

# В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616-056.257:616.3

## ОЖИРЕНИЕ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Е.В. Лузина, Е.А. Томина, А.А. Жилина

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия

*В настоящее время ожирение представляет собой неинфекционную пандемию. Связь сердечно-сосудистой патологии с ожирением обсуждается широко, однако пациент с избыточной массой тела полиморбиден. При увеличении массы тела происходят изменения, которые становятся патогенетической основой формирования многих заболеваний, в том числе болезней органов пищеварения. В обзорной статье рассматриваются особенности патогенеза, клинические проявления и тактика лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, желчно-каменной болезни (ЖКБ) и неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с ожирением. К формированию указанной патологии, а также к более тяжелому ее течению приводят патофизиологические процессы, происходящие в организме при ожирении, такие как повышение внутрибрюшного давления, избыточный синтез адипокинов, холестерина, повышенная секреция свободных жирных кислот, активация процессов перекисного окисления липидов. Особенностью течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при ожирении является ее атипичное клиническое течение, несоответствие клинических, эндоскопических и морфологических изменений в пищеводе, более частое формирование пищевода Барретта. При ЖКБ у тучных пациентов существует опасность прогрессирования заболевания после назначения низкожировой диеты для уменьшения массы тела. Риск образования камней можно уменьшить путем назначения урсодезоксихолевой кислоты, которая используется при всех стадиях ЖКБ и оказывает не только литолитическое, но и гиполлипидемическое действие. Терапия неалкогольной жировой болезни печени предполагает комплексный подход с назначением статинов, инсулиновых сенситайзеров, гепатопротекторов и адекватной физической нагрузки. Достижение стойкой ремиссии заболеваний органов пищеварения невозможно без коррекции массы тела. Лекарственная терапия требует увеличения доз препаратов и более длительного их применения.*

*Ключевые слова:* ожирение, заболевания органов пищеварения, патогенез, лечение.

### OBESITY AND DISEASES OF DIGESTIVE ORGANS

*E. V. Luzina, E. A. Tomina, A. A. Zhilina*

Chita State Medical Academy

*Obesity is non-infectious pandemic. Its association with cardiovascular pathology is especially widely discussed, but an overweight patient is actually polymorbid. An increase of body mass provides a pathogenetic basis for many diseases including those of digestive system. This review deals with pathogenesis, clinical features, and treatment of gastroesophageal reflux disease, cholelithiasis and non-alcoholic fatty liver disease in obese patients. This pathology and its aggravation result from such pathophysiological processes as a rise in intra-abdominal pressure, excess adipokine, cholesterol and free fatty acid synthesis, activation of lipid peroxidation. Gastroesophageal reflux disease in obese patients has an atypical clinical course characterized by discrepancy between clinical, endoscopic and morphological features in oesophagus and frequent formation of Barrett's oesophagus. Cholelithiasis in obesity is fraught with further progress of the disease after prescription of low-fat diet. The risk of calculi formation can be reduced by prescription of ursodeoxycholic acid that produces both litholytic and hypolipidemic effects. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease requires combined therapy with statins, insulin sensitizers, hepatoprotectors and adequate physical activity. Sustained remission of diseases of digestive organs is impossible without correction of body mass and their pharmacotherapy requires increasing doses of medicines and duration of their administration.*

*Key words:* obesity; diseases of digestive organs; pathogenesis; treatment.

Ожирение — это хроническое рецидивирующее заболевание, при котором у предрасположенных людей происходит избыточное накопление жировой ткани в условиях хронического переизбытка и недостаточной физической активности. Проведенные исследования дали возможность Всемирной организации здравоохранения объявить ожирение неинфекционной пандемией XXI века. В развитых странах доля людей с избыточной массой тела и ожирением достигает 50—60% [1].

Ожирение — это известный фактор риска, вносящий значительный вклад в сердечно-сосудистую смертность, однако пациент с ожирением полиморбиден и у него развиваются не только сердечно-сосудистые заболевания. При увеличении массы тела происходят изменения, которые становятся патогенетической основой для формирования многих заболеваний органов пищеварения. Брюшная полость является наиболее значимым

по объему депо жировой ткани. Увеличение количества интраабдоминального жира способствует повышению внутрибрюшного давления и нарушению моторики желудка, кишечника, желчевыводящих путей. Сдавление извне создает возможность формирования рефлюксов на разных уровнях. При растяжении желудка пищей или интенсивной стимуляции механорецепторов проксимального отдела желудка происходит транзиторная релаксация нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Количество транзиторных релаксаций НПС в постпрандиальном периоде у пациентов с избыточной массой тела значительно больше такового у лиц с нормальной массой тела [2]. Снижению моторной активности пищеварительной трубки способствует нарушение выработки холецистокинина и инсулина на фоне ожирения, а также отложение жира в гладких мышцах в результате общей гиподинамии, нарушения окисления липидов в мито-

хондриях клеток [3]. В результате повышенного липолиза, характерного для адипоцитов висцеральной жировой ткани, увеличивается поступление свободных жирных кислот (СЖК) в портальный кровотока, а затем в печень. В печени часть СЖК этерифицируются с образованием триглицеридов, а часть вступает в реакции  $\beta$ -окисления, затем в цикл Кребса с образованием АТФ. При большом количестве СЖК образуется избыток триглицеридов, холестерина (ХС) и липопротеинов очень низкой плотности, что увеличивает их содержание в крови, а также накопление в гепатоцитах. Липиды в форме ХС экскретируются в желчь. Показано, что увеличение жировой массы тела на 1 кг приводит к повышению экскреции ХС в желчь на 20 мг/сут [4]. Кроме того, излишки СЖК способны тормозить процесс  $\beta$ -окисления. Таким свойством обладают инсулин и фактор некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), который в увеличенном количестве синтезируется висцеральной жировой тканью. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются неотъемлемой частью метаболических сдвигов, происходящих при висцеральном ожирении. Причины инсулинорезистентности изучены недостаточно. В большинстве случаев отчетливо прослеживается роль наследственных факторов, таких как мутации генов, регулирующих процессы окисления СЖК, окислительное равновесие в клетке и экспрессия ФНО $\alpha$ ). Установлено влияние внешних факторов: гиперкалорийной диеты, низкой физической активности, патологических состояний, сопровождающихся избыточным бактериальным ростом в кишечнике [5]. При ожирении в формировании инсулинорезистентности принимают участие биологически активные пептиды (адипокины), которые секретируются жировой тканью. К таким адипокинам относят ФНО $\alpha$ , адипонектин, лептин [6]. ФНО $\alpha$  — мощный провоспалительный цитокин, блокирующий сигналы инсулина и индуцирующий активность многих воспалительных цитокинов, влияющий на жировой обмен и моторную активность пищевода, желудка, кишечника, желчного пузыря [7]. Адипонектин — антидиабетический и антиатерогенный гормон, который противодействует влиянию ФНО $\alpha$  на чувствительность тканевых рецепторов к инсулину и обмен жиров, усиливает защитные свойства слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Лептин вызывает индукцию иммунновоспалительных реакций. Этот гормон способен стимулировать пролиферацию клеток и тормозит апоптоз, что приводит к прогрессированию неоплазий, а также усиливает печеночный фиброгенез, воздействуя на выработку цитокинов и продуктов внеклеточного матрикса звездчатыми клетками [8]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, развивающиеся под действием многих факторов, в том числе адипокинов, вызывают повышенный липолиз, приводят к неконтролируемому глюконеогенезу, влияют на строение и функцию митохондрий. Стимулируется избыточный липогенез, нарушается окисление СЖК, подавляется выведение из гепатоцитов липидов, активируются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), выработка цитокинов [9—11].

В последние годы исследования проблемы ожирения и его связи с заболеваниями органов пищеварения вышли на новый уровень. Был открыт пептидный гормон, секретируемый преимущественно желудком, — грелин. В настоящее время не вызывает сомнений, что наряду с лептином, синтезируемым жировой тканью, это один из главных регуляторов пищевого поведения. Физиологическое значение имеет его способность ускорять желудочную эвакуацию. Между индексом массы тела (ИМТ) и уровнем грелина в крови имеется строгая обратная корреляционная связь. Уменьшение массы тела сопровождается ростом секреции грелина, а увеличение — снижением уровня грелина в крови. Обсуждается значе-

ние растяжения желудка, изменения внутрижелудочной среды, влияния компонентов пищи на секретирующие грелин эндокринные клетки [12].

Таким образом, патофизиологические сдвиги, происходящие при ожирении, обеспечивают особенности заболеваний органов пищеварения. К таким заболеваниям относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), желчно-каменную болезнь (ЖКБ), холестероз желчного пузыря, заболевания кишечника в виде гипомоторной дискинезии с запором и дивертикулярной болезни, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). Так, Л.Б. Лазебник и соавт. [13] обследовали 536 больных с заболеваниями органов пищеварения и ожирением и выявили заболевания пищевода у 72%, ЖКБ у 19%, холестероз желчного пузыря у 23%, НАЖБП у 50%, заболевания поджелудочной железы у 18% и болезни толстой кишки у 74% обследованных.

ГЭРБ является одним из наиболее характерных заболеваний при ожирении. У больных ГЭРБ средней ИМТ составил  $27 \pm 3,5$  кг/м<sup>2</sup> у мужчин и  $29 \pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup> у женщин [14].

ГЭРБ — патологическое состояние, характеризующееся клиническими симптомами или гистологическими признаками поражения пищевода, вызванного забрасыванием в него содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки.

В патогенезе ГЭРБ играют роль нарушения клиренса пищевода, резистентности его слизистой оболочки, ослабление тонуса НПС, замедление опорожнения желудка, дуоденогастральный рефлюкс, повышенное внутрибрюшное давление. Из перечисленных патофизиологических механизмов по меньшей мере четыре имеют место при ожирении [15].

Течение ГЭРБ у больных с ожирением имеет свои особенности. Для этой группы пациентов характерно отсутствие изжоги, преобладание таких диспепсических явлений, как горечь во рту, отрыжка воздухом и тошнота, отсутствие параллелизма между клиническими, эндоскопическими и морфологическими изменениями в пищеводе, а также наличие высокого процента пищевода Барретта (ПБ) [15]. Риск формирования ПБ, связанный с избыточной массой тела, отмечают и другие исследователи. Ретроспективное перекрестное исследование с участием 450 мужчин пожилого возраста выявило повышенный в 2,5 раза риск развития ПБ при избыточной массе тела: отношение шансов (ОШ) 2,43, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12—5,31 для ИМТ от 25 до 30 кг/м<sup>2</sup> и ОШ 2,46, 95% ДИ 1,11—5,44 для ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> [16]. ПБ характеризуется метапластическим замещением многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода на цилиндрический с явлениями желудочной или кишечной метаплазии. Наличие ПБ повышает вероятность развития рака пищевода на 0,5% в год [17]. В качестве фактора риска развития ПБ наряду с кислым рефлюксом статистически доказана значимость и желчного рефлюкса [18].

Целью терапии ГЭРБ является устранение в кратчайший срок симптомов болезни, купирование активности воспаления, заживление эрозий и язв, а также предупреждение развития обострений и осложнений, включая ПБ и рак пищевода. У пациентов с избыточной массой тела отсутствует стойкая ремиссия без коррекции массы тела [15].

Медикаментозная терапия ГЭРБ предусматривает обязательное назначение одного из ингибиторов протонной помпы — ИПП (омепразол 20 мг, лансопризол 30 мг, пантопризол 40 мг, рабепразол 20 мг, эзомепразол 40 мг) 1 раз в сутки перед завтраком в течение 4—8 нед, затем в качестве поддерживающей терапии в половинной дозе в течение 16—26—52 нед [19, 20]. Установлена четкая взаимосвязь между значениями интрагастрального и вну-

трипищеводного pH и заживлением эрозивно-язвенного поражения пищевода при рефлюкс-эзофагите. Для заживления эрозий в пищеводе критическим является значение pH более 4,0. Заживление происходит в 80—90% случаев, если удается поддерживать показатели интрагастрального pH выше 4 на протяжении не менее 18 ч в течение суток [21]. ИПП необходимо использовать и при щелочном рефлюксе, так как низкие значения pH в пищеводе поддерживают желчные кислоты в растворимой неионизированной форме, в которой они способны пенетрировать клеточные мембраны, накапливаться в клетках слизистой оболочки и тем самым оказывать повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода [22]. Кроме ИПП, возможно назначение антацидов, прокинетики, урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) по 250 мг (1 капсула) в сутки. Курс лечения УДХК составляет от 10—14 дней до 6 мес, при необходимости — до 2 лет [19].

Еще одним заболеванием органов пищеварения, которое характерно для больных с ожирением, является ЖКБ. При ожирении ЖКБ встречается в 9,8—18,4% случаев, а у пациентов с нормальной массой тела — только в 1,5—2,7% [23]. ЖКБ — это обменное заболевание гепатобилиарной системы, характеризующееся образованием желчных камней в желчных протоках или в желчном пузыре. Стабильность желчи зависит от процентного соотношения основных компонентов: ХС (4%), желчных кислот (67%) и фосфолипидов (22%). Если секретируется достаточное количество желчных кислот, то ХС и фосфолипиды переводятся в стабильные мицеллы — структуры, в которых желчные кислоты располагаются в воде таким образом, что их гидрофобные участки направляют внутрь, а гидрофильные — в окружающую воду. На гидрофобной внутренней поверхности мицеллы могут транспортировать другие гидрофобные соединения. Гидрофильная наружная поверхность делает мицеллу в целом водорастворимой. Холестерин практически нерастворим в воде; в комплексе с желчными кислотами и фосфолипидами растворимость его повышается, и в таком виде он транспортируется с желчью. Если ХС выделяется слишком много, то его избыток переходит в одноламеллярные везикулы, из которых после их слияния образуются многоламеллярные пузырьки — предшественники преципитатов плотных холестериновых микрокристаллов [24]. Для образования камней в желчном пузыре необходимы три условия: абсолютное или относительное перенасыщение желчи ХС, стаз желчи и наличие промоторов, отсутствие ингибиторов нуклеации. При ожирении такие условия создаются: повышается экскреция ХС в желчь, образуются провоспалительные цитокины, активируются процессы ПОЛ. Замедлению опорожнения желчного пузыря способствуют повышенное внутрибрюшное давление и гиперинсулинемия, при которой подавляется синтез холецистокинина и нарушается чувствительность рецепторов к этому гормону в стенке пузыря [4, 23].

Лечение ЖКБ начинают с устранения факторов риска и прежде всего с нормализации массы тела. Необходимо, однако, помнить, что при резком уменьшении массы тела вероятность образования камней в желчном пузыре увеличивается. Когда уменьшение массы тела за неделю возрастает с 1,5 до 3 кг, вероятность образования новых желчных камней увеличивается с 0,5 до 3% [25]. Диета с низким (около 4 г) содержанием жиров также способствует образованию камней (слабо стимулируется опорожнение желчного пузыря) [26]. Вероятность образования камней во время диеты уменьшается при соблюдении низкокалорийной диеты, содержащей 15—30 г жиров в день, а также при назначении УДХК [26, 27]. Лечение этим препаратом может проводиться при всех стадиях ЖКБ для уменьшения литогенных свойств желчи. Принимают УДХК в дозе 10 мг/кг в сутки однократ-

но вечером в течение 6 мес—2 лет. Кроме растворения желчных камней при лечении желчными кислотами, выявлен гиполипидемический эффект. Показано, что УДХК снижает уровень общего ХС в сыворотке крови при ЖКБ на 9%, ХС липопротеинов низкой плотности — на 19% и повышает содержание ХС липопротеинов высокой плотности на 40% [28]. Кроме медикаментозного лечения, для ликвидации камней могут применяться ударно-волновая литотрипсия, чрескожно-трансгепатический литолиз, а также холецистэктомия [29]. По числу оперативных вмешательств холецистэктомия вышла на 2-е место в мире после аппендэктомии [30].

При заболеваниях поджелудочной железы пациенты с избыточной массой тела, по данным В.А. Осинной и Т.Н. Кузьминой [31], составляют 77,2%. Ожирение определяет прогноз при остром панкреатите. У таких пациентов достоверно чаще имеет место тяжелое течение заболевания и развиваются осложнения. Мета-анализ, проведенный J. Martinez и соавт. [32, 33], продемонстрировал увеличение количества системных осложнений в 2 раза (ОШ 2,0—2,3, 95% ДИ 1,1—4,6 и 1,4—3,8), местных осложнений в 4 раза (ОШ 4,3—3,8, 95% ДИ 2,4—7,9 и 2,4—6,6), повышение смертности в 1,3—2,1 раза (ОШ 1,3—2,1, 95% ДИ 0,5—3,6 и 1,0—4,8) у больных с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> [32, 33]. Среди патологических механизмов формирования тяжелого острого панкреатита при ожирении обсуждается роль ЖКБ, повышенного синтеза и экскреции ХС с желчью, повышения внутрибрюшного давления за счет избыточного отложения жира в органах брюшной полости и забрюшинной клетчатке, что изменяет градиент давления в двенадцатиперстной кишке и главном панкреатическом протоке, приводя к дуоденопанкреатическому рефлюксу, а также увеличивает риск возникновения некроза перипанкреатической клетчатки [34]. Течение хронического панкреатита у больных с ожирением характеризуется отсутствием специфических клинических проявлений, тенденцией к снижению внешнесекреторной функции поджелудочной железы [13].

Ожирение считают независимым фактором риска развития НАЖБП [35]. При НАЖБП возможны следующие варианты течения: стеатоз, стеатогепатит (жировая дистрофия с признаками воспаления), фиброз и цирроз [36]. Стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) развиваются соответственно у 94 и 36% больных с ожирением [8].

Специфических клинических проявлений НАЖБП не существует. От 20 до 80% пациентов вообще не имеют симптомов, 25—40% жалуются на дискомфорт в правом подреберье, 50—75% больных беспокоит слабость. Данные объективного исследования в 20—30% случаев не выявляют отклонений от нормы. Гепатомегалия выявляется у 25—50% пациентов, признаки нарушения функции печени отмечены примерно у 10%. При наличии стеатогепатита уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) повышен значительно чаще, чем аспартатаминотрансферазы (АСТ). Признаки холестаза чаще отсутствуют [36—38]. Визуализирующие диагностические исследования выявляют типичные признаки: «белую печень» при ультразвуковом исследовании, уменьшение плотности печени по сравнению с селезенкой при компьютерной томографии [39, 40].

Начинать лечение пациентов с НАЖБП и ожирением необходимо со снижения общей энергетической ценности пищевого рациона. Суточная калорийность подбирается индивидуально, в зависимости от массы тела, возраста, пола, уровня физической активности [41]. Показано, что уменьшение массы тела более чем на 5% приводит к улучшению гистологической картины в печени [42]. Резкое похудение, однако, может ухудшать гистологическую картину: обнаруживаются центральный некроз, порталное воспаление, перипортальный фи-

браз. Безопасным является уменьшение массы тела не более чем на 1,6 кг в неделю [43].

Обязательным условием лечения больных с НАЖБП является физическая нагрузка. Она оказывает положительное влияние на уменьшение массы тела и чувствительность к инсулину; при этом увеличивается поступление СЖК в мышечную ткань, где происходит их окисление, и тем самым уменьшается инсулинорезистентность. Степень уменьшения инсулинорезистентности, как правило, коррелирует с интенсивностью физических упражнений, которые рекомендуется выполнять не менее 3—4 раз в неделю в течение 30—40 мин [44].

С целью нормализации липидного обмена применяют статины, хотя известно, что эта группа средств может приводить к повреждению печени и повышению уровня трансаминаз за счет нарушения синтеза убихинона и нарушений в дыхательной цепи митохондрий [45]. Вместе с тем в исследовании GRECE, в котором участвовало 1600 больных ишемической болезнью сердца, у 437 изначально имелось умеренное повышение уровня трансаминаз в связи с НАЖБП. Показано достоверное снижение уровня АЛТ в группе пациентов, получающих статины (аторвастатин), и повышение в группе больных, не получающих препарат [46]. Т. Miyaki и соавт. [47] продемонстрировали уменьшение признаков воспаления в печеночной ткани и риска развития фиброза на фоне применения статинов при НАСГ [47].

Базисными медикаментозными средствами лечения при синдроме инсулинорезистентности у больных с НАЖБП являются инсулиновые сенситайзеры: бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон) — препараты, повышающие чувствительность клеточных рецепторов к инсулину. Установлено, что прием метформина в дозе 1 г/сут в течение 12 мес приводит к уменьшению инсулинорезистентности, снижению уровня глюкозы, повышению уровня адипонектина, а при применении препарата в дозе 2 г/сут в течение 12 мес регистрируется уменьшение выраженности стеатоза, некровоспалительной реакции и фиброза в печени [44, 48, 49]. Использование пиоглитазона в дозе 30 мг/сут в течение 2 лет у пациентов с НАСГ приводит к снижению активности АЛТ, АСТ, уменьшению стеатоза, лобулярного воспаления, однако не выявлено эффективности данного препарата в отношении уменьшения проявлений фиброза [50].

Активно изучается эффективность УДХК в терапии НАСГ. Так, D. Ratziu и S. Zelber-Sagi в рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 126 паци-

ентов показали, что применение УДХК в дозе 30 мг/кг в сутки в течение 12 мес снижает уровень АЛТ и АСТ,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, а также выраженность стеатоза [51].

В терапии НАЖБП широко используются препараты  $\alpha$ -липовой кислоты и эссенциальные фосфолипиды. Установлено, что  $\alpha$ -липовая кислота оказывает плейотропное действие на весь организм, положительно влияет на энергетический, липидный (тормозит синтез холестерина, подавляя высвобождение СЖК из жировой ткани, что предупреждает развитие стеатоза гепатоцитов) и углеводный (уменьшает инсулинорезистентность, усиливает захват и утилизацию глюкозы клеткой, повышает чувствительность клеточных рецепторов к инсулину) обмен. Имея низкий окислительно-восстановительный потенциал,  $\alpha$ -липовая кислота дает антиоксидантный эффект, действует непосредственно на печень, способствуя повышению детоксицирующих субстанций в гепатоцитах (восстанавливает глутатион) и улучшению морфологических изменений [52, 53].

Эффективность эссенциальных фосфолипидов при НАЖБП была продемонстрирована О.М. Драпкиной и соавт. [54]. В многоцентровом рандомизированном открытом сравнительном исследовании отмечена нормализация активности трансаминаз и содержания липидов в крови при применении указанных препаратов в течение 12 нед [54]. Подобные результаты были получены М. Ноjo и S. Watanabe [55]. Отмечено влияние эссенциальных фосфолипидов на липидный обмен: при использовании препаратов в течение 2 мес увеличивалось содержание ХС липопротеинов высокой плотности и уменьшалось количество общего ХС в сыворотке крови [56]. Эссенциальные фосфолипиды оказывают антифиброгенное действие, которое реализуется за счет способности этих веществ стимулировать активность коллагеназы [57].

Таким образом, избыточная масса тела приводит к формированию ряда заболеваний органов пищеварения. Метаболические сдвиги, характерные для ожирения, вносят свой вклад в течение гастроэнтерологической патологии, приводят к более тяжелым формам болезней. Краеугольным камнем лечения пациентов являются уменьшение массы тела и нормализация липидного обмена. Использование лекарственных средств для лечения конкретной формы патологии желудочно-кишечного тракта часто требует увеличения доз препаратов и более длительного их применения.

#### Сведения об авторах:

*ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия*

*Кафедра ФПК и ППС с курсом функциональной и ультразвуковой диагностики*

Лузина Елена Владимировна — канд. мед. наук, доцент кафедры; e-mail: el.luz@list.ru

Жилина Альбина Александровна — ассистент кафедры.

*Кафедра поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации*

Томина Елена Анатольевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.) Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: МИА; 2004.
2. Матвеева Л.А. Ожирение и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Здоровье Украины. 2011; 17: 72—3.
3. Rogge M.M. The role of impaired mitochondrial lipid oxidation in obesity. Biol. Res. Nurs. 2009; 10 (4): 356—73.
4. Вовк Е.И. Желчно-каменная болезнь в XXI веке: лечение или профилактика? Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2010; 2: 37—44.
5. Буверов А.О. «Жирная печень»: причины и последствия. Consilium Medicum. 2009; 9: 74—8.
6. Гончаров Н.П. Роль адипокинов в развитии ожирения. Вестник РАМН. 2009; 9: 43—8.
7. Ройтберг Г.Е. (ред.). Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ; 2007.
8. Северов М.В. Неалкогольная жировая болезнь печени. Клиническая фармакология и терапия. 2008; 17 (1): 11—5.
9. Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Поражение печени при инсулинорезистентности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007; 1: 14—9.
10. Das S.K., Balakrishnan V. Role of cytokines in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. Indian J. Clin. Biochem. 2011; 26 (2): 202—9.

11. Rhee E.J., Reinehr T.H., Roth C.L. et al. Hyperinsulinemia and the development of nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic adults. *Am. J. Med.* 2011; 124 (1): 69—76.
12. Ariyasu H., Takaya K., Tagami T. et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J. Clin. Endocrinol.* 2001; 86: 4753—8.
13. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром у пациентов с заболеваниями органов пищеварения. *Терапевтический архив.* 2007; 10: 9—13.
14. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010; 2: 13—9.
15. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис; 2009.
16. Stein D.J., El-Serag H.B., Kuczyński J. et al. The association of body mass index with Barrett's esophagus. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22: 1005—10.
17. Shaheen N.J., Crosby M.A., Bozyski E.M. et al. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology.* 2000; 119: 333—8.
18. Banki F., DeMeester S.R., Mason R.J. et al. Barrett's esophagus in females: a comparative analysis of risk factors in females and males. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 560—7.
19. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. (ред.). *Гастроэнтерология: Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
20. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением (клиника, диагностика, лечение): Методические рекомендации ЦНИИ гастроэнтерологии. М.; 2011.
21. Bell N.J.V., Burget D., Howden C.W. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-esophageal reflux disease. *Digestion.* 1992; 51 (Suppl. 1): 59—67.
22. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Эпидемиологические, патогенетические, диагностические и некоторые терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Русский медицинский журнал.* 2006; 14 (16): 1230—6.
23. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Диалект; 2007.
24. Лейшнер У. *Практическое руководство по заболеваниям желчных путей.* М.: ГЭОТАР-МЕД; 2001.
25. Weinsier R.L., Wilson L.J., Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: A guideline based on risk of gallstone formation. *Am. J. Med.* 1995; 98: 115.
26. Astrup A., Buemann B., Western P. et al. Obesity as an adaptation to a high fat diet: evidence from a cross-sectional study. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 59: 350—5.
27. Shiffman M.L., Kaplan G.D., Brinkman-Kaplan V. et al. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 899.
28. Ильченко А.А., Дрожжина Ю.В. Влияние урсодеооксиголевой кислоты на показатели липидного обмена при желчнокаменной болезни и холестерозе желчного пузыря. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2007; 5: 29—34.
29. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. *Клиническая гастроэнтерология.* М.: МИА; 2001.
30. Трухан Д.И., Викторова И.А., Лялюкова Е.А. *Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей.* СПб.: СпецЛит; 2011.
31. Осина В.А., Кузьмина Т.Н. Возрастные особенности состояния питания при некоторых гастроэнтерологических заболеваниях. *Клиническая геронтология.* 2006; 1: 16—22.
32. Martinez J., Sanchez-Paya J., Palazon J.M. et al. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatol.* 2004; 4 (1): 42—8.
33. Martinez J., Johnson C.D., Sanchez-Paya J. et al. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatol.* 2006; 17 (3): 206—9.
34. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Билиарнозависимый панкреатит: от патологической физиологии к патогенетическому лечению. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2008; 3: 3—14.
35. Franco-Bourland R., Méndez-Sánchez N. The liver is the key organ for the development of metabolic syndrome. *Ann. Hepatol.* 2011; 10 (2): 216—7.
36. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Холин С.И. Печень — орган-мишень метаболического синдрома. *Атмосфера.* 2007; 2: 6—10.
37. Мехтiev С.Н., Гринеvич В.Б., Крaвчук Ю.А., Бращенко-ва А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение. *Лечащий врач.* 2008; 2: 29—34.
38. Giboney P.T. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Am. Fam. Physician.* 2005; 71 (6): 1105—11.
39. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. *Российские медицинские вести.* 2009; 3: 70—81.
40. Almeida A.M. Fatty liver disease in severe obese patients: Diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 1415—8.
41. Остроухова Е., Красильникова Е. Ожирение. *Врач.* 2009; 11: 33—6.
42. Huang M.A., Greenson J.K., Cbao C. et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 1072—81.
43. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2012; 1: 3—9.
44. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2009; 1: 3—9.
45. Успенский Ю.П., Балухова Е.В. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2009; 1: 41—5.
46. Athyros V.G., Tziomalos K., Gossios T.D. et al. GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010; 376 (9756): 1916—22.
47. Miyaki T., Muratore C., Craxi A. et al. Pitavastatin inhibits hepatic steatosis and fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis model rats. *Hepatol. Res.* 2011; 41 (4): 375—85.
48. Мехтiev С.Н., Гринеvич В.Б., Бращенко-ва А.В., Крaвчук Ю.А. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. *Consilium Medicum.* 2009; 9: 79—83.
49. Богомолов П.О., Павлова Т.В., Цодиков Г.В., Никитин И.Г. Применение метформина при неалкогольном стеатогепатите. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2004; 6: 11—4.
50. Promrat K., Lutchman G., Uwaifo G. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2004; 39: 188—96.
51. Ratzui D.S., Zelber-Sagi S. Pharmacologic therapy of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin. Liver Dis.* 2009; 13 (4): 667—8.
52. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Сахарный диабет как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени. *Врач.* 2010; 3: 30—3.
53. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010; 1: 4—12.
54. Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Калинин А.В. Применение препарата «Эсливер форте» у больных с метаболическим синдромом X. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2005; 6: 25—9.
55. Hojo M., Watanabe S. Pharmacological therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol. Res.* 2011; 41 (3): 209—16.
56. Белоусова С.С., Богословская С.И., Силагина Л.М. Уровень липопротеидов в плазме крови и функциональное состояние тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца при терапии эссенциальными фосфолипидами. *Кардиология.* 1985; 9: 112—5.
57. Lieber C.S., Anand B., Dini T.J. et al. Polyenylphosphatidylcholine (PPC) is beneficial for the treatment of hepatitis C patients. *Hepatology.* 2005; 42 (4): 659A.

Поступила 29.05.12