Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, **П.Г. Фоменко**, к.м.н., **О.А. Голубова, Г.М. Лукашевич, Л.И. Шкарбун**, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Перспективы применения Эссенциале® форте Н, Эссенциале® Н при хронической абдоминальной ишемии

Биологические мембраны – основа, на которой происходят важнейшие процессы жизнедеятельности. Нарушение структуры и функционирования биологических мембран может быть как причиной, так и следствием различных патологических процессов. В настоящее время принята жидкостно-мозаичная модель структуры биологических мембран. Согласно этой модели структура мембран представляет собой «жидкокристаллический» бимолекулярный слой липидов с гидрофобными группами снаружи и гидрофильными – внутри, в котором свободно движутся периферические и интегральные белки. Основными структурными компонентами клеточных мембран являются холин-содержащие фосфолипиды (90%), из них 70% составляет фосфатидилхолин, 20% – лизолецитин, сфингомиелин и минорные компоненты (кардиолипин и кефалин). Двойной слой фосфолипидов стабилизируется молекулами холестерина, протеинами и гликолипидами [14, 24, 43].

Н.Б. Губергриц

Роль липидного компонента заключается в создании гидрофобного матрикса для ферментов, а жидкое состояние самой мембраны придает ей динамичность. Если фермент лишить липидной фазы, он становится нестабильным, агрегирует и быстро теряет активность, которая в значительной мере зависит от физико-химического состояния именно липидной фазы мембраны, то есть вязкость липидного бимолекулярного слоя и состав липидов – важнейшие факторы, от которых зависит активность ферментов, встроенных в мембраны [24].

Фосфолипиды являются структурной основой клеточных мембран и мембран органелл. Фосфолипиды – важные составляющие сурфактанта в альвеолах легких, липопротеидов плазмы крови и желчи. Они принимают участие в работе нервной системы – без них невозможно осуществление функций возбудимости и передачи нервных импульсов. Фосфолипиды мембран тромбоцитов необходимы в процессе свертывания крови для остановки кровотечения [24]. Фосфолипиды стимулируют многие биохимические процессы, которые влияют на проницаемость мембран, активность мембраносвязанных ферментов, в том числе ферментов, связанных с митохондриальными мембранами (аденилатциклазы, цитохромоксидазы, триглицерид-липазы, липопротеин-липазы, лецитин-холестерол-ацилтрансфераз и др.), метаболизм липидов и белков, детоксикационную функцию клетки, синтез коллагеназы и т. д. [14].

Фосфолипиды, которые применяются для лечения различных заболеваний, прежде всего печени, называют эссенциальными, что отражает их значение для организма как незаменимых факторов, необходимых для функционирования всех без исключения клеток [11, 24]. Только печень содержит около 300 млн клеток, а площадь поверхности их мембран составляет 33 000 м^2. Основным компонентом эссенциальных фосфолипидов (EPL®) является фосфатидилхолин (94-96%), который представлен семью видами с разным содержанием жирных кислот [10]:

– 1,2-дилинолеоилфосфатидилхолин (DLPC) – 40-52%;

– пальмитоил-линолеоилфосфатидилхолин – 23-24%;

– олеоил-линолеоилфосфатидилхолин – 12-13%;

– линоленоил-линолеоилфосфатидилхолин – 6-7%;

– стероил-линолеоилфосфатидилхолин – 6%;

– пальмитоил-олеоилфосфатидилхолин – 3-4;

– стеароил-арахидоноилфосфатидилхолин – 1-2%.

В норме у человека присутствуют фосфатидилхолины с линолевой кислотой во второй позиции и насыщенные или мононенасыщенные жирные кислоты – в первой позиции. Только небольшое количество (1,3%) составляют полиненасыщенные фосфатидилхолины, например DLPC. То есть при терапии EPL®, свойственные организму фосфолипиды заменяются на DLPC. Дополнительная линолевая кислота в первой позиции представляет собой дополнительную изогнутую цепь жирной кислоты. Такая молекула более гибкая и занимает больше пространства в мембранах, чем фосфатидилхолин с линолевой кислотой только во второй позиции. При встраивании DLPC в мембрану уменьшается ее компактность, но увеличивается гибкость и текучесть [2, 10].

В водной среде молекулы фосфатидилхолина подвергаются агрегации, а затем образуют двойной слой. Гидрофильные головки располагаются на стороне, обращенной к воде – на наружной и внутренней поверхностях мембраны – и контактируют с кровью, желчью или цитоплазмой. Гидрофобные «хвосты» формируют середину двойного слоя, вытесняя оттуда молекулы воды. То есть гидрофобные жирные кислоты располагаются на внутренней поверхности мембраны. Подобная структура обеспечивает, с одной стороны, непрерывность, а с другой, текучесть мембран. Кроме того, нормализация структуры и функции клеточных мембран под влиянием EPL® способствует снижению доступа кислорода в клетки и, тем самым, уменьшению перекисного окисления липидов и образования обладающих повреждающим действием свободных радикалов [7, 33].

Функции EPL® [2, 4-6, 10, 12, 13, 16, 23, 29, 31, 35, 38]:

– защищают мембрану от повреждений;

– восстанавливают поврежденные мембранные структуры клетки за счет встраивания молекул EPL® в мембраны и заполнения щелей в них;

– повышают метаболический, детоксикационный, экскреторный потенциал мембран, в частности, нейтрализуют нитриты;

– тормозят синтез провоспалительных цитокинов;

– обеспечивают антиоксидантные свойства мембран, в частности, нейтрализуют продукты перекисного окисления, уменьшают образование in vivo маркеров перекисного окисления – F_2-изопростанов;

– обеспечивают функционирование транспортных систем гепатоцита;

– обеспечивают текучесть мембран;

– имеют иммуномодулирующие свойства (регулируют продукцию антител к алкогольному гиалину и другим неоантигенам);

– имеют гиполипидемический и гипогликемический эффекты (повышают чувствительность инсулиновых рецепторов);

– защищают митохондриальные и микросомальные энзимы от повреждения алкоголем или токсинами;

– замедляют синтез коллагена и повышают активность коллагеназы (торможение фиброгенеза);

– влияют на клеточный цикл и клеточную дифференциацию;

– участвуют в синтезе простагландинов;

– влияют на агрегацию эритроцитов и тромбоцитов;

– EPL® – эмульгаторы желчи обеспечивают ее нормальное коллоидное состояние и увеличивают толерантность к пищевым нагрузкам.

EPL® эффективны при жировой дистрофии печени различного генеза, в том числе алкогольного. Причем EPL® способны блокировать или, по крайней мере, тормозить основные механизма накопления жира в гепатоцитах, а также в ацинарных клетках поджелудочной железы. Выделяют четыре таких принципиальных механизма развития жировой дистрофии [28, 30]. Доказано также, что EPL® стимулируют триглицерид-липазу гепатоцитов, чем способствуют высвобождению жирных кислот в кровоток и уменьшению стеатоза печени [35]. Эффективность EPL® в лечении жировой дистрофии печени, в том числе алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, доказана рядом экспериментальных и клинических исследований.

Торможение прогрессирования фиброза печени при лечении EPL®, в частности при алкогольном фиброгенезе, объясняют несколькими механизмами [15, 26]:

– способностью молекулы DLPC стимулировать активность коллагеназ;

– угнетением продукции коллагена активированными звездчатыми клетками печени и синтеза тканевого ингибитора металлопротеиназ I типа, индуцированных фактором роста β1;

– подавлением активации и пролиферации звездчатых клеток печени, опосредованной тромбоцитактивирующим фактором;

– уменьшением окислительного стресса.

Антифибротическое действие EPL® также было доказано в экспериментальных и клинических исследованиях.

Антифибротический эффект EPL® при алкогольном поражении печени был продемонстрирован классическими экспериментами на животных, которые провели C.S. Lieber et al. (1994) [40]. Авторы показали эволюцию алкогольного повреждения печени у бабуинов, находящихся в течение 7 лет на обычной диете с добавлением этанола и таких же животных, получавших в течение такого же времени диету, обогащенную EPL®, также с добавлением этанола. Было показано, что у бабуинов, принимавших алкоголь, но получавших диету, обогащенную EPL®, не развивался септальный фиброз или цирроз печени.

С целью изучения цитопротективных свойств проведено 140 экспериментальных исследований с изучением эффективности EPL® при поражении печени вирусами, алкоголем, медикаментами, химическими агентами (органическими растворителями, тетрациклинами, циклоспорином А, парацетамолом, рифампицином и др.). При этом были использованы 40 типов моделей, а эксперименты проводились на 8 видах животных. Было показано, что после применения EPL® при электронно-микроскопическом исследовании определяются нормальные или преимущественно нормальные структуры мембран клеток и органелл; при гистологическом исследовании значительно уменьшается выраженность жировой дистрофии клеток печени, уменьшается или отсутствует некроз гепатоцитов; значительно улучшаются биохимические показатели – EPL® способствуют снижению активности трансаминаз, интенсивности перекисного окисления липидов, улучшают метаболизм гепатоцитов и показатели липидов крови; EPL® усиливают регенерацию клеток печени и уменьшают образование соединительной ткани [10, 11].

Особый интерес представляют клинические исследования с использованием препаратов Эссенциале® форте Н, Эссенциале® Н (Sanofi-Aventis, Франция).

Проведено 239 исследований (по состоянию на сентябрь 2009 г.), из которых 46 – простые слепые, 21 – двойное слепое исследование. В 190 исследованиях оценивали динамику субъективных критериев, результатов клинических и биохимических исследований. В 44 клинических исследованиях, кроме того, учитывали гистологические данные. В 5 исследованиях учитывали результаты всех указанных выше методов, а также данные электронной микроскопии. 18 исследований проведено с участием детей, в том числе новорожденных. В исследованиях принимали участие около 4 тыс. пациентов с различными заболеваниями печени [11].

Несколько исследований посвящены эффективности Эссенциале® форте Н при жировой дистрофии печени различной этиологии. Так, H. Ohbayashi et al. (2006) [11] проводили гистологическое исследование печени у больных с неалкогольным стеатогепатитом до и после полугода лечения Эссенциале® форте Н. Только у одного из восьми больных гистологическая картина ухудшилась, у одного изменений не произошло, а у остальных шести больных уменьшилась выраженность жировой и баллонной дистрофии гепатоцитов, выраженность воспалительных изменений как в печеночных дольках, так и в перипортальных зонах.

Китайские исследователи в 2006 г. (H. Liang et al.) обследовали больных с неалкогольным стеатогепатитом, которых разделили на 2 группы. Пациенты, вошедшие в одну группу, в качестве гепатопротектора принимали Эссенциале® форте Н в течение 4 недель, а пациенты другой группы получали другие гепатопротекторы. По полученным результатам у больных, принимавших Эссенциале® форте Н, достоверно снизились уровни общего холестерина, триглицеридов, активность АЛТ, АСТ крови. В контрольной группе удалось достичь только достоверного снижения АЛТ [11].

G. Hu et al. (2005) опубликовали систематический обзор, который подытоживает результаты лечения Эссенциале® форте Н жировой дистрофии печени алкогольного и неалкогольного происхождения более чем у 300 больных. В метаанализ вошли 6 двойных слепых клинических исследований, проведенных в различных странах Европы (Испании, Великобритании, Польше, Германии), а также в Китае и США. Было показано, что Эссенциале® форте Н достоверно уменьшает выраженность клинических проявлений и улучшает биохимические показатели, хотя влияние препарата на общую выживаемость больных оказалось недостоверным (вероятно, из-за недостаточного количества пациентов) [11].

Эссенциале® форте Н, Эссенциале® Н способствуют абсорбции холестерина из просвета кишечника и увеличению его экскреции с желчью. Результатом такого действия является снижение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности крови. Уменьшению показателей холестерина способствует также свойство EPL® повышать активность ферментов, участвующих в метаболизме холестерина. Снижение уровня холестерина в крови замедляет процесс его накопления в печени [41].

В ряде клинических исследований получены положительные результаты применения EPL® у больных сахарным диабетом с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, в том числе не только у пациентов пожилого и старческого возраста, но и у детей. Положительные результаты получены при применении EPL® у больных сахарным диабетом 1 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца, а также с гиперлипопротеидемией и ишемической болезнью сердца, которые не корригировались диетой [1, 18, 32, 33, 36, 42].

Абдоминальный ишемический синдром (АИС) – один из самых редких диагнозов в клинике внутренних болезней, но это вовсе не редкое заболевание. В 75,5% случаев при аутопсии умерших от ИБС, гипертонической болезни, атеросклероза церебральных артерий, артерий нижних конечностей и от их осложнений выявляется атеросклероз брюшного отдела аорты и его ветвей [19]. То есть диагностика АИС практически не проводится, несмотря на возможность использования в клинической практике не только инвазивных (ангиография), но и неинвазивных (допплерография) методов. Одна из основных причин такой ситуации – неспецифичность клинических проявлений заболевания, недостаточные знания врачей о нем. В связи с этим соответствующие методы исследования не назначаются, правильный диагноз не ставится, и поэтому лечение оказывается неэффективным. Еще одним следствием недостаточной диагностики АИС является то, что более чем в половине случаев диагноз ставится только при развитии острого нарушения мезентериального кровообращения, то есть при его тяжелом нарушении. В более ранних стадиях, когда АИС следует лечить с целью не допустить острой хирургической ситуации, диагностика не проводится. Таким образом, проблемы диагностики и лечения АИС являются важными как научными, так и практическими задачами.

При АИС нарушен кровоток в брюшном отделе аорты и/или в ее непарных висцеральных ветвях, первой из которых является чревный ствол (от него отходят селезеночная, общая печеночная и левая желудочная артерии), второй – верхняя и третьей – нижняя брыжеечные артерии.

Наиболее частой причиной АИС являются заболевания артерий, атеросклероз, неспецифический аортоартериит, посттравматические аневризмы и артериовенозные свищи, артериииты [19, 20, 34].

Факторы, вызывающие внесосудистую компрессию артерий, называют экстравазальными; они являются причиной АИС в 10-38% случаев. Основные этиологические факторы (заболевания, аномалии развития и положения артерий) считают интравазальными; они вызывают АИС в 62-90% случаев. Причем частой причиной АИС является атеросклероз (в 52,2-88,3% случаев) [19, 20, 21, 25, 27].

В патогенезе АИС участвует нарушение реологических и коагуляционных свойств крови, дислипидемии (особенно типа IIA), интенсификация перекисного окисления липидов и т. д. [19].

АИС приводит к морфологическим и функциональным нарушениям всех органов брюшной полости.

Обращает на себя внимание высокая частота эрозивно-язвенных изменений слизистой гастродуоденальной зоны у пациентов с АИС, причем чаще поражается слизистая желудка в антральном отделе и в области малой кривизны. Так, в 44,0% случаев при АИС выявляют язвы желудка, в 24,8% случаев – язвы дуоденальной локализации, в 11,1% случаев – язвы и желудка, и двенадцатиперстной кишки, в 16,5% случаев – эрозии антрального отдела желудка, в 4,6% случаев – эрозии в луковице двенадцатиперстной кишки. При этом Helicobacter pylori определяется редко – лишь у трети пациентов [19].

При хроническом ишемическом поражении поджелудочной железы постепенно нарастает ее функциональная недостаточность (снижение и экзо-, и эндокринной функций), морфологически наиболее часто встречаются разрастания соединительной ткани внутри долек и между ними, вокруг сосудов и протоков, липоидоз, атрофия ацинусов с замещением их соединительной и жировой тканью [19]. Атеросклероз брюшной аорты и чревного ствола может провоцировать кальцификацию поджелудочной железы.

При пункционной биопсии печени больных с АИС в подавляющей части случаев определяется жировой гепатоз (обычно крупнокапельный стеатоз), перигепатоцеллюлярный, перипортальный и центральный фиброз, баллонная дистрофия гепатоцитов, умеренно выраженный портальный (перипортальный) гепатит. Частота жировой дистрофии гепатоцитов обусловлена гипер- и дислипидемией у больных атеросклерозом как причиной АИС, а также и собственно гипоксией печени. У части больных определяется повышение АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы в 1,5-2 раза. В 21,7% случаев имеет место гипербилирубинемия до 30 мкмоль/л. При тяжелом течении АИС снижается белковосинтетическая функция печени (уменьшение показателей альбуминов, протромбина, фибриногена в крови) [19].

При ишемии тонкой и толстой кишки возможно развитие их инфаркта и гангрены с распространением некроза на все слои кишки. При преходящих нарушениях («синдром исчезающего колита») морфологические изменения касаются только поверхностных слоев слизистой кишки (изъязвления, очаги атрофии и деструкции) [17, 21].

При ишемических колитах страдает моторика толстой кишки: замедляется пассаж содержимого с развитием запоров, метеоризма. Возможно формирование сегментарных стенозов, стрикстур толстой кишки [17].

Основные методы лечения АИС – оперативные; они представлены различными операциями, обеспечивающими реваскуляризацию органов брюшной полости. Плановое хирургическое вмешательство показано при сужении хотя бы одной из висцеральных артерий на 50% и более [22].

При острой мезентериальной ишемии только немедленная лапаротомия и резекция пораженной части кишки (при возможности – эмболэктомия) могут спасти жизнь больного [19, 27].

Консервативное лечение АИС направлено как на улучшение кровоснабжения органов пищеварения, так и на предотвращение осложнений и отдаление необходимости хирургического вмешательства. Основные направления консервативного лечения АИС следующие [19]:

– коррекция гипер- и дислипидемии для уменьшения прогрессирования атеросклероза;

– антиоксидантные средства;

– антиагрегантная терапия, препараты, уменьшающие вязкость крови;

– сосудорасширяющие средства;

– гипогликемические средства при наличии сахарного диабета;

– симптоматическая терапия, направленная на уменьшение структурных изменений и улучшение функционального состояния органов пищеварения;

– лечение осложнений.

Терапия АИС начинается с лечебного питания в рамках стола №5 (5п) по М.И. Певзнеру (в зависимости от преимущественного поражения печени или поджелудочной железы).

Необходимо постепенное (!) снижение массы тела у больных с избыточной массой тела. Голодание с целью снижения массы тела противопоказано, так как способствует прогрессированию атеросклероза, жировой дистрофии печени [3]. Для коррекции гиперлипидемии назначают статины (ловастатин, симвастатин, флювастатин, аторвастатин и др.), секвестранты желчных кислот (холестирамин, квестран и др.), препараты никотиновой кислоты (ксантинола никотинат, ниацин), фибраты (гемфиброзил, ципрофибрат). При лечении статинами следует помнить об их гепатотоксичности. Именно в связи с побочными действиями статинов в отношении печени нам представляется целесообразным с целью коррекции гипер- и дислипидемии назначать эссенциальные фосфолипиды и, конкретно, наиболее качественные препараты – Эссенциале® форте Н, Эссенциале® Н.

Из антиагрегантов целесообразно применять клопидогрел (Плавикс®). Препарат является мощным неконкурентным ингибитором АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Он тормозит агрегацию тромбоцитов путем угнетения присоединения АДФ к рецептору $P2Y_{12}$ тромбоцитарной мембраны, что приводит к снижению активности аденилатциклазы. Причем, это угнетения является необратимым, и тромбоциты остаются недееспособными на весь оставшийся период их существования (7-10 дней). Функция новых тромбоцитов, которые образовались после окончания приема препарата, не страдает. Клопидогрел не оказывает влияния на циклооксигеназу и метаболизм арахидоновой кислоты, поэтому его целесообразно сочетать с ацетилсалициловой кислотой (действия препаратов дополняют друг друга). Необратимая связь активного метаболита клопидогрела с указанным выше рецептором мембраны тромбоцитов приводит к угнетению АДФ-зависимого высвобождения содержимого гранул тромбоцита, ответственных за агрегацию. Кроме того, клопидогрел опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов на другие агонисты, что связано с блокированием тромбоцитарной активации в ответ на высвобождение АДФ, соединение с которым необходимо для активации

Продолжение на стр. 36.

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, П.Г. Фоменко, к.м.н., О.А. Голубова, Г.М. Лукашевич, Л.И. Шкарбун,
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Перспективы применения Эссенциале® форте Н, Эссенциале® Н при хронической абдоминальной ишемии

Продолжение. Начало на стр. 34.

рецептора, являющегося местом связывания для фибриногена. Именно фибриноген соединяет тромбоциты друг с другом, формируя тромбоцитарный тромб [37]. Как антиоксиданты используют токоферол, предуктал, витамины А, С, Е [19].

При всех вариантах АИС показаны нитраты, особенно пролонгированные.

Патогенетически обосновано назначение препаратов эссенциальных фосфолипидов – Эссенциале® форте Н, Эссенциале® Н. Эссенциальные фосфолипиды одновременно тормозят несколько звеньев патогенеза АИС, в частности благодаря их гиполипидемическому эффекту, улучшению реологических свойств крови, микроциркуляции, уменьшению агрегации тромбоцитов и эритроцитов, обеспечению антиоксидантных свойств мембран, защите мембран от повреждения, торможению фиброгенеза и синтеза провоспалительных цитокинов, повышению толерантности к пищевой нагрузке, уменьшению выраженности жировой дистрофии печени и поджелудочной железы.

Особенно важны при АИС, на наш взгляд, антифибротические свойства эссенциальных фосфолипидов, так как доказано, что в условиях тканевой гипоксии увеличивается активность звездчатых клеток печени и поджелудочной железы. При этом ускоряются процессы фиброзирования органов, прогрессирует внешнесекреторная панкреатическая недостаточность [39].

Так как при АИС постепенно прогрессируют мальдигестия и мальабсорбция из-за снижения желудочной и панкреатической секреции, нарушения продукции кишечных ферментов и всасывания в тонкой кишке, практически всем больным необходимы ферментные препараты для заместительной терапии (золотым стандартом в этом отношении является Креон).

Эффективность Эссенциале® Н в лечении больных с АИС доказана и результатами исследования, проведенного в нашей клинике. Мы обследовали 120 больных с АИС на почве атеросклероза. Больные были разделены на две группы по 60 пациентов в каждой. Больные основной группы получали базисное лечение в сочетании с Эссенциале® Н 5,0 в/в N10, а затем – Эссенциале® форте Н по 2 капсулы 3 р/сут в течение 2 месяцев, а также Глутаргин как донатор оксида азота. Под влиянием комплексной терапии АИС с включением комбинации Глутаргина и Эссенциале® форте Н, Эссенциале® Н боль исчезала в 41,7%, становилось минимальной в 40,0% случаев; более значительно, чем при назначении только традиционной терапии, улучшаются показатели эластазного теста. В результате лечения с включением Глутаргина и Эссенциале® форте Н, Эссенциале® Н повышалось показатели панкреатоспецифических ферментов (панкреатической изоамилазы крови и мочи, иммунореактивного трипсина крови), улучшалось долгосрочная реакция внешней секреции поджелудочной железы на пищевую стимуляцию, уменьшалась частота гипосекреторного типа секреции поджелудочной железы по данным прямого зондового исследования. Лечение с применением Глутаргина и Эссенциале® форте Н, Эссенциале® Н позитивно влияло на функциональное состояние печени, липидный спектр крови, увеличивало уровень метаболитов оксида азота в крови, улучшало показатели кровотока в брюшной аорте и ее непарных ветвях [8, 9].

Особый интерес, на наш взгляд, представляют результаты сонографии и допплерографии брюшной аорты и ее непарных ветвей. При УЗИ брюшной аорты у 76 (63,3%) пациентов выявлены атеросклеротические бляшки различного размера (рис. 1а, б), у 4 (3,3%) пациентов – аневризмы брюшной аорты (рис. 2а, б), у 1 (1,7%) пациента – расслаивающая аневризма брюшной аорты (рис. 3). Две больных с нерасслаивающими аневризмами брюшной аорты в настоящее время находятся под наблюдением сосудистого хирурга, а больной с расслаивающей аневризмой брюшной аорты был оперирован – проведено удаление аневризмы с протезированием участка аорты.

При УЗИ печени у всех больных выявлялось ее умеренное увеличение, неоднородность паренхимы, неравномерное повышение эхогенности. У 24 (20,0%) больных отмечалось обеднение сосудистого рисунка печени. Показатель L ультразвуковой гистограммы в области правой доли печени составил 31,2±2,1 (у здоровых – 18,6±2,3; $p<0,05$), в области левой доли печени – 30,8±1,9 (у здоровых – 19,0±2,1; $p<0,05$). Эти данные свидетельствуют об уплотнении ткани печени, которое, в свою очередь, объясняется фиброзом и в ряде случаев стеатозом органа. Оба варианта изменений являются типичными для поражения печени при АИС [19].

Сонографические симптомы изменений поджелудочной железы при АИС неспецифичны. Чаще всего встречались повышение эхогенности и

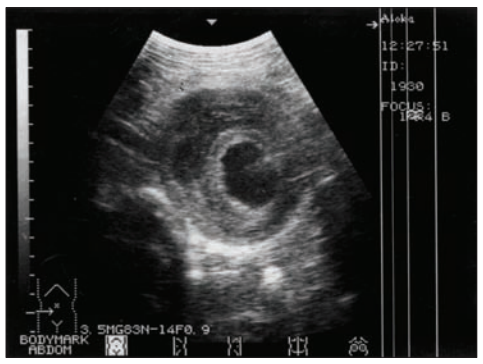
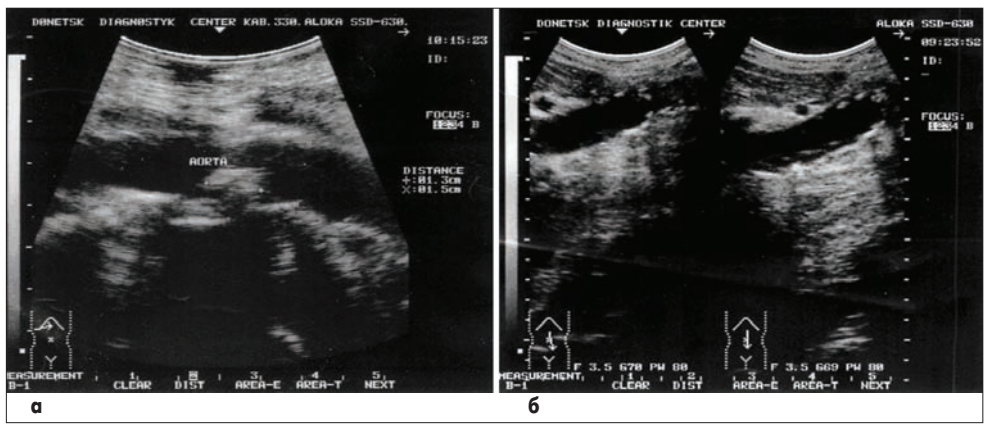


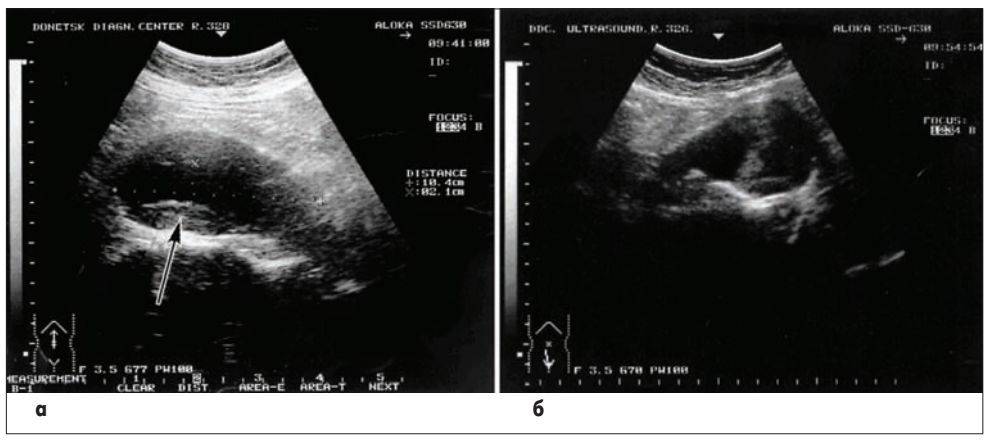
Рис. 3. Поперечное сканирование брюшного отдела аорты. Диаметр аорты расширен. Стенки утолщены до 1,5 см, имеют слоистое строение за счет расслоения и кровоизлияний (гематом). Видимый свободный просвет аорты сужен, гомогенный. Вывод: расслаивающая аневризма брюшного отдела аорты

неоднородность структуры органа. Интересно, что уменьшение размеров поджелудочной железы встречалось хотя и не часто (в 20,0%), но чаще, чем увеличение размеров органа. Это свидетельствует о большей частоте атрофического, нежели воспалительного,



а б

Рис. 1. Примеры сонограмм брюшной аорты обследованных больных с АИС
а) продольное сканирование брюшного отдела аорты. По задней стенке определяется образование 1,5×1,3 см повышенной эхогенности с нечеткими контурами – фиброзированная бляшка брюшного отдела аорты.
б) продольное сканирование брюшного отдела аорты. Стенки аорты неравномерно утолщены за счет множества мелких (от 0,3 до 0,6 см) образований повышенной эхогенности, некоторые из них содержат кальцификаты (атерокальциноз). Общий просвет аорты в пределах нормы.



а б

Рис. 2. Примеры сонограмм брюшного отдела аорты у обследованных больных с АИС
а) продольное сканирование брюшного отдела аорты. В проекции мезогастрия на протяжении 10,4 см отмечается аневризматическое расширение брюшного отдела аорты до 6,0 см в диаметре. Пристеночно визуализируются тромботические массы (показаны стрелкой). Диаметр свободного просвета аорты составляет 2,1 см.
б) продольное сканирование брюшного отдела аорты. Определяется аневризматическое расширение брюшного отдела аорты. Диаметры входящего и исходящего отделов аорты в пределах нормы – 1,6-1,8 см. Просвет аневризмы неоднородный за счет тромботических наложений (масс).

процесса в поджелудочной железе при АИС. Следует учесть, что при АИС встречаются также кальцификаты и кальцинаты поджелудочной железы, хотя на практике при обнаружении таких изменений почти автоматически ставят диагноз хронического панкреатита, особенно алкогольного.

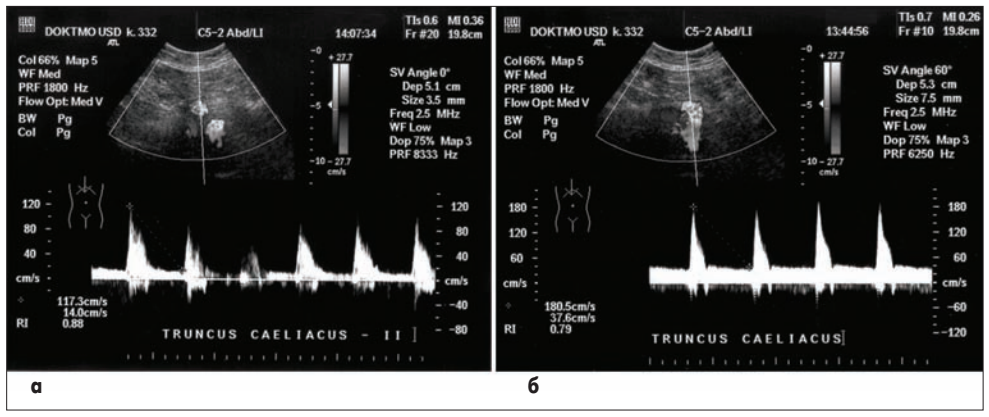
Из-за высокой частоты повышения эхогенности ткани поджелудочной железы показатель L ультразвуковой гистограммы был значительно повышен до 36,9±0,7 по сравнению с нормой (17,3±0,5; $p<0,05$). Показатель однородности N был снижен до 4,2±0,2% (норма 5,2±0,4%; $p<0,05$). Гистографический коэффициент также был существенно снижен до 29,3±3,5 (у здоровых 122,4±12,3%; $p<0,05$).

Сонография брюшной аорты, печени, поджелудочной железы, ультразвуковая гистография проводились и после лечения. К сожалению, существенных изменений ультразвуковой картины, показателей гистограмм выявлено не было. Это свидетельствует о значительных морфологических изменениях, которые в процессе лечения не подвергались обратному развитию.

Безусловно, важнейшее значение как в диагностике АИС, так и в оценке результатов лечения имело допплеровское исследование брюшной аорты, чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. Полученные данные представлены в таблице. При анализе показателей допплерографии до нагрузки оказалось, что от нормы отличаются только пульсационный индекс (PI) брюшной аорты (повышен), пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps}) верхней брыжеечной артерии (снижена), индекс резистентности (IR) и PI верхней брыжеечной артерии (снижены). Значительно более информативными были показатели после нагрузки глюкозой: все они (за исключением конечной диастолической скорости кровотока (V_{ed}) брюшной аорты) существенно отличались от показателей здоровых после той же нагрузки. Причем у больных АИС после нагрузки по сравнению с показателями здоровых были снижены только V_{ed} чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, а остальные показатели, полученные после нагрузки с глюкозой, были достоверно выше, чем у здоровых (табл.).

Мы провели сравнение показателей допплерографии до и после нагрузки. Оказалось, что V_{ps} и в брюшной аорте, и в чревном стволе, и в верхней брыжеечной артерии под влиянием нагрузки возрастает в большей степени, чем у здоровых. Это свидетельствует об усилении кровотока к органам пищеварения при АИС в условиях меньшего диаметра и большей ригидности стенок крупных сосудов брюшной полости. V_{ed} в результате нагрузки глюкозой у больных АИС возрастала хотя и достоверно, но менее выражено, чем у здоровых. Возможно, это объясняется тем, что на диастолическую скорость меньше влияет сердечный выброс, она больше зависит от тонуса сосудов, чем V_{ps}. Поэтому у больных АИС после нагрузки V_{ed} изменяется меньше, чем у здоровых (табл.).

IR в брюшной аорте, чревном стволе и верхней брыжеечной артерии при АИС после нагрузки возрастал достоверно. У здоровых этот показатель вел



а б

Рис. 4. Допплерограмма чревного ствола больного с АИС до (а) и после (б) нагрузки глюкозой
а) V_{ps} – 1,81 м/с, V_{ed} – 0,38 м/с, RI – 0,79, PI – 1,22;
б) V_{ps} – 1,17 м/с, V_{ed} – 0,14 м/с, RI – 0,88, PI – 1,39.
У больного после нагрузки глюкозой вместо ожидаемого роста V_{ps} и V_{ed} отмечается их снижение, то есть реакция на пищевую стимуляцию оказалась неадекватной и условия кровотока в чревном стволе после нагрузки резко ухудшились. Кроме того, зарегистрировано характерное для АИС повышение RI и PI после нагрузки.

Таблица 1. Показатели допплерографии брюшной аорты, чревного ствола и верхней брыжеечной артерии у обследованных больных с АИС и здоровых до и после нагрузки глюкозой

Показатели	Больные с АИС, n=120		Здоровые, n=30	
	До нагрузки	После нагрузки	До нагрузки	После нагрузки
Брюшная аорта				
V_{ps}, м/с	0,89±0,04	1,39±0,03*/**	0,94±0,05	1,25±0,04*
V_{ed}, м/с	0,53±0,03	0,64±0,02*	0,56±0,06	0,71±0,03*
IR	1,20±0,04	1,31±0,03*/**	1,15±0,09	0,91±0,04*
PI	1,86±0,03**	1,98±0,02*/**	1,68±0,07	1,59±0,11
Чревный ствол				
V_{ps}, м/с	0,97±0,04	1,37±0,04*/**	1,01±0,05	1,25±0,02*
V_{ed}, м/с	0,25±0,02	0,36±0,02*/**	0,30±0,03	0,49±0,01*
IR	0,70±0,02	0,79±0,01*/**	0,69±0,03	0,62±0,02
PI	1,79±0,08	2,05±0,04*/**	1,58±0,14	1,50±0,08
Верхняя брыжеечная артерия				
V_{ps}, м/с	0,86±0,06**	1,25±0,04*/**	1,01±0,04	1,08±0,03
Ved, м/с	0,21±0,02	0,30±0,02*/**	0,17±0,02	0,43±0,05*
IR	0,75±0,03**	0,90±0,06*/**	0,87±0,02	0,60±0,01*
PI	1,77±0,15**	2,58±0,21*/**	2,19±0,12	1,34±0,18*

Примечания: * показатели до и после нагрузки различаются достоверно; ** показатели больных и здоровых до нагрузки или больных и здоровых после нагрузки различаются достоверно

себя противоположно: после нагрузки в брюшной аорте и верхней брыжеечной артерии снижался достоверно, в чревном стволе имел недостоверную направленность к снижению. То есть, динамика IR под влиянием нагрузки глюкозой может служить диагностическим критерием АИС. Такое же диагностическое значение имеет и PI, который после нагрузки во всех трех изучавшихся сосудах достоверно увеличивался. У здоровых PI после нагрузки в брюшной аорте и чревном стволе приобретал направленность к снижению, а в верхней брыжеечной артерии – уменьшался достоверно (табл.).

Таким образом, в пользу диагноза АИС свидетельствует увеличение IR, PI после нагрузки, более значительный рост V_{ps} под влиянием нагрузки, чем у здоровых. Меньшее значение в диагностике АИС имеет не столь отчетливый рост V_{ed} под влиянием нагрузки, чем у здоровых.

Пример трактовки данных допплерографии представлен на рисунке 4.

В процессе лечения больных АИС комбинацией Эссенциале® форте Н, Эссенциале® Н и Глутаргина было достигнуто достоверное увеличение V_{ps} и PI в верхней брыжеечной артерии до нагрузки. Так, V_{ps} увеличилась с 0,86±0,06 м/с до 1,02±0,02 м/с ($p<0,05$), а PI увеличился с 1,77±0,15 до 2,08±0,03 ($p<0,05$). Значительным результатом лечения явилось достоверное снижение RI во всех трех изучавшихся сосудах после нагрузки. Так, IR в брюшной аорте после нагрузки снизился с 1,31±0,03 до 0,96±0,02 ($p<0,05$), в чревном стволе – с 0,79±0,01 до 0,65±0,03 ($p<0,05$), в верхней брыжеечной артерии – с 0,90±0,06 до 0,65±0,02 ($p<0,05$). Вероятно, в связи со снижением IR снизился показатель V_{ps} после нагрузки в брюшной аорте с 1,39±0,03 м/с до 1,23±0,01 м/с ($p<0,05$) и в верхней брыжеечной артерии – с 1,25±0,04 м/с до 1,12±0,03 м/с ($p<0,05$). В чревном стволе этот показатель, как и другие данные допплерографии у больных АИС, под влиянием лечения изменились несущественно.

В процессе терапии ни один больной не отмечал побочных эффектов. Результаты лечения как «отличные» оценили 28 (46,7%) больных, как «хорошие» – 17 (28,3%) больных, как «удовлетворительные» – 13 (21,7%) больных и только 2 (3,3%) больных не отметили никакого улучшения от лечения. У этих пациентов была выявлена аневризма брюшной аорты.

Выводы

1. Препараты Эссенциале® Н, Эссенциале® форте Н являются патогенетически обоснованным средством лечения АИС.

2. Сонография брюшной аорты может служить скрининговым методом в диагностике АИС. Изменения, которые выявляются при УЗИ со стороны печени и поджелудочной железы, являются неспецифичными и инертными, то есть не наблюдается существенной динамики под влиянием лечения.

3. В процессе комбинированной терапии АИС с включением Эссенциале® форте Н, Эссенциале® Н и Глутаргина достигается улучшение кровотока в брюшной аорте, чревном стволе и верхней брыжеечной артерии по данным допплерографии.

Литература

1. Алмазов В.А. Использование эссенциальных фосфолипидов в лечении больных ишемической болезнью сердца и инсулиннезависимым сахарным диабетом / В.А. Алмазов, Я.В. Благосклонная, Е.И. Красильникова // Кардиология. – 1996. – № 1. – С. 25-27.
2. Бабак О.Я. Хронические гепатиты / О.Я. Бабак. – Киев: Блиц Информ, 1999. – 208 с.
3. Болезни печени и желчевыводящих путей / под. ред. В.Т. Ивашкина. – М.: М-Вести, 2002. – 416 с.
4. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени / А.О. Буеверов // Болезни органов пищеварения. – 2001. – № 1. – С. 16-18.
5. Буеверов А. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит / А. Буеверов // Врач. – 2006. – № 7. – С. 33-37.
6. Буеверов А.О. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита / А.О. Буеверов, М.В. Маевская // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – № 3. – С. 2-7.
7. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.А. Арчаков. – М.: Медицина, 1979. – 258 с.
8. Губергриц Н.Б. Клинико-патогенетическое обоснование эффективности комбинации Эссенциале Н и Глутаргина при лечении хронического абдоминального ишемического синдрома / Н.Б. Губергриц, Н.Г. Агапова, Л.И. Шкарбун // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 5. – С. 19-29.
9. Губергриц Н.Б. Клиническая эффективность комбинации Эссенциале Н и Глутаргина при хроническом абдоминальном ишемическом синдроме / Н.Б. Губергриц, Н.Г. Агапова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 6. – С. 48-55.
10. Гундерманн К.-Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов / К.-Й. Гундерманн // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 2. – С. 21-24.
11. Гундерманн К.-Й. Современные аспекты применения Эссенциале при лечении острых и хронических заболеваний печени: докл. в рамках секции «Новости современной гастроэнтерологии» X Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Украины / К.-Й. Гундерманн // Здоров'я України. – 2008. – № 10. – С. 50: [сообщ.].
12. Гуревич К.Г. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени / К.Г. Гуревич // Качеств. клин. практ. – 2002. – № 4. – С. 1-4.
13. Дегтярева И.И. Клиническая гастроэнтерология / И.И. Дегтярева. – М.: Мед. информ. агентство, 2004. – 616 с.
14. Иванченкова Р. Эссенциале при хронических заболеваниях печени и желчевыводящих путей / Р. Иванченкова // Врач. – 2007. – № 5, спец. вып. – С. 40-43.
15. Ивашкин В.Т. Антифибротическая терапия: настоящее и будущее / В.Т. Ивашкин // Материалы IX Российской конференции «Гепатология сегодня», симпозиум «Фиброз печени». – М., 2004. – С. 17-22.
16. Ігнатов В.А. Патогенетичне значення прозапальних і профіброгенних цитокінів у формуванні фіброзувальних реакцій при хронічних гепатитах: Автореф. дис. ...канд. мед. наук (14.01.02) / В.А. Ігнатов / Ін-т терапії АМН України. – Луганськ, 2002. – 19 с.
17. Ишемическая болезнь кишок / М.Б. Коломойская, Е.А. Дикштейн, В.А. Михайличенко, Н.М. Ровенская. – Киев: Здоров'я, 1986. – 132 с.
18. Коррекция дислипопротеидемий у больных атеросклерозом пожилого и старческого возраста Эссенциале в сочетании с адебитом / О.В. Коркушко, Л.Н. Богацкая, А.Н. Коваленко [и др.] // Врачебное дело. – 1989. – № 8. – С. 19-22.
19. Лазебник Л.Б. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. – М.: Анахарсис, 2003. – 136 с.
20. Логинов А.С. Болезни кишечника / А.С. Логинов, А.И. Парфенов.- М.: Медицина, 2000. – 632 с.
21. Лэпедат П. Инфаркт кишечника / П. Лэпедат.- Бухарест: [б. и.], 1975. – 280 с.
22. Нарушения микроциркуляции при хронической ишемической болезни органов пищеварения и дислипопротеидемии / В.С. Савельев, В.А. Петухов, С.Г. Бычков [и др.] // Груд. и сердеч.-сосудистая хирургия. – 1999. – № 4. – С. 40-45.
23. Нидерау К. Эссенциальные фосфолипиды в лечении хронических вирусных гепатитов В и С / К. Нидерау // Укр. мед. часопис. – 1998. – № 3. – С. 81-82.
24. Новоженов В.Г. Применение гепатопротекторной терапии при лечении хронических заболеваний и поражений печени: метод. рекомендации / Авт.: В.Г. Новоженов, С.А. Белков, И.Г. Бакулин / под ред. А.Л. Ракова; Главное военно-медицинское управление МО РФ; Гос. ин-т усовершенствования врачей МО РФ. – М., 2000. – 22 с.
25. Ойноткинова О.Ш. Диагностические критерии хронической абдоминальной ишемии у больных ишемической болезнью сердца / О.Ш. Ойноткинова // Материалы XXII научной конференции. – М., 1990. – Ч. 1. – С. 173-174.
26. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени / Ч.С. Павлов // Рус. мед. журн. – 2007. – Т. 9, № 1, прилож. «Болезни органов пищеварения». – С. 11-15.
27. Парфенов А.И. Энтерология / А.И. Парфенов. – М.: Триада-Х, 2002. – 744 с.
28. Подымова С.Д. Механизмы алкогольных повреждений печени и их коррекция эссенциальными фосфолипидами / С.Д. Подымова // Фарматека. – 2005. – № 14. – С. 25-31.
29. Подымова С.Д. Механизмы алкогольных повреждений печени и их фармакологическая коррекция эссенциальными фосфолипидами / С.Д. Подымова // Материалы конференции «Алкогольная болезнь печени. Пути фармакологической коррекции». – М., 1999. – С. 1-6.
30. Подымова С.Д. Патогенетическая роль эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени / С.Д. Подымова // Consilium medicum. – 2001. – Экстра-выпуск. – С. 3-5.
31. Скрипник І.М. Клінічна гепатологія / І.М. Скрипник, Т.В. Мельник, М.М. Потяженко. – Полтава: Дивосвіт, 2007. – 424 с.
32. Туркина Т.И. Эссенциальные фосфолипиды в комплексном лечении детей, больных сахарным диабетом 1 типа / Т.И. Туркина, Л.Ф. Марченко, Л.В. Сапелкина // Мед. научн. и уч.-метод. журнал. – 2002. – № 9. – С. 82-87.
33. Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине / Е.А. Ушкалова // Фарматека. – 2003. – № 10. – С. 40-47.
34. Хронический абдоминальный ишемический синдром и сочетанные с ним заболевания: особенности клиники, диагностики и лечения / А.В. Калинин, Д.К. Степуро, Н.В. Корнеев [и др.] // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – № 6. – С. 19-23.
35. Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение / Ю.О. Шульпекова // Фарматека. – 2007. – № 6. – С. 48-53.
36. «Essential» phospholipids versus nicotinic acid in the treatment of patients with type IIb hyperlipoproteinemia and ischemic heart disease / A.N. Klimov, V.O. Konstantinov, B.M. Lipovetsky [et al.] // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1995. – Vol. 9. – P. 779-784.
37. Gardell S.J. Ticlopidine and clopidogrel: antithrombotic agents that block ADP-mediated platelet activation / S.J. Gardell // Perspect. Drug. Des. – 1993. – Vol. 3. – P. 521-526.
38. Niederau C. Polyunsaturated phosphatidyl-choline and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / C. Niederau, G. Strohmeyer, T. Heinges // Hepatogastroenterology. – 1998. – Vol. 45. – P. 797-804.
39. The pancreas / ed. H.G. Beger [et al.]. – Oxford [et al.]: Blackwell Science Ltd., 1998. – Vol. 1. – P. 264-271.
40. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon / C.S. Lieber, S.J. Robins, J. Li [et al.] // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 106, No 1. – P. 152-159.
41. Polyenylphosphatidylcholine administration influences cholesterol absorption and sterol balance / G. Salvioli [et al.] // in: Phosphatidylcholine: effects on cell membranes and transport of cholesterol / ed. A.I. Archakov, K.-J. Gundermann. – WBN Press Bingen/Rhine, 1989. – P. 27-32.
42. Protective effect of essential phospholipids on liver injury due to total parenteral nutrition / J. Lata, M. Dastych Jr., M. Senkyrik [et al.] // Vnitr. Lek. – 2001. – Vol. 47. – P. 599-603.
43. Shaefer E.J. Composition and metabolism of high density lipoproteins / E.J. Shaefer, R.I. Levy // Progr. Biochem. Pharmacol. – 1979. – Vol. 15. – P. 200-215.