

Заболевания печени и поджелудочной железы: болезни изобилия и зависимостей

Одним из интереснейших мероприятий в рамках юбилейной XV Российской гастроэнтерологической недели, состоявшейся 12-14 октября в г. Москве, при поддержке компании «Берлин-Хеми Менарини» был проведен научный симпозиум «Печень и поджелудочная железа: гастроэнтерологический вектор болезней изобилия и зависимостей», отличительной особенностью которого стал нетрадиционный подход специалистов к рассмотрению традиционно актуальных проблем отрасли. Представляемые вниманию читателей доклады имеют разную тематику, однако их объединяет бесспорная истина: главное для нашего здоровья — это то, чтобы в числе его врагов не оказались мы сами.

Развитие, прогрессирование и лечение алкогольной болезни печени

Прогресс — это лучшее, а не только новое.
Лопе де Вега



Член правления Научного общества гастроэнтерологов России, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова Юрий Павлович Успенский:

— Одной из наиболее четко очерченных тенденций в клинической медицине в течение последних лет является смена акцентов в этиологии соматических заболеваний: наряду с генетическими, инфекционными, психосоциальными, поведенческими факторами особую актуальность приобретают аддикции (пристрастия или зависимость), среди которых лидирует употребление алкоголя.

В отличие от суровых условий давних времен, когда на жизнь человека влияли факторы внешней среды, борьба за выживание и естественный отбор, на здоровье современного человека и уменьшение продолжительности его жизни в значительной мере влияют стремление к наслаждению и формирование патологических зависимостей.

Гедонизм как этическая концепция был известен еще во времена Древней Греции. Спустя столетия остроумный Марк Твен, комментируя положение Екклесиаста о том, что «нет лучшего для человека под солнцем, чем есть, пить и веселиться», заметил, что «единственный способ сохранить при этом здоровье — есть то, чего не хочешь, пить то, чего не любишь, и делать то, что не нравится».

Поощрение пьяного веселья у славян уходит корнями еще во времена существования Руси и имеет как исторические, так и государственные традиции. Первые попытки борьбы с пьянством были предприняты лишь в XX веке: создание обществ трезвости и планирование внедрения сухого закона во времена царской России и сокращение производства и продажи алкогольных напитков в 1985 г.

Как у врачей, так и у обычных граждан зачастую возникает вполне резонный, но вместе с тем риторический вопрос: почему, несмотря на широкую антипропаганду и наличие достоверных данных, свидетельствующих о негативном влиянии на здоровье, люди продолжают употреблять алкоголь?

Исчерпывающий ответ на этот вопрос дал ученый И.П. Павлов, утверждая, что люди употребляют алкоголь «ради радости», забывая о том, что эта пагубная привычка приносит больше вреда, чем удовольствия. Постепенно они попадают в своеобразный порочный круг: обладая ярко выраженными анксиолитическими свойствами, алкоголь уменьшает тревожные ощущения, повышает коммуникативность, мобилизует целый ряд психофизиологических механизмов и

вызывает состояние легкой эйфории, однако все эффекты его воздействия являются сугубо паллиативными. Алкоголь — своего рода хамелеон и великий мистификатор: при краткосрочном его воздействии наблюдаются повышение функции ГАМК-эргической системы и уменьшение тревожных явлений, тогда как при длительном влиянии уменьшается концентрация ГАМК, снижается функция γ -бензодиазепиновых рецепторов и наблюдается усиление тревоги. Формирование этого порочного круга способствует развитию толерантности и алкогольной зависимости, а попытки отказа от алкоголя приводят к развитию депрессивных состояний и учащению эпизодов употребления спиртных напитков. Постепенно алкоголь не только изменяет внутренний мир человека, но и негативно воздействует на состояние его организма.

Органом, в первую очередь страдающим от болезней изобилия и зависимости, является печень. Известно и многократно подтверждено наличие гепатотоксических эффектов у основного метаболита этилового спирта — ацетальдегида. Предикторы формирования алкогольной болезни печени (АБП) подразделяются на этиологические факторы и кофакторы, способствующие развитию этого заболевания. Доза спиртных напитков, ежедневное употребление которой сопряжено с высоким риском развития АБП, в большинстве стран соответствует 40 мг чистого этанола (при этом необходимо учитывать гендерные особенности). Для сравнения: в Древней Греции единственным алкогольным напитком было вино, пить которое разрешалось только лицам старше 30 лет в наполовину разбавленном виде; люди, употреблявшие чистое вино, подвергались всеобщему осуждению.

В развитии гепатотоксичности и АБП большое значение имеет не только абсолютное количество этилового спирта, но и вид, в котором он поступает в организм, — сухое виноградное вино, пиво или более крепкие напитки. Проведенные исследования показали, что при употреблении определенной дозы этанола в виде сухого вина риск развития цирроза печени в 7 раз ниже, чем при употреблении эквивалентной дозы этанола, содержащейся в крепких напитках. Существуют и гендерные различия: женщины больше подвержены токсическому действию алкоголя, у них быстрее развивается зависимость.

Путь от процесса формирования алкогольного стеатогепатоза к циррозу печени занимает в среднем от 10 до 20 лет; при употреблении суррогатов алкоголя и алкоголя низкого качества эти сроки значительно сокращаются.

Основные формы АБП — стеатоз, гепатит и цирроз — в сущности являются фазами одного заболевания. К явлениям мелкокапельной жировой дистрофии, определяющейся на стадии гепатоза, в дальнейшем присоединяются воспалительная полиморфноклеточная инфильтрация перипортальных трактов и крупнокапельное ожирение гепатоцитов (стадия гепатита). При алкогольном циррозе нарушается внутридольковая структура печени, формируются соединительнотканые септы.

Помимо пола, кофактором, способствующим развитию АБП, является нарушение питания. Этанол нарушает кишечную абсорбцию и депонирование питательных веществ, а также приводит к снижению аппетита за счет собственной калорийности. Несмотря на то что за счет потребления алкоголя поступает определенное количество калорий, наблюдается дефицит поступления жиров, углеводов, витаминов А, С, группы В (в первую очередь тиамин), а также витаминов Е (токоферола), являющегося компонентом антиоксидантной системы, активность которой при АБП снижена.

У некоторых народностей (азиатов, индейцев Северной Америки) наблюдается полиморфизм метаболизирующих этанол ферментов — у них обнаружена крайне низкая толерантность к этанолу. Процесс развития тяжелого фиброза печени во много раз усиливается также при сочетании злоупотребления алкоголем и инфицирования гепатотропными вирусами.

Главным принципом лечения АБП является осознанное и активное участие в нем самих больных: какой бы эффективным препарат ни использовался, лучшим и единственным этиологическим лекарством является категорический отказ пациента от злоупотребления алкоголем.

В противном случае такой больной будет напоминать безумца, который сначала бьет себя дубинкой по голове, а затем принимает таблетку от головной боли. Достижение высокого комплаенса — задачи крайне важной и сложной — значительно повышает эффективность терапии.

Вторым принципом является обеспечение сбалансированного питания, адекватного по основным микро- и макронутриентам, содержащего необходимое количество белка. Экспериментальные исследования на мышах показали, что особи, питание которых сбалансировано, быстрее теряют интерес к алкоголю.

Назначение гепатопротекторной терапии — третий принцип лечения АБП. С этой целью применяются препараты урсодезоксихолевой кислоты, липоевой кислоты, адеметионин, лекарственные средства на основе артишока, однако к группе препаратов с доказанной эффективностью относятся эссенциальные фосфолипиды (ЭФ). Препараты на основе природных соединений имеют преимущества перед средствами, полученными в результате химического синтеза: хороший профиль безопасности, отсутствие побочных реакций и лекарственных взаимодействий, низкий риск развития феномена «ускользания» рецепторов и формирования лекарственной толерантности. К препаратам из натурального сырья относятся производные ЭФ, полученные в результате разделения фосфатидов сои. Лецитин в естественных условиях представляет собой смесь различных фосфолипидов, в которых содержание фосфатидилхолина — основной гепатопротекторной субстанции — не превышает 20%; как правило, он связан с моно- и полиненасыщенными жирными кислотами. В 1950-е годы в Германии была разработана методика очищения нативных смесей от масел, нежелательных примесей и выделения

действующего начала — полиненасыщенного фосфатидилхолина, содержание которого в результате такой технологической обработки повысилось почти в 5 раз и достигло 76%. На сегодняшний день известна модель молекулы фосфатидилхолина — она состоит из гидрофильной «головки», образованной фосфатной группой и остатком холина, и отходящих от нее двух гидрофобных «хвостов», состоящих из полиненасыщенных линолевой и линоленовой кислот.

Основным их источником является жирная пища с высоким содержанием холестерина. Парадокс заключается в том, что, с одной стороны, значительно увеличилось количество людей, соблюдающих гипохолестериновую диету с целью профилактики атеросклероза (потребление красного мяса и яиц в США и Европе снизилось в 2 раза); с другой — при дефиците холина активируются процессы клеточной гибели, пероксидации, свободнорадикального повреждения клеточных мембран, образуется избыточное количество диацилглицерола из лецитина с нарушенной структурой, замещающего недостаток холина. У пациентов с недостаточностью холина возникает синдром цитолиза, а у длительно получающих парентеральное питание с низким содержанием холина и лецитина развивается жировая инфильтрация печени.

Впервые холин был выявлен в тканях молочной железы в 1862 г., в 1930-х гг. его стали использовать для предотвращения развития жировой дистрофии печени у собак. В 1940 г. для обозначения лецитина и холина был предложен термин «гепатотропная субстанция»; в 1970-х гг. появились работы, обосновывающие положительные метаболические эффекты ЭФ, а в 1980-х — работы по использованию ЭФ для коррекции интеллектуально-мнестических расстройств. Сейчас продолжают молекулярно-биологические исследования, посвященные изучению эффективности применения ЭФ в лечении различных соматических заболеваний.

Накоплен колоссальный экспериментальный и клинический опыт многих поколений врачей, проведено множество исследований, выполненных в соответствии с правилами доказательной медицины, по использованию ЭФ в клинической практике.

Наиболее показательны исследования американских ученых, в ходе которых павианы получали алкоголь в гепатотоксических дозах в течение 25 лет. Было показано, что даже на фоне длительного поступления высоких доз алкоголя при одновременном проведении гепатопротекторной терапии ЭФ патологический процесс замедлялся на этапе стеатогепатоза и не развивался фиброз печени.

Более полувека ЭФ успешно применяются в клинической практике.

Причиной создания и выведения на фармацевтический рынок еще одного ЭФ — препарата Энерлив — стало стремление ученых к улучшению профиля безопасности. В его составе отсутствуют потенциально опасные для печени и почек красящие компоненты, ароматизаторы, стабилизаторы; препарат создан на основе растительного сырья по новейшей технологии, позволяющей избежать окисления фосфатидилхолина и образования перекисей.

Начальные этапы получения ЭФ универсальны для каждого препарата: бобы сои, которые содержат до 1,5% фосфолипидов преимущественно в виде лецитина, обрабатывают растворителем; полученное соевое масло гидратируют, осаждают фосфолипиды центрифугированием. Различные методики применяются на этапе сушки и обработки гидратированных фосфатидов для последующего фракционирования методом хроматографии

и выделения фосфатидилхолина: при производстве препарата Энерлив используется не активный кислород, что приводит к получению продукта с большим содержанием гидрорексисей, а азот, позволяющий сохранить натуральные свойства субстанций. Как и препарат-предшественник, Энерлив был создан немецкими учеными.

Превзойдет ли современный препарат по эффективности применявшийся ранее, покажет клиническая практика. Ясно одно: совершенствование фармакотерапии соматических заболеваний должно быть направлено не только на создание новых молекул, но и на улучшение технологии производства уже имеющихся лекарственных веществ.

Неалкогольный стеатогепатит и метаболический синдром: грани патогенетической сопряженности

Понимание болезни — уже половина лечения.
Медицинская мудрость



Заведующий кафедрой гастроэнтерологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Игорь Геннадиевич Бакулин (г. Москва):

— Распространенность метаболического синдрома (МС) среди взрослого населения различных стран мира варьирует от 8 до 30%. При наличии МС резко возрастает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти. При правильной и своевременной профилактике и использовании оптимальных подходов к коррекции МС это состояние является потенциально обратимым. Следует отметить, что как в 1990-е гг., когда ученые именовали МС «смертельный квартет», «синдром X» и др., так и сейчас, когда МС получил нынешнее определение, остается много белых пятен в расшифровке патогенеза заболевания.

Один из возможных сценариев развития МС выглядит следующим образом: в условиях инсулинорезистентности, при наличии ожирения, в условиях гиподинамии и воздействия генетических факторов развивается компенсаторная гиперинсулинемия. Активный липолиз и чрезмерное поступление из висцерального жира свободных жирных кислот на фоне гиперинсулинемии приводит к активации глюконеогенеза, что в условиях снижения утилизации глюкозы приводит к гипергликемии. При длительно существующей гиперинсулинемии аппарат β-клеток поджелудочной железы (ПЖ) истощается, что обуславливает развитие гипергликемии, нарушение толерантности к глюкозе, формирование сахарного диабета (СД).

На фоне гиперинсулинемии также происходит накопление в жировой ткани экзогенных жиров и углеводов, что приводит к прогрессированию ожирения. Возникает так называемый порочный круг. При наличии МС возникает нарушение как углеводного, так и жирового обмена; развивается стеатоз печени.

Критерии МС постоянно пересматриваются. На сегодняшний день это высокий уровень триглицеридов (ТГ); снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1,04 ммоль/л у мужчин и <1,29 ммоль/л у женщин; гипергликемия натощак (>5,6 ммоль/л) или нарушение толерантности к глюкозе; повышение артериального давления (≥135/85 мм рт. ст.); абдоминальное ожирение (окружность талии свыше 94 см у мужчин и 80 см у женщин). Большинство ученых-гепатологов сходятся во мнении, что печеночным проявлением МС является стеатогепатит.

В развитых странах довольно часто встречается жировой гепатоз, его распространенность в США составляет 17–33%, в Европе — в среднем 22%. Диагностировать эту патологию

можно при использовании ультразвуковых и магнитно-резонансных методов исследования, лабораторная диагностика в этом случае малоинформативна. Четких данных о распространенности в популяции неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) — формы неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) — на сегодня нет. Предположительный прогноз можно сделать по частоте встречаемости НАСГ среди пациентов с НЖБП, которая составляет 10–25%, соответственно, в популяции НАСГ встречается приблизительно в 2–7%.

Среди пациентов с ожирением этот показатель достигает 100%, с СД или нарушением толерантности к глюкозе — 75%.

Патогенез НАСГ до конца не расшифрован, однако доказано, что он является многофакторным. Считается общепринятой теория «двух толчков», или двух импульсов, которые могут протекать как последовательно, так и параллельно. На первом этапе под действием различных экзо- и эндогенных факторов развивается стеатоз. К таким факторам относят избыточное поступление жира из пищи и, соответственно, продуктов гидролиза жира из кишечника, что может приводить к депонированию жиров в гепатоцитах. Накопление жиров также может обуславливать снижение окисления и утилизации в гепатоцитах свободных жирных кислот, являющихся основным субстратом для синтеза ТГ. Второй этап — оксидативный стресс — возникает на фоне активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к так называемой компенсаторной гиперинсулинемии; в ответ или параллельно происходит запуск цитокинового каскада и нарушение секреции инсулина. Этот этап характеризуется развитием воспаления, повреждением мембран гепатоцитов и развитием фиброза.

Необходимо четкое понимание механизмов патогенеза для того, чтобы своевременно и правильно воздействовать на все звенья и проводить профилактику развития патологических состояний. Основной целью и задачей лечения больных НАСГ является предупреждение развития фиброза и цирроза печени, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни. В контексте этого следует обращать внимание и на нормализацию печеночных проб, липидного профиля, ПОЛ, коррекцию инсулинорезистентности.

Основным принципом лечения НАСГ считается коррекция параллельно протекающих патологических состояний — СД, артериальной гипертензии (АГ), ожирения. Важным немедикаментозным направлением лечения НАСГ, использованию которого посвящено множество публикаций, является уменьшение массы тела путем снижения калорийности суточного рациона и содержания в нем жиров, изменения стереотипов и привычек питания, увеличения физической активности, что позволяет уменьшить инсулинорезистентность.

Основные методы лечения — консервативная терапия и хирургическое вмешательство (в случае развития декомпенсации функции печени за рубежом проводят трансплантацию печени). Главной мишенью проводимой фармакотерапии при НАСГ является коррекция углеводного обмена: в первую очередь применяются инсулиносенситайзеры — метформин и глитазоны. Данные масштабных рандомизированных исследований и клинических наблюдений на протяжении почти 50 лет использования свидетельствуют, что применение метформина у пациентов с НАСГ позволяет снизить активность печеночных ферментов и степень инсулинорезистентности, сохраняя при этом хороший профиль безопасности.

Больным НАСГ ввиду сопутствующей АГ требуется назначение метаболически нейтральных (не метаболизирующихся в печени) препаратов. При применении статинов и фибратов препаратов, подавляющих аппетит и замедляющих всасывание жиров, необходимо назначать гепатопротекторы, препаратом

выбора среди которых являются ЭФ. Патогенетическими мишенями их воздействия являются периферическая и центральная инсулинорезистентность, повышенный уровень ЛПНП, сниженный ЛПВП, повреждения мембран гепатоцитов.

Пациентам с МС и НАСГ, принимающим статины или фибраты, показаны метаболически нейтральные препараты, оказывающие положительное влияние на биологические мембраны. Наиболее полно этим требованиям соответствует препарат ЭФ Энерлив.

Известно, что биологическая мембрана состоит из двух слоев фосфолипидов и промежуточного слоя белка. И именно соотношение холестерина и фосфолипидов (90% их представлены лецитином) определяет текучесть и другие свойства мембраны, а также степень атерогенности холестерина. Экзогенные фосфолипиды, в частности фосфатидилхолин, могут встраиваться в мембраны клеток и улучшать их функциональную активность.

Гиполипидемическое действие Энерлива реализуется путем повышения активности лецитинхолинэстеразы, уровня ЛПВП и активности липопротеинлипазы, что приводит к расщеплению как хиломикрон, так и ЛПНП.

Положительное влияние препарата на липидный профиль продемонстрировано в рандомизированном слепом исследовании (В.Ю. Приходько и соавт., 2009) в двух группах пациентов: в 1-й группе применяли статины, во 2-й — статины и Энерлив. Достоверное снижение уровней общего холестерина и ТГ наблюдалось в обеих группах, однако во 2-й эффект был более выраженным: снижение на 43 и 49% соответственно против снижения на 28 и 39% в 1-й группе.

Также ЭФ восстанавливают нарушенный фосфолипидный матрикс клеточных мембран, мембран митохондрий и микросом. Доказано наличие антиоксидантного (прямого и непрямого за счет повышения активности каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы) и антифибротического (путем повышения активности коллагеназы) действия. Существуют данные, подтверждающие участие ЭФ в синтезе и секреции желчи, а также влияние ЭФ на рецепторы мембран, в том числе и инсулиновые. Применение ЭФ является патогенетически обоснованным и при МС, и при НАСГ.

Коррекция основных клинических симптомов хронического панкреатита: от теоретического обоснования к терапевтической практике

Яд, который действует не сразу, не становится менее опасным.
Лессинг



Доктор медицинских наук Олег Самуилович Шифрин (кафедра пропедевтики внутренних болезней и гепатологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, г. Москва):

— В последние десятилетия отмечается настоящая эпидемия хронического панкреатита (ХП). Какие же причины обусловили столь быстрый рост показателей заболеваемости? Во-первых, это постоянно возрастающая алкоголизация населения в большинстве стран мира. Данные по количеству потребления алкоголя на душу населения просто ужасают: этот показатель приближается к 18 л на душу населения в год, включая младенцев и стариков, что представляет серьезную угрозу для здоровья нации. Во-вторых — ухудшение состояния экологии и связанное с этим снижение защитных сил организма. В-третьих — это улучшение диагностических подходов и более широкое

применение ультразвуковых аппаратов и магнитно-резонансных установок.

На начальных этапах развития заболевания преобладают жалобы на абдоминальную боль (в 90% случаев); остальные субъективные признаки заболевания — проявления внешнесекреторной недостаточности, симптомы СД — появляются на поздних стадиях.

ХП — многофакторное заболевание, и даже болевой синдром, возникающий на его фоне, имеет различную этиологию, что требует от клинициста индивидуального подбора терапии в каждом конкретном случае.

Наиболее часто боль возникает в результате развития воспаления в поджелудочной железе и поражения нервного аппарата органа. Причинами панкреатической боли также могут выступать повышение внутривисцерального давления и растяжение капсулы железы, фиброз, ишемия, деструкция протокового эпителия. Среди непанкреатических факторов следует отметить гастродуоденальные язвы, возникающие за счет снижения ошлывающей функции ПЖ, повышения кислотности в начальных отделах двенадцатиперстной кишки и тромбоза сосудов, а также осложнения ХП, которые могут сопровождаться клиникой острого живота.

Условно выделяют два типа панкреатической боли: тип А (боль связана непосредственно с воспалением ПЖ, характеризуется непродолжительными периодами обострений — менее 2 нед — и длительными безболевыми промежутками; купируется с помощью консервативной терапии) и тип В (боль вследствие наличия псевдокисты, холестаза, протоковой гипертензии, с длительными периодами обострений и короткими «светлыми» промежутками; в течение года болевой период продолжается не менее 2–4 мес и требует проведения оперативного вмешательства).

Стеатоз ПЖ чаще развивается у людей с избыточной массой тела, его еще называют «панкреатитом тучных». При стеатозе ПЖ и ХП можно применять препараты ЭФ, которые не оказывают желчегонного действия и не вызывают усиления болевого синдрома. В своей практике мы назначали препарат Энерлив пациентам со стеатозом ПЖ и стеатозом печени, что сопровождалось высокой эффективностью и безопасностью — не было отмечено желчегонного действия препарата и усиления абдоминальных болей.

Проведенное нами изучение эффективности применения традиционной таблетированной формы панкреатина и формы, защищенной энтеросолюбильной оболочкой, в купировании болевого синдрома показало более высокую эффективность традиционной формы. Согласно алгоритму лечения болевой формы ХП, предложенному Американской гастроэнтерологической ассоциацией, первым этапом является подтверждение диагноза, вторым — назначение специальной диеты и обязательное исключение употребления алкоголя при любой этиологии ХП. При неэффективности данных мероприятий назначают заместительную терапию (таблетированные препараты панкреатина, например Мезим 10 000), ингибиторы протонной помпы и H₂-блокаторы по необходимости.

Важной задачей для врача является правильный выбор препарата для заместительной терапии индивидуально для каждого пациента.

Употребление алкоголя — не единственная вредная привычка, оказывающая негативное влияние на состояние ПЖ. Существенно снижается эффективность терапии у курящих пациентов: необходимо отказаться от пагубной привычки или хотя бы уменьшить количество выкуриваемых сигарет до 10 в день. Поражает неведение: согласно данным опроса, 90% пациентов, на протяжении многих лет страдающих ХП, не знали, что курение ухудшает течение патологии.

Подготовила **Ольга Радучич**

