age-related increase in muscle sympathetic nerve activity is associated with abdominal adiposity // Am. J. Physiol. 1997. Vol. 20. P. E976–E980.
56. Jornayvaz F.R., Samuel V.T., Shulman G.I. The role of muscle insulin resistance in the pathogenesis of atherogenic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease associated with the metabolic syndrome // Annu. Rev. Nutr. 2010. Vol. 30. P. 273–290.
57. Juhan-Wague I. PA-I and risk of cardiovascular disease // 4th Intern. Symp. On Multiple Risk Factors in Cardiovascul. Dis. Washington, 1997. P. 5.
58. Kashiwagi A. General concept and pathophysiological mechanisms of progression of macrovascular complications in diabetes // Nippon Rinsho. 2010. Vol. 68. № 5. P. 777–787.
59. Kim E. Insulin resistance at the crossroads of metabolic syndrome: Systemic analysis using microarrays // Biotechnol. J. 2010 Jul 28. (Epub ahead of print.)
60. Kruit J.K., Brunham L.R., Verchere C.B. et al. HDL and LDL cholesterol significantly influence beta-cell function in type 2 diabetes mellitus // Curr. Opin. Lipidol. 2010. Vol. 21. № 3. P. 178–185.
61. Lamon B.D., Hajjar D.P. Inflammation at the molecular interface of atherogenesis: an anthropological journey // Am. J. Pathol. 2008. Vol. 173. P. 1253–1264.
62. Kontush A., Chapman M.J. Antiatherogenic function of HDL particle subpopulations: focus on antioxidative activities // Curr. Opin. Lipidol. 2010. Vol. 21. № 4. P. 402–406.
63. Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Ученые записки. 2002. Т. IX. № 3. С. 111–115.
64. Taskinen M. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice // Diabetologia. 2003. Vol. 46. P. 733–749.
65. Неалкогольная жировая болезнь печени: вопросы и ответы (принципы диагностики и лечения): Учебное пособие для студентов IV, V, VI курсов лечебного факультета и факультета спортивной медицины, интернов, клинических ординаторов и аспирантов / С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева, А.В. Бращенко. СПб.: ИнформМед, 2010. 56 с.
66. Chan D.C., Watts G.F. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies // Expert Opin. Pharmacother. 2010. (Epub ahead of print.)
67. Мамедов М.Н. Возможно ли применение метформина у больных с метаболическим синдромом без сахарного диабета? // РМЖ. 2006. Т. 14. № 13. С. 936–941.
68. McCarty M.F. A proposal for the locus of metformin's clinical action: potentiation of the activation of pyruvate kinase by fructose-1,6-diphosphate // Medical Hypotheses. 1999. Vol. 52. № 3. P. 89–93.
69. Zimmet P., Collier G. Clinical efficacy of metformin against insulin resistance parameters // Drugs. 1999. Vol. 58 (Suppl.). P. 21–28.
70. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Производные бигуанидов в лечении метаболического синдрома (синдрома инсулинорезистентности) // Ученые записки. 1998. Т. 5. № 1. С. 31–37.
71. Красильникова Е.И., Быстрова А.А., Степанова В.Л. и др. Современные принципы коррекции метаболического синдрома // Эфферентная терапия. 2007. Т. 13. № 1. С. 30–32.
72. Шляхто Е., Красильникова Е., Винник Т., Агеева В. Новые подходы к патогенетическому лечению метаболического сердечно-сосудистого синдрома // Врач. 2004. № 3. С. 41–44.
73. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Синдром инсулинорезистентности. (История вопроса, патогенез, подходы к лечению. Место производных бигуанидов (Сиофора) // 100 лет кафедре факультетской терапии имени академика Г.Ф. Ланга. Важнейшие достижения и верность традиции. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2000. С. 353–363.

С.Н. МЕХТИЕВ, О.А. МЕХТИЕВА

Современный взгляд на перспективы терапии неалкогольной жировой болезни печени

1. Sanyal A.J. AGA technical review on non-alcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. 2002. Vol. 123. № 5. P. 1705–1725.
2. Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease // CMAJ. 2005. Vol. 172. № 7. P. 899–905.
3. Bacon B.R., Farahvash M.J., Janney C.G., Neuschwander-Tetri B.A. Non-alcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity // Gastroenterology. 1994. Vol. 107. P. 1103–1109.
4. Ludwig J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis // J. Gastroenterol. Hepatol. 1997. Vol. 12. P. 398–403.
5. Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity // Gastroenterology. 1999. Vol. 116. P. 1413–1419.
6. Younossi Z.M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: An agenda for clinical research // Hepatology. 2002. Vol. 35. P. 746–752.
7. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. P. 1221–1231.
8. Diehl A.M., Goodman Z., Ishak K.G. Alcohollike liver disease in non-alcoholics: a clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver disease // Gastroenterology. 1988. Vol. 95. P. 1056–1062.
9. Ludwig J. et al. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // Mayo Clin. Proc. 1980. Vol. 55. P. 434–438.
10. Powell E.E., Cooksley W.G., Hanson R. et al. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years // Hepatology. 1990. Vol. 11. P. 74–80.
11. Day C.P. Pathogenesis of steatohepatitis // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2002. Vol. 16. № 5. P. 663–678.
12. Solís Herruzo J.A., García Ruiz I., Pérez Carreras M., Muñoz Yagüe M.T. Non-alcoholic fatty liver disease. From insulin resistance to mitochondrial dysfunction // Rev. Esp. Enferm. Dig. 2006. Vol. 98. № 11. P. 844–874.



Литература

13. Oneta C.M., Dufour J.F. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations // *Swiss Med. Wkly.* 2002. Vol. 132. P. 493–505.
14. Nair S., Diehl A.M., Wiseman M. et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20. № 1. P. 23–28.
15. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M. et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* 2002. Vol. 123. № 3. P. 745–750.
16. Saverymuttu S.H., Joseph A.E., Maxwell J.D. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1986. Vol. 292. P. 13–15.
17. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis: definition and pathology // *Sem. Liv. Dis.* 2001. Vol. 21. P. 3–16.
18. Adams L.A., Lymp J.F., St. Sauver J. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study // *Gastroenterology.* 2005. Vol. 129. № 1. P. 113–121.
19. Brea A., Mosquera D., Martín E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. № 5. P. 1045–1050.
20. Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid artery wall thickness in diet-controlled type 2 diabetic patients // *J. Endocrinol. Invest.* 2006. Vol. 29. № 1. P. 55–60.
21. Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. № 10. P. 2498–2500.
22. Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease // *Diabetes Care.* 2006. 29. № 6. 1325–1330.
23. O'Leary D.H., Polak J.F. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction // *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 21. P. 18–21.
24. Volzke H., Robinson D.M., Kleine V. et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis // *World J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 11. № 12. P. 1848–1853.
25. Schindhelm R.K., Diamant M., Bakker S.J. et al. Liver alanine aminotransferase, insulin resistance and endothelial dysfunction in normotriglyceridaemic subjects with type 2 diabetes mellitus // *Eur. J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 35. № 6. P. 369–374.
26. Villanova N., Moscatiello S., Ramilli S. et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2005. Vol. 42. № 2. P. 473–480.
27. Poonawala A., Nair S.P., Thuluvath P.J. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study // *Hepatology.* 2000. Vol. 32. P. 689–692.
28. Angulo P., Keach J.C., Batts K.P., Lindor K.D. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* 1999. Vol. 30. P. 1356–1362.
29. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Non-alcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // *Gastroenterology.* 2001. Vol. 121. P. 91–100.
30. Ratzui V., Giral P., Charlotte F. et al. Liver fibrosis in overweight patients // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 118. P. 1117–1123.
31. Satapathy S.K., Sakhujia P., Malhotra V. et al. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 22. № 5. P. 634–638.
32. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement // *Obes. Surg.* 2006. Vol. 16. № 10. P. 1278–1286.
33. Goodpaster B.H., Kelley D.E., Wing R.R. et al. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity // *Diabetes.* 1999. Vol. 48. P. 839–847.
34. Andersen T., Gluud C., Franzman M.B., Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects // *J. Hepatol.* 1991. Vol. 12. P. 224–229.
35. Dixon J.B. Surgical treatment for obesity and its impact on non-alcoholic steatohepatitis // *Clin. Liver Dis.* 2007. Vol. 11. № 1. P. 141–154.
36. Furuya C.K., de Oliveira C.P., de Mello E.S. et al. Effects of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 22. № 4. P. 510–514.
37. Stumvoll M., Nurjhan N., Perriello G., Dailey G., Gerich J.E. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. P. 550–554.
38. Angelico F., Burattin M., Alessandri C., Del Ben M., Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 24. CD005166.
39. Uygun A., Kadayifci A., Isik A.T. et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 19. № 5. P. 537–544.
40. Schwimmer J.B., Middleton M.S., Deutsch R., Lavine J.E. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 21. P. 871–879.
41. Urso R., Visco-Comandini U. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet.* 2002. Vol. 359. P. 355–356.
42. Galli A., Crabb D.W., Ceni E. et al. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro // *Gastroenterology.* 2002. Vol. 122. P. 1924–1940.
43. Neuschwander-Tetri B.A., Brunt E.M., Wehmeier K.R. et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone // *Hepatology.* 2003. Vol. 38. P. 1008–1017.
44. Basaranoglu M., Acbay O., Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.* 1999. Vol. 31. P. 384–384.
45. Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S. et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study // *Hepatology.* 1996. Vol. 23. P. 1464–1467.
46. Georgescu E.F., Georgescu M. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study // *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2007. Vol. 16. № 1. P. 39–46.
47. Biliska A., Włodek L. Lipoic acid – the drug of the future? // *Pharmacol. Rep.* 2005. Vol. 57. P. 570–577.



Литература

Е.Н. ЗИНОВЬЕВА, С.Н. МЕХТИЕВ, С.В. СОКОЛОВСКИЙ

Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы

1. Буеверов А.О. Жирная печень: причины и последствия // Практикующий врач. 2002. № 1. С. 36–38.
2. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2002. Т. 12. № 4. С. 21–25.
3. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы // Современная гастроэнтерология. 2006. № 4 (30). С. 8–12.
4. Вахрушев Я.М., Сучкова Е.В. Жировой гепатоз // Терапевт. архив. 2006. Т. 78. № 11. С. 83–86.
5. Голощапов А.В. Характеристика основных параметров метаболического сердечно-сосудистого синдрома и морфофункциональное состояние печени у молодых мужчин: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. 22 с.
6. Егорова Е.Г., Ильченко Л.Ю. Печень и метаболический синдром // Гепатология. 2005. № 4. С. 28–35.
7. Зилов А.В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога // Клинич. перспективы гастроэнтерол. гепатол. 2005. № 5. С. 13–17.
8. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Кондратова Н.В., Ушакова Т.И. Роль метаболического синдрома и его компонентов в патогенезе и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита // Гепатология. 2005. № 5. С. 30–36.
9. Aird W.C. Endothelium as an organ system // Crit. Care Med. 2004. Vol. 32. Suppl. 5. P. S271–279.
10. Casino P., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A., Hoeg J.M., Panza J.A. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilatation of hypercholesterolemic patients // Circulation. 1993. Vol. 88. P. 2541–2547.
11. Celermajer D.S., Sorensen K.S., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis // Lancet. 1992. Vol. 340. P. 1111–1115.
12. Diehl A.M. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis IV: nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines // Am. J. Physiol. 2002. Vol. 282. P. G1–G5.
13. Fathi R., Marwick T.H. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them // Am. Heart J. 2001. Vol. 141. P. 694–703.
14. Heil S.G., De Vriese A.S., Kluijtmans L.A., Mortier S., Den Heijer M., Blom H.J. The role of hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)-mediated vasodilatation // Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). 2004. Vol. 50. № 8. P. 911–916.
15. Jamaluddin M.D., Chen I., Yang F. et al. Homocysteine inhibits endothelial cell growth via DNA hypomethylation of the cyclin A gene // Blood. 2007. Vol. 110. № 10. P. 3648–3655.
16. Jiang X., Yang F., Tan H. et al. Hyperhomocysteinemia impairs endothelial function and eNOS activity via PKC activation // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. Vol. 25. № 12. P. 2515–2521.
17. Jiang X., Yang F., Brailoiu E. et al. Differential regulation of homocysteine transport in vascular endothelial and smooth muscle cells // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007. Revision submitted.
18. Lang D., Kredan M.B., Moat S.J. et al. Homocysteine-induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta: role for superoxide anions // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000. Vol. 20. № 2. P. 422–427.
19. Powers R.W., Gandley R.E., Lykins D.L., Roberts J.M. Moderate hyperhomocysteinemia decreases endothelial-dependent vasorelaxation in pregnant but not nonpregnant mice // Hypertension. 2004. Vol. 44. № 3. P. 327–333.
20. Sethi A.S., Lees D.M., Douthwaite J.A., Dawnay A.B., Corder R. Homocysteine-induced endothelin-1 release is dependent on hyperglycaemia and reactive oxygen species production in bovine aortic endothelial cells // J. Vasc. Res. 2006. Vol. 43. № 2. P. 175–183.
21. Suzuki Y.J., Tsuchiya M., Packer L. Thiolic acid and dihydrolipoic acid are novel antioxidants which interact with reactive oxygen species // Free Radic. Res. Commun. 1991. Vol. 15. P. 255–263.
22. Unger T. Significance of angiotensin type 1 receptor blockade: why are angiotensin II receptor blockers different? // Am. J. Cardiol. 1999. Vol. 84. Suppl. P. 9S–15S.
23. Vane J., Anngard E.E., Botting R.M. Regulatory function of the vascular endothelium // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 323. P. 27–36.

Т.В. ЕРМОЛОВА, С.Ю. ЕРМОЛОВ

Неалкогольный стеатогепатит. Лечение с позиций доказательной медицины

1. Буеверов А.О. и др. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Терапевт. архив. 2007. № 8. С. 88–92.
2. Бурков С.Г., Арутюнов А.Г., Годунова С.А. и др. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Consilium medicum. 2010. № 8.
3. Гриневич В.Б., Мехтиев С.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение // Лечащий врач. 2008. № 2. С. 29–37.
4. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Олейник В.В. и др. Профилактика послеоперационных осложнений у пациентов с хроническими заболеваниями печени // Гепатология. 2004. № 2.
5. Ermolova T., Ermolov S., Kolesnikov M. Pharmacological modification of intrahepatic vascular resistance // EASL Monothematic conference: Portal Hypertension. 2009. Poster 19. S85.
6. Ermolova T. Portal Hypertension // Kongress of Hepatologists. Slovakia, 2009. Abstr. 3. S20–23.
7. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. // Лечащий врач. 2010. № 5. С. 57–60.
8. Ивашкин В.Т., Цуканов В.В. Эпидемиологическое исследование DIREG_L_01903. 2007.



Литература

9. *Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О.* Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения. 2000. Т. 2. № 2. С. 41–45.
10. *Ivashkin V., Drapkina O., Ashikhmin Y.* Prevalence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis in Russian Federation // EASL. 2010. Poster 330. S138.
11. *Korneeva O.N., Drapkina O.M., Ivashkin V.T.* Simvastatin and ursodeoxycholic acid in patients with NASH and metabolic syndrome // EASL. 2010. Poster. 351. S146.
12. *Мехтиев С.Н., Гриневиц В.Б. и др.* Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. Формирование стандартов терапии // Cons. Med. Ukraina. 2008. № 5.
13. *Надинская М.Ю.* Гепато-Мерц: биохимические свойства и клинические эффекты. М., 2008. 12 с.
14. *Осипенко М.Ф. и др.* Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гепато-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита // Гастроэнтерология. 2010. № 1. С. 35–38.
15. *Павлов Ч., Бакулин И.* Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения // Врач. 2007. № 10. С. 24–28.
16. *Подымова С.Д.* Болезни печени: Руководство для врачей. 4-е изд. М.: Медицина, 1998. 768 с.
17. *Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю.* Неалкогольный стеатогепатит: современные аспекты диагностики, клиники, лечения // Cons. Med. Ukraina. 2008. № 2.
18. *Успенский Ю.П.* Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум // Cons. Med. Гастроэнтерология. 2009. № 1. С. 41–45.
19. *Федосьина Е.А., Маевская М.В.* Применение урсодеооксихолевой кислоты при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 3. С. 29–36.
20. *Adams L.A., Zein C.O. et al.* A trial of pentoxifyllin in non-alcoholic steatohepatitis // Am. J. Gastroenterology. 2004. Vol. 99. P. 2365–2368.
21. *Adams L.A., Angulo P.* Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Postgrad. Med. J. 2006. Vol. 82. P. 315–322.
22. *Aller R., De Luis D. et al.* Influence of G308A polymorphism of tumor necrosis factor alpha gene on histological changes of non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance // EASL. 2010. Poster 329. S138.
23. *Andersen T., Gluud C. et al.* Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects // J. Hepatol. 1991. Vol. 12. P. 224–229.
24. *Balmer M.L., Maurhofer O. et al.* The mitochondrial protein Hint2 as a novel target in hepatic manifestations of the metabolic syndrome // EASL. 2010. Poster 81. S37.
25. *Banasch M. et al.* Rimonabant as a novel therapeutic option for the non-alcoholic steatohepatitis // Liver Int. 2007. Vol. 27. P. 1152–1155.
26. *Basu P.P., Brown R.* A randomized open label clin. trial with oral alpha-lipoic acid plus vit. E in non-alcoholic steatohepatitis // EASL. 2009. Poster 981. S356.
27. *Beale G., Bugianesi E. et al.* The Kruppel-like Factor 6 (KLF 6) genotype which is associated with progression non-alcoholic fatty liver disease // EASL. 2009. Poster 57.
28. *Beaugrand M. et al.* Validation of controlled attenuation parameter as a non-invasive marker of steatosis in 228 patients with chronic liver disease from various causes // EASL. 2010. Poster 78. S35.
29. *Belfort R., Harrison S.A. et al.* A placebo-controlled trial of pioglitazone in non-alcoholic steatohepatitis // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. P. 2297–2307.
30. *Bellentani S.* Epidemiology and risk factors for fatty liver. 2005.
31. *Brunt E.M., Janney C.G. et al.* Non-alcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions // Am. J. Gastroenterol. 1999. Vol. 94. P. 2467–2474.
32. *Bugianesi E.* A randomized controlled trial of Metformin versus vitamin E or prescriptive diet in non-alcoholic fatty liver disease // Am. J. Gastroenterology. 2005. Vol. 100. P. 1082–1090.
33. *Cave M., Deaciue I., Mendez C. et al.* NAFLD: predisposing factors and the role of nutrition // J. Nutr. Biochem. 2007. Vol. 18. P. 184–195.
34. *Chen M.F., Li R.C. et al.* 2005.
35. *Copaci I. et al.* Can progression in non-alcoholic steatohepatitis be stopped? // EASL. 2009. Poster 987.
36. *Day C.P., James O.* Steatohepatitis: a tale of two «hits». 2008.
37. *Dixon A.* Non-alcoholic fatty liver disease improvement in liver histologic analysis with weight loss // Hepatology. 2004. Vol. 39. P. 1647–1654.
38. *Ekstedt M. et al.* Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes study // J. Hepatology. 2007. Vol. 47. P. 135–141.
39. *Estep J.M., Armistead D. et al.* Serum cytokines and the expression of miRNAs in the visceral adipose of patients with non-alcoholic fatty liver disease // EASL. 2010. Poster 79. S36.
40. *Farrell C., Chan H. and Asia-Pacific Party on nonalcoholic fatty liver disease.* How should we manage patients with NAFLD in 2007.
41. *Грюнрайфф К.* Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени. Медмир, 2004. С. 7–8.
42. *Gastaldelli A., Balas B.* Metabolic and anti-inflammatory beneficial effects of pioglitazone treatment in patients with non-alcoholic steatohepatitis // EASL. 2009. Poster 55. S24.
43. *Gastaldelli A., Ciociaro D. et al.* Kruppel like factor 6 (KLF 6) regulates hepatic insulin resistance (HEP-IR) // EASL. 2010. Poster 82. S37.
44. *Harrison S.A. et al.* Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis // Am. J. Gastroenter. 2003. Vol. 98. P. 2485–2490.
45. *Харрисон С.* Повышение активности печеночных ферментов и жировая дистрофия печени // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. 2009. № 3. С. 232–235.
46. *Harrison S.A., Fincke C. et al.* A study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis. patients // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 20. P. 623–628.
47. *Hatzitolios A. et al.* Efficacy of atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease // Ind. J. Gastroenter. 2004. Vol. 23. P. 131–134.
48. *Holoman J. et al.* Serum markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis // J. Hepatology. 2000. Vol. 32. P. 210.
49. *Huang M.A., Greenon J.K. et al.* One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis // Am. J. Gastroenter. 2005. Vol. 100. P. 1072–1081.
50. *Ishibashi E., Iwakiri R.* The change in serum aminotransferase level achieved by weight reduction predicts the improvement of liver steatosis. // EASL. 2009. Poster 992.



Литература

51. *Ishibashi E.* Serum triglyceride level as a metabolic risk factor was associated with serum aminotransferase level in non-alcoholic steatohepatitis // EASL. 2009.
52. *Jain A.K. et al.* Is postprandial insulin a useful screening tool for insulin resistance and its comparison with HOMA in patients with non-alcoholic fatty liver disease // EASL. 2010. Poster 348. S145.
53. *Kiyici M.* UDCA and atorvastatin in treatment non-alcoholic steatohepatitis // Can. J. Gastroenter. 2003. Vol. 17. P. 713–718.
54. *Kircheis G., Nilius R. et al.* // Hepatology. 1997. Vol. 25. P. 1351–1360.
55. *Kojima H., Sakurai S. et al.* Cryptogenic cirrhosis in the region where obesity is not prevalent // World J. Gastroenter. 2006. Vol. 7. P. 2080–2085.
56. *Laurin J., Lindor K.* Ursodeoxycholic acid or clofibrate in non-alcoholic steatohepatitis // Hepatolog. 1996. P. 1464–1467.
57. *Lee J.-H.* Non-alcoholic fatty liver disease – index // EASL. 2009. Poster 59. S25.
58. *Leuschner U.* Non-alcoholic steatohepatitis (NASH). 7th edition. 2008, 2009. 39 p.
59. *Leuschner U., Lindenthal B. et al.* Treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with high dose ursodeoxycholic acid (UDCA). A randomized, prospective, placebo-controlled multicenter study // EASL. 2010. Abstr. 77. S35.
60. *Lewis J.R.* Efficacy of high-dose pravastatin in chronic liver disease. Prospective randomized placebo-controlled double-blind study // Hepatology. 2007. Vol. 46. P. 1453–1463.
61. *Linder K.D. et al.* Ursodeoxycholic acid for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: result of randomized trial // Hepatol. 2004. Vol. 39. P. 770–778.
62. *Lirussi F. et al.* Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis // Cochrane Database of Syst. Reviews. 2007.
63. *Lobello S., Floreani A.* High-fat diet and the risk for non-alcoholic fatty liver disease: a population based-study // EASL. 2009. Poster 1008. S365.
64. *Ludwig J., Viggiano T.R.* NASH: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // Mayo Clin. Proc. 1980. Vol. 55. P. 434–438.
65. *Marchesini G., Brizi M. et al.* Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance // Am. J. Med. 1999. Vol. 107. P. 450–455.
66. *Marchesini G., Brizi M.* Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // Lancet. 2001. Vol. 358. P. 893–894.
67. *McPherson S., Cowin G.* Quantitation of steatosis by MRI and MRS // EASL. 2009. Poster 1009.
68. *Moran-Salvador E. et al.* Role for PPARgamma in hepatic steatosis as determined by hepatocyte and kupffer cell-specific conditional knockouts using cre recombinase // EASL. 2010. Poster 80. S36.
69. *Maryam R., Harrison S.* Current and therapies of non-alcoholic fatty liver disease // Seminars in liver disease. 2008. Vol. 28. № 4.
70. *Nair S. et al.* Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis – open label trial // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 20. P. 23–28.
71. *Neuschwander B.A., Brunt E. et al.* Improved non-alcoholic steatohepatitis after 48ws of treatment with the PPAP ligand rosiglitazone // Hepatology. 2003. Vol. 4. P. 1008–1017.
72. *Petersen K.F. et al.* Reversal of non-alcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes // Diabetes. 2005. Vol. 54. P. 603–608.
73. *Promrat K. et al.* A pilot study PIVENS of pioglitazone treatment for non-alcoholic hepatic steatosis // Hepatology. 2004. Vol. 39. P. 188–196.
74. *Ratziu V., Giral P. et al.* Liver fibrosis in overweight patients // Gastroenter. 2000. Vol. 18. P. 1117–1123.
75. *Ratziu V. et al.* Long-term efficacy of rosiglitazone in non-alcoholic steatohepatitis: result of the extension phase of the FLIRT-2 Trial // EASL. 2009. Poster 56. S24.
76. *Ratziu V., Chojkier M. et al.* Safety, tolerability and preliminary activity of GS-9450, a selective caspase inhibitor, in patients with non-alcoholic steatohepatitis // EASL. 2010. Poster 84. S38.
77. *Ratziu V.* A multicentric, double-blind, randomized placebo-controlled trial of high dose UDCA in patients with non-alcoholic steatohepatitis // EASL. Poster T1013.
78. *Sanyal A.J., Mofrad P.S. et al.* A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis // Clin. Gastroenter. Hepatol. 2004. Vol. 2. P. 1107–1115.
79. *Schwimmer J.B. et al.* A clinical trial of metformin as a treatment for non diabetic non-alcoholic steatohepatitis // Al. Phar. Ther. 2005. Vol. 21. P. 871–879.
80. *Seung Soo Lee et al.* // J. Hepatol. 2010. P. 579–585.
81. *Uygun A. et al.* Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis // Al. Pharm. Ther. 2004. P. 537–544.
82. *Wedemeyer H. et al.* Hepatology: A clinical textbook. 2nd edition. 2010. 486 p.
83. *Westwater J., Fainer D.* Liver impairment in the obese // Gastroenterology. 1958. Vol. 34. P. 686–693.
84. *Zelman S.* The liver in obesity // AMA Arch. Intern. Med. 1952. Vol. 90. P. 141–156.

А.И. ШАТИХИН

Адеметионин – горизонты клинического применения

1. *Буверов А.О.* Лекарственные поражения печени // РМЖ. 2001. № 9.
2. Гептрал – чтобы жизнь была яркой, а печень здоровой // Вестник неврологии и психиатрии «Нейрон». № 11.
3. *Горбаков В.В., Калинин А.В., Галик В.В., Коршинева А.В.* Гептрал – новое средство лечения диффузных болезней печени // Российский журнал гастроэнтерол., гепатолог. и колопроктол. 1998. Т. 8. № 4. С. 98–102.
4. *Горьков В.А. и др.* Феномен Гептрала: депрессии, абстинентный синдром, холестаз, артралгии: взгляд фармаколога // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. Т. 2. № 6. С. 176–178.
5. *Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ряховская З.С., Журнова В.С.* Лечение Гептралом алкогольного поражения печени // Клиническая фармакология и терапия. 1996. № 1. С. 36.
6. *Маев И.В., Гуревич К.Г.* Лечение и профилактика печеночной



Литература

- энцефалопатии гепатопротекторами // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2001. Т. 11. № 4. С. 41–45.
7. *Минушкин О.Н.* Адemetионин в лечении хронических заболеваний печени с холестазмом // Лечащий врач. 2008. № 10. С. 70–72.
 8. *Оковитый С.В., Безбородина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н.* Гепатопротекторы. М.: Геотар-Медиа, 2010. С. 109.
 9. *Подымова С.Д.* Адemetионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата // РМЖ. 2010. № 13. Т. 18. С. 800–805.
 10. *Шатихин А.И.* Применение Гептрала у больных с заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза. Неопубликованные данные.
 11. *Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др.* Внутрипеченочный холестаз – от патогенеза к лечению // Практикующий врач. 1998. Т. 313. С. 20–24.
 12. *Яковенко Э.П., Григорьев П.Я.* Гептрал в лечении внутрипеченочного холестаза // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2002. Т. 12. № 1. С. 84–88.
 13. *Chawic R., Bon Kovsky H.L.J.* Biochemistry and pharmacology of S-adenosile-L-methionine and rationale for use in liver disease // Drugs. 1990. Vol. 40. Supple. P. 98–100.
 14. *Fressa M., Terpin M.* The use of S-adenosile-L-methionine in the treatment of cholestasis disorders. A meta-analysis of clinical trials // Drug. invest. 1992. Vol. 4. Suppl. 4. P. 101–108.
 15. *Rosenbaum J.F., Fava M. Falk et al.* The antidepressant potential of oral S-adenosile-L-methionine // Acta Psychiatrica. Scand. 1990. P. 432–436.
 16. *Shilly C.I.V.* Methionine adenosiltransferase and liver disease: it's all about SAM // Gastroenterology. 1998. Vol. 114. № 2. P. 403–407.
 17. *Rilton D., Schofield D.* Placebo-controlled trials of antioxidant therapy including S-adenosile-L-methionine in patients with recurrent nongallstone pancreatitis // Drug. invest. 1994. Vol. 8. P. 10–20.

Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, А.Б. МОСКАЛЕВА, И.В. МАЕВ, Е.К. БАРАНСКАЯ, А.В. СВИРИДОВА

Взаимосвязь хронического панкреатита с жировой болезнью печени и нарушениями углеводного обмена у пациентов с ожирением

1. *Буеверов А.О., Богомолов П.О.* Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол. 2009. № 1. С.1–7.
2. *Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В.* Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Терапевт. архив. 2007. № 8. С. 88–92.
3. *Ильченко А.А.* Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004. 200 с.
4. *Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Казюлин А.Н. и др.* Оценка трофологического статуса у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом в рамках ретроспективного исследования // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2007. № 1. С. 83.
5. *Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А.* Хронический панкреатит. М.: Медицина, 2005. 504 с.
6. *Плохая А.А.* Современные принципы лечения ожирения // Мед. вестник. 2005. № 33. С. 12–13.
7. *Сальникова Е.А., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А.* Влияет ли избыточная масса тела на возникновение и течение панкреатита? // Клин.-эпидемиол. этно-экол. проблемы заболеваний органов пищеварения: Материалы 7-й Вост.-Сиб. гастроэнтерол. конф. с междунар. участием / Под ред. В.В. Цуканова, А.Б. Салминой. Красноярск, 2007. С. 217–227.
8. *De Waele B., Vanmierlo B., Van Nieuwenhove Y., Delvaux G.* Impact of body overweight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis // Pancreas. 2006. Vol. 32. № 4. P. 343–345.
9. *Diehl A.M. et. al.* Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis // Am. J. Physiol. 2002. Vol. 282. P. 1–5.
10. *Hardt P.D., Hauenschild A., Nalop J. et al.* High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients // Pancreatology. 2003. Vol. 3. № 5. P. 395–402.
11. *Mao E.Q., Tang Y.Q., Zhang S.D.* Formalized therapeutic guideline for hyperlipidemic severe acute pancreatitis // World J. Gastroenterol. 2003. Vol. 9. № 11. P. 2622–2626.
12. *Martinez J., Sanchez-Paya J., Palazon J.M. et al.* Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis // Pancreatology. 2004. Vol. 4. № 1. P. 42–48.
13. *Pitchumoni C.S., Patel N.M., Shah P.* Factors influencing mortality in acute pancreatitis: can we alter them? // J. Clin. Gastroenterol. 2005. Vol. 39. № 9. P.798–814.
14. *Segersvard R., Sylvan M., Herrington M. et al.* Obesity increases the severity of acute experimental pancreatitis in the rat // Scand. J. Gastroenterol. 2001. Vol. 36. № 6. P. 658–663.
15. *Segersvard R., Sylvan M., Lempinen M. et al.* Impact of chronic and acute high-fat feeding on acute experimental pancreatitis complicated by endotoxaemia // Scand. J. Gastroenterol. 2004. Vol. 39. № 1. Vol. 74–80.
16. *Suazo-Barahona J., Carmona-Sanchez R., Robles-Diaz G.G. et al.* Obesity: A risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis // Am. J. Gastroenterol. 1998. Vol. 93. № 8. P. 1324–1328.
17. *Tolman K.G., Dalpiaz A.S.* Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Ther. Clin. Risk Manag. 2007. Vol. 3. P. 1153–1163.
18. *Torgerson J.S., Lindroos A.K., Naslund I., Peltonen M.* Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) and SOS reference studies // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. P. 1032–1041.
19. *Tsai C.J.* Is obesity a significant prognostic factor in acute pancreatitis? // Dig. Dis. Sci. 1998. Vol. 43. № 10. P. 2251–2254.



Литература

Т.В. АНТОНОВА, М.А. РОМАНОВА

Хроническая HCV-инфекция и инсулинорезистентность

1. *Poynard T., Ratziu V., Charlotte F. et al.* Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2001. Vol. 34. P. 730–739.
2. *Kahn R., Buse J., Ferrannini E. et al.* The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. P. 2289–2304.
3. *Hanouneh I.A., Feldstein A.E., Lopes R. et al.* Клиническое значение метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом C // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. Русское издание. 2010. Т. 3. № 3. С. 158–164.
4. *Marra F.* Leptin and liver fibrosis: a matter of fat // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 122. P. 1529–1532.
5. *Ikejima K. et al.* Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 122. P. 1399–1410.
6. *Kamada Y. et al.* Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin // *Gastroenterology*. 2003. Vol. 125. P. 1796–1807.
7. *Ortiz V., Berenguer M., Rayon J.M. et al.* Contribution of obesity to hepatitis C – related fibrosis progression // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 97. P. 2408–2414.
8. *Rubbia-Brandt L., Fabris P. et al.* Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way // *Gut*. 2004. Vol. 53. P. 406–412.
9. *Monto A., Alonzo J., Watson J.J. et al.* Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol // *Hepatology*. 2002. Vol. 36. P. 729–736.
10. *Adinolfi L.E., Gambardella M., Andreana A. et al.* Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity // *Hepatology*. 2001. Vol. 33. № 6. P. 1358–1364.
11. *Lo Iacono O., Venezia G. et al.* The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 25. P. 1181–1191.
12. *Kawaguchi T., Yoshida T., Harada M. et al.* Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 // *Am. J. Pathol.* 2004. Vol. 165. P. 1499–1508.
13. *Shintani Y., Fujie H., Miyoshi H. et al.* Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126. P. 840–848.
14. *Hotamisligil G.S., Murray D.L., Choy L.N., Spiegelman B.M.* Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994. Vol. 91. P. 4854–4858.
15. *Romero-Gomez M., Del Mar Vilorio M., Andrade R.J. et al.* Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128. P. 636–641.
16. *Paradis V., Perlemuter G., Bonvoust F. et al.* High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. 2001. Vol. 34. P. 738–744.
17. *Mason A.L., Lau J.Y., Hoang N. et al.* Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection // *Hepatology*. 1999. Vol. 29. P. 328–333.
18. *Mehta S.H., Brancati F.L., Sulkowski M.S. et al.* Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 133. P. 592–599.
19. *Reddy K.R., Govindarajan S., Marcellin P. et al.* Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: baseline host and viral characteristics and influence on response to therapy with peginterferon alpha-2a plus ribavirin // *J. Viral. Hepat.* 2008. Vol. 15. № 2. P. 129–136.
20. *Hui J.M., Sud A., Farrell G.C. et al.* Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression // *Gastroenterology*. 2003. Vol. 125. P. 1695–1704.
21. *Bach N., Thung S.N., Schaffner F.* The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis // *Hepatology*. 1992. – Vol. 15. № 4. P. 572–577.
22. *Zaitoun A.M., Al Mardini H., Awad S. et al.* Quantitative assessment of fibrosis and steatosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis C // *J. Clin. Pathol.* 2001. Vol. 54. P. 461–465.
23. *Lonardo A., Adinolfi L.E., Loria P. et al.* Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126. P. 586–597.
24. *Rubbia-Brandt L., Quadri R., Abid K. et al.* Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3 // *J. Hepatol.* 2000. Vol. 33. P. 106–115.
25. *Westin J., Nordlinder H., Lagging M. et al.* Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients // *J. Hepatol.* 2002. Vol. 37. P. 837–842.
26. *D'Souza R., Sabin C.A., Foster G.R.* Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy // *Am. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. P. 1509–1515.
27. *Байжанова Ж.Ж., Игнатова Т.М., Некрасова Т.П.* Метаболический синдром у больных хроническим гепатитом C // *Клиническая гепатология*. 2010. Т. 6. № 1. С. 17–23.
28. *Nair S., Diehl A.M., Wistman M. et al.* Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20. P. 23–28.
29. *Uygun A., Kadayifci A., Isik A.T. et al.* Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 19. P. 537–544.

ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

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

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

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг группы компаний «МЕДФОРУМ»!



Это поправимо!

Гептрал® – решение «алкогольной проблемы» на клеточном уровне



В дозе 800-1600 мг/сут Гептрал® защищает печень и головной мозг от последствий длительного приема алкоголя.^{1,2}

ГЕПТРАЛ® (АДЕМЕТИОНИН)

Регистрационное удостоверение П №011968/01, П №011968/02. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, содержат по 400 мг адеметионина. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы по 400 мг адеметионина. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** ГЕПТРАЛ® относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Хронический бескаменный холецистит, холангит, внутрипеченочный холестаз, токсические поражения печени, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные, противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), жировая дистрофия печени, хронический гепатит, цирроз печени, энцефалопатия, ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.). Депрессия (в т. ч. вторичная), абстинентный синдром (алкогольный и др.). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Гиперчувствительность, беременность (I–II триместр), период лактации, возраст до 18 лет. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, внутримышечно (в/м) или внутривенно капельно (в/в). При интенсивной терапии – в первые 2–3 недели лечения назначают 400–800 мг/сут в/в (очень медленно) или в/м; порошок растворяют только в специальном прилагаемом растворителе (раствор L-лизина). Для поддерживающей терапии – внутрь 800–1600 мг/сут между приемами пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, желательно принимать их в первой половине дня. Длительность поддерживающей терапии в среднем 2–4 недели. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Гастралгия, диспепсия, изжога, аллергические реакции. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется прием перед сном. При лечении больных циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим контроль уровня азотемии. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в московское представительство «Эбботт». Информация для медицинских работников, не для пациентов.

1. О.В. Любшина и соавт. Эффективность различных гепатопротекторов при печеночной энцефалопатии. Клиническая медицина 10, 1999
2. Jose M. Mato et al, Journal of hepatology 1999, 30, 1081-1089

000 «Эбботт Лэбораториз»
115114, Россия, г. Москва, Дербеневская наб., 11 А
Тел.: (495) 258-42-70, www.abbott.com

 **Abbott**
A Promise for Life