

Применение Гепабене в лечении холестерина желчного пузыря и стеатогепатита у больных с метаболическим синдромом

Л.А. Звенигородская, О.Н. Овсянникова,
Н.Г. Самсонова

ЦНИИГ, Москва

Введение

Метаболический синдром представляет собой комплекс многих сцепленных между собой факторов: инсулинорезистентность с относительной гиперинсулинемией, нарушение углеводного обмена, абдоминальное висцеральное ожирение, артериальную гипертензию, атерогенную дислипидемию, микропротеинурию, гиперкоагуляцию, гиперурикемию и/или подагру, стеатогепатит (или неалкогольную болезнь печени) [1, 7, 11, 15].

По определению Американской Ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ) от 2003 г., диагноз метаболический синдром правомочен при сочетании следующих критериев:

- ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), синдрома поликистозных яичников, неалкогольной жировой болезни печени, акантокератодермии;
- сахарного диабета (СД) 2 типа, АГ или ИБС в семейном анамнезе;
- гестационного диабета в анамнезе или нарушения толерантности к глюкозе;
- неевропейской расы;
- малоподвижного образа жизни;
- индекса массы тела (ИМТ) более 25 кг/м² и/или объёма талии более 100 см у мужчин и более 87,5 см у женщин;
- возраста более 40 лет.

А также при сочетании с одним или более из перечисленных ниже критериев:

- триглицериды (ТГ) более 1,7 ммоль/л;
- липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин;
- артериальное давление выше 130/85 мм рт. ст.;
- глюкоза натощак 110–125 мг/дл (6,05–6,87 ммоль/л) и 140–200 мг/дл (7,7–11,0 ммоль/л) через два часа после нагрузки (при исключённом СД).

В настоящее время сформировалось мнение о возможной связи развития метаболического синдрома с патологией органов пищеварительного тракта. Органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию метаболического синдрома и нередко становятся органами-мишенями. Так, патология билиарного тракта у больных с метаболическим синдромом составляет 41,9 %, патология печени – 64 %. При метаболическом синдроме печень является одним из главных органов-мишеней. Пациенты с метаболическим синдромом имеют максимальный риск развития жировой болезни печени и как следствие стеатогепатита, который выявляется в 37,5 % случаев [9].

Как известно, стеатогепатит не имеет чёткой клинической симптоматики, и диагноз устанавливается на основании пункционной биопсии печени при совокупности трёх признаков: гистологической характеристики, отсутствии злоупотребления алкоголем, исключения других хронических заболеваний печени [16]. Так как не всегда есть возможность провести пункцию печени, истинная распространённость этого заболевания в популяции неизвестна.

В литературе представлены многочисленные данные о возможных патогенетических механизмах повреждения печени при метаболическом синдроме, а также о значении самой печени в возникновении и прогрессировании метаболического синдрома. Накопление в печени свободных жирных кислот приводит к нарушению проницаемости клеточных мембран, в т. ч. для глюкозы, к нарушению использования глюкозы в гепатоцитах, что способствует повышению резистентности тканей к инсулину, а также поддерживает гипергликемию. В условиях инсулинорезистентности печень «переполняется» липидами и синтезирует большое количество липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые быстро модифицируются в липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и, окисляясь под действием свободных радикалов, являются ведущим фактором развития атеросклероза [1, 15].

Необходимо отметить, что ключевая роль в нарушении липидного обмена принадлежит печени, так как изменения липидного спектра крови и нарушение холестерина обмена начинаются на уровне гепатоцита. Печень является единственным органом, где осуществляется синтез желчных кислот. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот является одним из механизмов холестерина гомеостаза. При гиперхолестеринемии повышается секреция свободного холестерина (ХС) в желчь, что может приводить к отложению его компонентов в стенке желчного пузыря и при ряде других причин – к развитию холестерина желчного пузыря (ХЖП) [3, 5, 18].

Таким образом, желчный пузырь также включается в патологический процесс при метаболическом синдроме в виде ХЖП, причём часто эту патологию можно наблюдать до того, как развивается стеатогепатит. ХЖП встречается у 55,8 % больных с метаболическим синдромом [9].

До сих пор нет однозначного ответа на вопросы патогенеза ХЖП – пути транспорта и механизма депонирования ХС в стенке желчного пузыря. Ранее считалось, что ведущая роль в развитии ХЖП принадлежит процессам резорбции. Однако в связи с активным изучением дислипидемических состояний интерес к метаболической теории не ослабевает. В результате обследования больных ХЖП, подвергшихся холецистэктомии, уровень ХС, ТГ, ЛПНП значительно превышал нормальные показатели, отмечалась низкая концентрация антиатерогенных ЛПВП, а у 32 % больных впоследствии развивался холестероз холедоха [3–5, 19].

В литературе встречается много различных определений ХЖП: заболевание невоспалительной природы, характеризующееся отложением липидов в слизистой оболочке [10, 12]; поражение стенки желчного пузыря, проявляющееся в отложении липидов в виде свободного ХС, его эфиров и циклических предшественников преимущественно

Печень и желчь — единая взаимосвязанная система

ГЕПАБЕНЕ

Комбинированный гепатопротектор с желчегонным и спазмолитическим действием

- При широком спектре заболеваний гепатобилиарной системы
- Высокая эффективность, доказанная клинически
- Растительные компоненты



ratiopharm
Немецкое качество. Доступная цена.

Таблица 1. Фармакотерапия при гипофункции желчного пузыря	
Группа препаратов	Название
Препараты, усиливающие моторику желчного пузыря:	
Холеретики:	
• препараты, содержащие желчь или желчные кислоты	Аллохол, дегидрохолевая кислота, Холензим, Лиобил
• синтетические препараты	Оксафенамин, Никодин, Циквалон
• препараты растительного происхождения	Фламин, Холаголум, Гепабене, Гепатофальк
Холекинетики	
	Домперидон, Холецистокинин, сульфат магния, оливковое масло, сорбит, ксилит, Холосас
Препараты, уменьшающие висцеральную гиперчувствительность или воспаление	

но в слизистой оболочке, а при прогрессировании процесса – в подслизистом и мышечном слоях [14]; гиперпластический холецистоз, представляющий собой доброкачественные дегенеративные и пролиферативные изменения нормальных тканевых элементов стенки желчного пузыря, не связанные с воспалительным процессом [20]. Объединяя все вышесказанное, можно утверждать, что ХЖП – это патология, которая в первую очередь связана с нарушением липидного метаболизма в печени, приводящего к абсорбции и накоплению в стенке желчного пузыря липидов из желчи и сопровождающегося изменением его функции.

В патогенезе ХЖП можно выделить следующее:

- нарушение липидного обмена (гиперхолестеринемия);
- изменение концентрации и соотношения апо-липопротеинов сыворотки крови;
- увеличение концентрации ХС в желчи;
- увеличение абсорбции ХС слизистой желчного пузыря;
- нарушение моторно-эвакуационной функции желчного пузыря.

Гистологические проявления ХЖП: отложение эфиров ХС происходит преимущественно в слизистой оболочке в так называемых пенистых клетках. В стенке аорты с атеросклеротическими изменениями также видно скопление пенистых клеток, которые, как и при ХЖП, представляют эфиры ХС. Подобные изменения позволяют рассматривать ХЖП как аналогичное атеросклерозу заболевание, отличающееся только локализацией. Частое сочетание ХЖП с различными проявлениями атеросклероза, возможно, подтверждают их этиопатогенетическую общность. Характерной особенностью является также сходство в нарушении липидного обмена [2, 9, 13].

Мы пользовались классификацией Фредриксона при определении типа дислипидемии. Наиболее часто встречающимися типами у больных с атеросклерозом и ИБС являются 2а, 2б и 3 типы. У больных с наличием ХЖП чаще выявляются 2а и 2б типы дислипидемии.

Клинически диагноз «холестероз желчного пузыря» у больных с метаболическим синдромом можно только предположить, так как симптомы, свойственные этому заболеванию, неспецифичны. Они такие же, как при любой другой патологии желчевыделительной системы: это боли и тяжесть в правом подреберье, диспепсические расстройства в виде горечи во рту, тошноты, снижения аппетита, метеоризма, нарушения стула.

Прежде всего, ХЖП при ультразвуковом методе исследования желчного пузыря проявляется утолщением и увеличением плотности его стенки (на 30–50 %), уменьшением однородности стенки желчного пузыря, снижением его сократимости (менее 50 %), повышением плотности пузырной



Таблица 2. Средние результаты б/х анализа крови пациентов обеих групп до начала лечения	
Показатели	Среднее значение у всех пациентов, М ± m
ОХ, ммоль/л	6,77 ± 0,21
ЛПНП, ммоль/л	4,30 ± 0,13
ЛПВП, ммоль/л	0,84 ± 0,11
ТГ, ммоль/л	2,12 ± 0,15
АСТ, Е/л	49,40 ± 1,4
АЛТ, Е/л	56,70 ± 1,2

желчи. До недавнего времени основным методом лечения при выявлении ХЖП являлась холецистэктомия [8, 17]. Попытки воздействия на липидный обмен с помощью гиполипидемических препаратов у больных с нарушением функции печени приводили к гепатотоксическому эффекту последних. Хорошие результаты получены при применении препаратов урсодезоксихолевой кислоты [6]. Необходимо помнить о препаратах, влияющих на моторику желчного пузыря, их группы представлены в табл. 1. Среди них – препарат растительного происхождения Гепабене, который мы применяли в лечении наших пациентов.

Целью исследования был анализ клинических симптомов, лабораторных показателей, изменений сократительной функции желчного пузыря у больных с ХЖП, стеатогепатитом и метаболическим синдромом до и после месяца лечения Гепабене.

Материал и методы исследования

В исследование вошли больные с метаболическим синдромом, стеатогепатитом и ХЖП (метаболический синдром был диагностирован на основании возраста старше 40 лет, умеренной АГ, ИМТ более 25 кг/мВ, гипертриглицеридемии и низкого содержания ЛПВП). Обследовано 22 пациента в возрасте от 47 до 68 лет, из них 14 женщин и 8 мужчин. Они были разделены на две группы по 11 человек в каждой. Все больные соблюдали низкокалорийную диету (8 стол) и получали гипотензивную терапию (иАПФ). Больные первой группы дополнительно к основному лечению получали Гепабене по одной таблетке три раза в сутки в течение месяца.

В план обследования больных входили сбор анамнеза, объективное обследование больного, лабораторные методы (такие как биохимический (б/х) анализ крови и липидный спектр) и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, включая сократительную функцию желчного пузыря (СФЖП).

При объективном обследовании у большинства больных (9 человек) преобладала локализация боли в правом подреберье, описываемая ими как ощущение дискомфорта и тяжести, у двоих больных – постоянная ноющая боль в правом подреберье и

Таблица 3. Динамика показателей б/х анализа крови в 1-й и 2-й группах больных через месяц после лечения		
Показатели	Среднее значение в 1-й группе после лечения, М ± m	Среднее значение во 2-й группе после лечения, М ± m
ОХ, ммоль/л	5,7 ± 0,81	6,4 ± 0,97
ЛПНП, ммоль/л	4,2 ± 0,79	4,3 ± 0,83
ЛПВП, ммоль/л	1,6 ± 0,18	0,98 ± 0,26
ТГ, ммоль/л	1,7 ± 0,84	1,9 ± 0,98
АСТ, Е/л	36,4 ± 2,01	45,7 ± 1,85
АЛТ, Е/л	39,2 ± 1,48	50,2 ± 1,92

эпигастральной области. Из диспепсических расстройств наиболее частыми были горечь во рту по утрам (19 человек) и тошнота (8 человек). При пальпаторном обследовании преобладала локализация боли в точке проекции желчного пузыря.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате обследования всех пациентов было выявлено, что длительность заболевания превышала 6 лет (22 пациента). УЗИ желчного пузыря выявило гипертоническую дискинезию у 2 пациентов, гипомоторную дискинезию – у 20, диффузно-сетчатую форму ХЖП – у 4, очагово-сетчатую форму – у 12, полипозно-сетчатую форму – у 6 пациентов.

Средние результаты исследования липидного спектра крови всех пациентов были такими: общий ХС – 6,77 ммоль/л, ЛПНП – 4,3 ммоль/л, ЛПВП – 0,84 ммоль/л и ТГ – 2,1 ммоль/л. Средние показатели трансаминаз: АЛТ – 56,7 Е/л; АСТ – 49,4 Е/л (табл. 2).

Динамика изменений б/х показателей крови после месячного курса лечения гепабене в 1-й группе больных такова: общий ХС снизился в среднем до 5,7 ммоль/л, ЛПНП – до 4,2 ммоль/л, ТГ – до 1,7 ммоль/л; среднее значение ЛПВП стало 1,6; АЛТ снизился до 39,2 МЕ, АСТ – до 36,4 МЕ.

Средние данные 2-й группы больных через месяц лечения характеризовались минимальной динамикой: общий ХС снизился до 6,4 ммоль/л, ЛПНП – до 4,3 ммоль/л, ТГ – до 1,9 ммоль/л; АЛТ – 50,2 Е/л, АСТ – 45,7 Е/л, т. е. снижение уровня трансаминаз отмечалось в значительно меньшей степени, чем в первой группе больных (табл. 3).

Критериями оценки эффективности лечения также считали купирование болевого синдрома и устранение диспепсических явлений, кроме того, изучались результаты УЗИ в динамике. В 1-й группе боли и тяжесть в правом подреберье исчезли полностью у 9 пациентов, два пациента отметили уменьшение интенсивности болей; горечь во рту перестала беспокоить 7 пациентов, тошнота про-

Информация о препарате ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ Желчегонное, спазмолитическое, гепатопротективное. ФАРМАКОДИНАМИКА Нормализует количество секретируемой желчи, нормализует тонус желчевыводящих путей и желчного пузыря, нормализует тонус сфинктера Одди; связывает свободные радикалы в ткани печени, обладает антиоксидантной, мембраностабилизирующей активностью, стимулирует синтез белка, способствует регенерации гепатоцитов. ПОКАЗАНИЯ В составе комплексной терапии дискинезий желчевыводящих путей, в т. ч. после холецистэктомии; хронических гепатитов, хронических токсических поражений печени.	ГЕПАБЕНЕ (Германия, ratiopharm) Экстракт дымянки 275 мг, сухой экстракт расторопши 70–100 мг Желатиновые капсулы СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Взрослым по одной капсуле три раза в сутки, при ночном болевом синдроме – дополнительно одну капсулу перед сном. При необходимости суточную дозу увеличивают до максимальной – 6 капсул (в 3–4 приема). МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ Во время лечения следует соблюдать диету, воздерживаться от употребления алкоголя. Разделы: Противопоказания, Побочные действия – см. в инструкции по применению препарата.
---	--

Таблица 4. Динамика клинических проявлений ХЖП и стеатогепатита у пациентов 1-й и 2-й групп через месяц после лечения				
Симптом	1-я группа		2 группа	
	Исчезновение, кол-во пациентов	Уменьшение, кол-во пациентов	Исчезновение, кол-во пациентов	Уменьшение, кол-во пациентов
Боли и тяжесть в правом подреберье	9	2	5	6
Горечь во рту	7	4	4	6
Тошнота	10	1	3	5

шла у 10. Во 2-й группе исчезли боли и тяжесть в правом подреберье у 5 пациентов, горечь во рту – у 4-х, тошнота – у 3, а у 4 пациентов сохранились жалобы на горечь во рту и тошноту (табл. 4).

Динамика СФЖП в 1-й группе: до лечения 38 %, среднее значение через месяц после лечения – 56 %. Во 2-й группе среднее значение до лечения – 40 %, после лечения – 45 %.

Заключение

Желчный пузырь включается в патологический процесс при метаболическом синдроме в виде ХЖП, причём часто эту патологию можно наблюдать до того, как развивается стеатогепатит.

ХЖП встречается у 55,8 % больных с метаболическим синдромом. Данное заболевание является патологией, которая в первую очередь связана с нарушением липидного метаболизма в печени, приводящего к абсорбции и накоплению в стенке желчного пузыря липидов из желчи и сопровождающегося изменением его функции.

При ХЖП преобладает снижение моторной функции желчного пузыря. Отмечен положительный эффект от лечения препаратом Гепабене больных с метаболическим синдромом, стеатогепатитом и ХЖП.

Гепабене эффективно устраняет основные клинические проявления дисфункции желчного пузыря, восстанавливает его моторно-эвакуаторную функцию, хорошо переносится больными и может быть добавлен к основной терапии пациентов с метаболическим синдромом.

Литература

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. 2001. № 2. С. 56–60.
2. Звенигородская Л.А., Овсянникова О.Н., Самсонова Н.Г. Особенности клинического течения и лекарственной терапии холестероза желчного пузыря у больных с ИБС // Consilium medicum. 2005. Экстравыпуск. С. 13–14.
3. Иванченкова Р.А., Измайлова Т.Ф., Мелькина О.Е., Соколова М.Н. Липопропротеиды сыворотки крови и желчи при холестерозе желчного пузыря // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. 1994. № 4. С. 53–57.
4. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В., Озерова И.Н., Перова Н.И. Липо-

протеиды высокой плотности при холестерозе желчного пузыря // Клиническая медицина. 2000. № 4. С. 27–31.

5. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В. Патогенез холестероза желчного пузыря: обзор // Клиническая медицина. 2002. № 2. С. 14–19.

6. Ильченко А.А., Орлова Ю.Н. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты при холестерозе желчного пузыря // Терапевтический архив. 2003. № 2. С. 35–38.

7. Кобалава Ж.Д., Толкачёва В.В. Метаболический синдром: принципы лечения // РМЖ. 2005. Т. 13. № 7. С. 451–458.

8. Кузнецов М.Р., Истомин Д.Н., Петухов В.А. Современные аспекты диагностики и лечения холестероза желчного пузыря // Анналы хирургии. 1998. № 1. С. 18–23.

9. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // РМЖ. 2005. Т. 13. № 26. С. 1706–1712.

10. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 264 с.

11. Либсман И.С. Метаболический синдром в свете эволюционно-генетических закономерностей // Российский кардиологический журнал. 2002. № 1.

12. Минускин О.Н., Прописнова Е.П. Холестероз желчного пузыря (обзор) // Кремлиевская медицина. 2000. № 1. С. 55–57.

13. Новицкий В.А., Гордиенко А.В. и др. Сравнительная клинко-эхографическая характеристика атеросклероза магистральных сосудов и холестероза желчного пузыря / Актуальные проблемы практической медицины. Материалы научно-практической конференции. СПб, 2000. С. 163–164.

14. Орлова Ю.Н. Холестероз желчного пузыря. Клинко-сонографическое исследование / Дисс...канд. мед. наук. М., 2004. 188 с.

15. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические связи и направления коррекции // Кардиология. 2001. № 3. С. 4–9.

16. Подымова С.Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинко-морфологические особенности. Прогноз. Лечение // РМЖ. 2005. Т. 7. № 2. С. 61–65.

17. Рылло А.Г. Клинко-морфологические особенности холестероза желчного пузыря, его диагностика и лечение / Дисс...канд. мед. наук. СПб, 1994. 214 с.

18. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В., Фомин Д.К. Внепечёночные билиарные дисфункции при липидном дистресс-синдроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения // РМЖ. 2002. № 9. С. 56–62.

19. Трофимов В.М., Калашников С.А., Рылло А.Г. Клинко-морфологические особенности холестероза желчного пузыря и возможности его диагностики у больных ЖКБ // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. 1994. № 4. С. 40–47.

20. Jutras J.A., Longtin J.M., Levesque H.P. Hiperplastic cholecistoses // Amer. J. Roentgenol. 1960. Vol. 83. P. 795–827.

Плазменные уровни ДНК значительно повышены у пациентов с раком пищевода

У пациентов с раком пищевода циркулирующие уровни ДНК могут помочь оценить полноту резекции и идентифицировать больных с остаточным заболеванием или ранним рецидивом после эзофагоэктомии, показали результаты нового исследования.

«Плазменные уровни ДНК значительно повышены у пациентов с раком пищевода и после полной резекции должны возвратиться к нормальным», – пишут д-р Том Р. ДеМеестер из Университета Южной Калифорнии, Лос-Анджелес, и коллеги в июньском выпуске «Archives of Surgery».

Постоянно повышенные плазменные уровни ДНК после резекции или уровни, повышающиеся в последующем, указывают на остаточную опухоль или рецидив болезни, отмечают учёные. Получен-

ные данные основаны на обследовании 44 здоровых субъектов и 45 пациентов с раком пищевода, 6 из которых имели нерезектабельную опухоль, у 39 больных была выполнена полная резекция. Плазменные уровни ДНК были измерены с использованием ПЦР перед хирургическим вмешательством у всех пациентов и после резекции – у 20 больных. До операции плазменные уровни ДНК превышали нормальные значения у 84 % больных раком (38 из 45). Вскоре после полной резекции опухоли плазменные уровни ДНК возвратились к нормальным значениям у 18 из 20 пациентов (90 %). У 10 % пациентов (2 из 20), которые имели постоянно повышенные плазменные уровни ДНК при первом последующем контрольном визите после эзофагоэктомии, была идентифицирована остаточная опухоль.

Учёные отмечают, что повышение плазменных уровней ДНК в течение последующего периода наблюдения указывало на течение заболевания.

Солвей Фарма