

Жировая болезнь печени, абдоминальная боль и метеоризм: клиничко-патогенетические взаимоотношения и подходы к лечению

25 апреля в г. Одессе проходил научно-практический семинар «Клиничко-терапевтическая парадигма абдоминальной боли, метеоризма и стеатогепатоза в практике терапевта и гастроэнтеролога», организованный Одесским отделением Украинской гастроэнтерологической ассоциации и Донецким национальным медицинским университетом при поддержке общественной организации «Украинская ассоциация медицинского образования». Участниками семинара стали гастроэнтерологи, терапевты, врачи семейной медицины и другие специалисты, заинтересованные в новых знаниях по актуальным проблемам гастроэнтерологии. В качестве лекторов были приглашены ведущие ученые-клиницисты из Российской Федерации и Украины.

Руководитель курса гастроэнтерологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, член правления Научного общества гастроэнтерологов России, доктор медицинских наук, профессор Юрий Павлович Успенский рассмотрел проблему алкогольной болезни печени, неалкогольного стеатогепатоза и возможности их терапии инновационными гепатопротекторами.



Алкогольная болезнь печени (АБП) объединяет различные нарушения структуры и функции органа, вызванные длительным и систематическим употреблением алкогольных напитков. Основные факторы, влияющие на вероятность развития и прогрессирования АБП — это суточная доза алкоголя, вид алкогольных напитков и длительность потребления. Опасными в отношении развития АБП считаются дозы выше 150 г крепкого алкоголя в день для мужчин и выше 60 г для женщин. Доза до 40 г чистого этанола в день метаболизируется в печени без образования токсических метаболитов. Превышение этого предела следует считать алкогольным эксцессом, при котором этанол метаболизируется по резервному пути с образованием токсичного ацетальдегида. Именно ацетальдегид запускает каскад вторичных биохимических процессов, ведущих к повреждению гепатоцитов. Есть данные о том, что алкоголь в виде виноградного сухого вина в 7 раз реже вызывает цирроз печени, чем крепкие 40-градусные напитки.

Основные формы АБП — стеатоз печени, гепатит и цирроз — являются фазами одного патологического процесса. Трансформация жирового гепатоза в алкогольный стеатогепатит происходит в течение 5-10 лет при прогрессировании процесса. Еще столько же времени проходит до развития цирроза печени. Стеатоз, как правило, протекает бессимптомно и не определяется обычными биохимическими пробами. В то же время стеатоз — обратимая патология, если своевременно установлена его причина и начато лечение.

Этиотропным лечением АБП на любой стадии является полный отказ от алкоголя. Обычно пациенты неохотно сообщают об истинных объемах потребления алкоголя, но врачу помогают биохимические маркеры хронической алкогольной интоксикации. Активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГТП) повышается при систематическом употреблении больших доз алкоголя; нормализация активности ГТП происходит через 4-5 нед строгой абстиненции. Однако ГТП не реагирует на эпизодические приемы алкоголя, если они не сопровождаются другими заболеваниями печени. При употреблении более 60 г чистого этанола в сутки в течение месяца повышается такой показатель, как средний объем эритроцита. Но его нормализация происходит в течение нескольких месяцев после полного отказа от алкоголя, что не позволяет использовать этот маркер для контроля абстиненции. В дифференциальной диагностике алкогольного

и неалкогольного генеза заболеваний печени также помогает определение соотношения АСТ/АЛТ (коэффициент Де Ритиса). Если он превышает 1,4, вероятность алкогольной этиологии заболевания составляет 70-78%. Самым специфичным маркером алкоголизма, который не реагирует на другие заболевания печени, является углеводдефицитный трансферрин, однако его применение в клинической практике ограничено.

Еще одна распространенная причина хронических заболеваний печени — это неправильное питание, вызванные им ожирение и метаболический синдром. Научно-технический прогресс привел к значительному изменению образа жизни населения. Превалярирование и высокая интенсивность умственного труда при низкой двигательной активности в связи с широким использованием транспортных средств, увеличение стрессовых ситуаций, ориентация пищевой индустрии на производство высококалорийных дешевых продуктов, фастфуда признаны факторами, провоцирующими развитие метаболического синдрома, компонентом которого является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Как и АБП, НАЖБП последовательно проходит стадии жирового гепатоза и стеатогепатита с последующим развитием цирроза. Однако клиническое течение НАЖБП еще более коварно, чем АБП. Вплоть до развития цирроза печени с его осложнениями пациенты могут быть асимптомными и не обращаются за медицинской помощью. Поэтому в большинстве случаев НАЖБП — это случайная находка. В диагностике НАЖБП помогают современные неинвазивные методы — ультразвуковая эластометрия печени, коммерческие биохимические тесты, определяющие степень стеатоза и фиброза органа, выраженность воспалительно-некротического процесса.

Без модификации образа жизни, отказа от алкоголя, коррекции питания все усилия по оказанию помощи пациентам с АБП и НАЖБП могут оказаться напрасными. Но необходимость медикаментозной терапии также не вызывает сомнения. Ключевая роль в консервативном лечении хронических заболеваний печени алкогольной и неалкогольной этиологии принадлежит гепатопротекторам. Эта многочисленная группа лекарственных средств представлена в основном препаратами растительного и животного происхождения, но лишь немногие из них отвечают строгим критериям доказательной медицины. В противоположность экспериментальной, клиническая эффективность популярных растительных гепатопротекторов (силлимарин, экстракт артишока, глицирризиновая кислота) не подтверждена из-за недостатка адекватных исследований. Благоприятные эффекты глицирризина ограничены влиянием на лабораторные показатели, а частота побочных эффектов достигает 20%. Композитные растительные аюрведические средства содержат малоизученные сильнодействующие компоненты, поэтому могут быть потенциально опасными.

Лидирующие позиции в клинической практике занимают препараты эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ). ЭФЛ встраиваются в клеточные мембраны гепатоцитов,

заполняя поврежденные участки и таким образом восстанавливают и сохраняют клеточную структуру печени, нормализуют функции печени. На сегодняшний день накоплена убедительная доказательная база гепатопротекторных эффектов ЭФЛ на экспериментальных животных моделях, а также их эффективности по результатам клинических исследований у больных с алкогольной и неалкогольной этиологией хронических заболеваний печени (табл. 1).

Таблица 1. Доказательная база применения ЭФЛ при заболеваниях печени

Эффект	Источники
1. Мембрано- и цитопротекторный эффект	Kuntz E. et al., 1991, 1995; Oette K. et al., 1995; Lieber C.S., 1999, 2000
2. Антифибротический эффект	Lieber C.S. et al., 1990, 1994, 1999, 2002; Li J. et al., 1992; Ma X. et al., 1996; Cao Q. et al., 2002
3. Регенераторный эффект	Wang X. et al., 1994; Kuntz E., 1995; Brady L. et al., 1996; Kuntz E. et al., 1997; Cao Q. et al., 2002; Nolan B. et al., 1998; Oneta K., Lieber C.S., 1999; Poniachik J., Lieber C.S. et al., 1999; Shinuzu Y. et al., 2006
4. Антиоксидантный эффект	Aleynik S., Lieber C.S., 2003
5. Антиапоптотический эффект	Mak K.M., Lieber C.S., 2003
6. Антицитокиновый эффект	Kuntz E. et al., 1991, 1995; Oette K. et al., 1995; Poniachik J., Lieber C.S. et al., 1999
7. Гиполипидемический эффект	Mathur S.N. et al., 1983; Gonciarz Z. et al., 1988; Koga S. et al., 1991; Holoman J. et al., 1998; Chirkin A.A. et al., 1999

ЭФЛ — это неоднородная по технологии производства группа гепатопротекторов, в которой выделяется инновационный препарат Энерлив® («Берлин-Хеми»). Как и другие ЭФЛ, Энерлив® производится из лецитина сои. Лецитин в естественных условиях представляет собой смесь различных фосфолипидов, при этом гепатопротекторными свойствами обладает один из них — фосфатидилхолин. Содержание фосфатидилхолина в нативной смеси фосфолипидов не превышает 13-20%, и он в основном представлен в связи с мононенасыщенными и насыщенными жирными кислотами. Благодаря специальному методу обогащения содержание полиненасыщенного фосфатидилхолина в препарате Энерлив® повышается в 4-5 раз по сравнению с природным лецитином и достигает 76%. В отличие от ряда других препаратов ЭФЛ, лекарственная субстанция препарата Энерлив® производится в бескислородных условиях с последующей упаковкой в бесшовные (цельные) желатиновые капсулы, благодаря чему сохраняются все ее полезные свойства без добавления красителей и стабилизаторов. Еще одно важное преимущество уникальной технологии производства препарата Энерлив® — достижение оптимального соотношения омега-6 и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (10:1), что обуславливает дополнительный гиполипидемический эффект.

Применение препарата Энерлив® не ограничивается лечением АБП и НАЖБП. ЭФЛ — ценное дополнение к этиотропной терапии хронических вирусных гепатитов. Пациентам, которым показана терапия статинами или другими гиполипидемическими препаратами, также целесообразно

включать в состав комплексной терапии препарат Энерлив® для нивелирования их негативного влияния на печень и улучшения результатов коррекции дислипидемии.

В российском национальном исследовании RESALUT-01, проведенном под руководством профессора И.Г. Бакулина, изучалась эффективность и безопасность терапии препаратом Энерлив® (зарегистрированное название препарата Энерлив® в России — Резалют) у 580 больных с хроническими заболеваниями печени и гиперхолестеринемией. Энерлив® назначался по 2 капсулы 3 раза в день трехмесячным курсом. На фоне лечения пациенты вели привычный образ жизни. По окончании курса терапии отмечался выраженный гепатопротекторный (достоверное снижение АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазы)

и гиполипидемический эффект (снижение уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, увеличение уровня липопротеинов высокой плотности) при хорошей переносимости лечения.

Таким образом, инновационный препарат Энерлив® является наглядным примером совершенствования терапии заболеваний печени не только путем создания новых гепатопротекторов, эффективность которых требует изучения, но и путем оптимизации технологии производства известных препаратов, эффективность и безопасность которых хорошо изучены.

Доцент курса гастроэнтерологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, кандидат медицинских наук Екатерина Владимировна Балуква представила принципы коррекции основных клинических синдромов при хроническом панкреатите.

По мнению многих ученых прошлого и современности, хронический панкреатит — это одно из самых загадочных и непредсказуемых заболеваний органов пищеварения.

Предложено множество этиопатогенетических и клинических классификаций ХП, но ни одна из них не охватывает всего многообразия причин, механизмов развития, клинических проявлений и осложнений данного заболевания. Тем не менее хорошо изучены основные клинические синдромы ХП и предложены эффективные способы их лечения. В настоящее время под ХП следует понимать группу хронических воспалительных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, которые характеризуются



абдоминальным болевым синдромом, но в р а т м ы м и структурными изменениями паренхимы органа и развитием вследствие этого экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности.

За последние 30 лет частота заболеваемости острым и хроническим панкреатитом увеличилась в 2-3 раза практически во всех развитых странах мира.

На первом месте по распространенности находятся алкогольный (75-80% случаев) и билиарный ХП (10-25%). Реже встречаются липогенный (гиперхолестеринемический), аутоиммунный, наследственный ХП. Отдельной проблемой являются лекарственные панкреатиты, оценить распространенность которых практически невозможно в силу затруднений в доказательстве причинно-следственной связи приема определенного лекарства с развитием воспаления ПЖ.

В клинической картине ХП доминирует болевой синдром. Патогенез боли при ХП сложный и многофакторный. Основные первичные причины болевого синдрома — перинеуральное воспаление и гиперсекреция на фоне нарушенного оттока, что приводит к повышению давления в протоках железы. Боль также возникает вследствие вторичных нарушений моторики двенадцатиперстной кишки и осложнений ХП, таких как камнеобразование в протоках, стриктуры протоков и псевдокисты.

У 80-90% больных ХП единственным начальным проявлением заболевания является абдоминальная боль; все другие классические симптомы панкреатита — диарея, желтуха, диабетоподобные проявления — в действительности встречаются крайне редко на начальной стадии заболевания. Однако спустя 3-5 лет от начала заболевания ситуация меняется: уменьшается выраженность болевого синдрома, меняется его характер и вместе с тем увеличивается значимость симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ). Через 10 и более лет от манифестации панкреатита именно ВНПЖ становится наиболее значимым проявлением заболевания (Lankisch et al., 1997) (рис. 1).

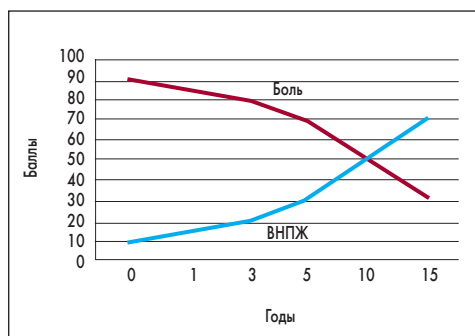


Рис. 1. Динамика развития хронического панкреатита

В лечении болевого синдрома и коррекции ВНПЖ ключевую роль играют препараты панкреатических ферментов (полиферментная терапия). За десятилетия применения препаратов панкреатина в клинической практике получили распространение заблуждения и мифы, связанные с полиферментным лечением, которые требуют опровержения.

Миф 1. Полиферментная терапия показана только больным ХП с выраженными клиническими проявлениями ВНПЖ и не показана при болевой форме.

Опровержение. На самом деле полиферментные препараты не только замещают дефицит панкреатических ферментов для обеспечения процессов полостного пищеварения, но и минимизируют собственную секреторную деятельность ПЖ, чем обеспечивают функциональный покой органа, который является основополагающим принципом лечения обострений ХП.

Аналгетический эффект ферментных препаратов при ХП объясняется механизмом обратной связи в регуляции панкреатической секреции. При достаточном

поступлении ферментов ПЖ в просвет двенадцатиперстной кишки инактивируется мощный стимулятор панкреатической секреции — холецистокнин-рилизинг-пептид. Подавление панкреатической секреции предупреждает повышение внутрипротокового давления, которое и вызывает выраженную висцеральную боль при ХП.

Миф 2. Клиническое улучшение при ХП вызывают даже низкие дозы ферментных препаратов.

Опровержение. Известно, что активность ферментов ПЖ рН-зависима и прогрессивно снижается по мере продвижения химуса по отделам тонкой кишки. Лимитирующим ферментом в составе полиферментных препаратов является липаза, которая легко инактивируется при рН<5. Только 8% липазы достигает тощей кишки в активной форме, необходимой для обработки химуса. По рекомендациям Немецкой гастроэнтерологической ассоциации, для обеспечения гидролиза нейтрального жира и эффективного подавления панкреатической секреции при ХП стартовая доза полиферментного препарата должна составлять 25-40 тыс. ЕД липазы на основной прием пищи и 10-20 тыс. ЕД липазы на дополнительный (промежуточный) прием пищи. Суммарная суточная доза по липазе должна составлять 105-185 тыс. ЕД.

Миф 3. Длительное (более трех недель) применение заместительной полиферментной терапии приводит к снижению или утрате собственной ферментообразующей функции ПЖ.

Опровержение. В контролируемых клинических исследованиях даже высокодозовая полиферментная терапия (300 тыс. ЕД липазы и более в сутки) не приводила к необратимой утрате экзокринной функции ПЖ.

Весь спектр полиферментных препаратов с возможностью индивидуального подбора лекарственной формы и дозировок предлагает компания «Берлин-Хеми». Варианты, режимы дозирования и длительность приема ферментных препаратов Мезим и Пангрол при разных клинических вариантах ХП представлены в таблице 2.

Продолжаются дискуссии об оптимальной лекарственной форме ферментных препаратов. Анализ накопленной доказательной базы позволяет рекомендовать препараты в таблетированной форме с кишечнорастворимой оболочкой преимущественно для купирования болевого синдрома, а препараты в форме капсул, содержащих минимикросферы панкреатина, — для коррекции выраженной ВНПЖ.

В нашей клинике (проф. О.С. Шифрин и соавт.) было проведено исследование, в котором сравнивали эффективность панкреатина в форме таблеток и микрогранул в капсулах относительно уменьшения болевого синдрома у пациентов с ХП. 60 больных были распределены в группы лечения препаратом Мезим 10 000 по 2 таблетки 3 раза в сутки (n=30) или панкреатином в микрогранулированной форме в эквивалентной дозе липазы по 2 капсулы 3 раза в сутки (n=30) в течение 4 нед. Мезим 10 000 позволял полностью купировать или значительно уменьшить интенсивность болевого синдрома, при этом препарат обеспечивал сравнимую с микрогранулированной формой компенсацию

умеренной внешнесекреторной недостаточности ПЖ. На фоне терапии препаратом Мезим осложнения в виде запоров регистрировались реже, чем при аналогичном лечении микрогранулированным препаратом. Указанные выводы позволяют рекомендовать Мезим 10 000 для лечения болевой формы хронического панкреатита с умеренным проявлением внешнесекреторной недостаточности.

Второй доклад профессора Ю.П. Успенского был посвящен еще одному распространенному синдрому заболеваний органов пищеварения — метеоризму.

Метеоризм — избыточное скопление газа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) вследствие его повышенного образования или нарушения выведения, которое проявляется отрыжкой, срыгиванием, ощущениями переполнения, вздутия живота с увеличением его окружности, урчания в кишечнике, учащением пассажа кишечного газа (флатуленцией). Необходимость выявления и устранения метеоризма определяется крайне негативным влиянием этого состояния на качество жизни и социальную активность человека, независимо от его причины.

Метеоризм — это не просто абдоминальный дискомфорт, но и клинический маркер ряда функциональных и органических заболеваний пищеварительной системы: кишечного дисбиоза, синдрома раздраженной кишки (СРК), ВНПЖ и др.

Внедрение в клиническую практику первых антибиотиков в 1940-х годах открыло новую эру в лечении инфекционных заболеваний, но сегодня неконтролируемое использование антибиотиков становится глобальной проблемой человечества. Изменения кишечной микрофлоры человека после воздействия антибиотиков являются во многом необратимыми. Доказана важная роль кишечного дисбиоза в патогенезе метаболического синдрома, сахарного диабета, аллергических и других заболеваний. Одним из первых симптомов дисбиоза является метеоризм, который усиливается по мере углубления нарушений микробиоценоза кишечника. Показана обратная связь частоты метеоризма с количеством кишечных бифидобактерий.

Растяжение стенки кишки избыточно образующимся газом на фоне висцеральной гиперчувствительности является одной из ведущих причин абдоминального болевого синдрома у пациентов с СРК. На метеоризм жалуются до 90% больных с этим диагнозом. Для устранения абдоминальной боли при СРК хорошо себя зарекомендовали селективные спазмолитики. Некоторые исследования показали, что отилония бромид (препарат Спазмомен), который блокирует кальциевые каналы, тахикалиновые и мускариновые рецепторы в клетках гладкомышечных волокон толстой кишки, эффективно устраняет болезненные ощущения в животе и вздутие при СРК, и это положительно отражается на качестве жизни больных. Кроме того, благодаря блокаде тахикалиновых рецепторов афферентных нервных клеток отилония бромид снижает и висцеральную чувствительность.

Для того чтобы эффективно бороться с метеоризмом, необходимо также иметь представление о происхождении и физико-химических свойствах кишечного газа.



Рис. 2. Схема поступления и элиминации кишечных газов

Источниками кишечного газа являются заглатываемый воздух, диффузия азота из крови, а также газы, которые образуются в просвете кишки в результате метаболизма кишечной микрофлоры (водород, метан, аммиак, сероводород, углекислый газ). Схема поступления и элиминации кишечных газов представлена на рисунке 2.

В условиях дисбиоза, мальабсорбции и мальабсорбции при ВНПЖ, нарушенной моторики ЖКТ при функциональных расстройствах наблюдается повышенное газообразование, в просвете кишки повышается концентрация пенообразующих веществ: белков, омыленных жиров, желчных кислот, мукополисахаридов и др. Кишечные газы превращаются в пену из множества мелких пузырьков, окруженных слоем вязкой слизи, из-за которой нарушаются процессы абсорбции газов кишечной стенкой, что приводит к формированию порочного круга и к дальнейшему увеличению интенсивности пенообразования.

Специально для устранения повышенного пенообразования и метеоризма был разработан фармакологически нейтральный препарат симетикон (Эспумизан), который представляет собой нерастворимую в воде смесь полимера диметилсилоксана с диоксидом кремния. Механизм действия симетикона заключается в вытеснении пенообразователей из поверхностного слоя химуса, в результате чего происходит слияние газовых пузырьков, их разрушение и создаются условия для восстановления естественной абсорбции высвобождающихся газов через кишечную стенку. Симетикон действует как поверхностно-активный пеногаситель по всему ходу ЖКТ, но не оказывает влияния на кислотность, не всасывается и не кумулируется, не влияет на всасывание и кумуляцию других веществ. Отсутствие побочных эффектов и совместимость с любыми лекарственными средствами делают Эспумизан универсальным препаратом для купирования симптомов метеоризма у пациентов всех возрастных групп, включая детей. Препарат выпускается в капсулах и в сиропе с фруктовым ароматом. При необходимости Эспумизан можно принимать длительное время. Прием в суточной дозе 160 мг в течение более трех лет не вызывал нежелательных эффектов. В состав препарата не входит сахар, поэтому его можно назначать больным с сахарным диабетом и нарушениями пищеварения.

Эспумизан показан при метеоризме любого происхождения, в том числе в послеоперационном периоде, а также применяется для подготовки к диагностическим исследованиям органов брюшной полости (эндоскопия, ультрасонография).

Таким образом, стеатогепатоз, абдоминальная боль и метеоризм являются одними из наиболее часто встречающихся синдромов в практике терапевтов и гастроэнтерологов. Проследивается взаимосвязь этих нарушений при хронических заболеваниях печени, панкреатитах, инфекционных и функциональных заболеваниях ЖКТ. Общие принципы патогенетической и симптоматической терапии жировой дистрофии печени, абдоминального болевого синдрома и метеоризма, основанные на знании механизмов действия препаратов и данных доказательной медицины, независимо от первопричин позволяют добиться хороших клинических результатов.

Подготовил Дмитрий Молчанов



Таблица 2. Варианты, режимы дозирования и длительность приема препаратов Мезим 10 000, Пангрол 10 000, Пангрол 20 000 и Пангрол 25 000 в терапии ХП		
Клинический вариант ХП	Доза в МЕ	Длительность приема
С изолированным болевым синдромом	При умеренной выраженности боли: Мезим 10 000 — 1 таблетка 3 раза в день При выраженной боли: Пангрол 20 000 — 3 раза в день (наряду с приемом спазмолитиков или анальгетиков)	До купирования боли (в среднем 10-14 дней), затем — по требованию
С болевым синдромом и экзокринной недостаточностью	Пангрол 20 000 — 1-2 таблетки 3 раза в день	От 10 дней до 1 месяца, затем — по требованию
С преобладающей внешнесекреторной недостаточностью	При легкой степени: Пангрол 10 000 — 3 раза в день При умеренной: Пангрол 25 000 — по 1 капсуле 3 раза в день При выраженной: Пангрол 25 000 — по 2-3 капсулы 3 раза в день	Длительность приема определяется достижением клинического эффекта (вплоть до постоянного приема при необходимости)