

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

ISSN 2079-9667

2014, № 4

Главный редактор
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта
Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:

П.О. Богомолов,
А.О. Буеверов (зам. главного редактора),
А.В. Калинин,
Ю.А. Кучерявый,
Т.Л. Лапина,
Е.Г. Лебедева,
А.Ф. Логинов,
И.В. Маев,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
Е.А. Федосына (ответственный секретарь),
А.А. Шептулин,
Н.Д. Ющук

Учредители:

Российская гастроэнтерологическая
ассоциация,
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 3000 экз.

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:

82127, 84981 – по каталогу
«Газеты. Журналы» агентства «Роспечать»

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций 30.06.2000 г.
(ПИ № 77-3872)

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Для корреспонденции: 127434, Москва, а/я 116

Журнал входит в Перечень российских
рецензируемых научных журналов, в которых
должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание
ученой степени доктора и кандидата наук

Информация о журнале на веб-сайте <http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы

гастроэнтерологии, гепатологии», 2014

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

| | |
|--|----|
| <i>А. О. Буеверов</i> Глицирризиновая кислота: патогенетическая терапия хронического гепатита С у особых групп пациентов..... | 3 |
| <i>С.Д. Подымова</i> Поражения печени у больных с острыми и хроническими заболеваниями сердца..... | 9 |
| <i>К. А. Комшилова, П. О. Богомолов, А. О. Буеверов, Е. А. Трошина, С. А. Бутрова</i> Эффективность метформина при лечении больных с абдоминальным ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени..... | 16 |
| <i>Е. В. Онучина, А. А. Рожанский, И. А. Пошкайте</i> Гепатотоксичность статинов: миф или реальность?..... | 25 |
| <i>Э. И. Митушева, Р. Г. Сайфутдинов, Р. Ш. Шаймарданов</i> Нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных после холецистэктомии | 30 |
| <i>Ю. А. Кучерявый, Д. Н. Андреев, И. В. Тимченко, Д. Т. Дичева, Н. Г. Андреев, А. Ю. Гончаренко, И. В. Маев</i> Трудности дифференциальной диагностики язвенных поражений верхних отделов желудочно- кишечного тракта (Клиническое наблюдение) | 35 |
| Резюме диссертаций: информация из ВАК России | 43 |
| Школа клинициста | 44 |

Scientific
and practical
journal
for clinicians

ISSN 2079-9667

2014, No 4

Editor-in-chief

V.T. Ivashkin

Production Manager

G.G. Piskunov

Editorial Board:

P.O. Bogomolov,
A.O. Buyeverov (deputy editor-in-chief),
A.V. Kalinin,
Yu.A. Kucheryavy,
T.L. Lapina,
E.G. Lebedeva,
A.F. Loginov,
I.V. Mayev,
M.V. Mayevskaya,
A.V. Okhlobystin,
A.S. Troukhmanov,
E.A. Fedosina (secretary-editor),
A.A. Sheptulin,
N.D. Yuschuk

Founders:

Russian gastroenterological
association,
Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

The publisher:

Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

Periodicity of the edition:

bimonthly

The magazine is registered by the Ministry
for the Russian Federation on affairs of press,
TV-radio broadcasting and mass media
on 30.06.2000
(PI № 77-3872)

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Russian gastroenterological association
Russian society for the study of the liver (RSSL)

Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

Contents

| | |
|--|----|
| <i>A.O. Buyeverov</i> Glycyrrhizinic acid: pathogenic treatment of chronic hepatitis C at specific groups of patients | 3 |
| <i>S.D. Podymova</i> Liver diseases in patients with acute and chronic cardiovascular diseases | 9 |
| <i>K.A. Komshilova, P.O. Bogomolov, A.O. Buyeverov, E.A. Troshina, S.A. Butrova</i> Efficacy of metformin at treatment of patients with abdominal obesity and non-alcoholic fatty liver disease..... | 16 |
| <i>Ye.V. Onuchina, A.A. Rozhansky, I.A. Poshkayte</i> Hepatotoxicity of statins: myth or reality?..... | 25 |
| <i>E.I. Mitusheva, R.G. Sayfutdinov, R.Sh. Shaymardanov</i> Pancreatic exocrine function disorders at postcholecystectomy patients..... | 30 |
| <i>Yu.A. Kucheryavy, D.N. Andreyev, I.V. Timchenko, D.T. Dicheva, N.G. Andreyev, A.Yu. Goncharenko, I.V. Mayev</i> Difficulties of differential diagnostics of upper gastro-intestinal ulcers (Clinical case)..... | 35 |
| Thesis abstracts: information from the Higher attestation comission..... | 43 |
| Tutorial for clinician..... | 44 |

Глицирризиновая кислота: патогенетическая терапия хронического гепатита С у особых групп пациентов

А. О. Буеверов

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России

Буеверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ФППОВ, ведущий научный сотрудник НИО «Инновационная терапия» ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: bcl72@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность препарата «Фосфоглив®» в качестве адьювантного средства у больных *хроническим гепатитом С* (ХГС), получающих *противовирусную терапию* (ПВТ) стандартным *интерфероном альфа* (ИФН- α) и рибавирином.

Материал и методы. В исследование было включено 80 пациентов с ХГС, ранее не получавших лечение. Пациенты рандомизированы в 2 равные группы, сопоставимые по основным параметрам. Пациенты обеих групп получали комбинированную противовирусную терапию: ИФН- α -2b (Альтевир®) по 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю + рибавирин 1000 или 1200 мг в сутки в зависимости от массы тела. Продолжительность ПВТ составила 24 нед для больных со 2-м/3-м генотипами и 48 нед — с 1-м генотипом HCV.

Пациенты 1-й группы дополнительно получали Фосфоглив®. Первые 4 нед Фосфоглив® назначали в виде монотерапии: лиофилизат вводили внутривенно струйно по 2,5 г в сутки 5 раз в неделю. Введение лиофилизата продолжали в течение первых 4-х недель ПВТ. Затем на фоне продолжающейся ПВТ переходили на пероральный прием Фосфоглив® форте — по 1 капсуле 3 раза в день до завершения курса.

Результаты. В 1-й группе статистически значимое снижение среднего значения аланинаминотрансферазы зафиксировано уже после 4 нед монотерапии Фосфогливом® (до назначения ПВТ) — с $115,8 \pm 19,0$ до $70,3 \pm 8,7$ Ед/л ($p < 0,05$); во 2-й группе — только после 2 нед ПВТ — с $92,9 \pm 10,8$ до $46,8 \pm 6,5$ Ед/л ($p < 0,01$).

Результаты биопсии, проведенной через 24 нед после завершения ПВТ, продемонстрировали положительную динамику *индекса гистологической активности* (ИГА) в обеих группах, которая достигла статистической значимости ($p < 0,05$) только в 1-й группе — с $3,8 \pm 0,6$ до $2,1 \pm 0,4$ баллов. Степень фиброза также имела достоверную ($p < 0,05$) положительную динамику только в 1-й группе — с $1,4 \pm 0,1$ до $1,1 \pm 0,08$ баллов. Во 2-й группе динамики данного показателя не наблюдалось.

Вывод. Глицирризиновая кислота (Фосфоглив®) может рассматриваться как эффективное и безопасное средство патогенетической терапии хронического гепатита С у отдельных групп пациентов, в том числе в качестве дополнения к ПВТ.

Ключевые слова: хронический гепатит С, патогенетическая терапия, глицирризиновая кислота, Фосфоглив®, аланинаминотрансфераза, фиброз.

Glycyrrhizinic acid: pathogenic treatment of chronic hepatitis C at specific groups of patients

A.O. Buyeverov

Aim of investigation. To estimate efficacy and safety of the drug «Phosphogliv®» as adjuvant agent for patients with *chronic hepatitis C* (CHCs) receiving *antiviral therapy* (AVT) by standard interferon alpha (the IFN- α) and ribavirin.

Material and methods. Overall 80 previously untreated patients with CHCs have been included in original study. Patients were randomized in 2 peer groups comparable by key parameters. Patients of both

groups received combined antiviral therapy: the IFN- α -2b (Altevir®) 3 million IU subcutaneously 3 times per week + ribavirin 1000 or 1200 mg per day according to the body weight. Duration of AVT was 24 wks for patients with 2nd/3rd genotypes and 48 wks — with 1st HCV genotype.

Patients of the 1-st group received Phosphogliv® in addition to combined antiviral therapy. Phosphogliv was prescribed as monotherapy for the first 4 wks: intravenous bolus injection of 2,5 g/day of lyophilizate 5 times per week. Lyophilizate injections were continued for 4 weeks. Then on a background of ongoing AVT patients were shifted to oral intake of Phosphogliv forte 1 capsule 3 tid up to the end of treatment course.

Results. In the 1-st group statistically significant decrease of average level of serum alanine transaminase was found at 4 wks of monotherapy by Phosphogliv® (before onset of AVT) — from 115,8±19,0 to 70,3±8,7 U/l ($p<0,05$); in the 2-nd group — only after 2 wks of AVT — from 92,9±10,8 to 46,8±6,5 U/l ($p<0,01$).

Results of liver biopsy which have been carried out in 24 wks after cessation of AVT, have shown improvement of *histological activity index* (HAI) in both groups, which was statistically significant ($p<0,05$) only in the 1st group — from 3,8±0,6 to 2,1±0,4 points. The stage of fibrosis also demonstrated significant improvement ($p<0,05$) only in the 1-st group — with 1,4±0,1 to 1,1±0,08 points. In the 2-nd group of no dynamics of this score was observed.

Conclusion. Glycyrrhizinic acid (Phosphogliv®) can be considered as effective and safe drug of pathogenic therapy of chronic hepatitis C in specific groups of patients, including combination to AVT.

Key words: chronic hepatitis C, pathogenic therapy, glycyrrhizinic acid, Phosphogliv®, alanine transaminase, fibrosis.

Актуальность проблемы

В настоящее время в России насчитывается 4–5 млн больных гепатитом С [1]. При этом наибольшую озабоченность вызывает состояние проблемы хронической формы болезни. По данным официальной статистики, заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) остается стабильно высокой уже в течение нескольких лет. В 2012 г. этот показатель составил 39,1 на 100 тыс. населения (74,8% среди всех хронических вирусных гепатитов) [2].

Место патогенетической терапии ХГС

Несмотря на то, что развитие *противовирусной терапии* (ПВТ) ХГС движется семимильными шагами, ситуацию нельзя характеризовать как однозначную, а проблему — как близкую к решению.

На смену стандартному *интерферону альфа* (ИФН- α) и *рибавирину* давно пришла более эффективная комбинация *рибавирин* с *пегилированным интерфероном альфа* (ПэгИФН- α). В 2013 г. для российских пациентов с ХГС и 1-м генотипом *вируса гепатита С*

(HCV) стала доступна тройная ПВТ, включающая кроме ПэгИФН- α и *рибавирин* препараты с прямым противовирусным действием — *ингибиторы протеаз NS3/4A*. Подобная схема характеризуется не только более высокой частотой достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) у пациентов, не получавших ранее лечение, но и возможностью добиться положительного результата после неудачи на фоне предшествующей двойной ПВТ.

Продолжают активно изучаться и другие препараты с прямым противовирусным действием, среди которых наибольшие ожидания связаны с ингибиторами протеаз NS3/4A нового поколения, ингибиторами NS5A и ингибиторами NS5B. В США *Food and Drug Administration* (FDA) зарегистрировано несколько подобных лекарственных средств, а появление их в России уже становится реальностью. В этом контексте все чаще обсуждаются безинтерфероновые схемы лечения ХГС, эффективность которых может достигать 90% и выше.

С другой стороны, в России существуют барьеры, ограничивающие доступность эффективного лечения больных ХГС. В их основе лежат причины экономическо-

го, медицинского и социального характера.

Далеко не все категории пациентов обеспечиваются противовирусными препаратами бесплатно в рамках государственных программ, часть больных вынуждена сама оплачивать лечение. И в этом случае цена терапии нередко становится непреодолимой преградой на пути к выздоровлению. Нельзя забывать о противопоказаниях для назначения ПВТ, связанных с наличием сопутствующих заболеваний, также требующих лечения.

Нередко на фоне ПВТ, в том числе успешной, развиваются побочные действия. В результате лечение отменяется по медицинским показаниям или из-за отказа пациента продолжать прием препаратов. Так, отмена двойной ПВТ из-за побочных действий возможна у 10% пациентов [3], а тройной ПВТ — у 20% [4].

Справедливо сказать и о том, что абсолютно эффективного лечения ХГС (как, наверно, и любой другой болезни), к сожалению, нет. При 1-м генотипе HCV двойная ПВТ не позволяет достичь УВО у 70% [5] больных при назначении стандартного ИФН- α и у 50–60% [6] — при использовании ПэгИФН- α . Даже при более благоприятных

2-м и 3-м HCV эффект отсутствует в 20% случаев, независимо от вида ИФН- α . Тройная терапия с ингибиторами протеаз, применяемая только при 1-м генотипе, может оказаться не эффективной более чем у 30% больных, не ответивших на двойную ПВТ [7, 8].

Отдельно следует упомянуть пациентов, ожидающих назначения двойной или тройной ПВТ, а также больных ХГС, по тем или иным причинам не желающих принимать противовирусные препараты.

Таким образом, можно выделить несколько основных причин, ограничивающих возможность проведения ПВТ:

- медицинские противопоказания;
- побочное действие препаратов;
- неэффективность лечения;
- экономическая недоступность;
- ожидание лечения;
- отказ от ПВТ.

Это так называемые **особые группы больных ХГС**, которых объединяет персистенция вируса в организме и невозможность получения по тем или иным причинам этиотропного лечения. При этом, хотя степень и темпы динамики состояния печени прогнозировать крайне сложно, очевидно, что заболевание у части больных будет прогрессировать.

Согласно имеющимся данным [9], вирусные белки обладают провоспалительным и профиброгенным действием. Неструктурный протеин NS5A, стимулируя индукцию *ядерного фактора κ B* (NF- κ B), *трансдукторов сигнала* и *активаторов транскрипции* (STAT3), стимулирует воспаление. Ядерный белок через активацию *X-рецепторов* (RXR α) способствует перекисному окислению липидов и образованию свободных кислородных радикалов. Кроме того, образование свободных кислородных радикалов стимулируют и белки NS3 и NS5A. Активные формы кислорода индуцируют экспрессию *трансформирующего фактора роста β*

(TGF- β), являющегося мощным активатором фиброгенеза. В свою очередь, воспаление и фиброз предрасполагают к развитию цирроза печени и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК).

Реализация этих рисков подтверждается результатами долгосрочных клинических наблюдений. Так, у больных ХГС, не получавших ПВТ, была выявлена прямая зависимость вероятности развития цирроза от длительности анамнеза болезни [10]. Известный факт, что у 10–20% больных ХГС в течение 20–30 лет развивается цирроз печени [11]; в свою очередь, при циррозе частота развития ГЦК составляет 1–5% в год [12]. Таким образом, без эрадикации вируса исходом заболевания с большой долей вероятности может стать цирроз печени и/или ГЦК, а единственной неизвестной при этом будет время наступления такой трансформации.

Но возможен и другой сценарий. Если на патологический процесс нельзя влиять этиотропно, можно попробовать воздействовать патогенетически. Терапевтическими мишенями патогенетического лечения должны стать основные механизмы прогрессирования заболевания печени при ХГС — воспаление, оксидативный стресс и фиброгенез, а в качестве маркеров эффективности следует использовать коррелирующие с ними показатели.

В роли простого и надежного маркера может быть предложена активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) — универсального индикатора выраженности цитолиза гепатоцитов, отражающего, наряду с морфологическими показателями, степень воспалительно-некротических изменений и выраженность фиброза печени.

По результатам парных биопсий, выполненных с интервалом не менее 1 года, установлено, что при ХГС и повышенном уровне АлАТ, частота и степень прогрессирования фиброза достоверно выше по

сравнению с лицами с нормальной активностью АлАТ [13–15]. Кроме того, установлена прямая корреляционная связь выраженности воспалительно-некротических изменений ткани печени с темпами и степенью прогрессирования фиброза [14–16].

Из всего сказанного выше следует, что потенциальный препарат для патогенетической терапии ХГС должен обладать противовоспалительным, антиоксидантным и антифибротическим действиями, а маркерами его эффективности могут служить динамика уровня АлАТ и гистологические показатели.

Глицерризиновая кислота в патогенетической терапии ХГС

Одним из таких препаратов может быть *глицерризиновая кислота* (ГК). В экспериментальных исследованиях было показано, что она обладает как противовоспалительной и антиоксидантной, так и антифиброгенной активностью.

Противовоспалительное действие ГК связано прежде всего со способностью ингибировать 11 β -оксистероиддегидрогеназу, что приводит к накоплению в организме эндогенного кортизола (псевдокортикостероидный эффект) [17]. Кроме того, ГК оказывает стимулирующее действие на кортикостероидные рецепторы [18]; ингибирует фосфолипазу-A2, угнетая синтез медиаторов воспаления [19, 20]; подавляет активность циклооксигеназы-2 [21]; блокирует ядерный фактор κ B [22]; стимулирует синтез ряда противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12) и угнетает экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 β , ФНО- α) [23–25].

Антиоксидантное действие ГК обусловлено способностью блокировать свободные кислородные радикалы [26, 27].

Антифибротические эффекты ГК связаны с подавлением экспрессии гена коллагена 1-го типа и,

Основные показатели, полученные при обследовании больных ХГС

| Показатели | 1-я группа | | 2-я группа | |
|---|-------------|-------------------|-------------|-------------------|
| | 1-й генотип | 2-й/ 3-й генотипы | 1-й генотип | 2-й/ 3-й генотипы |
| Возраст, годы | 38,5±9,6 | 32,9±9,6 | 34,9±9,3 | 32,3±8,0 |
| Продолжительность анамнеза болезни, годы | 1,1±0,6 | 2,0±2,4 | 1,2±0,7 | 2,0±2,3 |
| ИМТ, кг/м ² | 24,8±2,3 | 24,7±3,9 | 24,4±3,4 | 23,7±3,3 |
| Вирусная нагрузка, копий РНК/мл×10 ⁶ | 3,7±5,6 | 2,8±4,0 | 1,6±2,3 | 2,2±2,8 |
| ИГА, баллы | 2,7±2,6 | 4,4±3,2 | 2,3±2,4 | 3,4±3,5 |
| Степень фиброза, баллы | 1,0±0,0 | 1,5±0,7 | 1,0±0,0 | 1,3±0,5 |
| Активность АлАТ, Ед/л | 86,1±36,8 | 135,5±108,5 | 81,5±49,5 | 91,1±39,2 |

тем самым, угнетением его синтеза звездчатыми клетками печени [28].

Эффективность ГК в качестве средства патогенетической терапии больных ХГС, не достигших эрадикации вируса, была доказана в ряде зарубежных клинических исследований. В рандомизированном клиническом исследовании I/II фаз ($n=57$) было продемонстрировано преимущество различных доз глицирризина над плацебо. У пациентов, получавших глицирризин внутривенно, отмечалось статистически более значимое снижение активности АлАТ по сравнению с группой плацебо ($p<0,03$) [29].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании III фазы ($n=379$) через 12 нед терапии у пациентов, получавших глицирризин, среднее снижение активности АлАТ и частота снижения $\geq 50\%$ была достоверно ($p<0,0001$) выше, чем у пациентов, получавших плацебо. У больных, получавших плацебо в течение первых 12 нед, назначение глицирризина приводило к тому, что уже через 4 нед значения АлАТ были сопоставимы с показателями пациентов, получавших глицирризин с самого начала исследования. Через 52 нед терапии улучшение или отсутствие отрицательной динамики индекса гистологической активности (ИГА), по данным биопсии, отмечалось у 83,2%, степени фиброза — у 67% больных, получавших глицирризин [30].

Сведения о краткосрочной эффективности ГК в качестве антифибротического средства были

подтверждены в ретроспективном исследовании ($n=1249$), в котором прием в течение нескольких лет глицирризина больными ХГС приводил к достоверному ($p=0,014$) снижению частоты развития ГЦК [31].

Отечественный препарат глицирризиновой кислоты

В России ГК доступна в составе препарата «Фосфоглив®», эффективность и безопасность которого в качестве патогенетической терапии у отечественной популяции больных ХГС были подтверждены в многоцентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании IV фазы «Орион» (PHG-M3/P01-09).

В исследование было включено 80 больных ХГС, ранее не получавших лечение. Пациенты были рандомизированы в 2 равные группы по 40 человек.

В каждой из групп доли пациентов с 1-м и 2-м/3-м генотипами HCV распределились поровну — по 50%. В 1-й группе доля мужчин составила 82,5%, женщин — 17,5%; во 2-й — 55 и 45% соответственно.

Основные клинические, лабораторные и инструментальные показатели, полученные при обследовании пациентов, представлены в табл. 1.

Между представленными показателями статистически значимых различий не выявлено, то есть пациенты обеих групп, включенные в исследование, были сопоставимы по основным демографическим

и антропометрическим характеристикам, продолжительности анамнеза болезни, величине вирусной нагрузки, ИГА, степени фиброза и активности АлАТ.

Пациенты обеих групп получали комбинированную противовирусную терапию: ИФН- α -2b (Альтевир®) 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю + рибавирин 1000 мг в сутки (при массе тела ≤ 75 кг) или 1200 мг в сутки (при массе тела >75 кг). Продолжительность ПВТ составила 24 нед для больных со 2-м/3-м генотипом HCV и 48 нед — для больных с 1-м генотипом HCV.

Пациенты 1-й группы дополнительно получали Фосфоглив®. При этом в первые 4 нед пациенты получали Фосфоглив® в виде монотерапии: лиофилизат вводили внутривенно струйно по 2,5 г в сутки 5 раз в неделю. Введение лиофилизата продолжали в течение первых 4-х нед после начала ПВТ. Затем на фоне продолжающейся ПВТ переходили на пероральный прием Фосфоглива® форте — по 1 капсуле 3 раза в день до завершения курса лечения.

Частота достижения УВО была высокой и в 1-й, и во 2-й группе и не имела статистически значимых различий, составив для больных с 1-м генотипом 53 и 61%, для больных со 2-м/3-м генотипами — 94 и 84% соответственно. Всего в 1-й группе УВО был достигнут в 60% (24/40), во 2-й — в 70% (28/40) случаев.

Сравнительный анализ динамики показателей эффективности

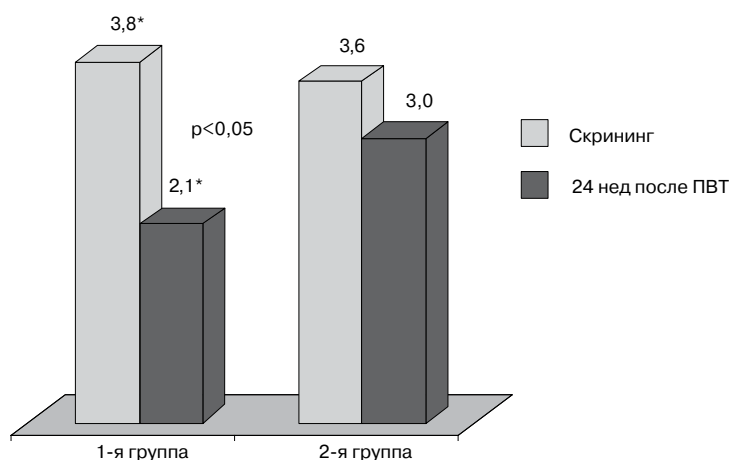


Рис. 1. Средние значения ИГА у пациентов, достигших УВО, баллы.

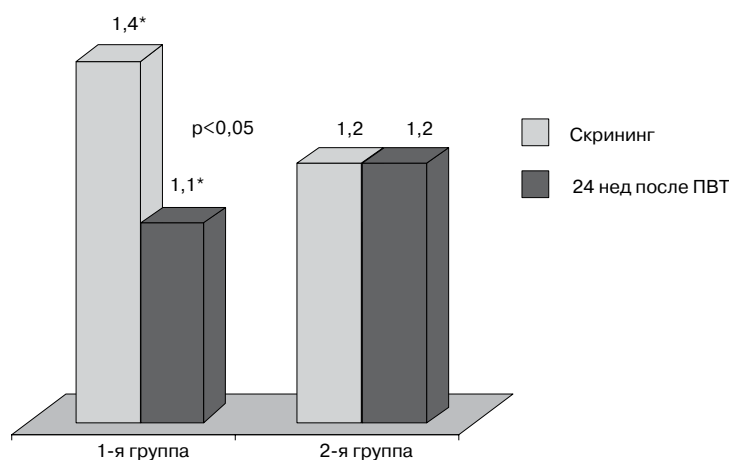


Рис. 2. Средняя степень фиброза у пациентов, достигших УВО, баллы.

патогенетической терапии (АлАТ, ИГА, степень фиброза) был проведен отдельно у пациентов, достигших УВО и пациентов, не ответивших на ПВТ, независимо от генотипа HCV.

Пациенты, достигшие УВО

В 1-й группе статистически значимое снижение среднего показателя АлАТ зафиксировано уже после 4 нед монотерапии Фосфогливом® (до назначения ПВТ) — с $115,8 \pm 19,0$ до $70,3 \pm 8,7$ Ед/л ($p < 0,05$); во 2-й группе — только после 2 нед ПВТ — с $92,9 \pm 10,8$ до $46,8 \pm 6,5$ Ед/л ($p < 0,01$). Снижение среднего значения АлАТ до нормы в 1-й и 2-й группах отмечалось через 2 и 4 нед ПВТ соответственно

и сохранялось до конца периода наблюдения.

Отсутствие в конце исследования статистически значимых различий показателей биохимического ответа в группах объясняется эффективностью этиотропной терапии и эрадикацией вируса как первопричины воспалительного процесса в печени.

Результаты биопсии, проведенной через 24 нед после завершения ПВТ, продемонстрировали положительную динамику ИГА в обеих группах, которая достигла статистической значимости ($p < 0,05$) только в 1-й группе: с $3,8 \pm 0,6$ до $2,1 \pm 0,4$ баллов (рис. 1).

Степень фиброза имела достоверную ($p < 0,05$) положительную динамику только в 1-й группе: с $1,4 \pm 0,1$ до $1,1 \pm 0,08$ баллов. Во

2-й группе динамики данного показателя не наблюдалось (рис. 2).

Примечательно, что доля пациентов с уменьшением степени фиброза в 1-й группе составила 26,1%, а во 2-й — 8,7%, в то время как доля пациентов с увеличением степени фиброза — 4,3 и 13% соответственно.

Пациенты, не ответившие на ПВТ

Эрадикация вируса не была достигнута у 16 (40%) пациентов 1-й группы и у 12 (30%) — 2-й группы. При этом полностью завершили исследование 4 (из 16) пациента 1-й группы и 3 (из 12) больных 2-й группы. Биопсия печени выполнена 3 (из 4) больных 1-й группы и 2 (из 3) — 2-й группы. В связи с малой выборкой сравнительный анализ полученных результатов не проводился.

В 1-й группе отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение среднего значения АлАТ уже через 4 нед монотерапии Фосфогливом® (с $103,4 \pm 18,3$ до $61,1 \pm 6,5$ Ед/л), в то время как во 2-й группе — только через 4 нед ПВТ (с $70,8 \pm 6,4$ до $52,3 \pm 10,2$ Ед/л). В 1-й группе через 4 нед ПВТ средний уровень АлАТ достиг нормальных значений и сохранялся вплоть до отмены терапии. Во 2-й группе средний уровень АлАТ хотя и имел положительную динамику, так и не достиг нормальных значений (рис. 3).

Следует отметить, что доля пациентов с положительной динамикой уровня АлАТ (без нормализации) в 1-й группе составила 18,7%, во 2-й — 8,3%. При этом в 1-й группе не было зафиксировано ни одного случая отрицательной динамики активности АлАТ на фоне лечения, в то время как во 2-й группе такие пациенты составили 8,3%.

На фоне лечения не зарегистрировано ни одного серьезного или непредвиденного нежелательного побочного действия препаратов; ни один пациент не выбыл из исследования по этой причине. Все

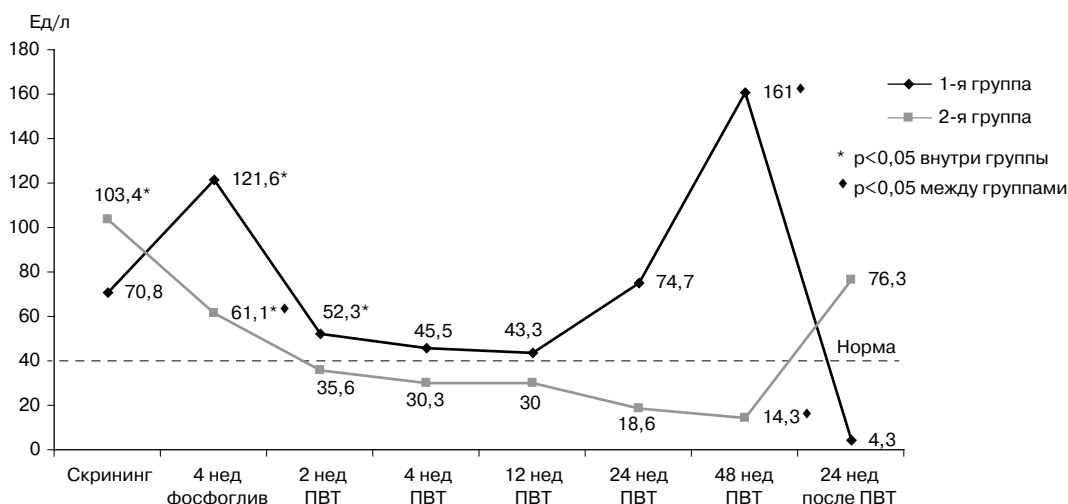


Рис. 3. Динамика средних значений АлАТ у пациентов, не достигших УВО

зарегистрированные нежелательные побочные действия терапии были невыраженными, не требовали отмены или коррекций дозы препарата и рассматривались как характерные для интерферонотерапии. Статистически значимых различий по частоте отдельных нежелательных явлений между группами зарегистрировано не было.

Результаты проведенного исследования показали, что ГК в составе отечественного препарата «Фосфоглив®» при назначении вместе с ПВТ позволяет оптимизировать биохимический и гистологический ответ при достижении УВО и достичь биохимического ответа при неэффективности

ПВТ. При этом Фосфоглив® характеризуется благоприятным профилем безопасности.

Таким образом, эффективность ГК в качестве патогенетической терапии ХГС, продемонстрированная в работах зарубежных авторов, была подтверждена результатами исследования препарата «Фосфоглив®», выполненного в России.

Заключение

Существуют отдельные группы больных ХГС, которым недоступна этиотропная терапия вследствие наличия противопоказаний, побочного действия препаратов, неэффективности и высокой стоимости

лечения, а также ожидания доступных, эффективных и безопасных препаратов. С целью замедления прогрессирования болезни и профилактики развития цирроза печени и ГЦК, таким больным может быть назначено патогенетическое лечение. Основными терапевтическими мишенями такого лечения являются воспаление, оксидативный стресс и фиброгенез, а маркерами эффективности — динамика активности АлАТ и гистологическая картина печени. Глицирризиновая кислота, входящая в состав препарата «Фосфоглив®», может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного средства такой терапии.

Список литературы

1. Юшук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р. и др. Проблемы учета заболеваемости и смертности от хронического гепатита С в Российской Федерации. *Здравоохранение*, 2012; 12: 68–74.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013: 176 с.
3. *McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L., et al.*; IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361 (6):580–93.
4. *Adeel A. Butt and Fasiha Kanwal.*
5. *Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. and al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22; 358 (9286):958–65.
6. *Smith D.B., Bukh J., Kuiken C., Muerhoff A.S., Rice C.M., Stapleton J.T., et al.* Expanded classification of hepatitis C Virus into 7 genotypes and 67 Subtypes: updated criteria and assignment web resource. *Hepatology* 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26744>
7. *Poordad F., McCone Jr. J., Bacon B.R., Bruno S., Manns M.P., Sulkowski M.S., et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195–206.
8. *Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G., Di Bisceglie A.M., Reddy K.R., Bzowej N.H., et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2405–16
9. *Schuppan D., Krebs A., Bauer M. et al.* Hepatitis C and liver fibrosis. *Cell Death and Differentiation* 2003; 10: 59–67.
10. *Poynard T., Ratziu V., Charlotte F. et al.* Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001 May;34 (5):730–9.
11. *Esteban J.I., Sauteda S., Quer J.* The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48:148–62.
12. *John-Baptiste A., Krahn M., Heathcote J., Laporte A., Tomlinson G.* The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: metaanalysis and meta-regression. *J Hepatol* 2010; 53:245–51.

13. Mathurin P., Moussalli J., Cadranet J.F., et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998; 27:868–72.
14. Ghany M.G., Kleiner D.E., Alter H. et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003 Jan; 124 (1):97–104.
15. Alberti A., Boccardo S., Ferrari A., Benvegna L., Pontisso P., Noventa F., Gatta A. Outcome of initially mild chronic hepatitis C [abstract]. *HEPATOLOGY* 2001; 34:225A.
16. Yano M., Kumada H., Kage M., Ikeda K., Shimamatsu K., Inoue O., Hashimoto E., et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 1996; 23:1334–40.
17. Asl M.N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds. *Phytother Res* 2008 Jun; 22 (6):709–24.
18. Yoh T., Nakashima T., Sumida Y., Kakisaka Y., Nakajima Y., Ishikawa H., et al. Effects of Glycyrrhizin on Glucocorticoid Signaling Pathway in Hepatocytes. *Dig Dis Sci* 2002 Aug 1; 47 (8):1775–81.
19. Сторожаков Г.И., Байкова И.Е. Глицирризин в лечении ХВГ. *Клиническая фармакология и терапия* 2000; (4):39–41.
20. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
21. Kase Y., Saitoh K., Ishige A., Komatsu Y. Mechanisms by which Hange-shashin-to reduces prostaglandin E2 levels. *Biol. Pharm. Bull.* 1998 Dec; 21 (12):1277–81.
22. Takei H., Baba Y., Hisatsune A., Katsuki H., Miyata T., Yokomizo K., et al. Glycyrrhizin inhibits interleukin-8 production and nuclear factor-kappaB activity in lung epithelial cells, but not through glucocorticoid receptors. *J. Pharmacol. Sci* 2008 Mar; 106(3):460–8.
23. Matsui S., Matsumoto H., Sonoda Y., Ando K., Aizu-Yokota E., Sato T., et al. Glycyrrhizin and related compounds down-regulate production of inflammatory chemokines IL-8 and eotaxin 1 in a human lung fibroblast cell line. *Int. Immunopharmacol* 2004 Dec 15; 4(13):1633–44.
24. Yuan H., Ji W-S., Wu K-X., Jiao J-X., Sun L-H., Feng Y-T. Anti-inflammatory effect of Diammonium Glycyrrhizinate in a rat model of ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol* 2006 Jul 28; 12(28):4578–81.
25. Raphael T.J., Kuttan G. Effect of naturally occurring triterpenoids ursolic acid and glycyrrhizic acid on the cell-mediated immune responses of metastatic tumorbearing animals. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2008; 30(2):243–55.
26. Van Rossum T.G., Vulto A.G., de Man R.A., Brouwer J.T., Schalm S.W. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 Mar; 12(3):199–205.
27. Crance J.M., Lévêque F., Biziagos E., van Cuyck-Gandré H., Jovan A., Deloince R. Studies on mechanism of action of glycyrrhizin against hepatitis A virus replication in vitro. *Antiviral Res* 1994 Jan; 23(1):63–76.
28. Moro T., Shimoyama Y., Kushida M., Hong Y.Y., Nakao S., Higashiyama R., et al. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis. *Life Sci* 2008 Oct 10; 83(15–16):531–9.
29. van Rossum T.G., Vulto A.G., Hop W.C. et al. Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase I/II trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1999 Nov; 14(11):1093–9.
30. Manns M.P., Wedemeyer H., Singer A. et al. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks. *J Viral Hepatitis* 2012, 19, 537–46.
31. Ikeda K., Arase Y., Kobayashi M. et al. A Long-Term Glycyrrhizin Injection Therapy Reduces Hepatocellular Carcinogenesis Rate in Patients with Interferon-Resistant Active Chronic Hepatitis C: A Cohort Study of 1249 Patients. *Digestive Diseases and Sciences* 2006; 51(3):603–09.

Поражения печени у больных с острыми и хроническими заболеваниями сердца

С. Д. Подымова

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Подымова Светлана Дмитриевна – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: vksakharov@mephi.ru.

Цель обзора. Представить современные данные о патогенезе и клинических особенностях поражения печени при острых и хронических заболеваниях сердца.

Основные положения. Основной механизм развития застойной печени — гемодинамические взаимоотношения правого предсердия и печеночных вен. Развивающаяся центральная портальная гипертензия приводит к гипоксии и некрозу гепатоцитов зоны 3. Клинические проявления зависят от предшествующих поражений: алкоголизма, лекарственных воздействий, а также от длительности застоя. Особенностью являются билирубинемические кризы с 3–5-кратным повышением уровня преимущественно прямой фракции билирубина.

Ишемический гепатит характеризуется выраженным повышением активности трансаминаз на фоне некроза печени при быстро развивающемся уменьшении сердечного выброса. Причиной таких нарушений может быть острая левожелудочковая недостаточность или длительный коллапс. Активность аспартат- и аланинаминотрансфераз сыворотки крови быстро повышается после ишемического эпизода и достигает максимума в течение 1–3 дней. Уровень трансаминаз может превы-

шать верхнюю границу нормы в 30–200 раз и возвращается к ней через 7–10 дней на фоне лечения основного заболевания.

Для развернутой стадии констриктивного перикардита характерно сочетание гипертензии в системе верхней полой вены и застоя в печени с повышением давления в воротной вене и развитием раннего асцита. Дифференциальную диагностику проводят с циррозом печени и рестриктивной кардиомиопатией.

Заключение. Поражения печени при заболеваниях сердца обусловлены нарушением ее гемодинамики, вследствие чего цель проведения лечебных мероприятий — воздействие на основное заболевание сердца. Перикардэктомия — операция выбора при лечении больных с констриктивным перикардитом.

Ключевые слова: застойная печень, ишемический гепатит, констриктивный перикардит, кардиальный цирроз печени, клиническая картина, прогноз, лечение.

Liver diseases in patients with acute and chronic cardiovascular diseases

S. D. Podymova

The aim of review. To present modern data on pathogenesis and clinical features of liver diseases in acute and chronic cardiovascular diseases.

Key points. The basic mechanism of hepatic congestion is hemodynamic interrelations of right atrium and hepatic veins. Developing central portal hypertension results in hypoxia and necrosis of zone 3 hepatocytes. Clinical symptoms depend on preexisting lesions: alcohol abuse, drug-induced disorders, as well as duration of congestion. Hiperbilirubimemic attacks with 3–5-fold elevation of conjugated bilirubin level are typical.

The ischemic hepatitis is characterized by severe elevation of transaminase activity on a background of liver necrosis at rapid reduction of cardiac output. These disorders can be caused by acute left-ventricular failure or long-term collapse. Activity of asparagine and alanine transaminases in serum rapidly increase after ischemic attack and reaches maximum within 1–3 days. Transaminase level can exceed the upper border of normal 30–200 times and comes back to normal range in 7–10 days on a background of underlying disease treatment.

Combination of superior vena cava hypertension and liver congestion with portal hypertension and development of early ascites is typical for developed stage of constrictive pericarditis. Differential diagnostics should be carried out with liver cirrhosis and restrictive cardiomyopathy.

Conclusion. Liver lesions at cardiovascular diseases are caused by disorders of hemodynamics, therefore the goal of medical actions - influence on basic cardiovascular disease. Pericardectomy is operation of choice at constrictive pericarditis.

Key words: hepatic congestion, ischemic hepatitis, constrictive pericarditis, cardiac liver cirrhosis, clinical presentation, prognosis, treatment.

Поражения печени, развивающиеся у больных с острыми и хроническими заболеваниями сердца, варьируют от бессимптомного повышения активности печеночных ферментов до острой печеночной недостаточности.

Механизмы поражения печени — повышение центрального венозного давления и уменьшение сердечного выброса. В свою очередь условия, которые способствуют уменьшению сердечного

выброса, приводят к снижению печеночной перфузии. Печень компенсирует изменение печеночного кровотока, включая вазоактивные механизмы и увеличивая экстракцию кислорода в периоды снижения печеночной перфузии. Однако при достижении критического уровня сердечной недостаточности развиваются изменения в печени. Обычно наблюдаются явления застоя, некроза, фиброза, реже — цирроза, которые могут существовать отдельно, но

часто сочетаются в зависимости от клинической ситуации. Для обозначения этих расстройств предложен термин «кардиогенная печень».

Говоря о важности гемодинамических расстройств в патогенезе повреждений печени при болезнях сердца, следует подчеркнуть, что потребность печени в кислороде сравнима с потребностью в нем мозга и сердца и гипоксия приводит к выраженным нарушениям ее функций.

В клинической картине все же часто преобладает один признак поражения печени: то явления застоя вследствие правожелудочковой недостаточности, то недостаточность артериальной перфузии печени, обусловленная левожелудочковой недостаточностью, то симптомы цирроза печени на фоне длительного застоя. Такое разделение позволяет лучше понять механизм формирования отдельных симптомов.

Застойная печень

Любое заболевание сердца, сопровождающееся повышением давления в правом предсердии, приводит к застою крови в печени. Чаще причиной его возникновения служат митральный стеноз, недостаточность трехстворчатого клапана, легочное сердце при хронической дыхательной недостаточности или рецидивирующем тромбозе мелких ветвей легочной артерии, констриктивный перикардит, инфаркт миокарда правого желудочка, миксома правого предсердия.

Зависимость кровенаполнения печени от функционального состояния правых камер сердца определяется топографическими взаимоотношениями правого предсердия и печеночных вен, печень называют резервуаром для застойной крови, манометром правого предсердия.

Повышенное центральное венозное давление передается в вены печени и затрудняет ток крови к центральной части ее долек. Вследствие замедления кровообращения увеличивается переполнение кровью центральных вен и центральной части долек печени. Развивающаяся центральная портальная гипертензия имеет преимущественно механическое происхождение, к ней присоединяется гипоксия. Локализованная центральная гипоксия обуславливает атрофию и даже некроз гепатоцитов зоны 3.

Повышенное давление в печеночных венах приводит к расширению синусоидов, что позволяет

богатой белком жидкости перемещаться в пространство Диссе. Возникший перисинусоидальный отек может вызвать нарушение диффузии кислорода и питательных веществ в гепатоцитах. В том случае, если лимфатическая система перегружена, избыток жидкости в пространстве Диссе выделяется в брюшную полость. Эта экссудация обуславливает увеличение содержания белка в асцитической жидкости у больных с застойной печенью [6]. Сердечный выброс продолжает уменьшаться, компенсаторные механизмы становятся неадекватными и гипоксия сопровождается некрозом гепатоцитов.

Гибель клеток приводит к коллапсу и конденсации эндоплазматической сети, активный некроз стимулирует образование коллагена и вызывает склероз вен. Далее развитие соединительной ткани обуславливает перемещение центральных вен на место портальных. Соединительно-тканые тяжи соединяют центральные вены соседних долек, нарушается архитектура печени.

Макроскопически печень при сердечной недостаточности увеличена, темно-красного цвета, полнокровная, редко бывает узловатой. На поверхности среза выступают расширенные, растянутые вены, печень имеет вид мускатного ореха (центролобулярные красные участки застоя и желтая остальная часть долек).

При микроскопическом исследовании выявляют расширение центральных вен и синусоидов, содержащих эритроциты, в отдельных случаях центры печеночных долек имеют вид «красных озер». Трабекулярное строение в центральных областях «стирается», здесь развиваются атрофия гепатоцитов и баллонная дистрофия, а при прогрессировании процесса — центролобулярные фокальные некрозы. Пигмент липофусцин содержится в центре гепатоцитов в виде нежных либо грубодисперсных скоплений золотисто-желтого или коричневого цвета.

Клиническая картина. Первый симптом застойной печени — ее увеличение. При надавливании на область печени возникает гепатоюгулярный рефлекс (симптом Плеша) — набухание шейных вен. У больных с недостаточностью трехстворчатого клапана может быть пульсирующая печень. Отсутствие печеночной пульсации у пациентов с давно существующей застойной гепатопатией позволяет предположить прогрессирование кардиального цирроза печени. При недостаточности кровообращения в начальной стадии печень немного выступает из-под реберной дуги, ее край закругленный, гладкий, поверхность мягкая. В дальнейшем печень может достигнуть огромных размеров, опуститься ниже гребешка подвздошной кости, ее край заостряется, поверхность становится плотной. А. Л. Мясников справедливо подчеркивал многообразие клинических проявлений застойной печени: возможна тяжелая сердечная недостаточность с обширными отеками, асцитом и незначительным увеличением печени и, наоборот, печень может быть значительно увеличена при нерезко выраженных других явлениях застоя. Различная реакция печени на застой в ней зависит от предшествующих поражений: алкоголизма, лекарственных воздействий, а также от длительности застоя. Обращает на себя внимание чувствительность, а в ряде случаев и болезненность застойной печени при пальпации.

При остро развивающейся недостаточности кровообращения может возникать интенсивная спонтанная боль в правой половине живота, связанная с растяжением капсулы печени. Характерны чувства тяжести и переполнения желудка во время еды, иногда наблюдается тошнота. Отличительная черта застойной печени — изменчивость ее размеров, связанная с состоянием центральной гемодинамики и лечением, в частности с приемом сердечных гликозидов и диуретиков.

Желтуха обычно выражена незначительно. Сочетание желтухи и цианоза обуславливает своеобразный цвет кожи. У 20–50% больных выявляют повышение уровня билирубина, преимущественно за счет связанной фракции. Обычно он умеренно повышен — до 34,3–51,3 мкмоль/л (2–3 мг%), редко до 68,4–85,5 мкмоль/л (4–5 мг%). Механизм развития гипербилирубинемии складывается из нарушения экскреции, регургитации и захвата билирубина печенью.

Иногда на фоне хронического застоя в печени быстро и значительно нарастает желтуха, в связи с чем требуется проведение дифференциальной диагностики с рядом заболеваний.

Билирубинемические кризы с повышением уровня билирубина до 71,1–167,6 мкмоль (4,16–9,8 мг%) за счет прямой фракции сопровождаются недостаточностью кровообращения по правожелудочковому типу, отмечаются повышение венозного давления, положительный венный пульс, увеличение и уплотнение печени. Чаще всего нарастанию желтухи предшествует или сопутствует боль в правом подреберье.

Причины билирубинемических кризов при застойной печени не совсем ясны. Основное значение в их возникновении, по-видимому, имеют дальнейшее, иногда пароксизмальное, ухудшение внутрипеченочного кровообращения, нарастающая гипоксия печени, некрозы гепатоцитов, нарушение выведения желчи по внутрипеченочным протокам в связи с возрастающим внутрисосудистым давлением в синусоидах печени.

Гемолитическая желтуха наблюдается редко. Внезапное появление желтухи, сопровождающейся повышением уровня непрямого билирубина, характерно для инфарктов легкого, селезенки или почек, которые в отсутствие сердечной недостаточности не вызывают желтухи. Это связано с тем, что в очаге инфаркта создается

дополнительное депо гемоглобина, из которого образуется билирубин. Пораженные клетки печени не могут связывать избыток пигмента. Застой в легких приводит также к усилению гемолиза и повышению уровня непрямого фракции билирубина.

При исследовании функционального состояния печени в ряде случаев отмечают умеренно выраженную гипоальбуминемию, снижение протромбинового индекса, небольшое повышение активности аминотрансфераз сыворотки крови.

При застойной сердечной недостаточности часто выявляют повышение активности ферментов холестаза, прежде всего γ -глутамилтранспептидазы, и концентрации желчных кислот. Застой желчи и повышение ее литогенности служат причинами более частого развития холелитиаза в этой группе больных (в 2,2 раза по сравнению с популяцией). Изменения в печени у больных с застойной гепатопатией коррелируют со степенью выраженной основной сердечной дисфункции.

Прогноз у пациентов с застойной гепатопатией зависит от выраженности основной сердечной дисфункции. Эффективное лечение сердечной недостаточности может способствовать обратному развитию ранних изменений в застойной печени. Длительный застой в печени может привести к развитию кардиального цирроза печени.

Описано несколько случаев развития молниеносной печеночной недостаточности вследствие застойной сердечной недостаточности [7, 14]. У большинства больных острая печеночная недостаточность развилась на фоне сопутствующего шока. Важно отметить, что у всех этих больных имелась не только застойная сердечная недостаточность, но также ишемия печени.

Лечение — см. «Кардиальный цирроз печени».

Ишемический гепатит

Как функциональные нарушения, так и морфологические изменения в печени могут возникать при уменьшении ее кровоснабжения.

Ишемический гепатит (ИГ) характеризуется выраженным повышением активности трансаминаз на фоне некрозов печени при быстро развивающемся уменьшении сердечного выброса. Причиной таких нарушений может быть острая левожелудочковая недостаточность или длительный коллапс. В качестве этиологических факторов следует выделить острый инфаркт миокарда, осложненный кардиогенным шоком, аритмогенный коллапс, тампонаду сердца, постреанимационные состояния, септический и гиповолемический шок. Иные симптомы ИГ могут наблюдаться у больных, принимающих вазоактивные препараты, например эрготамин в высоких дозах.

При уменьшении перфузионного давления в печени достаточное насыщение крови кислородом наблюдается только в перипортальных зонах и быстро снижается при приближении к центральной части дольки, которая наиболее чувствительна к метаболическим повреждениям. Выраженная гипоксия центральных печеночных клеток приводит к развитию некроза зоны 3 печеночного ацинуса. Хотя снижение печеночной перфузии при системной гипотензии считают обязательным, в некоторых исследованиях установлено, что системной гипотензии или шока может быть недостаточно, чтобы вызвать ИГ [20].

Кроме того, возможны разные механизмы развития ИГ некардиальной этиологии, например дыхательная недостаточность или сепсис. В проведенном исследовании шоковое состояние наблюдалось менее чем в 50% диагностированных случаев ИГ [20]. Другие причины развития ИГ — гиповолемический шок, возникающий после

кровотечения, обезвоживания и теплового удара [10, 13], а также тяжелая артериальная гипоксемия при синдроме ночного апноэ.

Патофизиология ИГ определяется соотношением печеночного кровотока и насыщения печени кислородом. Ряд авторов наблюдали массивные центрлобулярные некрозы печени у больных, умерших от недостаточности кровообращения.

Возможно развитие интенсивной желтухи, а в последующем печеночной энцефалопатии вследствие снижения АД и циркуляторной гипоксии печени у больных с инфарктом миокарда.

Клиническая картина. Проявления ИГ часто маскируются симптомами основного заболевания, на фоне которого он развивается. Обычно наблюдаются колебания уровня ферментов печени в сыворотке крови. Активность аспартат- и аланинаминотрансфераз в сыворотке крови быстро увеличивается после ишемического эпизода и достигает пика в течение 1–3 дней. Уровень аминотрансфераз чрезвычайно высокий и может превышать верхнюю границу нормы в 30–200 раз. На фоне лечения основного заболевания активность аминотрансфераз, как правило, возвращается к норме в течение 7–10 дней. Стойкое повышение активности аминотрансфераз сыворотки крови в течение этого периода служит показателем неблагоприятного прогноза из-за длительного снижения перфузии печени. При подтвержденном результатами биопсии ИГ может наблюдаться также менее значительное повышение уровня аминотрансфераз (ниже 500 Ед/л). Активность лактатдегидрогеназы значительно повышена и коррелирует с активностью аминотрансфераз сыворотки крови. Заметное повышение уровня щелочной фосфатазы или билирубина в сыворотке крови нехарактерно для ИГ [8, 20].

O. Nouel и соавт. [20] описали развитие острой печеночной недо-

статочности у больных, у которых отмечались преходящие эпизоды острой сердечной недостаточности на фоне хронического застоя в печени. Желтуха и печеночная энцефалопатия развились через 1–3 дня после эпизодов острой недостаточности кровообращения, когда показатели гемодинамики уже вернулись к норме. У всех больных выявлен массивный центрлобулярный некроз без воспалительно-клеточной инфильтрации.

Лечение. При ИГ проводят лечение основного заболевания. Применение фармакологических и интервенционных методов для улучшения сердечного выброса может также способствовать улучшению перфузии печени, тем самым оказывая воздействие на ИГ. Реанимационные мероприятия, проводимые при лечении больных с геморрагическим шоком, и соответствующее лечение септического шока косвенно улучшают сердечный выброс и печеночную перфузию. Данные, полученные некоторыми исследователями, свидетельствуют, что внутривенное введение допамина способствует сохранению печеночного кровотока, но не было показано, что он снижает активность аминотрансфераз сыворотки крови [3].

Прогноз. ИГ может иметь доброкачественное течение. Несмотря на то что уровень сывороточных аминотрансфераз, по-видимому, не имеет прогностического значения, сохранение высокого уровня аспартатаминотрансферазы чаще выявляют у больных, которые умирают на фоне развернутой клинической картины ИГ [12].

В целом прогноз связан с основным заболеванием. Согласно данным J. Henrion и соавт. [10], в течение 1-го месяца умерли 50% леченных ими больных ИГ.

Кардиальный цирроз печени

По данным разных авторов, частота развития цирроза у больных с застойной печенью колеблет-

ся от 0,7 до 6,9% [21]. Длительный застой крови в печени может привести к развитию *кардиального цирроза* (КЦ) печени, основными причинами которого, по данным J. E. Naschitz и соавт. [16], являются ишемическая болезнь сердца (31%), кардиомиопатия (23%), клапанные пороки сердца (23%), обструктивная болезнь легких (15%), заболевания перикарда (8%). Однако цирроз печени нельзя считать обычным следствием сердечной недостаточности. Ряд авторов предлагают термин «циррозы печени при заболеваниях сердца, протекающих с недостаточностью кровообращения», подчеркивая при этом многофакторный генез заболевания. Кроме хронического застоя, к факторам, приводящим к его развитию, можно отнести недостаточную перфузию с образованием центрлобулярных некрозов в печени, длительную лекарственную терапию, белково-витаминную недостаточность.

Ультразвуковое исследование наряду с характерными признаками портальной гипертензии позволяет диагностировать расширение просвета нижней полой вены. При морфологическом исследовании, кроме изменений, свойственных застою, выявляют перипортальный фиброз, узлы-регенераты, перестройку архитектоники долек.

Клиническая картина. КЦ не имеет характерных признаков. На первом плане — нарастающая сердечная недостаточность, застойная печень, которая становится все более плотной, часто с острым и неровным краем, иногда увеличивается селезенка. Характерно повышение венозного давления. Асцит развивается после длительного периода отеков и обычно рефрактерен к дигиталисно-диуретической терапии. Другие признаки портальной гипертензии наблюдаются в поздней стадии болезни.

КЦ печени возникает в дистрофической стадии сердечной недостаточности, когда выражены исхудание (до кахексии), астения, анорексия, потемнение

кожи, выпадение волос, ломкость ногтей.

При функциональном исследовании печени выявляют незначительно выраженные гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, умеренное повышение уровня γ -глобулинов, снижение активности холинэстеразы, увеличение содержания аминотрансфераз и γ -глутамилтранспептидазы. КЦ протекает латентно, без выраженных обострений.

А. И. Хазанов [21], проводя наблюдение за 602 больными циррозом печени, у 22 обнаружил КЦ с выраженной перестройкой структуры печени. При гистологическом исследовании были выявлены пласты фиброзной ткани и узлы-регенераты. У большинства больных отмечены выраженные изменения функциональных проб печени, в терминальном периоде у 5 больных развилась глубокая кома.

Лечение. Улучшить состояние застойной печени может лечение основного заболевания сердца. У больных с выраженным нарушением сердечного выброса чрезмерный диурез может способствовать уменьшению перфузии печени и дальнейшему развитию некроза в зоне 3 гепатоцитов. Выраженность желтухи и асцита может увеличиваться при приеме диуретиков в больших дозах. Лечение рефрактерного асцита при КЦ печени включает парацентез в больших объемах с заместительным введением альбумина. Трансъюлярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование, как правило, противопоказано, так как может способствовать увеличению давления в легочной артерии.

Прогноз. При КЦ прогноз неблагоприятный из-за желтухи и снижения синтетической функции печени.

Констриктивный перикардит

Констриктивный (сдавливающий) перикардит (КП) возникает как следствие хронического воспа-

лительного процесса в перикарде, сопровождающегося его значительным утолщением и уплотнением. Заболевание характеризуется уменьшением растяжимости перикарда и наполнения камер сердца с последующим переполнением кровью полых вен и правого предсердия. Это приводит к уменьшению наполнения сердца в период диастолы и развитию в дальнейшем клинического синдрома недостаточности правых отделов сердца. Этиология КП связана с вирусными инфекциями, туберкулезом, операциями на сердце, облучением, травмами или ранениями в области сердца, системными заболеваниями (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), уремией и злокачественными опухолями [5].

Клиническая картина. Симптомы КП могут появиться в периоде от нескольких недель до десятиков лет после эпизода острого перикардита или сердечной травмы. В начальной стадии возникают клинические признаки, обусловленные постепенным нарушением гемодинамики сердца на фоне ограничения диастолы: слабость, одышка при ходьбе, одутловатость лица и набухание шейных вен. Е. Е. Гогин [1] подчеркивает стереотипность реакции на физические нагрузки. Повышается венозное давление.

Обычно до появления отчетливых признаков нарушения кровообращения возникает тяжесть в правом подреберье, увеличивается и уплотняется печень, главным образом за счет левой доли, при этом болезненность ее отсутствует, так как процесс развивается медленно. Вследствие нарушения портального кровообращения развиваются атония кишечника, метеоризм, запор.

Тоны сердца достаточно звучные, у большей части больных начинает определяться III протодиастолический тон на верхушке сердца (перикардиальный щелчок). Для развернутой стадии КП характерно сочетание гипертен-

зии в системе верхней полой вены и застоя в печени с повышением давления в воротной вене и развитием раннего асцита, который обычно предшествует периферическим отекам.

Вследствие венозного застоя усиливается цианоз лица, оно становится отечным. Отчетливо пульсируют яремные вены, отмечается их диастолическое спадение (коллапс вен). Давление на область печени приводит к увеличению набухания шейных вен — гепатоягулярный феномен.

Диагностика. Диагностическое значение имеет выявление трехчленного ритма за счет дополнительного III протодиастолического тона, который определяется у большинства больных. Для КЦ характерно венозное давление выше 250–300 мм вод. ст. Печень продолжает увеличиваться, иногда отмечается ее пульсация, выявляют спленомегалию и асцит.

Дифференциальную диагностику проводят с циррозом печени и рестриктивной кардиомиопатией, которая обусловлена уменьшением диастолического объема одного или обоих желудочков сердца при нормальной или почти нормальной систолической функции [22]. Причины развития рестриктивной кардиомиопатии — амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз, склеродермия, эндокардиальный фиброз, гиперэозинофильный синдром, карциноидный синдром, облучение, злокачественные опухоли [5].

При двухмерной эхокардиографии у больных с КП не выявляют нарушений систолической функции желудочков сердца, тогда как рестриктивная кардиомиопатия характеризуется увеличенной толщиной стенок обоих желудочков сердца.

Результаты доплерокардиографии свидетельствуют об уменьшении митрального кровотока в диастолу при вдохе у больных с КП более чем на 25%, а при рестриктивной кардиомиопатии менее чем на 15%.

При компьютерной и магнитно-резонансной томографии у больных с КП в отличие от пациентов с рестриктивной кардиомиопатией обнаруживают наиболее важную особенность — утолщение стенок перикарда до 4 мм (норма менее 2 мм), которое может быть не только диффузным, но и локализованным [23]. При компьютерной томографии дополнительно обнаруживают кальцификацию перикарда (при ее наличии). По результатам инвазивной гемодинамической оценки обычно не удается отличить КП от рестриктивной кардиомиопатии [5].

Биопсию печени пациентам с КЦ выполняют редко. При исследова-

нии материала, полученного при биопсии, обнаруживают неспецифические гистологические признаки: диффузный застой в центре долек, некрозы и фиброзные изменения. Иногда выявляют расширение синусоидов и геморрагические некрозы, которые могут имитировать синдром Бадда–Киари [4].

Лечение. Цель лечения — устранение сердечной патологии. Перикардэктомия является операцией выбора при лечении больных с КП. Внутрибольничная смертность после операции составляет от 0 до 10% [11, 15], 7-летняя выживаемость приближается к 87%. При констрикции, обусловленной радиацией, отмечается

более высокая частота развития осложнений перикардэктомии.

Прогноз. У больных, перенесших операцию, прогноз благоприятный, но восстановление функции печени происходит медленно: уменьшение размеров печени и улучшение функциональных показателей отмечаются через несколько месяцев после успешно выполненной операции. Полного обратного развития КЦ не наблюдается, однако фиброзные септы печени значительно истончаются.

Список литературы

1. Гогин Е.Е. Болезни перикарда. М.: Медицина; 1979. 190 с.
2. Хазанов А.И. Функциональная диагностика заболеваний печени. М.: Медицина; 1988. 301 с.
3. Angehrn W. et al. Effect of dopamine on hepatosplanchnic blood flow. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2:257.
4. Arora A. et al. Constrictive pericarditis masquerading as Budd–Chiari syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13:178.
5. Chinnaiyan K.M., Leff C.B., Marsalese D.L. Constrictive pericarditis versus restrictive cardiomyopathy: challenges in diagnosis and management. *Cardiol Rev* 2004; 12:314.
6. Dunn G.D. et al. The liver in congestive heart failure: a review. *Am J Med Sci* 1973; 265:174.
7. Giallourakis C.C., Rosenberg P.M., Friedman L.S. The liver in heart failure. *Clin Liv Dis* 2002; 6:947.
8. Gibson P.R., Dudley F.J. Ischemic hepatitis: clinical features, diagnosis, and prognosis. *Aust NZ J Med* 1984; 14:822.
9. Hassanein T. et al. Heat stroke: its clinical and pathological presentation, with particular attention to the liver. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1382.
10. Henrion J. et al. Hypoxic hepatitis. Clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:392.
11. Hehrlein F.W. et al. The role of pericardiectomy in pericardial disorders. *Eur Heart J* 1991; 12 (Suppl D):7.
12. Hickman P.E., Potter J.M. Mortality associated with ischemic hepatitis. *Aust NZ J Med* 1990; 20:32.
13. Kew M. et al. Liver damage in heat stroke. *Am J Med* 1970; 49:192.
14. Kisloff B., Schaffer G. Fulminant hepatic failure secondary to congestive heart failure. *Am J Dig Dis* 1976; 21:895.
15. McFadden P.M. et al. Pericardiectomy for pericardial constriction. *Am J Surg* 1996; 62:304.
16. Naschitz J.E. et al. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000; 140:111.
17. Nouel O., Henrion J., Bernuau J. et al. Fulminant hepatic failure due to transient circulatory failure in patients with chronic heart disease. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 49.
18. Richman S.M., Delman A.J., Grob D. Alterations in indices of liver function in congestive heart failure with particular reference to serum enzymes. *Am J Med* 1961; 30:211.
19. Runyon B.A. Cardiac ascites: a characterization. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:410.
20. Seeto R., Fenn B., Rockey D.C. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med* 2000; 109:13.
21. Sherlock S. The liver in circulatory failure. In: Schiff L, Schiff ER, eds. *Diseases of the liver*, 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1993:1431.
22. Stauffer J.C., Gaasch W.H. Recognition and treatment of left ventricular diastolic dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 32:319.
23. Wang Z.J. et al. CT and MR imaging of pericardial disease. *Radiographics* 2003; 23:S167.

Эффективность метформина при лечении больных с абдоминальным ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени

К. А. Комшилова¹, П. О. Богомолов², А. О. Бугверов³, Е. А. Трошина¹, С. А. Бутрова¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

³ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России.

Комшилова Ксения Андреевна — научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. Контактная информация: komshilovaksenia@rambler.ru

Цель исследования. Изучить эффективность метформина (сиофор) при лечении больных с абдоминальным ожирением (АО) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и его влияние на метаболические факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний у больных данной категории.

Материал и методы. В исследование включены 77 пациентов с АО и НАЖБП (по данным пункционной биопсии печени), которые были разделены на две сопоставимые группы: основную и контрольную. Проведены лабораторные исследования (с определением параметров углеводного и липидного спектров, уровня печеночных трансаминаз, показателей хронического сосудистого воспаления, фибринолиза и маркеров эндотелиальной дисфункции), а также сравнительный анализ эффективности немедикаментозной и комплексной терапии с применением сиюфора в дозе 2000 мг/сут. Длительность лечения составила 12 мес.

Результаты. Метаболические нарушения выявлены у большинства обследованных с АО и НАЖБП, причем они имели сочетанный характер, а частота и выраженность этих нарушений увеличивались по мере прогрессирования НАЖБП, ожирения и инсулинорезистентности. Комплексная терапия способствовала более значимому улучшению параметров липидного и углеводного обмена, уровней печеночных трансаминаз и коррекции ассоциированных с НАЖБП провоспалительных и протромбогенных нарушений, чем немедикаментозная.

Выводы. Комплексная терапия, включающая мероприятия по модификации образа жизни и прием сиюфора, обеспечивает более значимое уменьшение массы тела пациентов с АО и НАЖБП и позволяет более эффективно воздействовать на ассоциированные с НАЖБП метаболические нарушения.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, метформин.

Efficacy of metformin at treatment of patients with abdominal obesity and non-alcoholic fatty liver disease

K. A. Komshilova, P. O. Bogomolov, A. O. Buyeverov,
E. A. Troshina, S. A. Butrova

Aim of investigation. To study efficacy of metformin (siofor) in patients with *abdominal obesity* (AO) and *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) and its effect on metabolic risk factors of 2nd type diabetes mellitus and cardio-vascular diseases at these patients.

Material and methods. Overall 77 patients with AO and NAFLD (verified by needle liver biopsy data) were included in original study. Patients have been divided into two comparable groups: the main and control group. Laboratory tests (with assessment of parameters of carbohydrate and lipid spectrum, level of liver transaminases, scores of chronic vascular inflammation, fibrinolysis and markers of endothelial

dysfunction), and also comparative analysis of efficacy of nonpharmaceutical and complex treatment with application of siofor 2000 mg/day were carried out. Duration of treatment was 12 months.

Results. Metabolic disorders were revealed in majority of patients with AO and NAFLD, and they had combined pattern, frequency and severity of these disorders increased along with progression of NAFLD, obesity and insulin resistance. Complex therapy promoted more significant improvement of lipid and carbohydrate metabolism parameters, levels of liver transaminases and correction of NAFLD-associated proinflammatory and prothrombotic disorders, than nonpharmaceutical.

Conclusions. Complex treatment including lifestyle modification and siofor intake, provides more significant body mass reduction of patients with AO and NAFLD and allows more effective correction of NAFLD-associated metabolic disorders.

Key words: obesity, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metformin.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание, основным признаком которого является накопление жира в гепатоцитах, не связанное со злоупотреблением алкоголем и объединяющее различные клинко-морфологические изменения в печени: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз с возможным исходом в цирроз. НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным (АО), метаболическим синдромом (МС) и различными кардиометаболическими маркерами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2-го типа (СД2), что, естественно, оказывает влияние на заболеваемость, прогноз и продолжительность жизни больных с ожирением [2, 15, 16, 22].

НАЖБП, особенно в стадии стеатоза, характеризуется относительно доброкачественным и медленно прогрессирующим течением, однако НАСГ в отсутствие своевременного лечения может прогрессировать и приводить к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2, 16, 20]. По данным исследований, ожирение, гипертриглицеридемия и инсулинорезистентность (ИР) являются наиболее значимыми факторами, способствующими развитию НАЖБП и ее прогрессированию [12, 15]. При ожирении распространенность различных клинических форм НАЖБП значи-

тельно выше, чем в общей популяции, и колеблется от 75 до 93% [13, 20]. В развитии НАЖБП и прогрессировании ассоциированных с ней метаболических нарушений важную роль играют также механизмы, ассоциированные с АО и ИР: оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, изменение секреции адипоцитокинов, особенно адипонектина [5, 7, 18, 24].

В связи с высокой распространенностью ожирения, СД2, кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений особую актуальность в настоящее время приобретает проблема лечения НАЖБП, поскольку не разработаны строгие алгоритмы лечения пациентов данной категории. Терапия НАЖБП должна быть направлена в первую очередь на устранение факторов, способствующих ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных кардиометаболических нарушений. Учитывая тот факт, что ключевым механизмом в развитии НАЖБП и ее осложнений при висцеральном ожирении является ИР, обоснованно применение фармакологических средств, повышающих чувствительность тканей к инсулину, — инсулинсенситайзеров. Наиболее изученным из этих препаратов является метформин.

Данные некоторых зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют о положительном влиянии метформина на течение НАЖБП [6, 8, 17, 21]. Метформин не только оказывает прямое воз-

действие на ИР, но и дает ряд благоприятных метаболических эффектов. В печени метформин подавляет глюконеогенез и гликогенолиз, липолиз и окисление свободных жирных кислот (СЖК). В скелетных мышцах и жировой ткани препарат стимулирует тирозинкиназную активность инсулинового рецептора, активирует транспортер глюкозы GLUT-4, способствует увеличению поглощения, утилизации и окисления глюкозы, повышает чувствительность к инсулину. В жировой ткани он также подавляет липолиз и окисление СЖК.

Метформин оказывает выраженное антиатерогенное и кардиопротективное действие, замедляет всасывание углеводов в кишечнике и дает слабый анорексигенный эффект. В многочисленных исследованиях показаны противовоспалительные эффекты метформина, который снижает концентрацию маркеров хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции: *C-реактивного белка* (СРБ), фактора ингибирования миграции макрофагов, интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6), Е-селектина, молекул клеточной адгезии [1, 6, 17, 21].

По данным литературы, влияние метформина на гистологическую картину печени неоднозначно. Некоторые исследователи установили, что на фоне лечения метформином у больных с НАЖБП уменьшается выраженность стеатоза, воспаления и, по некоторым данным, фиброза печени [17, 21]. Согласно результатам метаанализа, проведенного G. Vernon

и соавт. [26], метформин не оказывает выраженного влияния на гистологическую картину печени и его не рекомендуют использовать в качестве специфической гепатотропной терапии при лечении взрослых пациентов с НАСГ [26]. По данным Рекомендаций Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD), метформин снижает ИР и уровень трансаминаз, но не оказывает существенного влияния на улучшение гистологической картины печени, в связи с чем его не рекомендуют применять для лечения НАЖБП [8]. Таким образом, использование метформина для лечения НАСГ в настоящее время рассматривают в качестве эксперимента.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность препарата «Метформин» («Сиофор», фирма-изготовитель «Берлин-Хеми/Менарини») при лечении больных с АО в сочетании с НАЖБП и его влияние на метаболические факторы риска развития СД2 и ССЗ у больных данной категории.

Материал и методы исследования

Открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности применения сиофора в сравнении с немедикаментозной терапией при лечении больных с АО и НАЖБП проведено на базе отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «ЭНЦ» МЗ России. В исследование включены 77 пациентов (мужчины и женщины) в возрасте от 30 до 50 лет (средний возраст 45 [42,0; 47,0] лет) с АО (*окружность талии* — ОТ — 80 см и более у женщин и 94 см и более у мужчин согласно критериям МС IDF 2005 года), гипертриглицеридемией 1,7 ммоль/л и более (по критериям МС IDF 2005 года) и НАЖБП (по данным пункционной биопсии печени), подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: СД1 и СД2; морбидное и вторичное ожирение; тяжелые соматические и психические заболевания; злоупотребление алкоголем (более 40 г этанола в день для мужчин и 20 г для женщин); использование гепатотоксичных препаратов; вирусные гепатиты; хронические заболевания *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), сопровождающиеся нарушением всасывания.

В ходе исследования проводили сбор жалоб, анамнеза, в том числе для исключения алкогольного и лекарственного поражения печени, определение антропометрических параметров (рост, *масса тела* — МТ, ОТ, *индекс массы тела* — ИМТ). Диагноз НАЖБП устанавливали на основании результатов изучения морфологической картины печени при исследовании материала, полученного с помощью пункционной биопсии, проведенной на базе Московского областного гепатологического центра при Научно-исследовательском клиническом институте (МНИКИ) им. М. Ф. Владимирского. Комплексную оценку морфологических изменений в печени при НАЖБП проводили по шкале NAS (NAFLD activity score), разработанной D.A. Kleiner, определяя при этом выраженность стеатоза, внутридольковой воспалительной инфильтрации, баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброзных изменений [4].

Пациенты с НАЖБП ($n=77$) методом блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были разделены на две сопоставимые группы: основную и контрольную. В контрольной группе ($n=37$) проводили немедикаментозную терапию: давали рекомендации по рациональному питанию с индивидуальным расчетом целевой калорийности суточного рациона и содержания жира в нем, кроме того, рекомендовали увеличивать аэробные физические нагрузки до 30–40 мин в день. В основной группе паци-

ентам с НАЖБП ($n=40$) наряду с аналогичной немедикаментозной терапией назначали сиофор с постепенной титрацией дозы до 2000 мг/сут (по 1000 мг 2 раза в день после еды). Длительность наблюдения и лечения составила 12 мес, после чего проведены повторное клиническое и лабораторное обследование (с определением параметров углеводного и липидного спектров, уровней печеночных трансаминаз, показателей хронического сосудистого воспаления, фибринолиза и маркеров эндотелиальной дисфункции), а также сравнительный анализ эффективности и безопасности проводимой терапии.

Забор крови производили из локтевой вены утром натощак после голодания в течение не менее 12 ч. Определяли следующие показатели: *глюкоза*, *общий холестерин* (ОХС), *холестерин липопротеидов высокой плотности* (ХС ЛПВП), *холестерин липопротеидов низкой плотности* (ХС ЛПНП), *триглицериды* (ТГ), *аланинаминотрансфераза* (АлАТ), *аспартатаминотрансфераза* (АсАТ), *гаммаглутамилтранспептидаза* (ГГТП). С целью оценки состояния углеводного обмена проводили стандартный *оральный глюкозотолерантный тест* (ОГТТ). При уровне глюкозы плазмы натощак от 6,1 до 6,9 ммоль/л диагностировали нарушенную гликемию натощак, при уровне глюкозы плазмы на 120-й минуте ОГТТ от 7,8 до 11,0 ммоль/л — нарушенную толерантность к глюкозе. Уровни липидов, глюкозы и трансаминаз печени определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect» (фирма «Abbott»), инсулина — на электрохемилюминесцентном анализаторе «Cobas 6000» (фирма «Roche»). Косвенный показатель ИР — индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance) рассчитывали по формуле: $\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (Ед/л)} / 22,5$. ИР диагностировали при индексе НОМА-IR $\geq 2,7$. Уровень

высококочувствительного СРБ (hs-СРБ) в сыворотке крови определяли твердофазным иммуноферментным методом на анализаторе «Architect 4000» (фирма «Abbott»), уровни адипонектина и маркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1, молекулы клеточной адгезии VCAM-1, ICAM-1 и E-селектин) — иммуноферментным методом (ELISA) с помощью диагностических наборов (BioVendor, eBioscience и Biomedica), уровень активного антигена ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) в плазме крови — иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов фирмы «Technoclone». Все биохимические и гормональные исследования выполняли в лаборатории клинической биохимии ФГБУ «ЭНЦ» МЗ России.

Статистический анализ результатов проведен с использованием программы Portable Statistica 8 (StatSoft, Inc., США). В связи с тем что основная масса признаков имела распределение, отличающееся от нормального, массивы непрерывных данных представляли в виде значений медиан и интерквартильных интервалов (Ме [25; 75]). Для статистического анализа результатов использовали непараметрические статистические тесты. Сравнение двух независимых групп по непрерывным признакам осуществляли с помощью U-теста Манна-Уитни, а двух зависимых групп — с помощью теста Вилкоксона. Оценку взаимосвязи изучаемых признаков проводили с использованием метода ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

После проведения пункционной биопсии и изучения морфологической картины печени у 64 (80%) обследованных был диагно-

стирован НАСГ, у 11 (13,8%) — стеатоз, у 2 — цирроз. У всех пациентов с НАЖБП ($n=77$) на фоне стеатоза и НАСГ в печени выявлены фиброзные изменения разной степени выраженности.

Сформированные группы пациентов не различались по анализируемым признакам, что дало возможность проводить дальнейшие сравнения.

У пациентов основной группы, леченных сиофором, переносимость препарата была хорошей, побочные эффекты в виде нарушения функции ЖКТ (диарея), имевшие транзиторный характер, отмечены у 6 (15,0%) из 40 пациентов. Каких-либо иных побочных эффектов от приема метформина за весь период проведения терапии не отмечено.

Динамика антропометрических параметров

По прошествии 1 года лечения в обеих группах наблюдалось значимое уменьшение МТ, ИМТ и ОТ. Тем не менее обращает на себя внимание более выраженный эффект терапии, включавшей прием метформина, по отношению к данным показателям. Медиана уменьшения МТ в основной и контрольной группах составила 6,3 и 3,0 кг ($p=0,0016$), ИМТ — 2,3 и 1,2 ($p=0,0015$), ОТ — 6,0 и 4,0 см ($p=0,003$) соответственно. Различия между группами были статистически значимыми ($p<0,005$). Кроме того, группы различались по распределению пациентов, у которых достигнуто уменьшение МТ разной степени. В основной группе клинически значимое (5% и более) уменьшение МТ зарегистрировано у 72,5% пациентов, а у 30% она уменьшилась более чем на 10% от исходной. В контрольной группе только у 37,8% пациентов отмечено клинически значимое уменьшение МТ и у 16,2% — более чем на 10%.

Полученные нами данные свидетельствуют о значимо более

высокой эффективности комплексной терапии, включающей прием сиофора, продолжительностью 12 мес в отношении уменьшения МТ и массы висцерального жира (на что косвенно указывает значительно большее уменьшение ОТ) по сравнению с немедикаментозным лечением (рациональное питание и физические нагрузки), проводимым в течение такого же периода времени. В какой-то степени это подтверждает данные литературы о влиянии метформина на массу и композиционный состав тела [25], а также может быть следствием большей приверженности пациентов, получающих медикаментозное лечение, соблюдению рекомендаций относительно питания и физических нагрузок.

Динамика показателей углеводного, липидного обмена и уровня печеночных трансаминаз

У абсолютного большинства обследованных с АО и НАЖБП выявлены различные метаболические нарушения: дислипидемия у 96,6% пациентов, нарушения углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе) у 76,6%, гиперинсулинемия у 94,8%, ИР у 94,8%, причем, как правило, эти нарушения имели сочетанный характер и частота и выраженность их увеличивались по мере прогрессирования НАЖБП. Согласно результатам проведенного ОГТТ, СД2 у обследованных с НАЖБП не выявлен. Полученные данные подтверждают сведения других исследователей о тесной связи НАЖБП с ИР и дислипидемией и увеличении выраженности метаболических нарушений по мере прогрессирования НАЖБП, а также свидетельствуют о важности ранней диагностики НАЖБП у больных с ожирением и проведении терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение прогрессирования заболевания

и, следовательно, развития нарушений углеводного и липидного обмена.

По истечении 12 мес терапии в обеих группах отмечено улучшение параметров липидного и углеводного обмена, а также состояния печени, однако в основной группе, в которой больным проводили комбинированную терапию, эти изменения были более значимыми.

На фоне комплексной терапии наиболее значимыми были положительные изменения показателей углеводного обмена: отмечалось снижение гликемии натощак на 9,7% и на 120-й минуте ОГТТ на 16,2%, концентрации инсулина в сыворотке крови на 20,8% и индекса НОМА-IR на 32,1% ($p < 0,0001$). Эти изменения достаточно закономерны, поскольку напрямую отражают основные фармакологические эффекты метформина: повышение чувствительности к инсулину, уменьшение выраженности гиперинсулинемии, снижение концентрации глюкозы в крови вследствие повышения ее захвата инсулинозависимыми тканями, подавления глюконеогенеза в печени и снижения всасывания глюкозы в кишечнике.

В контрольной группе также отмечено значимое снижение медианы уровня глюкозы натощак на 3,4% и на 120-й минуте ОГТТ на 7,5%, индекса НОМА-IR на 20,4%, однако не выявлено статистически значимого снижения уровня инсулина в сыворотке крови ($p > 0,05$).

Улучшение углеводного обмена у пациентов с НАЖБП — крайне важный результат комплексного лечения больных данной категории, поскольку имеет превентивное значение в отношении развития СД2 и его осложнений. В литературе приведены доказательства эффективности метформина в плане предотвращения развития СД2 у лиц высокого риска [11]. Дополнительным подтверждением профилактической эффективности метформина в нашей работе служит тот факт, что в группе немедикаментозной терапии по

истечении 1 года было выявлено менее значимое снижение индекса НОМА-IR и отсутствовало значимое снижение концентрации инсулина в сыворотке крови, что, по-видимому, отражает прогрессирование ИР и компенсаторной гиперинсулинемии в рамках МС и НАЖБП.

Согласно данным литературы, метформин оказывает благоприятное влияние на ряд сердечно-сосудистых факторов риска, в частности способствует положительным изменениям липидного спектра крови [4, 17, 23, 27]. Результаты проведенного нами исследования подтверждают эти данные: благодаря проведению терапии с применением сиофора в течение 1 года достигнуты выраженные благоприятные изменения липидного спектра крови. В результате лечения медиана уровня ОХС снизилась на 0,6 ммоль/л, ХС ЛПНП — на 0,5 ммоль/л, ТГ — на 0,6 ммоль/л ($p < 0,0001$). Кроме того, в основной группе отмечена тенденция к значимому повышению концентрации ХС ЛПВП (на 18,2%; $p < 0,0001$). В контрольной группе также зафиксировано снижение уровней ОХС, ХС ЛПНП и ТГ, но в отличие от основной терапевтической группы уровень ХС ЛПВП не изменился ($p = 0,07$).

Полученные нами данные свидетельствуют об эффективности комплексной терапии, включающей метформин, в плане улучшения липидного обмена и, следовательно, снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с АО и НАЖБП. Важно отметить, что при проведении корреляционного анализа значимых ассоциаций между улучшением липидного профиля и уменьшением МТ, ИМТ и ОТ, а также улучшением показателей углеводного обмена не выявлено, т. е. положительное воздействие метформина на липидный спектр крови не зависело от уменьшения МТ и основного (антигипергликемического) фармакологического эффекта препарата.

При определении уровней печеночных трансаминаз в проведенном нами исследовании установлено увеличение активности ферментных маркеров цитолиза у 63,6% больных со стеатозом печени и у 76,6% — с НАСГ. Повышение активности трансаминаз, особенно АлАТ, у больных с НАСГ отмечалось чаще, чем у пациентов со стеатозом (у 76,6 и 63,6% соответственно), а уровень трансаминаз чаще не превышал 2 норм.

В мировой литературе имеется огромное количество работ, посвященных влиянию метформина на уровень печеночных трансаминаз при НАЖБП. В исследованиях показано, что назначение метформина пациентам с НАЖБП приводит к снижению или нормализации активности ферментов печени [19, 21]. В проведенном нами исследовании по истечении 12 мес комплексной терапии у пациентов с АО и НАЖБП отмечено значимое снижение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови: медиана концентрации АлАТ снизилась на 16,6 Ед/л (31,9%; $p < 0,0001$), АсАТ — на 8,2 Ед/л (21,9%; $p < 0,0001$), ГГТП — на 13,2 Ед/л (27,2%; $p < 0,0001$). В целом через 12 мес терапии уровень АлАТ нормализовался у 62,5% обследованных, АсАТ — у 70%, ГГТП — у 27%. В группе немедикаментозного лечения выявлено менее значимое снижение уровня трансаминаз в сыворотке крови: АлАТ на 6,6%, АсАТ на 12,5%, ГГТП на 14%, а нормализации уровня АлАТ через 12 мес немедикаментозного лечения удалось достичь у 37,8%, АсАТ — у 53%, ГГТП — у 16,8% обследованных. Сравнительный анализ динамики показателей углеводного, липидного обмена и уровня печеночных трансаминаз в двух группах представлен на рис. 1.

На основании результатов этого анализа можно сделать заключение о том, что терапия сиофором в комбинации с модификацией образа жизни в отличие

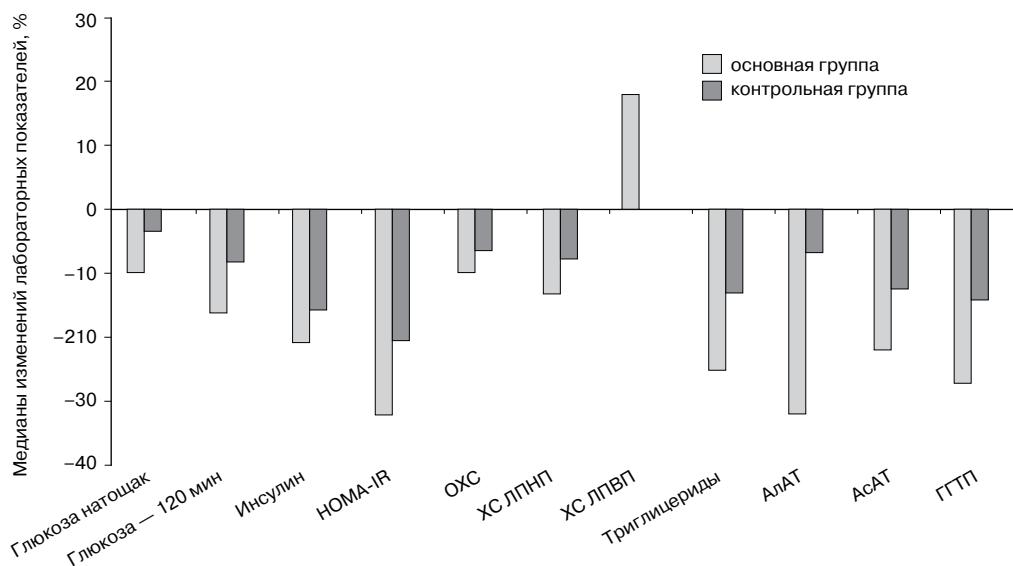


Рис. 1. Сравнительный анализ динамики показателей углеводного, липидного обмена и активности печеночных трансаминаз в обеих группах в процессе лечения.

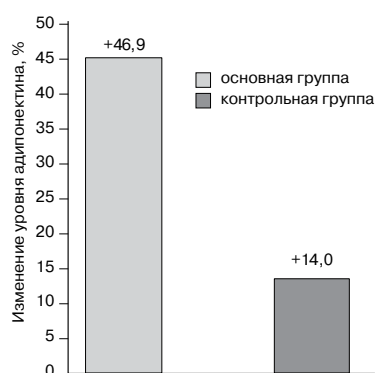


Рис. 2. Сравнительный анализ динамики уровня адипонектина в сыворотке крови в процессе лечения в обеих группах.

от немедикаментозного лечения эффективна в отношении профилактики прогрессирования ИР, являющейся патогенетической основой НАЖБП и ее осложнений, а также при коррекции уже имеющихся нарушений липидного и углеводного обмена, ассоциированных с висцеральным ожирением и НАЖБП.

Динамика уровня адипонектина

Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что низкий уровень адипонектина является независимым факто-

ром риска развития и прогрессирования НАЖБП [3, 5, 8, 9], в связи с чем в ходе нашей работы проведено определение концентрации адипонектина — единственного протективного адипоцитокина, обладающего противовоспалительными, противодиабетическими, ангио- и кардиопротективными свойствами.

У обследованных пациентов с НАЖБП зарегистрированы значительно более низкие уровни адипонектина в сыворотке крови по сравнению с нормальными значениями. Кроме того, уровень адипонектина снижался при прогрессировании НАЖБП: при стеатозе печени он составил 10,1 [7,4; 10,9] мкг/мл, НАСГ — 5,7 [4,3; 8,3] мкг/мл, циррозе — 5,4 [5,3; 5,5] мкг/мл.

В литературе имеются данные о значимом положительном влиянии метформина на уровень адипонектина [5, 6, 8, 17]. В проведенном нами исследовании через 12 мес лечения в основной терапевтической группе было выявлено повышение концентрации адипонектина в сыворотке крови на 3 мкг/мл (46,9%; $p < 0,0001$). В контрольной группе пациентов значимого изменения этого показателя не отмечено ($p > 0,05$). При проведении корреляционного анализа

значимых взаимосвязей изменений уровня адипонектина в сыворотке крови и антропометрических параметров на фоне лечения метформином не выявлено, т. е. повышение концентрации адипонектина не зависело от уменьшения МТ, ИМТ и ОТ. Изменение концентрации адипонектина также не было значимо ассоциировано с изменениями других показателей углеводного обмена. Сравнительный анализ динамики уровня адипонектина в процессе лечения в обеих группах представлен на рис. 2.

Динамика уровней С-реактивного белка и ингибитора активатора плазминогена-1

В качестве маркера хронического подострого системного воспаления, характерного для АО, нами был исследован уровень СРБ в сыворотке крови, являющийся независимым предиктором развития ССЗ и СД2. У обследованных пациентов с НАЖБП выявлено значимое повышение уровня СРБ по сравнению с нормальными значениями: 3,2 [1,7; 6,0] и 0,1 [0,5; 0,7] мг/л ($p = 0,005$). У пациентов с НАСГ уровень СРБ был значи-

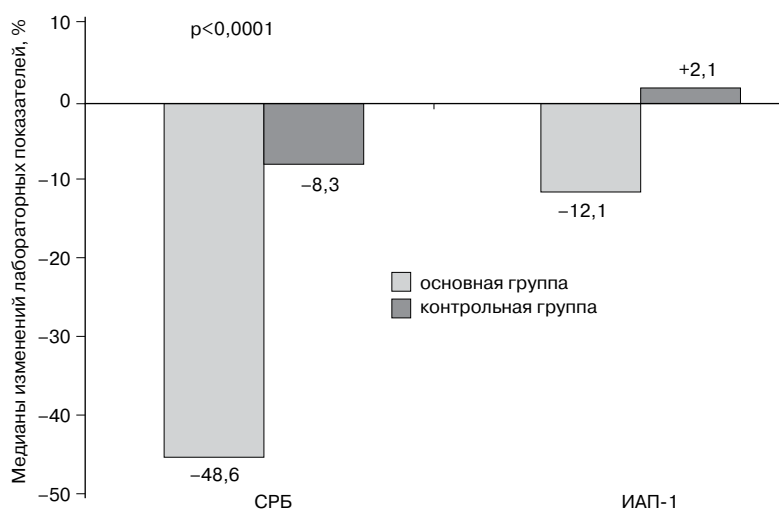


Рис. 3. Сравнительный анализ динамики уровней СРБ и ИАП-1 в процессе лечения в обеих группах.

тельно выше, чем у обследованных со стеатозом печени: 3,8 [2,1; 6,7] и 1,1 [1,0; 1,7] мг/л, ($p < 0,0001$).

С целью анализа системы фибринолиза у пациентов с НАЖБП был исследован уровень активного антигена (активность) ИАП-1, участвующего в развитии сочетающихся с НАЖБП нарушений: сердечно-сосудистых и атеросклеротических. У абсолютного большинства обследованных (98,7%, $n=76$) активность ИАП-1 была выше верхней границы референсного интервала (43 нг/мл), что свидетельствует о значительном подавлении фибринолиза и, следовательно, повышении риска развития тромбоза у больных данной категории, причем в группе пациентов с НАСГ активность ИАП-1 в плазме крови была значимо более высокой, чем у больных со стеатозом печени ($p=0,002$).

Одна из поставленных нами задач — сравнение эффективности двух терапевтических подходов к коррекции имеющихся у пациентов с АО и НАЖБП провоспалительных и прокоагулянтных нарушений. На фоне лечения сиофром отмечено значимое снижение уровня СРБ — на 48,6%, ($p < 0,0001$), свидетельствовавшее об уменьшении выраженности системного воспаления. Этот результат подтверждает противовоспалитель-

ный эффект бигуанидов и соответствует данным литературы, согласно которым лечение метформином пациентов с МС в сочетании с СД2 или без него приводит к значимому снижению уровня СРБ [6, 17, 21]. Важно отметить, что при проведении корреляционного анализа значимых взаимосвязей снижения уровня СРБ в крови и изменений антропометрических параметров не выявлено, т. е. снижение концентрации СРБ не зависело от уменьшения МТ, ИМТ и ОТ. Значимых ассоциаций снижения уровня СРБ с улучшениями углеводного обмена также не установлено, т. е. противовоспалительный эффект метформина не зависит от его сахароснижающего и инсулин-сенситайзерного действия. В контрольной группе также выявлено снижение медианы СРБ на 8,3% ($p=0,008$), но оно было менее значимым, чем в основной.

При углубленном изучении параметров фибринолиза, а именно ИАП-1, по истечении 1 года лечения в основной группе отмечено снижение активности ИАП-1 в плазме крови на 11,4 нг/мл (12,1%; $p=0,0005$), отражавшее улучшение фибринолиза и снижение протромбогенного потенциала, причем данный эффект не зависел от улучшения углеводно-

формина. Следует отметить, что снижение активности ИАП-1 было положительно ассоциировано с улучшением антропометрических параметров, т. е. положительные сдвиги фибринолиза, произошедшие на фоне проведенного курса терапии, по крайней мере частично были обусловлены уменьшением массы жировой ткани в организме, особенно висцеральной. Кроме того, в основной группе снижение активности ИАП-1 было положительно ассоциировано со снижением концентрации СРБ ($r=0,44$; $p=0,005$), что может свидетельствовать об ассоциированном улучшении фибринолиза и уменьшении выраженности системного воспаления на фоне комплексной терапии. В контрольной группе значимого изменения активности ИАП-1 не выявлено ($p=0,6$), более того, отмечена тенденция к повышению данного показателя. Возможно, эти сдвиги имеют патологический характер и отражают ухудшение системы фибринолиза на фоне прогрессирования НАЖБП. Сравнительный анализ динамики уровня СРБ и ИАП-1 в процессе лечения в обеих группах представлен на рис. 3.

Динамика концентрации маркеров дисфункции эндотелия и хронического сосудистого воспаления

Нами были исследованы следующие маркеры: эндотелин-1, E-селектин, молекулы клеточной адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1) и межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1), участвующие в процессах хронического сосудистого воспаления и дисфункции эндотелия. В общем изменения исследуемых маркеров были выявлены у всех обследованных пациентов с НАЖБП и АО. Известно, что оксидативный стресс, хроническое воспаление стенок сосудов и дисфункция

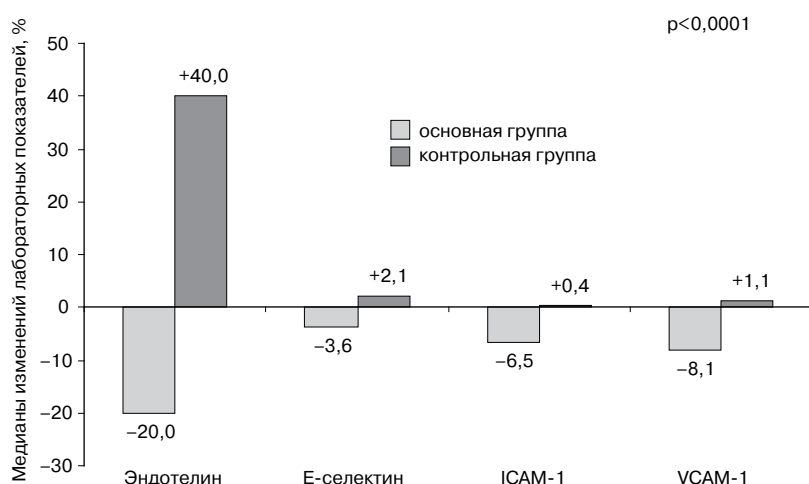


Рис. 4. Сравнительный анализ динамики концентрации маркеров дисфункции эндотелия и хронического сосудистого воспаления в процессе лечения в обеих группах.

эндотелия играют важную роль в развитии атеросклеротических и сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении. Результаты многочисленных исследований подтверждают важность оксидативного стресса как критического патофизиологического механизма НАСГ, способствующего развитию патологии эндотелия и как следствие ССЗ [3, 15, 22, 24].

Терапия метформинем в течение 12 мес привела к значимому ($p < 0,0001$) снижению медиан эндотелина-1 на 0,1 фмоль/мл (20%), Е-селектина на 3,2 нг/мл (3,6%), ICAM-1 на 23,8 нг/мл (6,5%) и VCAM-1 на 87,8 нг/мл (8,1%), что свидетельствовало об уменьшении выраженности дисфункции эндотелия и хронического сосудистого воспаления на фоне проводимого комплексного лечения. Следует отметить, что изменение концентрации эндотелина-1, Е-селектина и ICAM-1 было положительно ассоциировано с улучшением антропометрических параметров (МТ, ИМТ и ОТ). Кроме того, снижение концентрации исследуемых маркеров было положительно ассоциировано со снижением концентрации СРБ и активности ИАП-1, что может свидетельствовать об ассоциированном уменьшении выраженности хронического сосудистого воспаления и улуч-

шении фибринолиза на фоне комплексной терапии, что согласуется с данными литературы. Значимых изменений концентрации маркеров дисфункции эндотелия в контрольной группе не выявлено, более того, отмечена тенденция к повышению данных показателей, что может отражать ухудшение эндотелиальной функции в рамках прогрессирования ИР и НАЖБП. Сравнительный анализ динамики концентрации маркеров дисфункции эндотелия и хронического сосудистого воспаления в процессе лечения в обеих группах представлен на рис. 4.

Таким образом, суммируя результаты сравнительного анализа эффективности комплексной и немедикаментозной терапии при лечении пациентов с АО и НАЖБП, можно сделать заключение о том, что терапия, включающая прием сиофора в дозе 2000 мг/сут в течение 12 мес, является более эффективной при лечении и коррекции ассоциированных с НАЖБП метаболических нарушений, поскольку способствует более значительному уменьшению МТ и жировой ткани в организме и, кроме того, в отличие от немедикаментозного лечения приводит к улучшению показателей фибринолиза, воспаления, а также углеводного, липидного обмена и состояния печени.

Лечение, включающее прием бигуанидов в сочетании с проведением мероприятий по модификации образа жизни, является хорошо переносимым, безопасным, эффективным в отношении воздействия на ключевые патофизиологические основы НАЖБП — АО и ИР, а также значимо уменьшает выраженность дислипидемии, провоспалительных и протромбогенных нарушений, что в совокупности способствует снижению общего кардиометаболического риска и улучшению прогноза жизни пациентов с НАЖБП.

Выводы

1. Метаболические нарушения выявлены у абсолютного большинства обследованных с АО и НАЖБП: дислипидемия обнаружена у 90,9% пациентов, ИР — у 94,8%, нарушения углеводного обмена — у 76,6%, причем эти нарушения имеют сочетанный характер и частота и выраженность их увеличиваются по мере прогрессирования НАЖБП.

2. НАЖБП у пациентов с АО ассоциирована с хроническим сосудистым воспалением, нарушением фибринолиза, дисфункцией эндотелия и изменением секреции адипоцитокинов, что проявляется значимым повышением концентрации СРБ, ИАП-1, Е-селектина, эндотелина-1, VCAM-1, ICAM-1 и снижением уровня адипонектина. Эти нарушения имеют сочетанный характер и выраженность их увеличивается по мере прогрессирования НАЖБП, АО и ИР.

3. Немедикаментозная терапия, включающая проведение мероприятий по модификации образа жизни, проводимая в течение 12 мес, способствует улучшению антропометрических параметров, но недостаточно эффективна в отношении коррекции метаболических нарушений, возникающих при НАЖБП и АО.

4. Комплексная терапия, включающая проведение мероприятий по модификации образа

жизни и прием сиофора в дозе 2000 мг/сут, проводимая в течение 12 мес, по сравнению с неметформинной приводит к более значимому уменьшению массы тела у пациентов с АО и НАЖБП, позволяет более эффективно воз-

действовать на ключевые звенья патогенеза НАЖБП — АО и ИР, а также способствует улучшению параметров липидного обмена, уровней печеночных трансаминаз и коррекции ассоциированных с НАЖБП провоспалительных

и протромбогенных нарушений, что в совокупности способствует снижению общего кардиометаболического риска и улучшению прогноза жизни пациентов с НАЖБП.

Список литературы

1. Богомолов П. О., Буеверов А. О., Мацеевич М. В. и др. Возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С, инфицированных 3-м генотипом вируса // *Инфект. бол.* — 2012. — Т. 10, № 2. — С. 8–14.
2. Буеверов А. О. Хронические заболевания печени: Краткое руководство для практикующих врачей. — М.: МИА, 2013. — С. 144.
3. Буеверов А. О., Богомолов П. О. «Цитокиновый взрыв» и прогрессирование неалкогольного стеатогепатита // *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.* — 2012. — № 5. — С. 12–19.
4. Бутрова С. А., Елисеева А. Ю., Ильин А. В. Эффективность метформина у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени // *Ожирение и метаболизм.* — 2008. — № 2 (15). — С. 17–21.
5. Ивашкин К. В., Буеверов А. О. Адипонектин — важнейшее звено патогенеза и терапевтическая мишень при НАЖБП // *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.* — 2011. — № 5. — С. 3–13.
6. Adams L., Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Postgrad. med. J.* — 2006. — Vol. 82. — P. 315–322.
7. Bugianesi E., Gastaldello A., Vanni E., Gambino R., Cassader M., Baldi S., Ponti V., Pagano G., Ferrannini E., Rizzetto M. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms // *Diabetologia.* — 2005. — Vol. 48. — P. 634–642.
8. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E. et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 811–826.
9. Chavez-Tapia N., Barrientos-Gutierrez T., Tellez-Avila F., Sanchez-Avila F., Montano-Reyes M., Uribe M. Insulin sensitizers in treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review // *Wld. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, N 48. — P. 7826–7831.
10. Cnop M., Havel P., Utzschneider K. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex // *Diabetologia.* — 2003. — Vol. 46. — P. 459–469.
11. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 393–403.
12. Dowman J. K., Tomlinson J. W., Newsome P. N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // *QJM.* — 2010. — Vol. 103, N 2. — P. 71–83.
13. Festi D., Colecchia A., Sacca T., Bondi M., Roda E., Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance // *Obes. Rev.* — 2004. — Vol. 5, N 1. — P. 27–42.
14. Kleiner D. E., Brunt E. M., Van Natta M., Behling C., Contos M. J., Cummings O. W., Ferrell L. D., Liu Y. C., Torbenson M. S., Unalp-Arida A., Yeh M., McCullough A. J., Sanyal A. J. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 41, N 6. — P. 1313–1321.
15. Laxmi M. V., Mouen K., Naga C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk // *Curr. Gastroenterol. Reports.* — 2009. — Vol. 11. — P. 50–55.
16. Lazo M., Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective // *Semin. Liv. Dis.* — 2008. — Vol. 28, N 4. — P. 339–350.
17. Marchesini G., Bianchi G., Tomasetti S., Zoli M., Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358, N 9285. — P. 893–894.
18. Milner K., Van der Poorten D., Xu A., Bugianesi E., Kench J., Lam K., Chisholm D., George J. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49, N 6. — P. 1926–1934.
19. Mofrad P., Contos M., Haque M. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 37. — P. 1286–1292.
20. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // *Obes. Rev.* — 2010. — Vol. 11, N 6. — P. 430–445.
21. Nair S., Diehl A., Wiseman M. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20. — P. 23–28.
22. Stefan N., Kantartzis K., Häring H. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver // *Endocr. Rev.* — 2008. — Vol. 29, N 7. — P. 939–960.
23. Targher G., et al. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *N. Engl. J. Med.* — 2010.
24. Tilg H., Diehl A., Li Z., Lin H., Yang S. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 303–306.
25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352, N 9131. — P. 854–865.
26. Vernon G., Baranova A., Younossi Z. M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 34. — P. 274–285.
27. Wulffele M. G., Kooy A., de Zeeuw D., Stehouwer C. D., Gansevoort R. T. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *J. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 256, N 1. — P. 1–14.

Гепатотоксичность статинов: миф или реальность?

Е. В. Онучина¹, А. А. Рожанский², И. А. Пошкайте²

¹ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

²МАУЗ КБ № 1 г. Иркутска

Онучина Елена Владимировна — доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии и кардиологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования».

Контактная информация: elonu@mail.ru; 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования».

Цель сообщения. Представить современные данные литературы по проблеме статинассоциированного поражения печени. Описать клинический случай статинового гепатита у пациентки пожилого возраста.

Основные положения. Статины относят к лекарственным средствам, оказывающим преимущественно гепатоцеллюлярное воздействие на гепатоциты, с патогенетических позиций развивающееся по типу реакций идиосинкразии, т. е. непредсказуемых и возникающих индивидуально. Доминирующей формой статинассоциированных поражений печени является асимптомная гиперферментемия, однако ее частота не превышает 0,1–3%. Клинически выраженные повреждения печени наблюдаются редко и зависят от предикторов. Ключевые предикторы гепатотоксичности статинов — высокие доза и степень липофильности статина, лекарственные взаимодействия и пожилой возраст пациента. Пациенты с фоновым хроническим заболеванием печени могут принимать статины, если у них повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, при условии тщательного наблюдения за ними для быстрого распознавания увеличения выраженности поражения печени. При титровании дозы в первую очередь следует ориентироваться на переносимость и безопасность лечения, во вторую — на достижение целевых уровней липидов.

Выводы. У всех больных, которым назначают статины, необходимо провести тщательную исходную индивидуальную оценку риска развития гепатотоксичности. Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует сложности, возникающие при осуществлении гиполипидемической терапии больным старших возрастных групп, демонстрирует эффективность урсодезоксихолевой кислоты (препарат «Урсофальк») при лечении статинассоциированного поражения печени.

Ключевые слова: дислипидемия, статины, статинассоциированное поражение печени, урсодезоксихолевая кислота.

Hepatotoxicity of statins: myth or reality?

Ye. V. Onuchina, A. A. Rozhansky, I. A. Poshkayte

The aim of the article. To present up-to-date literature data on the issue of statin-induced liver injury. To present the clinical case of statin-induced hepatitis in elderly patient.

Key points. Statins have mainly hepatocellular action on hepatocytes, which pathogenesis is related to idiosyncrasy type reaction, i.e. unpredictable and individually developing reaction. Asymptomatic hyperenzymemia is dominating form of statin-induced liver disease, however its frequency does not exceed 0,1–3%. Clinically severe liver damage is seldom and depend on predictive factors. Key predictors of statin hepatotoxicity are high doze and degree of statin lipophilicity, drug interactions and elderly age of the patient. Patients with background chronic liver disease with high risk of cardio-vascular diseases can receive statins, at careful monitoring for duly detection of liver disease deterioration. At doze titration one should first of all consider tolerability and safety of treatment and only then — achievement of target lipid levels.

Conclusions. Initial careful estimation of hepatotoxicity risk should be carried out for all patients at statin prescription. Presented clinical case illustrates complexities at hypolipidemic therapy at senior age group patient, shows efficacy of ursodeoxycholic acid («Ursofalk») at treatment of statin-induced liver disease.

Key words: dyslipidemia, statins, statin-induced liver disease, ursodeoxycholic acid.

Статины, ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы — высокоэффективные препараты для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [12, 21]. Однако их возможные побочные эффекты, прежде всего гепатотоксичность, вызывают озабоченность у врачей и пациентов, что может привести к уменьшению частоты назначения статинов врачами, приверженности пациентов лечению и как следствие — снижению эффективности кардиопревенции. Насколько актуальна обозначенная проблема?

В соответствии с классификацией лекарственно-индуцированных повреждений печени статины относят к препаратам, оказывающим преимущественно гепатоцеллюлярное, реже холестатическое воздействие на гепатоциты, с патогенетических позиций развивающееся по типу реакций идиосинкразии, т. е. непредсказуемых и возникающих индивидуально [5, 16]. Механизмы гепатотоксического действия статинов до конца не изучены. Известно, что статины ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазу, ограничивая конвертацию 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А в мевалонат, тем самым вызывая уменьшение содержания внутриклеточного холестерина и дисрегуляцию экспрессии рецепторов *липопротеидов низкой плотности* (ЛПНП), понижают концентрацию последних в сыворотке крови. Между тем мевалонат является субстратом для синтеза не только холестерина, но и *farnesylpyrophosphate*, *geranylgeranylpyrophosphate*, *coenzyme Q*, *dolichol*, *isopentenyladenosine* и других изопреноидов. Их истощение в конечном итоге приводит к повышению активности каспаз, индукции апоптоза, снижению синтеза ключевых антиоксидантов, интенсификации образования активных форм кислорода, активации перекисного окисления липидов, детерминируя наруше-

ние функции ферментных систем и повреждение биологических мембран гепатоцитов [10].

Основными фенотипами гепатотоксичности статинов считают: асимптомное повышение уровня *трансаминаз* (ТА), острый гепатит, фульминантную печеночную недостаточность и индукцию аутоиммунного гепатита [10]. Насколько часто наблюдаются указанные побочные эффекты?

На основании результатов крупного метаанализа, включавшего 18 исследований, 71 108 пациентов и 301 374 человеколет наблюдений, был сделан вывод о том, что лечение 1000 больных статинами предотвращало 37 сердечно-сосудистых событий, но сопровождалось 5 побочными эффектами [23]. При терапии статинами риск последних увеличивался на 40% (OR 1,4; CI: 1,09–1,80) по сравнению с таковым при приеме плацебо. В 2/3 случаев эти эффекты были обусловлены миалгией и повышением уровня ТА. Прием аторвастатина ассоциировался с наибольшим риском побочных эффектов, флувастатина — с наименьшим. Риск их возникновения в случае применения симвастатина, правастатина и ловастатина был сопоставимым.

Согласно данным европейского исследования случай–контроль, общая частота статинассоциированных повреждений печени составила 10,9% от всех, 1254, побочных лекарственных эффектов, зарегистрированных с января 1990 г. по май 2005 г. в Италии [19].

В исследовании, проведенном Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee, в период с 1988 по 2010 г. лекарственно-индуцированные поражения печени, обусловленные статинами, были выявлены у 124 обследованных, что составило 1,2 эпизода на 100 000 пользователей, при этом аторвастатин принимали 41% из них, симвастатин — 38%, флувастатин — 15%. Средняя продолжительность лечения до появления признаков гепатотоксичности составила

90 дней (30–120): 120 (39–248) для аторвастатина и 75 (30–150) для симвастатина. Аторвастатин чаще был ассоциирован с холестатическим поражением печени, симвастатин — с повреждением гепатоцитов. За анализируемый период 2 больных умерли от острой печеночной недостаточности, одному была выполнена трансплантация печени [13].

Описаны отдельные спорадические случаи аутоиммунного гепатита, индуцированного приемом статинов (преимущественно аторвастатина) [8, 11].

По данным Agency The Food and Drug Administration, на период до 2004 г. в США общее число «печеночных событий» у больных, принимающих статины, колебалось от 6,1 до 12,8 на 10 000 человеколет, частота развития гепатитов/печеночной недостаточности составила 0,69 случая на 1 000 000 рецептов статинов, что было сопоставимо с аналогичными показателями во взрослой популяции в целом [6].

Из известных на данный момент факторов, определяющих развитие побочных лекарственных реакций [3, 4], ключевыми предикторами гепатотоксичности статинов могут служить: высокие дозы и степень липофильности статина, лекарственные взаимодействия, пожилой возраст пациента и наличие исходного фонового заболевания печени.

В метаанализе M. Silva и соавт. (2007), включавшем 108 049 человеколет наблюдений, установлено, что интенсивная терапия аторвастатином или симвастатином в дозе 80 мг/сут связана с повышенным риском развития нарушений функции печени (OR 4,48; CI: 3,27–6,16) [29]. По данным американских авторов, частота гипертрансаминаземии (более 3 норм) составляет 0,2% при дозе аторвастатина 10 или 20 мг/сут, 0,6% — 40 мг/сут и 2,3% — 80 мг/сут [14]. Аналогичная тенденция наблюдается при назначении других статинов [15].

По степени липофильности статины подразделяют на высоколипофильные (церивастатин, ловастатин, симвастатин) и умеренно липофильные (правастатин, розувастатин, аторвастатин, флувастатин). У первых шанс повышения уровня ТА составляет 1,56; CI: 0,81–3,05, у вторых — 3,54; CI: 1,83–6,85. Предполагают, что более длительное время прохождения цитоскелета гепатоцитов умеренно липофильными статинами сопровождается замедлением их биотрансформации, в результате чего повышается вероятность образования реактивных метаболитов и их токсических эффектов [8].

Важную роль в метаболизме большинства статинов играет система цитохрома P450 печени. Каждая изоформа цитохрома отвечает за биотрансформацию нескольких лекарственных средств. Частота лекарственного поражения печени возрастает при совместном приеме статинов с другими препаратами, метаболизирующимися данным ферментом. Так, концентрация аторвастатина в плазме крови увеличивается при введении его одновременно с ингибиторами изофермента CYP3A4: противогрибковыми препаратами, макролидами, антагонистами кальциевых каналов, амиодароном и др., и уменьшается на фоне приема индукторов CYP3A4: карбамазепина, фенобарбитала, кортикостероидов и др. Часто наблюдающаяся клиническая ситуация — совместное применение статинов и антитромбоцитарных средств. Клопидогрел также CYP3A4-зависимый препарат. В результате конкурентной активации и чрезмерного потребления CYP3A4 замедляются тормозящее действие клопидогрела на агрегацию тромбоцитов и печеночный клиренс статина, индуцируя гепатотоксичность последнего [18, 26].

Пожилой возраст характеризуется инволютивным уменьшением инактивации в печени и замедлением клиренса лекарственных

средств, что способствует повышению концентрации и продолжительности действия препарата. Кроме того, в связи со свойственной лицам старших возрастных групп полиморбидностью они часто вынуждены принимать несколько лекарственных средств, что также повышает вероятность межлекарственных взаимодействий и токсического воздействия препарата. В Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2012) отмечено, что у больных пожилого возраста более высок риск развития побочных реакций при приеме гиполипидемических средств, поэтому начинать коррекцию нарушений липидного обмена в этой возрастной группе следует с применения препарата в минимальной дозе, постепенно повышая ее для достижения необходимого гиполипидемического эффекта [2].

Анализу эффективности статинов при лечении больных с фоновой патологией печени посвящены несколько недавно проведенных исследований. В одном из них 326 больных с дислипидемией и хроническими заболеваниями печени (64% — с *неалкогольной жировой болезнью печени* — НАЖБП, 23% — с хроническим вирусным гепатитом С) были рандомизированы на две группы: леченные правастатином в дозе 80 мг/сут и принимавшие плацебо [17]. Правастатин значительно снизил уровень *общего холестерина* (ОХС), ХС ЛПНП и *триглицеридов* (ТГ) в сравнении с аналогичными показателями при приеме плацебо. При этом частота развития гипертрансаминаземий была сопоставима в группах статина и плацебо.

По данным M. Segarra-Newnham и соавт. [21], у мужчин, у которых выявлены маркеры вирусного гепатита С и высок риск развития *ишемической болезни сердца* (ИБС), прием статинов в среднем в течение 22 мес привел к снижению на 22% содержания

ЛПНП в плазме крови в отсутствие существенных изменений концентрации ТА.

В исследовании Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) 1600 больных с ИБС (из них 437 с исходно минимально или умеренно повышенным уровнем ТА на фоне НАЖБП и 1163 с нормальным уровнем ТА) в течение 3 лет принимали или не принимали аторвастатин в дозе 24 мг/сут [8]. В группе больных с исходно нормальным уровнем ТА, получавших статины, количество сердечно-сосудистых событий составило 4,6 на 100 пациенто-лет, в группе пациентов, не получавших препарат, — 7,6. В группе больных с исходно повышенным уровнем ТА, не получавших статины, этот показатель достиг 10,0, при этом активность ТА увеличилась еще в большей степени, тогда как на фоне приема статинов количество сердечно-сосудистых событий было минимальным — 3,2, при этом отмечалось уменьшение выраженности гиперферментемии. Из 880 больных, получавших статины, только 7 (менее 1%) прекратили прием препарата в связи с развитием гипертрансаминаземии.

Согласно выводам, сделанным на основании данных, представленных в недавно опубликованном систематическом обзоре M. Tzefos и J.L. Olin [24], нет свидетельств увеличения риска развития гиперферментемии и гепатотоксичности на фоне приема статинов у пациентов с НАЖБП и хроническим вирусным гепатитом С.

Приводим собственное клиническое наблюдение статининдуцированного поражения печени.

Больная А., 1932 года рождения, поступила в гастроэнтерологическое отделение МАУЗ КБ № 1 г. Иркутска 17.02.2009 г. в связи с жалобами на горечь во рту, тошноту, тяжесть в правом подреберье, слабость.

Из анамнеза установлено, что с 2001 г. у больной наблюдается ИБС, в 2004 г. диагностирована дислипидемия IIA типа. Исходная

липидограмма: ОХС 8,21 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) 1,46 ммоль/л, ХС ЛПНП 5,76 ммоль/л, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) 0,99 ммоль/л, КА 4,6, ТГ 2,2 ммоль/л. Принимая во внимание пожилой возраст пациентки, в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена III пересмотра, действовавшими на тот момент, ей была назначена гиполипидемическая диета и рекомендована модификация образа жизни. На их фоне показатели липидограммы через 3 мес: ОХС 8,55 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,42 ммоль/л, ХС ЛПНП 6,26 ммоль/л, ХС ЛПОНП 0,87 ммоль/л, КА 5,0, ТГ 1,93 ммоль/л. Уровни ТА, щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТФ) — в пределах референсных значений. В связи с неэффективностью немедикаментозных мер начата терапия статинами — липримар в дозе 10 мг/сут. В 2006 г. больная перенесла острый инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка без зубца Q, после которого начала принимать аторис в дозе 10 мг/сут, а с 2008 г. — по 20 мг/сут. Через 3 мес после увеличения дозы статина впервые повысился уровень ТА: аспартат-аминотрансфераза (АсАТ) 135,9 МЕ/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) 116,0 МЕ/л. По данным УЗИ, изменения в печени не обнаружены. Аторис был временно отменен, после чего уровень ТА нормализовался. Прием статинов возобновлен через полгода — аторис в дозе 20 мг/сут. Через 6 мес уровень ТА 10 N. Прием статинов прекращен. Указанные выше жалобы впервые появились через 2 мес после отмены гиполипидемического препарата. Больная постоянно принимает коронал по 2,5 мг/сут, престариум по 5 мг/сут, плавикс по 75 мг/сут.

Объективные данные. Состояние средней тяжести. Масса тела 61 кг, индекс массы тела 21,4 кг/м², окружность талии 79 см. Кожа

обычной окраски. Дыхание в легких везикулярное, побочных дыхательных шумов нет. Сердечные тоны ритмичные, ЧСС 68 в 1 мин, АД 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации болезненный в правом подреберье. Печень выходит из-под края реберной дуги на 2 см, слабобольная. Селезенка в положении больной лежа на правом боку не пальпируется. Симптом поколачивания поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Результаты дополнительных исследований

• **Общий анализ крови:** без изменений. Биохимический анализ крови: АлАТ 660,7 МЕ/л (21 N), АсАТ 471,4 МЕ/л (15 N), билирубин 16,9 мкмоль/л, ГГТФ 205,0 МЕ/л (6 N), ЩФ 334,2 Ед/л (1,4 N), общий белок 74,6 г/л, глюкоза крови 4,6 ммоль/л, креатинин 84 мкмоль/л. Липидограмма: ОХС 6,75 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,69 ммоль/л, ХС ЛПНП 4,51 ммоль/л, ХС ЛПОНП 0,55 ммоль/л, КА 2,99, ТГ 1,23 ммоль/л.

Маркеры вирусных гепатитов, онкомаркеры, АМА, LKM-1, ANA не обнаружены. IgA 145 мг/дл, IgM 216 мг/дл, IgG 1146 мг/дл, ЦИК 0,26 ед. оптической плотности.

УЗИ органов брюшной полости: КВП печени 170 мм, контуры ровные, структура неоднородная, повышенной эхогенности, протоки и сосуды без изменений. Желчный пузырь не увеличен, толщина стенки 2 мм, просвет чистый, общий желчный проток не расширен. Поджелудочная железа обычных размеров, контуры ровные, структура повышенной эхогенности, однородная, проток поджелудочной железы (вирсунгов проток) не расширен. Селезенка не увеличена.

Больная «проведена» по шкале CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method) [Danan G., Benichou C., 1993]. Набрано 13 баллов, что свиде-

тельствует о высокой вероятности наличия лекарственного поражения печени. Факторы риска его развития: возраст (77 лет), фоновый прием нескольких лекарственных препаратов, в том числе клопидогрела и статина с умеренной липофильностью. На основании полученных данных установлен диагноз: лекарственный гепатит, ассоциированный с приемом аторвастатина в дозе 20 мг/сут, высокой степени биохимической активности.

Лечение: урсофальк 250 мг по 3 капсулы на ночь (из расчета 10–15 мг на 1 кг массы тела в сутки), а также проведен курс инфузионной терапии (фосфатидилхолин в сочетании с глицерризиновой кислотой по 5 г/сут внутривенно струйно). На фоне лечения к концу 1-й недели исчезли горечь во рту, тошнота, боли в правом подреберье, слабость. Биохимический анализ крови через 14 дней: АлАТ 192,7 МЕ/л (6,2 N), АсАТ 149 МЕ/л (4,8 N), ГГТФ 117 МЕ/л (3,2 N), ЩФ 212,8 Ед/л. Согласно результатам объективного обследования и УЗИ органов брюшной полости, к 17-му дню нормализовались размеры печени. Больная выписана с рекомендациями продолжить прием урсофалька по 500 мг перед сном. Через 2 мес после выписки уровень ТА и ГГТФ достиг нормы. От дальнейшего приема статинов больная отказалась.

Применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, урсофальк) при статининдуцированном поражении печени считают обоснованным благодаря её цитопротективному, иммуномодулирующему и антиапоптотическому действию [1]. Кроме того, прием УДХК (урсофальк) в период отмены статина может способствовать дальнейшему снижению уровня ЛПНП из-за ее гиполипидемического эффекта [19].

Следует также отметить, что, согласно рекомендациям ВНОК, пациентам с неалкогольным стеатогепатитом и гиперхолестеринемией наряду со статинами пока-

заны препараты патогенетической терапии, нормализующие уровень трансаминаз и улучшающие гистологическую картину печени (препараты УДХК).

Таким образом, обсуждая мифы о гепатотоксичности статинов и реальность, основываясь на данных литературы и собственном опыте, можно сделать заключение, что доминирующей формой гепатотоксичности является асимптомная гиперферментемия, однако ее частота не превышает 0,1–3%. Клинически выраженные поражения печени наблюдаются редко и зависят от наличия предикторов. У всех больных, которым назначают статины, необходимо прове-

сти тщательную исходную индивидуальную оценку риска развития гепатотоксичности. При повышении уровня АлАТ и АсАТ до 3 верхних пределов нормы на фоне терапии статинами необходимости в их отмене нет. Повышение активности трансаминаз печени более чем до 3 норм обуславливает необходимость повторить анализ крови. Кроме того, необходимо исключить другие причины развития гиперферментемии. Если появились признаки активного заболевания печени, статины нужно отменить. При титровании дозы в первую очередь следует ориентироваться на переносимость и безопасность лечения, во

вторую — на достижение целевых уровней липидов.

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует, с одной стороны, сложности гипOLIпидемической терапии в старших возрастных группах, с другой — эффективность препарата «Урсофальк» при лечении статинассоциированного поражения печени, о чем свидетельствует быстрая положительная динамика клинико-лабораторных показателей. Для оценки возможности его применения с целью профилактики гепатотоксичности статинов необходимо дальнейшее проведение исследований.

Список литературы

1. Буеверов А.О. Возможности патогенетической терапии внутрипеченочного холестаза при лекарственных поражениях печени // Рос. мед. вести.— 2010.— № 4.— С. 64–68.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр.— М., 2012.— 48 с.
3. Онучина Е.В., Рожанский А.А., Казакова Р.В., Пошкайте И.А. Лекарственные поражения печени // Сибирск. мед. журн.— 2007.— № 3.— С. 88–90.
4. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственные поражения печени // Consilium medicum.— 2011.— № 2.— С. 54–60.
5. Ткаченко П.Е., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Полиморфизм генов и лекарственное поражение печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2013.— Т. 23, № 4.— С. 22–29.
6. Arca M., Pigna G. Treating statin-intolerant patients // Diabetes Metab. Syndr. Obes.— 2011.— Vol. 4.— P. 155–166.
7. Argo C.K., Loria P., Caldwell S.H., Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? // Hepatology.— 2008.— Vol. 48.— P. 662–669.
8. Athyros V.G., Tziomalos K., Gossios T.D. et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis // Lancet.— 2010.— Vol. 376.— P. 1916–1922.
9. Beltowski J., Wójcicka G., Jamroz-Wiśniewska A. Adverse effects of statins — mechanisms and consequences // Curr. Drug Saf.— 2009.— Vol. 4.— P. 209–228.
10. Bhardwaj S.S., Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity // Clin. Liver Dis.— 2007.— Vol. 11.— P. 597–613.
11. Biasucci L.M., Stefanelli A., Biasillo G. Statins and coronary artery disease: clinical evidence and future perspective // Minerva Cardioangiol.— 2012.— Vol. 60.— P. 147–156.
12. Björnsson E., Jacobsen E.I., Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing // J. Hepatol.— 2012.— Vol. 56.— P. 374–380.
13. Black D.M., Bakker-Arkema R.G., Nawrocki J.W. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor // Arch. Intern. Med.— 1998.— Vol. 158.— P. 577–584.
14. Calderon R.M., Cubeddu L.X., Goldberg R.B., Schiff E.R. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma // Mayo Clin. Proc.— 2010.— Vol. 85.— P. 349–356.
15. Chang C.Y., Schiano T.D. Review article: drug hepatotoxicity // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2007.— Vol. 25.— P. 1135–1151.
16. Lewis J.H., Mortensen M.E., Zweig S. et al. Pravastatin in Chronic Liver Disease Study Investigators. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // Hepatology.— 2007.— Vol. 46.— P. 1453–1463.
17. Liu Y., Cheng Z., Ding L. et al. Atorvastatin-induced acute elevation of hepatic enzymes and the absence of cross-toxicity of pravastatin // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.— 2010.— Vol. 48.— P. 798–802.
18. Marshall H.U., Wagner M., Zollner G. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of fatty liver disease and dyslipidemia in morbidly obese patients // Dig. Dis.— 2011.— Vol. 29.— P. 117–118.
19. Motola D., Vargiu A., Leone R. et al. Hepatic adverse drug reactions: a case/non-case study in Italy // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 2007.— Vol. 63.— P. 73–79.
20. Nozue T., Yamamoto S., Tohyama S. et al. Comparison of Change in Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Versus Unstable Angina Pectoris Receiving Statin Therapy (from the Treatment With Statin on Atheroma Regression Evaluated by Intravascular Ultrasound With Virtual Histology [TRUTH] Study) // Am. J. Cardiol.— 2013.— Jan 18. [Epub ahead of print].
21. Segarra-Newnham M., Parra D., Martin-Cooper E.M. Effectiveness and hepatotoxicity of statins in men seropositive for hepatitis C virus // Pharmacotherapy.— 2007.— Vol. 27.— P. 845–851.
22. Silva M., Matthews M.L., Jarvis C., et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy // Clin. Ther.— 2007.— Vol. 29.— P. 253–260.
23. Silva M.A., Swanson A.C., Gandhi P.J., Tataronis G.R. Statin-related adverse events: a meta-analysis // Clin. Ther.— 2006.— Vol. 28.— P. 26–35.
24. Tzefos M., Olin J.L. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor use in chronic liver disease: a therapeutic controversy // J. Clin. Lipidol.— 2011.— Vol. 5.— P. 450–459.
25. Zahno A., Brecht K., Bodmer M. et al. Effects of drug interactions on biotransformation and antiplatelet effect of clopidogrel in vitro // Br. J. Pharmacol.— 2010.— Vol. 161.— P. 393–404.

Нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных после холецистэктомии

Э. И. Митушева¹, Р. Г. Сайфутдинов¹, Р. Ш. Шаймарданов²

Кафедра терапии¹ и кафедра хирургии² ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России

Митушева Эльвина Ильнуровна — аспирант кафедры терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России. Контактная информация: elvina180@mail.ru; 420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11

Сайфутдинов Рафик Галимзянович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России. Контактная информация: rgsbancorp@mail.ru

Шаймарданов Равиль Шамилович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, руководитель Казанского городского центра гепатопанкреатобилиарной хирургии

Цель исследования. Оценить состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы (ПЖ) после холецистэктомии (ХЭ).

Материал и методы. Обследованы 95 больных, перенесших ХЭ, и 45 больных с желчнокаменной болезнью, которым ХЭ не производили.

Результаты. В 1-й год после ХЭ возникает острый панкреатит или обостряется хронический. В отдалённом периоде в связи со снижением функции ПЖ развивается ее истинная экзокринная недостаточность. После ХЭ у больных определяют достоверно меньшее содержание панкреатической эластазы-1 (ПЭ-1) в кале, чем у больных с желчнокаменной болезнью, которым ХЭ не производили.

Выводы. У больных, у которых удалён желчный пузырь, с целью разграничения феномена «уклонения» ферментов в кровь от истинной экзокринной недостаточности ПЖ при возникновении острого панкреатита или обострении хронического необходимо одновременно определять содержание ПЭ-1 в кале и сыворотке крови.

Ключевые слова: панкреатит, экзокринная функция поджелудочной железы, холецистэктомия.

Pancreatic exocrine function disorders at postcholecystectomy patients

E.I. Mitusheva, R.G. Sayfutdinov, R.Sh. Shaymardanov

Aim of investigation. To estimate exocrine function of the pancreas after *cholecystectomy* (CE).

Material and methods. Overall 95 postcholecystectomy patients, and 45 patients with gallstone disease, without CE were investigated.

Results. In the 1-st year after CE patients develop acute pancreatitis or progression of chronic pancreatitis. In the remote period due to decrease of pancreatic function patients develop primary exocrine insufficiency. Postcholecystectomy patients had significantly lower level of pancreatic elastase-1 (PE-1) in stool, than patients with gallstone disease, who did not underwent CE.

Conclusions. In postcholecystectomy patients it is necessary to determine simultaneously level of PE-1 in feces and in blood serum to differentiate «deviation» of pancreatic enzymes phenomenon from true pancreatic exocrine failure at development of acute pancreatitis or relapse of chronic.

Key words: pancreatitis, exocrine function of the pancreas, cholecystectomy.

Введение

Авторы большинства публикаций утверждают, что функция поджелудочной железы (ПЖ) после холецистэктомии (ХЭ) улучшается и технически правильно выполненная операция не приводит к патологическим изменениям в ее работе, а, наоборот, способствует (более чем у 60% больных) улучшению или нормализации показателей ее внешнесекреторной функции [2, 6]. Однако, по данным В. Астапенко и А. Марковского [1], у 1495 больных, которым была выполнена ХЭ по поводу хронического калькулёзного холецистита, у 456 (30,5%) в отдалённом периоде после операции развился острый панкреатит. Развитию хронического панкреатита, характеризующегося периодически возникающими обострениями, способствуют часто наблюдающиеся нарушения функции протоковой системы, приводящие к ухудшению пассажа желчи. Вследствие этого у больных, перенесших ХЭ, часто наблюдаются обострения хронического панкреатита [1]. В ряде работ показано, что рак ПЖ и печени чаще развивается у больных, у которых удален желчный пузырь [8–10, 12–15].

Недостаточная изученность данной проблемы и противоречивость данных литературы объясняются трудностью объективной оценки функции ПЖ.

Материал и методы исследования

Обследованы 95 больных, перенесших ХЭ (1-я группа, основная), и 45 больных с желчнокаменной болезнью — ЖКБ (длительность камненосительства 5 лет и более), которым ХЭ не производили (2-я группа, контрольная). Средний возраст больных 1-й группы 58,04±7,81 года, из них было 10 (10,5%) мужчин и 85 (89,5%) женщин. В этой группе 48 больным выполнена неотложная ХЭ и 47 — плановая (табл. 1). Период времени, прошедший после ХЭ, — от 0 до 10 лет и более (табл. 2).

У всех больных проведена оценка содержания панкреатической эластазы-1 в кале (ПЭ-1К). При содержании ее в кале менее 200 мкг/г определяли уровень ПЭ-1 в сыворотке крови (ПЭ-1С) для выявления «уклонения» ферментов в кровь при остром панкреатите и обострении хронического панкреатита [5].

Содержание ПЭ-1К (норма более 200 мкг/г) и ПЭ-1С (норма 0,1–4,0 нг/мл) определяли с помощью ИФА (ELISA), используя наборы фирмы «BioServ Diagnostics» (Германия). Всем больным проведены УЗИ органов брюшной полости, фракционное дуоденальное зондирование, фиброгастродуоденоскопия.

Больные, у которых была выявлена органическая патология (стенозы и стриктуры желчных протоков, стеноз и опухоли большого дуоденального сосочка, холедохолитиаз), исключены из исследования вследствие высокой вероятности наличия у них патологии ПЖ.

Больным, перенесшим неотложную ХЭ, были поставлены следующие диагнозы: флегмонозный холецистит — 11 (23%), гангренозный — 1 (2%), остальным 35 (73%) — острый калькулёзный холецистит. Осложнения острого калькулёзного холецистита были выявлены у 14 (29%) больных: у 23% — перивезикулярный инфильтрат, у 2% — подпечёночный абсцесс, у 2% — местный серозный перитонит, развившийся вследствие пер-

форации гангренозно-изменённой стенки желчного пузыря, у 2% — эмпиема желчного пузыря.

Перед плановой ХЭ всем больным был поставлен диагноз: ЖКБ, холедохолитиаз. Осложнения возникли у 8,5% больных: перивезикулярный инфильтрат у 4,25%, водянка желчного пузыря у 4,25%.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью программ SPSS 10 for Windows. Количественные признаки с нормальным распределением в работе представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для оценки статистической значимости различий между двумя группами по количественным признакам с нормальным распределением использован критерий Стьюдента. При сравнении двух групп по количественным признакам, не имеющим нормального распределения, применен непараметрический критерий Манна-Уитни. Для определения силы связи проведен корреляционный анализ Пирсона. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Из общего числа больных, перенесших ХЭ, 21,3% не предъявляли никаких жалоб, остальные 78,7% жаловались на горечь во

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от вида холецистэктомии, абс. число (%)

| Вид ХЭ | Метод выполнения ХЭ | |
|------------|---------------------|------------------|
| | лапароскопическая | лапаротомическая |
| Неотложная | 43 (89,6) | 5 (10,4) |
| Плановая | 47 (100,0) | 0 (0) |

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от срока выполнения холецистэктомии

| Период времени после выполнения ХЭ, годы | Число больных, абс. (%) |
|--|-------------------------|
| До 1 | 22 (23,1) |
| 1–5 | 24 (25,3) |
| 5–10 | 26 (27,4) |
| 10 и более | 23 (24,2) |

Таблица 3. Частота выявления разных типов желчеотделения в зависимости от срока выполнения холецистэктомии, %

| Период времени после выполнения ХЭ, годы | Тип желчеотделения | | |
|--|--------------------|------------------|-----------------|
| | гиперсекреторный | нормосекреторный | гипосекреторный |
| 0–1 | 88 | 9,3 | 2,7 |
| 1–5 | 72,1 | 10,2 | 17,7 |
| 5–10 | 71,8 | 10,4 | 17,8 |
| 10 и более | 65,4 | 10,6 | 24 |

Таблица 4. Частота нарушения моторики сфинктера Одди у больных после холецистэктомии, %

| Период времени после выполнения ХЭ, годы | Состояние моторики сфинктера Одди | | |
|--|-----------------------------------|-----------|-------|
| | гипертонус | гипотонус | норма |
| 0–1 | 18,0* | 68,9 | 13,1 |
| 1–5 | 3,8 | 77,3 | 18,9 |
| 5–10 | 2,6* | 72,0 | 25,4 |
| 10 и более | 1,2* | 62,1 | 36,7 |

* $p < 0,01$ — достоверные различия по частоте встречаемости показателя в зависимости от срока холецистэктомии.

рту (2,1%), периодически возникающий жидкий стул (27,7%), вздутие живота (25,5%), боли в животе (31,7%), отрыжку (10,3%), рвоту желчью (4%), боли в правом подреберье (14,3%), изжогу (8,5%), тошноту (12,8%), запор (6,4%), сухость во рту (8,5%), уменьшение массы тела (12,6%), слабость (5,8%).

По данным фракционного дуоденального зондирования, у большинства больных независимо от длительности периода, прошедшего после ХЭ, отмечался гиперсекреторный тип желчеотделения (табл. 3). У всех больных в порции С желчи обнаружены в большом количестве кристаллы билирубина-кальция, лейкоциты и бактерии, микролиты в порции С выявлены у 86% больных.

Как видно из данных, представленных в табл. 4, независимо от длительности периода, прошедшего после ХЭ, у больных преобладал гипотонус сфинктера Одди (сфинктер печеночно-поджелудочной ампулы). Что касается дисфункции сфинктера Одди по гипертоническому типу, то в течение 1-го года после оперативного вмешательства гипертонус сфинктера Одди отмечался у большего числа больных, чем через 5 лет и более после ХЭ ($p < 0,01$).

ПЭ-1К — протеолитический фермент, участвующий в пищеварении, продуцируемый исключительно ПЖ. Она характеризуется высокой стабильностью при пассаже по желудочно-кишечному тракту, и на концентрацию этого фермента не оказывают влияние ферментные препараты. Чувствительность теста, проводимого с целью определения содержания ПЭ-1К, в диагностике тяжелой экзокринной недостаточности ПЖ составляет 93%, легкой и умеренной — 50–60%, специфичность — более 90%. Достоинства

метода — неинвазивность и доступность [7, 11].

У 46 (48,4%) больных, перенесших ХЭ, обнаружено снижение концентрации ПЭ-1К (менее 200 мкг/г). Кроме того, выявлены различия в содержании ПЭ-1К и ПЭ-1С через 0–1 год и 5 лет и более после ХЭ. В 1-й год после ХЭ у 58% больных уровень ПЭ-1К был ниже 200 мкг/г, при этом у 39,8% выявлена умеренная и легкая экзокринная недостаточность ПЖ (166±25,7 мкг/г), у 12,2% — тяжелая (74±17,6 мкг/г; см. рисунок). Однако у 46,8%



Частота развития экзокринной недостаточности ПЖ разной степени выраженности в различные периоды времени после ХЭ.

больных концентрация ПЭ-1С была повышена ($165,4 \pm 51,4$ нг/мл). Таким образом, низкий уровень ПЭ-1К в 1-й год после ХЭ объясняется «уклонением» ее в кровь из-за обострения хронического панкреатита или возникновения острого панкреатита как следствия оперативного вмешательства. В 1-й год после ХЭ также отмечается прямая корреляция между спазмом сфинктера Одди и возникновением «острых» воспалительных явлений в ПЖ ($r=0,79$; $p<0,05$).

Через 5–10 лет после ХЭ у 25,8% больных выявляли легкую или умеренную ($134 \pm 38,1$ мкг/г) недостаточность ПЖ, а у 19,1% — тяжелую ($58 \pm 33,3$ мкг/г), при этом повышение концентрации ПЭ-1С ($62 \pm 38,8$ нг/мл) обнаружено у 9,3% больных. Через 10 лет и более легкую и умеренную ($154 \pm 32,3$ мкг/г) недостаточность ПЖ диагностировали у 30,4% больных, а тяжелую ($43 \pm 33,1$ мкг/г) — у 26,3% (см. рисунок), увеличение содержания ПЭ-1С ($57,3 \pm 32,3$ нг/мл) отмечено у 9,2% больных (табл. 5).

Таким образом, через 5 лет и более после ХЭ низкую концентрацию ПЭ-1К у большинства больных объясняют «истинным» снижением экзокринной функции ПЖ, т. е. в отдаленном периоде после оперативного вмешательства отмечается тенденция к снижению функциональных способностей ПЖ, при этом лишь у 9,3% больных выявляют «уклонение» ферментов в кровь.

Как видно из данных, представленных в табл. 5, в 1-й год после ХЭ почти у половины больных выявлено повышение концентрации ПЭ-1С. С увеличением продолжительности периода времени, про-

шедшего после ХЭ, наблюдается тенденция к уменьшению числа больных, у которых ПЭ-1С была выше нормы ($p<0,01$).

Что касается больных с ЖКБ, которым ХЭ не производили, нормальные показатели ПЭ-1К зарегистрированы у 67,6% из них, менее 200 ($185,3 \pm 16,4$) мкг/г — у 32,4%, 100–200 ($187 \pm 21,3$) мкг/г — у 21,1%, менее 100 ($76 \pm 12,3$) мкг/г — у 11,3% больных.

В 1-й год и через 5 лет и более после ХЭ концентрация ПЭ-1К у больных достоверно ниже аналогичного показателя у больных с ЖКБ, которым ХЭ не производили ($p<0,05$). Из последних уровень ПЭ-1С выше нормы ($147,6 \pm 64,3$ нг/мл) обнаружен лишь у 20,4% больных.

Таким образом, почти у половины (48,4%) больных после ХЭ выявляют нарушения внешнесекреторной функции ПЖ. Проанализировав причины данного нарушения, можно выделить патофизиологические механизмы, действующие в отсутствие желчного пузыря, которые способствуют ухудшению функционального состояния ПЖ:

- дисфункция сфинктерного аппарата желчных путей,
- синдром избыточного роста бактерий,
- нарушение моторно-эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки с развитием дуоденальной гипертензии вследствие хаотичного поступления желчи из большого дуоденального сосочка в двенадцатиперстную кишку,
- наличие в желчи микролитов, которые, раздражая сфинктер Одди, вызывают его дискинезию,
- холангиты.

Итак, у всех больных, у которых диагностированы нарушения внешнесекреторной функции ПЖ, выявлены дисфункция сфинктерного аппарата, микролиты и бактерии в желчи, дуоденогастральный рефлюкс (у 93%). Кроме того, после удаления желчного пузыря у больных выявлена прямая корреляция ($r=0,73$; $p<0,05$) между функцией ПЖ и диаметром общего желчного протока: у большинства (72%) больных, у которых снижена внешнесекреторная функция ПЖ, диаметр общего желчного протока был менее 5 ($4,0 \pm 0,89$) мм, а при нормальной функции ПЖ — более 6 ($6,4 \pm 0,48$) мм, что можно объяснить его «опузыриванием» после ХЭ. Нужно отметить, что у большинства пациентов, у которых действует данный компенсаторный механизм, функция ПЖ сохранена.

По-видимому, после ХЭ компенсаторные механизмы, возникающие вследствие изменения концентраций холецистокинина-панкреозимина [3], секретина, ацетилхолина, серотонина [4], способствуют нормализации диаметра общего желчного протока.

Выводы

1. У больных после удаления желчного пузыря с целью разграничения феномена «уклонения» ферментов в кровь и истинной экзокринной недостаточности поджелудочной железы при развитии «острых» или обострении хронических процессов в ней необходимо одновременно определять концентрацию ПЭ-1 в кале и сыворотке крови.

2. Развитие «острых» или обострение хронических процессов в поджелудочной железе чаще наблюдается в 1-й год после холецистэктомии.

3. Независимо от периода времени, прошедшего после холецистэктомии, у большинства больных преобладает гипотонус сфинктера Одди. В 1-й год после оперативного вмешательства гипертонус

Таблица 5. Концентрация ПЭ-1С у больных после холецистэктомии

| Период времени после выполнения ХЭ, годы | Число больных, у которых концентрация ПЭ-1С выше нормы, % |
|--|---|
| 0–1 | 46,8 |
| 1–5 | 19,3 |
| 5–10 | 9,3 |
| 10 лет и более | 9,2 |

сфинктера Одди выявляют чаще, чем через 5 лет и более после него ($p < 0,01$).

4. В отдалённом периоде после холецистэктомии развивается истинная экзокринная недостаточность поджелудочной

железы в связи со снижением её функции.

5. У больных после холецистэктомии показатели ПЭ-1 в кале достоверно ниже, чем у больных с ЖКБ, которым холецистэктомию не производили.

6. Пациенты, у которых отмечается явление «опузыривания» общего желчного протока (диаметр более 6 мм, в среднем $6,4 \pm 0,48$ мм), функция поджелудочной железы сохранена.

Список литературы

1. Астапенко В., Марковский А. Побочное наследство холецистэктомии // Мед. вестн. Белоруссии.— 2008.— № 17 (851). — С. 13–15.
2. Бурков С. Г. О последствиях холецистэктомии или постхолецистэктомического синдрома // Consilium medicum. Приложение.— 2004.— № 1. — С. 24–28.
3. Быстровская Е. В. Постхолецистэктомический синдром: клинические варианты, прогнозирование и профилактика: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2010. — 38 с.
4. Винокурова Л. В. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 43 с.
5. Губергриц Н. Б., Христич Т. Н. Клиническая панкреатология — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.

6. Ильченко А. А. Постхолецистэктомический синдром: клинические аспекты проблемы // Consilium medicum. Гастроэнтерология.— 2008.— № 2. — С. 34–38.
7. Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 2005. — 504 с.
8. Axelson J., Ihse I., Hakanson R. Pancreatic cancer: the role of cholecystokinin? // Scand J Gastroenterol.— 1992. — Vol. 27. — P. 993–998.
9. Bueno de Mesquita H. B., Maisonneuve P., Moerman C. J. Aspects of medical history and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands // Int. J. Cancer.— 1992. — Vol. 52. — P. 17–23.
10. Chow W. H., Johansen C., Gridley G., Mellekjaer L., Olsen J. H., Fraumeni J. F. Jr. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas // Br. J. Cancer.— 1999. — Vol. 79. — P. 640–644.

11. Dominguez-Munoz J. E. Clinical Pancreatology for Practising Gastroenterologists and Surgeons. Oxford: Blackwell Publishig, 2007. — 533 p.
12. Karlson B. M., Ekbom A., Josefsson S. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 113. — P. 587–592.
13. Lagergren J. F., Mattsson H., El-Serag H. Nordenstedt. Increased risk of hepatocellular carcinoma after cholecystectomy // Br. J. Cancer.— 2011. — Vol. 105. — P. 154–156.
14. Lagergren W. Ye. J., Nyrén O., Ekbom A. Risk of pancreatic cancer after cholecystectomy: a cohort study in Sweden // Gut.— 2001. — Vol. 49. — P. 678–681.
15. Watanapa P., Williamson R. C. Experimental pancreatic hyperplasia and neoplasia: effects of dietary and surgical manipulation // Br. J. Cancer.— 1993. — Vol. 67. — P. 877–884.

Трудности дифференциальной диагностики язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта

(Клиническое наблюдение)

Ю. А. Кучерявый^{1,2}, Д. Н. Андреев¹, И. В. Тимченко², Д. Т. Дичева¹, Н. Г. Андреев¹, А. Ю. Гончаренко^{1,2}, И. В. Маев¹

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России

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

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова.

Андреев Дмитрий Николаевич — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова. Контактная информация: dna-mit8@mail.ru

Тимченко Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндоскопии НУЗ ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко ОАО «РЖД».

Дичева Диана Тодоровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова.

Андреев Николай Германович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова.

Гончаренко Александра Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая учебной частью кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова, доцент.

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова.

Цель сообщения. Познакомить врачей с особенностями течения и терапевтическими подходами при синдроме Золлингера–Эллисона (СЗЭ) на примере собственного клинического наблюдения.

Основные положения. Пациентка К. 56 лет поступила в НУЗ ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко ОАО «РЖД» с диагнозом язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori*-негативная, часторецидивирующее течение, осложнившееся желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК). Консервативная терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) не приводила к стойкой ремиссии заболевания, что заставило врачей включить СЗЭ в круг дифференциальной диагностики.

Нарастающая гипергастринемия явилась диагностическим критерием, подтверждающим наличие этой патологии у пациентки, однако первичный опухолевый очаг выявлен не был, что исключало возможность радикального лечения. Оптимизация антисекреторной терапии с назначением высоких доз эзомепразола (80 мг в сутки) позволило купировать болевой абдоминальный синдром и добиться клинико-эндоскопической ремиссии. При отсутствии солидного субстрата опухоли длительная симптоматическая терапия ИПП является альтернативой паллиативной гастрэктомии.

Заключение. В случае рецидивирующих и резистентных к терапии стандартными дозами ИПП эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта терапевт должен быть ориентирован на расширение круга дифференциальной диагностики. Своевременное выявление СЗЭ позволяет уменьшить риск осложнений, прежде всего ЖКК, и предупредить негативные клинические исходы, ассоциированные с прогрессированием опухолевого процесса.

Ключевые слова: синдром Золлингера–Эллисона, гастринома, гипергастринемия, гастрин, гиперацидность, ингибитор протонной помпы, эзомепразол, Нексиум®.

Difficulties of differential diagnostics of upper gastro-intestinal ulcers (Clinical case)

Yu. A. Kucheryavy, D. N. Andreyev, I. V. Timchenko, D. T. Dicheva,
N. G. Andreyev, A. Yu. Goncharenko, I. V. Mayev

The aim of the article. To present features of clinical course and management approach at *Zollinger-Ellison syndrome* (ZES) as exemplified by original clinical case.

Summary. Patient K., 56 years old has admitted to Non-state-funded healthcare institution, Semashko Central clinical hospital #2, Open Society «Russian railways» with the diagnosis of *Helicobacter pylori*-negative, frequently relapsing duodenal peptic ulcer, complicated by *gastro-intestinal bleeding* (GIB). Conservative treatment by *proton pump inhibitors* (PPI) did not result in remission of disease that required inclusion of ZES into differential diagnostic range.

Progressing hypergastrinemia was the diagnostic criterion for ZES in this case, however no primary neoplastic focus has been revealed, that made potential surgical treatment impossible. Improvement of antisecretory therapy by prescription of high doses of esomeprazole (80 mg per day) has allowed to stop abdominal pain and to achieve clinical and endoscopic remission. Long-term symptomatic treatment with PPI was alternative to palliative gastrectomy at the absence of solid tumor component.

Conclusion. In the case of relapsing and resistant to standard PPI doses erosions and/or ulcers of upper gastro-intestinal tract physician should expand the range of differential diagnostics. Duly detection ZES allows to reduce risk of complications, first of all — GIB, and to prevent negative clinical outcomes associated with progression of neoplasm.

Key words: Zollinger-Ellison syndrome, gastrinoma, hypergastrinemia, gastrin, hyperacidity, proton pump inhibitor, esomeprazole, Nexium®.

Введение

Несмотря на возросшие в последнее десятилетие возможности медикаментозной терапии, число пациентов с эрозивно-язвенными поражениями *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) не имеет отчетливой тенденции к снижению [1]. Безусловно, в этиоструктуре язвенных поражений главенствующие места занимают поражения, ассоциированные с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и индуцированные приемом *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП) [2].

На фоне применения стандартных доз *ингибиторов протонной помпы* (ИПП), которые на сегодняшний день являются базисными препаратами в терапии эрозивно-язвенных поражений, как правило, достигается клиничко-эндоскопическая ремиссия на срок от 21 до 28 суток [1, 3]. В случае резистентности к терапии стандартными дозами ИПП, а также при частом рецидивировании заболевания, задачей интерниста является исключение

других более редких причин поражений слизистой оболочки желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК). К ним относятся эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ при различных соматических заболеваниях, например, при гиперпаратиреозе, туберкулезе, портальной гастропатии на фоне декомпенсированного цирроза печени, мезентериальной ишемии, а также в рамках *синдрома Золлингера-Эллисона* (СЗЭ) [1, 2, 4]. Последний представляет собой клинический синдром, обусловленный гипергастринемией, ассоции-

рованной с эктопической продукцией гастрина гастринпродуцирующей опухолью — гастриномой [1, 5, 6]. Ежегодный показатель заболеваемости СЗЭ относительно невысок и составляет 0,5–1,5 на 1 млн человек [6].

При анализе этиологии язвенной болезни ДПК на долю *H. pylori*-ассоциированной формы приходится 80% случаев, НПВП-ассоциированных поражений — 15,2%, прочих заболеваний — 3,9% и СЗЭ — 1,1%. Хотя конкретные данные при эрозивно-язвенных поражениях желудка несколько

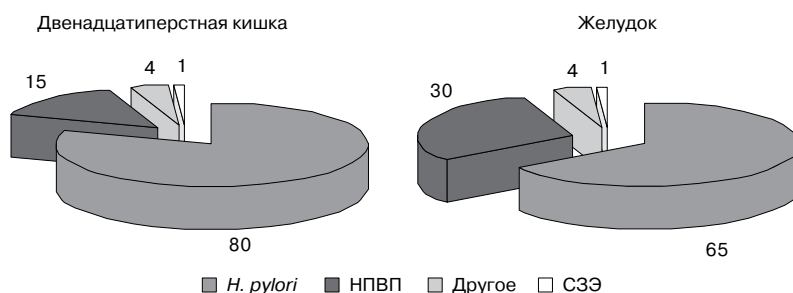


Рис. 1. Этиологическая структура язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, % [6].

Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, СЗЭ — синдром Золлингера-Эллисона.

отличаются, общая тенденция остается прежней: большое превалирование НПВП-индуцированных изъязвлений (рис. 1) [6]. Важность анализа этиологии заболевания у конкретного пациента заключается в том, что несвоевременная диагностика, а значит и неполноценное лечение эрозивно-язвенных поражений, приводит к увеличению частоты осложнений, в первую очередь *желудочно-кишечных кровотечений* (ЖКК). Последние являются независимым фактором увеличения частоты летальности, которая колеблется от 6 до 14%, а в группе пациентов с тяжелым ЖКК может достигать 50% [5, 7].

В качестве иллюстрации трудностей дифференциального диагностического поиска при рецидивирующем и рефрактерном течении язвенных поражений желудка и ДПК приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больная К. 56 лет обратилась в нашу клинику 18.09.2012 г. с жалобами на ночные и голодные боли в эпигастрии, водянистый «жирный» стул черного цвета, похудание, общую слабость.

Анамнез болезни занимает 2 года, когда впервые появились боли в животе, черный «разжиженный» стул (до 4 раз в сутки). Госпитализирована в хирургическое отделение, где обнаружены острые эрозии тела желудка и «зеркальные» язвы ДПК с признаками состоявшегося кровотечения из одной из язв (сгусток в дне язвы, Форрест 2b). Больной назначен омепразол внутривенно 80 мг в сутки с хорошим эффектом. При плановом гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка из зоны эрозий тела и антрального отдела выявлена умеренная лимфоплазмацитарная инфильтрация, кишечная метаплазия эпителия в антральном отделе, обнаружена инфекция *H. pylori*. Проведена

эрадикационная терапия (тройная терапия 1-й линии).

Через месяц после выписки больная провела дыхательный уреазный тест с мочевиной, меченной ¹³C, который подтвердил эффективность эрадикационной терапии. Однако в дальнейшем каждые 2–4 нед больная отмечала рецидивы боли в эпигастрии, по поводу чего назначались различные генерики омепразола по 20–40 мг в сутки с временным эффектом. В этот же период отмечено периодическое появление кашицеобразного стула до 2 раз в сутки. В связи с недостаточной эффективностью омепразола по купированию боли назначали: пантопразол 40–80 мг в сутки, гиосцин, дротаверин, панкреатин. По поводу персистирующей диареи больная принимала лоперамид, пробиотики и диосмектит. Все вышеуказанные препараты использовались в различных комбинациях, курсом и по требованию с непостоянным, преимущественно незначительным, кратковременным или отсутствующим эффектом.

Через 9 и 14 мес после установления диагноза больная дважды была госпитализирована с признаками состоявшегося кровотечения, несмотря на прием поддерживающих доз пантопразола 40–80 мг в сутки. При обследовании выявлялись язвы ДПК. Назначено дообследование: мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием (обнаружены признаки стеатоза печени, повышенного газообразования в кишечнике), суточное мониторирование pH в желудке (гиперацидность, непрерывное кислотообразование, декомпенсация ощелачивания в антральном отделе; средний pH в теле 1,2, в антруме — 1,9), определение уровня сывороточного гастрина (270 пг/мл, референтный интервал — 25–90 пг/мл). Повторное тестирование на *H. pylori* (антиген в стуле) оказалось негативным. Полученные результаты легли в основу выбора хирургической тактики. Больной предложена

резекция желудка с селективной проксимальной ваготомией, однако пациентка от хирургического лечения отказалась.

Пациентка была выписана из хирургического стационара с рекомендацией принимать Нексимум по 40 мг в сутки ежедневно утром перед завтраком, частого дробного питания. Эпизоды болей в эпигастрии стали реже и менее выраженные, однако персистировала диарея до 3–4 раз в сутки, сопровождавшаяся постепенным похуданием (на 5 кг за последние 3 мес) и нарастающей общей слабостью. Кратковременный эффект оказывал только прием лоперамида, эффективно купирующий диарею, но не влияющий на болевой синдром.

В течение месяца, предшествующего настоящему обращению, боли стали практически постоянными, снова появилась мелена, что явилось причиной для госпитализации больной.

При поступлении в стационар общее состояние средней тяжести, конституция гиперстеническая, индекс массы тела 27,4. При осмотре регистрировались признаки острой постгеморрагической анемии: общая слабость, бледность кожи, тахикардия, гипотония, систолический шум на верхушке с усилением I тона. Живот незначительно увеличен в размерах за счет подкожной жировой клетчатки, участвует в акте дыхания, перистальтика выслушивается. При поверхностной пальпации живот во всех отделах мягкий, выраженно болезненный в эпигастриальной области. Симптомов раздражения брюшины нет.

С целью минимизации риска рецидива ЖКК назначено внутривенное болюсное введение 80 мг Нексума. При срочной *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) на границе верхней и средней трети желудка по малой кривизне ближе к задней стенке выявлен глубокий язвенный дефект слизистой оболочки до 15 мм в диаметре. Дно язвенного дефекта было выполнено

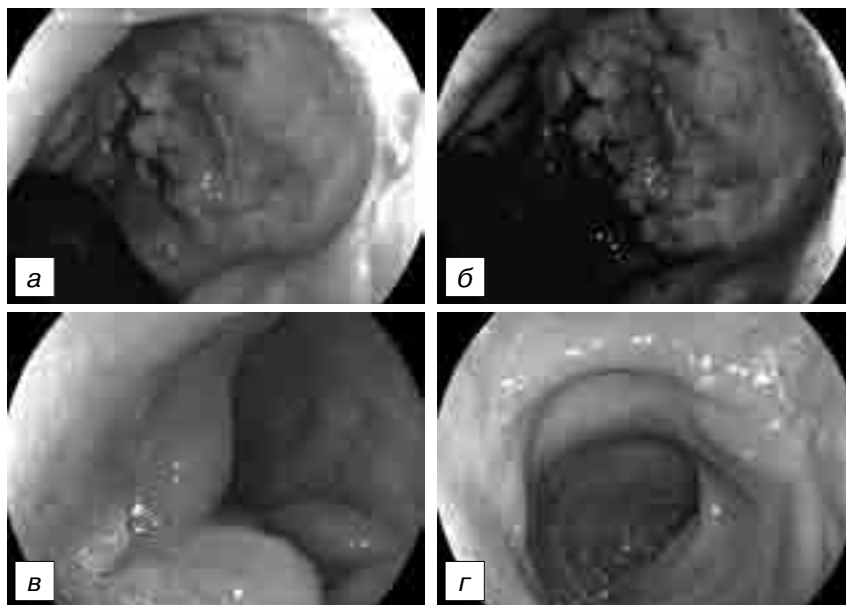


Рис. 2. Эндоскопическое исследование.

а — язва желудка. Слизистая оболочка желудка гиперемирована. На границе верхней и средней трети желудка по малой кривизне ближе к задней стенке имеется глубокий язвенный дефект до 15 мм в диаметре. Дно язвенного дефекта выполнено белым фибрином, по краю язвенного дефекта отмечается пропотевание геморрагического отделяемого;
б — виртуальная хромокопия. Неравномерное усиление сосудистого рисунка по всей границе язвенного дефекта. Фибрин, выполняющий дно язвы, рыхлый, массивный, пронизан геморрагическими нитевидными включениями. Имеется угроза активного кровотечения;
в — луковица ДПК деформирована, слизистая оболочка гиперемирована. По передней стенке язвенный дефект округлой формы до 7 мм в диаметре, средней глубины, дно выполнено белым фибрином;
г — в динамике на месте язвенного дефекта луковицы ДПК по передней стенке образовался линейный рубец длиной 7 мм. Рубцовая деформация луковицы ДПК.

белым фибрином, по краю язвенного дефекта отмечалось пропотевание геморрагического отделяемого (Форрест 1b), формирующее угрозу активного кровотечения. Луковица ДПК деформирована, слизистая оболочка гиперемирована, по передней стенке выявлен язвенный дефект слизистой округлой формы до 7 мм в диаметре, средней глубины, дно выполнено белым фибрином. В залуковичном отделе ДПК выявлены 3 постбульбарные язвы по 0,5–0,7 см в диаметре (рис. 2). В общем анализе крови, выполненном по срочным показаниям, отмечена картина острой постгеморрагической анемии легкой степени, Hb 92 г/л. Больная переведена в отделение интенсивной терапии, где продолжилась непрерывная инфузия эзомеразола 8 мг/ч через инфузomat в течение 72 ч, проводилась симптоматическая терапия.

На фоне лечения отмечена положительная клиническая динамика: боль и диарея купированы, уменьшилась выраженность астенических симптомов, отсутствуют данные за рецидив кровотечения. При проведении ЭГДС в динамике оказалось, что все выявленные ранее дефекты слизистой уменьшились в размерах, покрыты фибрином без включений гематина, отмечена эпителизация краев язв. Признаков опухолевого поражения не обнаружено. При УЗИ брюшной полости и почек отмечены диффузные изменения в поджелудочной железе и печени по типу стеатоза, признаков патологии почек не обнаружено. В общем анализе крови сохранялась картина железодефицитной анемии легкой степени (Hb 102 г/л), показатели биохимического анализа крови оставались без особенностей, отмечалось снижение сывороточ-

ного железа до 6,4 мг/л (референтный интервал 8,9–30,4 мкмоль/л).

На 4-е сутки больная переведена в отделение гастроэнтерологии, где стала получать эзомеразол в таблетках по 40 мг 2 раза в сутки (4 дня). На 5-е сутки отмечен рецидив боли, что потребовало увеличения дозы эзомеразола до 80 мг 2 раза в сутки. На 4-й день применения удвоенных доз было выполнено суточное мониторирование pH, результаты которого показали наличие контроля pH — его среднесуточный уровень в теле желудка составил 4,2. Уровень гастрина в крови возрос более чем в 5 раз по сравнению с предшествующим тестированием, достигнув 1740 пг/мл. Динамическая мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости не выявила признаков опухолевого поражения. Проведение эндоскопического контроля через 12 сут применения эзомеразола 160 мг в сутки показало наличие двух рубцующихся язв пилорического канала, свежие линейные рубцы на месте постбульбарных язв и язв луковицы ДПК. Лабораторные показатели оставались стабильными.

Обсуждение клинического наблюдения

Приведенный случай свидетельствует о том, что, несмотря на совершенствование лабораторно-инструментальных методов исследования и повышение осведомленности врачей, СЗЭ продолжает диагностироваться с существенной задержкой. Так, согласно данным литературы, от момента манифестации симптомов болезни до постановки диагноза проходит, как правило, от 4 до 6 лет [8]. Одной из главных причин поздней диагностики является широкое использование ИПП, которое в большинстве случаев усложняет и отсрочивает диагностирование СЗЭ. [9]. Высокая эффективность и длительность действия

ИПП, по сути, может маскировать СЗЭ, особенно в дебюте болезни. Согласно данным V. D. Corleto и соавт. (2001), широкое применение ИПП привело к снижению частоты госпитализаций для исключения СЗЭ на 62%, а также уменьшило частоту своевременного диагностирования заболевания на 40% [10].

Клиническая картина СЗЭ является прямым отражением гиперсекреции соляной кислоты [5, 6]. Эрозивно-язвенное поражение желудка и ДПК при СЗЭ сопровождается характерными болями, локализующимся в эпигастрии и имеющими место у 75% пациентов, а по данным некоторых авторов, — у 98% больных [6, 8]. Большинство пациентов с СЗЭ (50–90%) являются *H. pylori*-негативными и не имеют длительной экспозиции НПВП в анамнезе [11]. В этом плане не стала исключением и наша пациентка, предъявлявшая жалобы на ночные и голодные боли в эпигастрии при отрицательных тестах на наличие инфекции *H. pylori*.

Таким образом, наличие у больной типичного болевого абдоминального синдрома, рецидивирующих эрозивно-язвенных поражений ДПК, инфицированность *H. pylori* дали основание поставить диагноз язвенной болезни ДПК на фоне хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита и назначить инициальную терапию ИПП, эрадикационную терапию с контролем. Однако эрадикация инфекции и длительное применение стандартных доз омепразола (40 мг в сутки), а затем пантопризола (80 мг в сутки), по всей видимости, не привели к адекватному контролю кислотообразующей функции желудка, что клинически проявилось повторными эпизодами ЖКК.

Обращает на себя внимание наличие эпизодов жидкого/кашицеобразного стула до 4 раз в сутки на протяжении двух лет от дебюта заболевания. Согласно данным литературы, диарея является вто-

рым по частоте симптомом СЗЭ (до 73% пациентов), механизм развития которого при СЗЭ также обусловлен гиперпродукцией соляной кислоты [6, 8, 12].

Совокупность вышеизложенных данных привела врачей к мысли о необходимости исключения СЗЭ. Стоит отметить, что согласно мировой практике, диагностировать СЗЭ в дебюте заболевания, как правило, не удается [12]. Заподозрить СЗЭ становится возможным лишь при анализе характера течения заболевания: клиничко-эндоскопическая рефрактерность к адекватно проводимой антисекреторной терапии, частое рецидивирование, осложнения, представленные преимущественно ЖКК [6, 8, 12, 13].

В рассматриваемом клиническом примере в дебюте заболевания имело место типичное расположение язвенного дефекта, что согласуется с результатами многих современных исследований [8, 12]. Однако в ранних работах высказывалось мнение, что для СЗЭ характерна преимущественно атипичная локализация (постбульбарные язвы, язвы тощей кишки), а также наличие множественных язвенных дефектов [14], что было обнаружено у нашей больной в ходе последней госпитализации.

Безусловно, одним из базисных методов диагностики СЗЭ является определение уровня сывороточного гастрина, что и явилось основополагающим диагностическим критерием у нашей пациентки. Согласно данным литературы, у 97–99% пациентов с СЗЭ определяется гипергастринемия [15]. В рассмотренном клиническом наблюдении уровень сывороточного гастрина нарастал на протяжении заболевания от 270 пг/мл (июнь 2011) до 1740 пг/мл (август 2011). Важно отметить, что исходно уровень повышения гастрина был не столь высок, что отчасти могло объясняться длительным приемом ИПП. Отсутствие диагностированной опухоли и относительно небольшое превышение допусти-

мого уровня гастрина не давало убедительных оснований поставить диагноз СЗЭ; больной была оптимизирована терапия эзомепразолом, имевшая в рекомендованных дозах больший клинический эффект, нежели чем применение ИПП «старых» поколений ранее.

Из-за малого размера гастринном их далеко не всегда удается визуализировать с помощью инструментальных методов исследования [16–18]. В рассматриваемом нами клиническом наблюдении первичный очаг гастриномы при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости и мультиспиральной компьютерной томографии не выявлен, в результате чего хирургическое лечение опухоли не рассматривалось.

Целью симптоматического лечения СЗЭ является контроль уровня гиперсекреции соляной кислоты, динамики рубцевания язвенных дефектов, а также профилактика возможных осложнений. Внедрение в клиническую практику блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов несколько уменьшило количество паллиативных гастрэктомий, однако основной причиной смертности являлись осложнения язвенных поражений верхних отделов ЖКТ в силу того, что снижение кислотообразования было недостаточным. В настоящее время на фоне применения современных мощных антисекреторных препаратов, таких как ИПП, наиболее важным аспектом терапии пациентов с СЗЭ является остановка роста опухоли. Ведь более чем половина пациентов умирает от причин, связанных с прогрессированием опухолевого процесса [19].

В силу того, что ИПП доказали свою безопасность и эффективность в подавлении гиперсекреции соляной кислоты у пациентов с СЗЭ, они полностью вытеснили блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов из терапевтического арсенала [6, 19, 20].

Уникальность ИПП состоит в том, что они высокоселективно

блокируют терминальную молекулу кислотопродукции — H^+ -, K^+ -АТФазу (протонную помпу). По химической природе ИПП являются слабыми основаниями, они накапливаются в канальцах париетальных клеток, где в кислой среде ($pH \leq 1$) происходит их преобразование в активную форму (сульфенамид). Сульфенамид ковалентно с помощью дисульфидных связей соединяется с цистеиновыми группами протонной помпы, что приводит к ингибированию H^+ -, K^+ -АТФазы и угнетению секреции соляной кислоты. Кислотосупрессивный эффект ИПП по отношению как к базальной, так и стимулированной секреции длится в течение 24 ч и более [5, 21].

На сегодняшний день при СЗЭ продемонстрирована эффективность всех представителей группы ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол) [6, 19, 22]. Тем не менее, несмотря на то, что все ИПП имеют общий механизм действия, они являются достаточно гетерогенной группой препаратов, что обусловлено различными фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами [21]. Поэтому на этапе инициальной терапии СЗЭ важным аспектом является выбор препарата, обладающего наиболее мощным и длительным кислотосупрессивным действием.

В рассмотренном клиническом примере назначение стандартных доз омепразола и пантопразола у нашей пациентки не приводило к достижению стойкой ремиссии, на этом фоне сохранялась клиническая симптоматика и рецидивировали ЖКК; лишь назначение высоких доз (80 мг в сутки) современного ИПП — эзомепразола — позволило добиться терапевтического успеха.

Эзомепразол (Нексиум®, «AstraZeneca», Швеция) является S-энантиомером омепразола и представляет собой наиболее совершенную генерацию ИПП. Именно детерминированная про-

странственная ориентация определяет ряд преимуществ эзомепразола по отношению к другим представителям группы ИПП, являющихся рацематами (смесь S- и R-изомеров) [23, 24].

Как известно, эффективность ИПП определяется скоростью биотрансформации молекул препарата в неактивные соединения. Основным путем метаболизма всех ИПП является энзимная система цитохрома P450 в печени с участием двух ее изоформ — CYP2C19 (преимущественно) и CYP3A4 [1, 5, 21]. В рамках феномена стереоселективности, метаболизм эзомепразола как S-изомера протекает в 3 раза медленнее, чем метаболизм его рацемата (омепразола). Данное явление находит свое отражение в увеличении такого показателя, как площадь под кривой «концентрация в плазме — время» (AUC). Следствием этого является высокая биодоступность эзомепразола, определяющая большее количество изомеров в кровотоке, которое достигнет париетальных клеток [24–26].

Преимущества фармакокинетического профиля эзомепразола позволяют ему более эффективно и стабильно блокировать H^+ -, K^+ -АТФазу. Отражением этого является тот факт, что эзомепразол в 1,4 раза сильнее подавляет базальный уровень желудочной секреции, чем омепразол (90,7 против 64,5%) [27].

Преимущества эзомепразола перед другими представителями ИПП были продемонстрированы в исследовании P. Jr. Miner и соавт. (2003). Так, на 5-е сутки приема различных ИПП доля пациентов, у которых уровень интрагастрального pH >4 оставался стабильным в течение 12 ч и более, составила в группе, получавших эзомепразол, 73,5%, лансопразол — 52,9%, омепразол и рабепразол — 50,0% [28].

Стоит отметить, что эзомепразол имеет оптимальный профиль безопасности. Побочные явления при его применении развиваются

редко и не имеют дозозависимости [21, 23].

При лечении больных с СЗЭ доза эзомепразола подбирается индивидуально в соответствии с пошаговой терапевтической концепцией, описанной P. Jr. Metz и соавт. (2007). Доза препарата подбирается на основании данных pH-метрии, а именно адекватности кислотосупрессивного потенциала выбранной дозы. Стартовая доза эзомепразола при СЗЭ составляет 40 мг 2 раза в сутки. В случае неадекватного контроля кислотообразующей функции желудка в течение 7–10 дней применения необходимо пошаговое повышение дозы до 80 мг 2 раза в сутки или 120 мг 2 раза в сутки. При адекватном контроле секреции соляной кислоты необходимо продолжить прием препарата в подобранной дозе с последующим изучением данных pH-метрии на 3-й, 6-й и 12-й месяцы, а также проведением эндоскопической копии один раз в полгода в плановом порядке (рис. 3), либо при рецидиве болевого синдрома. В оригинальном исследовании авторов у пациентов с СЗЭ, радикальное лечение которым показано не было, применение эзомепразола в высоких дозах (80–240 мг в сутки) в течение 12 мес оказывало эффективное поддержание эндоскопической ремиссии в сочетании с хорошей переносимостью препарата [29].

Отдельно стоит обсудить и аспекты парентерального введения ИПП, ведь СЗЭ нередко осложняется кровотечениями, в том числе и рецидивирующего характера, что имело место в нашем клиническом наблюдении. В этих условиях пероральная терапия ИПП малоэффективна, а в ряде случаев невозможна (критическое состояние больного, многократно повторяющаяся рвота и др.) [30]. Известно, что использование высоких доз ИПП после эндоскопического гемостаза уменьшает риск повторных ЖКК и улучшает клиническое течение болезни

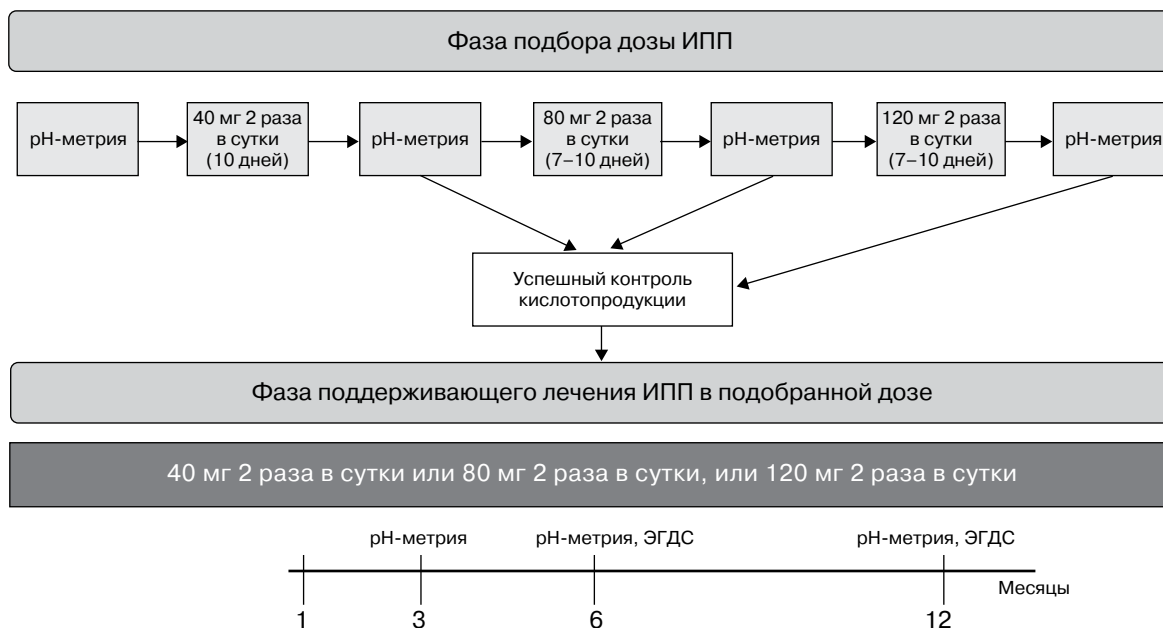


Рис. 3. Алгоритм лечения больных с синдромом Золлингера–Эллисона с применением эзомепразола [29].

у пациентов с эрозивно-язвенной этиологией кровотечений [30, 31]. Действительно, для остановки кровотечения из верхних отделов ЖКТ важным условием является уровень внутрижелудочного $\text{pH} \geq 6$, так как только при таком уровне происходит агрегация тромбоцитов и уменьшается риск рецидива кровотечения [32]. Кроме того, желательно не только достижение $\text{pH} \geq 6$, но и поддержание его на постоянном уровне в течение длительного времени, что может быть обеспечено только при непрерывном введении ИПП (внутривенно дозировано через инфузомат).

Согласно современным рекомендациям по лечению больных с неварикозными кровотечениями из верхних отделов ЖКТ, внутривенное болюсное введение ИПП (80 мг эзомепразола) — единственная действенная мера профилак-

тики рецидива кровотечения после эндоскопического гемостаза [33]. Целесообразна продолженная инфузия из расчета 8 мг в час на протяжении последующих 72 ч (через инфузомат). Чрезвычайно важна и преемственность в лечении, когда внутривенная инфузия эзомепразола, как в нашем примере, сменяется пероральным приемом этого препарата [30].

Применительно к описанному выше клиническому наблюдению, когда первичный очаг опухоли не удалось обнаружить даже при применении ультразвуковых исследований и мультиспиральной компьютерной томографии в динамике, можно сделать вывод, что даже эти достаточно информативные методы, при отрицательных результатах, целесообразно использовать в динамике либо дополнять выполнением эндоскопической ультрасонографии,

имеющей большую чувствительность при диагностике гастрином [34].

Таким образом, особенностью заболевания у больной К. явилось частое рецидивирующее течение и многократные эпизоды кровотечения из язвенных дефектов, что заставило включить в круг дифференциальной диагностики более редкие заболевания, сопровождающиеся эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов ЖКТ. Особенность клинического течения, обусловленная нарастающей гипергастринемией, позволила диагностировать СЗЭ. Прогнозируемый антисекреторный эффект стереоизомеров ИПП открывает перспективы повышения эффективности антисекреторной терапии даже в этой группе «сложных» пациентов, что было продемонстрировано в рассматриваемом нами клиническом наблюдении.

Список литературы

1. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Н. Г., Андреев Д. Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. *Росс журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2012; 4:17–26.
2. Tytgat G. N. Etiopathogenetic prin-

ciples and peptic ulcer disease classification. *Dig Dis* 2011; 29 (5):454–8.

3. Маев И. В., Самсонов А. А. *Болезни двенадцатиперстной кишки*. М.: МЕДпресс-информ; 2005. 512 с.

4. Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Баркалова Е. В. Эволюция клинических представлений о синдроме Золлингера–Эллисона. *Тер арх* 2014; 2:82–9.

5. *Гастроэнтерология: национальное*

руководство // Под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 706 с.

6. Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J., eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2010. 2480p.

7. van Leerdam M. E. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best. Pract. Res. Clin Gastroenterol* 2008; 22(2):209–24.

8. Roy P.K., Venzon D.J., Shojamaneh H., et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79 (6):379–411.
9. Banasch M., Schmitz F. Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors. *Wien. Klin. Wochenschr* 2007; 119:573–8.
10. Corleto V.D., Annibale B., Gibril F. et al. Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment. Pharmacol. Ther* 2001; 15:1555–61.
11. Weber H.C., Venzon D.J., Jensen R.T., Metz D.C. Studies on the interrelation between Zollinger-Ellison syndrome, *Helicobacter pylori* and proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 1997; 112:84–91.
12. Jensen R.T., Niederle B., Mitry E., et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84:173–82.
13. Ito T., Cadiot G., Jensen R.T. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. *World J Gastroenterol* 2012; 18(39):5495–503.
14. Jensen R.T., Gardner J.D., Raufman J.P., et al. Zollinger-Ellison syndrome: Current concepts and management. *Ann. Intern. Med* 1983; 98:59–75.
15. Berna M.J., Hoffmann K.M., Serrano J. et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:295–330.
16. Metz D.C., Jensen R.T. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135 (5):1469–92.
17. Sahani D.V., Bonaffini P.A., Fernandez-Del Castillo C. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology* 2013; 266 (1):38–61.
18. Tan E.H., Tan C.H. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J. Clin. Oncol* 2011; 10 (1):28–43.
19. Tomassetti P., Campana D., Piscitelli L., et al. Treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *World J Gastroenterol* 2005; 11(35):5423–32.
20. Osefo N., Ito T., Jensen R.T. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11(6):433–41.
21. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J. Rang and Dale's Pharmacology. London: Churchill Livingstone. 2007; 792 p.
22. Nieto J.M., Pisegna J.R. The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin. Pharmacother* 2006; 7 (2):169–75.
23. Johnson T.J., Hedge D.D. Esomeprazole: a clinical review. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59(14):1333–9.
24. Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А., Демочко Е.А. Ингибиторы протонной помпы: от омепразола к эзомепразолу. Современные фармакологические аспекты. Актуальные вопросы клинической трансплантационной медицины 2003; 11:361–81.
25. Scott L.J., Dunn C.J., Mallarkey G. et al. Esomeprazole: a review of its use in the management of acid-related disorders. *Drugs* 2002; 62 (10):1503–38.
26. Abelö A., Andersson T.B., Bredberg U. et al. Stereoselective metabolism by human liver CYP enzymes of a substituted benzimidazole. *Drug Metab. Dispos* 2000; 28(1):58–64.
27. Andersson T., Hassan-Alin M., Hasselgren G. et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40 (6):411–26.
28. Miner P. Jr., Katz P.O., Chen Y. et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(12):2616–20.
29. Metz D.C., Sostek M.B., Ruszniewski P. et al. Effects of esomeprazole on acid output in patients with Zollinger-Ellison syndrome or idiopathic gastric acid hypersecretion. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(12):2648–54.
30. Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Преимущество в лечении неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Хирургическая практика* 2013; 2:26–32.
31. Lau J.Y., Sung J.J., Lee K.K. et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000; 343:310–6.
32. Green F.W. Jr., Kaplan M.M., Curtis L.E., Levine P.H. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation: a possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978; 74:38–43.
33. Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J. et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152:101–13.
34. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы в 2-х томах. М., 2008; Т. 1.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Е.Н. Баранова – **Цирроз печени, прогностическое значение клинико-вегетативных показателей.**

Цель исследования – оценить клиническую и прогностическую значимость вегетативного статуса, адаптационные возможности у больных циррозом печени (ЦП) вирусной этиологии.

Для выполнения поставленных задач обследовано 103 пациента с ЦП вирусной этиологии в возрасте от 20 до 70 лет. Контрольную группу составили 35 здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

С целью установления диагноза и причинных факторов, которые привели к болезни, использовались следующие методы: сбор жалоб, данных анамнеза заболевания и жизни, оценка преморбидного фона, объективное обследование органов и систем больного. Клиническое обследование включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы крови, электрокардиографию, эзофагогастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, вирусологическое обследование на маркеры вирусных гепатитов В, С, D методами *иммуноферментного анализа (ИФА)* и *полимеразной цепной реакции (ПЦР)*. Для оценки печеночной энцефалопатии применялся тест связи чисел Рейтана.

Для изучения частоты клинических проявлений, наличия и выраженности вегетативной дисфункции пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести ЦП по критериям Чайлда–Пью.

У всех обследуемых исследовали вариабельность ритма сердца в покое и активном ортостазе с помощью программы «Корвег». Вычисляли показатели, характеризующие активность различных звеньев вегетативной нервной системы: M_0 – мода; AM_0 – амплитуда моды; BP – вариационный размах. Оценивали спектральный состав ритма сердца: HF – дыха-

тельные волны, LF – медленные волны первого порядка, VLF – медленные волны второго порядка. Определяли индексы, характеризующие соотношения первичных показателей: IN – индекс напряжения; IBP – индекс вегетативного равновесия; KOP – коэффициент ортостатической пробы.

По результатам исследования у пациентов с ЦП вирусной этиологии выявлено отклонение по всем уровням вегетативной регуляции – снижение парасимпатического тонуса и реактивности, вазорефлекторных и барорефлекторных механизмов, ослабление активности подкорковых нервных центров, а также снижение гуморальной регуляции, смещение вегетативного гомеостаза в сторону преобладания симпатической нервной системы.

Тяжесть течения болезни прямо пропорционально коррелирует с выраженностью вегетативной дезадаптации, проявляющейся у изучавшихся пациентов значительным снижением вариабельности сердечного ритма, резким повышением активности симпатической нервной системы, явлениями перенапряжения активности регуляторных систем.

Между показателями вегетативного статуса и оценкой тяжести состояния обследуемых в баллах по Чайлду–Пью выявлены множественные корреляционные связи средней силы, анализ которых с помощью разработанной корреляционной матрицы позволяет повысить объективность и информативность оценки прогноза течения ЦП вирусной этиологии.

Показатели вариабельности сердечного ритма являются прогностически значимыми при ЦП вирусной этиологии и зависят от степени тяжести заболевания.

Прогностическое уравнение вероятности наступления смерти Y

для рассматриваемой категории больных: $Y = 41,02 + (0,609 \times KO_{VAR_2}) + (0,0003 \times IBP_2) + (-0,035 \times ЭКСЦ_2) + (-11,21 \times VLF_2) + (-43,30 \times АВТОК_2) + (-0,015 \times AM_0) + (-0,212 \times КО) + (-0,013 \times ЧСС_1)$, где Y от 0 до 1 позволяет предположить 59% вероятности летального исхода.

Примечание: KO_{VAR_2} – коэффициент вариации, % в ортостазе; IBP_2 – индекс вегетативного равновесия в ортостазе; $ЭКСЦ_2$ – эксцесс в ортостазе; VLF_2 – средняя мощность медленных волн 2-го порядка в ортостазе; $АВТОК_2$ – автокорреляция в ортостазе; AM_0 – амплитуда моды (%) в покое; $КО$ – коэффициент ортопробы; $ЧСС_1$ – частота сердечных сокращений в покое.

Использование неселективного β -блокатора (пропранолола) снижает частоту сердечных сокращений, но не влияет на вариабельность сердечного ритма. Комплексное применение неселективных β -блокаторов вместе с нейротропными гепатопротекторами (адеметионин, L-орнитин-L-аспартат) является перспективным направлением коррекции адаптационных возможностей у пациентов с ЦП вирусной этиологии.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук **Е.Ю. Плотникова.**

Дата защиты: 06.11. 2013 на заседании диссертационного совета Д 208.002.01 при ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Школа клинициста

Мужчина 64 лет обратился к гастроэнтерологу с жалобами на чувство тяжести в правом подреберье и эпигастрии, тошноту, чувство горечи во рту, которые появились около месяца назад. Эти симптомы возникают преимущественно после еды.

Из анамнеза известно, что пациент более 10 лет страдал хроническим калькулезным холециститом. За 2 мес до обращения выполнена лапароскопическая холецистэктомия, после которой в течение месяца чувствовал себя хорошо, постепенно расширял диету.

Врачом назначена эзофагогастродуоденоскопия, при которой выявлена картина поверхностного гастрита и дуоденогастрального рефлюкса. Диагностирован постхолецистэктомический синдром, назначена терапия антацидами, прокинетики и желчегонными средствами.

Вопрос 1

Следует ли признать тактику врача ошибочной? Если да, то почему?

Ответ

Да.

Появление вышеописанных жалоб у больного желчнокамен-

ной болезнью требует в первую очередь исключения органической причины (стриктура, камни, длинная культя холедоха и др.)

Через 5 дней у пациента развился приступ интенсивной боли в эпигастрии, сопровождавшийся рвотой желчью. Применение спазмолитиков и анальгетиков оказалось неэффективным. Больной доставлен в хирургический стационар. В общем анализе крови отмечен незначительный лейкоцитоз до 9,4 тыс/мкл, повышение СОЭ до 25 мм/ч. При УЗИ брюшной полости обнаружено расширение желчных протоков (рис. А на 1-й стороне обложки).

Учитывая положительную клиническую динамику (постепенное прекращение болевого приступа, отсутствие лихорадки, стабильные гемодинамические показатели), больной оставлен в стационаре для динамического наблюдения и уточнения диагноза. Однако на следующий день состояние вновь ухудшилось: возобновились боли, появилось желтушное окрашивание склер. На консилиуме принято решение о выполнении эндоскопической ультрасонографии, при которой выявлен резко расширенный общий желчный проток с крупным вклиненным конкрементом (рис. Б на 1-й стороне обложки).

Вопрос 2

Какова средняя частота развития холедохолитиаза у больных ЖКБ?

- А) 1%
- Б) 3%
- В) 5%
- Г) 15%
- Д) 30%

Ответ

Г

Вопрос 3

Чем обусловлены трудности выявления конкрементов общего желчного протока при трансабдоминальном УЗИ?

Ответ

Сложность визуализации ретродуоденальной и интрапанкреатической частей *ductus choledohus*, небольшие размеры и отсутствие акустической тени у 10% камней.

Подготовил доктор медицинских наук **А.О. Буверов**