

Статиновый гепатит

Л.А. Звенигородская, Л.Б. Лазебник,
Е.А. Черкашова, Л.И. Ефремов

ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

Ключевые слова: клинический случай, статины, лекарственный (статиновый) гепатит, ИБС, атерогенная дислипидемия, метаболический синдром, УДХК.

В группе токсических поражений печени важное место принадлежит лекарственным гепатитам, поэтому лекарственное повреждение следует всегда иметь в виду при установлении этиологии любого острого и хронического заболевания печени.

Неблагоприятное воздействие медикаментов может быть связано как с прямым токсическим воздействием лекарств или их метаболитов, так и с идиосинক্রазией к ним. При этом идиосинক্রазия может проявляться метаболическими либо иммунологическими нарушениями. Поэтому, видимо, лекарственный хронический гепатит может быть уподоблен вирусному или аутоиммунному с антиядерными и антимикросомальными антителами. При аутоиммунном варианте лекарственного гепатита воспалительный процесс в печени быстро исчезает после отмены препарата. Морфологические проявления этого вида гепатита крайне разнообразны – фокальный некроз гепатоцитов, гранулематоз, мононуклеарно-эозинофильная инфильтрация, холестаз и др. [3]

Известно несколько путей гепатотоксических реакций лекарств. В частности, лекарства могут выступать как гепатотоксины опосредованного действия. Среди гепатотоксинов выделяют цитотоксические, холестатические и канцерогенные.

К цитотоксическим веществам относят некоторые антибактериальные препараты (в т. ч. и противотуберкулёзные), цитостатики, НПВС, антиаритмики и др.; к холестатическим – анаболические стероиды, пероральные контрацептивы, противосудорожные препараты, антидепрессанты, литохолевую кислоту. Эти вещества вызывают поражение печени посредством избирательного нарушения секреции в желчные каналцы.

Во второй группе гепатотоксинов выделяют вещества, которые вызывают поражение печени за счёт аллергических реакций по типу гиперчувствительности (с развитием гранулематозного по-

ражения печени с наличием очагов эозинофилии, лихорадки, сыпи, повышения количества эозинофилов крови), а также гепатотоксины, вызывающие медикаментозное поражение печени за счёт токсических метаболитов лекарств при снижении активности глутатионовой системы гепатоцита, активности цитохрома Р450, оксидазной активности микросомальной фракции гепатоцитов. При этом нарушается детоксическая, белковосинтетическая функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны ввиду снижения их резистентности на фоне истощения антиоксидантной системы, прежде всего её глутатионзависимого звена. Токсические метаболиты лекарств могут выступать также в роли гаптенных и полугаптенных, связывающихся со специфическими молекулами мембран клеток, в результате чего образуются антигены, тропные к гепатоцитам. Последние разрушаются с образованием аутоантигенов, на которые по законам иммунологии образуются антитела к собственным гепатоцитам, разрушающие их. Таким образом, процесс может приобрести аутоиммунный характер.

Л.И. Аруин (1995) выделяет три степени активности гепатита. При 1-й (минимальной) степени перипортальные ступенчатые некрозы ограничены небольшими сегментами только перипортальной зоны, поражается лишь часть портальных трактов. При 2-й (умеренной) степени активности ступенчатые некрозы также ограничены перипортальными зонами, но в процесс вовлечены почти все портальные тракты. При 3-й (выраженной) степени активности некрозы проникают в глубь долек, имеются перисептальные сливающиеся мостовидные некрозы [3].

Новая классификация хронического гепатита рекомендует клиническому патологу не ограничиваться только качественной характеристикой трёх степеней активности (минимальная, умеренная, выраженная), а использовать для этой цели полуколичественный анализ определения индекса гистологической активности (ИГА), известный также как «индекс Knodell». ИГА учитывает в баллах следующие морфологические компоненты хронического гепатита (табл. 1): 1) перипортальные некрозы гепатоцитов, включая мостовидные – оцениваются от 0 до 10 баллов; 2) внутридольковые фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов – оцениваются от 0 до 4 баллов; 3) воспалительный инфильтрат в портальных трактах – оценивается от 0 до 4 баллов; 4) фиброз – оценивается от 0 до 4 баллов. ИГА от 1 до 3 баллов свидетельствует о наличии «минимального» хронического гепатита; при нарастании активности (ИГА 4–8 баллов) можно говорить о «мягком» хроническом гепатите. ИГА в 9–12 баллов характерен для «умеренного», а в 13–18 баллов – для «тяжёлого» хронического гепатита [3].

Таблица 1. Индекс гистологической активности (ИГА) процесса и диагноз хронического гепатита		
ИГА (учитываются первые три компонента)	Диагноз	Диагноз в соответствии с принятой морфологической номенклатурой
1–3	Хронический гепатит с минимальной активностью процесса	Хронический лобулярный гепатит, ХПГ
4–8	Слабовыраженный хронический гепатит	Тяжёлый хронический лобулярный гепатит, ХПГ, слабовыраженный ХАГ
9–12	Умеренный хронический гепатит	Умеренный ХАГ
13–18	Тяжёлый хронический гепатит	Тяжёлый ХАГ с мостовидными некрозами

Приводим клиническое наблюдение развития лекарственного гепатита как результат гепатотоксического действия статинов.

Больной М., 43 лет (и. б. № 4397), поступил в отделение сочетанной патологии органов пищеварения ЦНИИГ 25 июня 2008 г. При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, увеличение массы тела с марта 2008 г. на 10 кг, боли в поясничном отделе позвоночника.

Из анамнеза известно, что больной 20.12.05 г. поступил по СМП в ГКБ № 29 с жалобами на впервые в жизни возникшую сильную давящую боль за грудиной, иррадирующую в левую половину грудной клетки. С выраженным болевым синдромом госпитализирован в реанимационное отделение, где с учётом клинических и лабораторно-инструментальных данных был поставлен диагноз: ИБС. Острый крупноочаговый задне-диафрагмальный инфаркт миокарда от 20.12.05. Состояние после тромболитической терапии стрептазой от 20.12.05. НК IIАст. Эпизод сердечной астмы от 20.12.05. Артериальная гипертензия III стадии, 2 степени. Гиперлипидемия IIБ. Алиментарно-конституциональное ожирение III ст. Мочекаменная болезнь. Геморрой. При обследовании обращало на себя внимание повышение в биохимическом анализе крови общего холестерина до 8,5 ммоль/л, триглицеридов – до 4,52 ммоль/л, увеличение размеров печени, диффузные изменения печени и поджелудочной железы, а также микролиты обеих почек по данным УЗИ органов брюшной полости. На фоне проведённой терапии отмечалась положительная динамика инфаркта миокарда. При выписке больному был рекомендован приём антиагрегантов, антикоагулянтов, ингибиторов АПФ, β-блокаторов, а также приём статинов (липримар) в дозе 10 мг в сутки.

Несмотря на подобранную кардиальную терапию, больного периодически беспокоили боли ноющего, сжимающего характера за грудиной при быстрой ходьбе, в связи с чем для дальнейшего обследования и лечения госпитализирован в Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии. При обследовании в НПЦИК впервые отмечалось повышение АЛТ (3N), однако уровень холестерина и его фракций нормализовался. При проведении ЭхоКГ диагностировано уплотнение стенок и створок аорты, нарушение локальной сократимости левого желудочка, ФВ – 56 %. По данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру отмечена низкая минимальная ЧСС (37 в минуту), в остальном, также как и при пробе с физической нагрузкой (тредмил), существенной патологии не выявлено. Учитывая полученные данные, сохраняющийся болевой синдром, больному проведена коронарная ангиография

Рис. 1. Коронарография (правая коронарная артерия на границе среднего и дистального сегмента стенозирована на 90 % на изгибе)



(рис. 1), выявившая стеноз промежуточной ветви на 70 % (диаметр 2 мм), правой коронарной артерии (ПКА) на границе среднего и дистального сегмента – на 90 % на изгибе. В связи со столь значительным нарушением кровоснабжения миокарда, больному было назначено стентирование ПКА. Однако во время процедуры произошла диссекция артерии, в связи с чем больному в экстренном порядке проведена операция: аутовенозное аортокоронарное шунтирование ПКА без искусственного кровообращения. Послеоперационный период протекал с развитием плеврита, перикардита, длительным повышением температуры до 38,5 °С, что можно расценить как проявление раннего синдрома Дресслера. В клиническом анализе крови наблюдался лейкоцитоз $15 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига лейкоцитарной формулы, эозинофилы – 3 %, СОЭ – 27 мм/ч. На фоне проведённой терапии состояние больного стабилизировалось, явления перикардита купировались, в левой плевральной полости оставалось незначительное количество осумкованной жидкости. При выписке рекомендован приём блокаторов кальциевых каналов, антикоагулянтов с последующим переходом на антиагреганты, β-блокаторов, метаболическая терапия курсами, а также приём статина (аторис 10 мг в сутки).

На фоне проводимой терапии в ноябре 2006 г., по данным биохимического анализа крови отмечалось повышение уровня трансаминаз (АЛТ – 3N, АСТ – 2N), в связи с чем больной курсами принимал эссенциале.

При контроле биохимического анализа крови в феврале 2008 г. нарастание трансаминаз продолжилось (АЛТ – 6N, АСТ – 3N), а также появились признаки холестаза (ГГТП – 2N). В связи с изменениями указанных лабораторных показателей больному отменили приём статина, после чего через 2 месяца уровень АЛТ снизился до 2N, а АСТ практически нормализовался. Однако из-за повторного повышения холестерина был возобновлен приём аторвастатина (10 мг в сутки). Через 2 месяца (июль 2008 г.) уровень трансаминаз составил: АЛТ – 17N, АСТ – 10N. После отмены приёма статина с указанными биохимическими изменениями больной поступил для обследования и лечения в ЦНИИГ 25.06.2008 г.

При поступлении: состояние удовлетворительное. Телосложение гиперстеническое (рост 160 см, масса тела 92 кг, ИМТ = $35 \text{ кг}/\text{м}^2$). Кожные покровы смуглые, чистые, склеры и видимые слизистые обычной окраски. Периферических отёков нет. В лёгких дыхание везикулярное, по-

Рис. 2. Лимфоцитарная инфильтрация и фиброз портальных трактов (× 120)

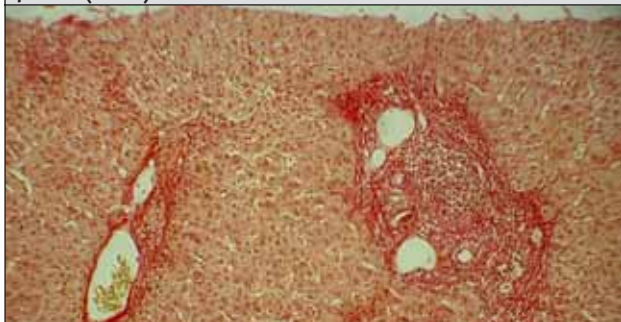


Рис. 3. Плазматические клетки и лимфоциты в просвете синусоидов (× 1200)

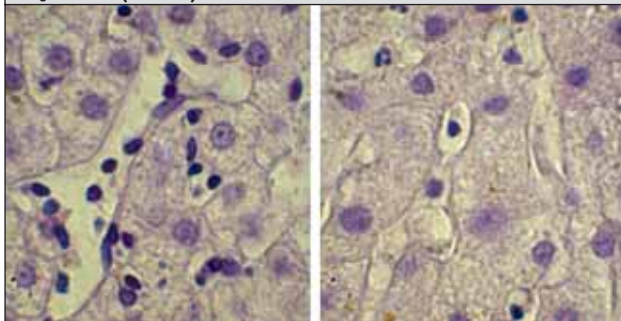


Рис. 4. Деструкция мелких желчных протоков и пролиферация клеток эпителия (× 300)

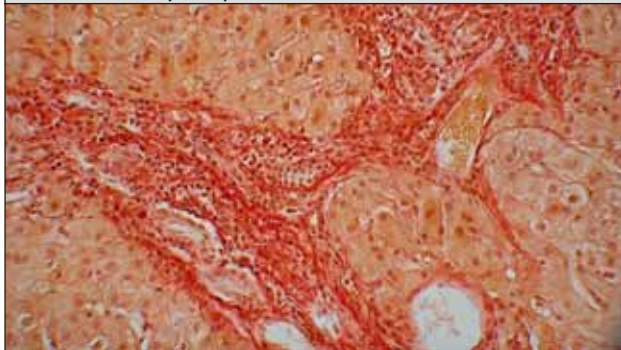


Рис. 5. Нарушение целостности пограничной пластинки пролиферирующими клетками желчных протоков (× 500)

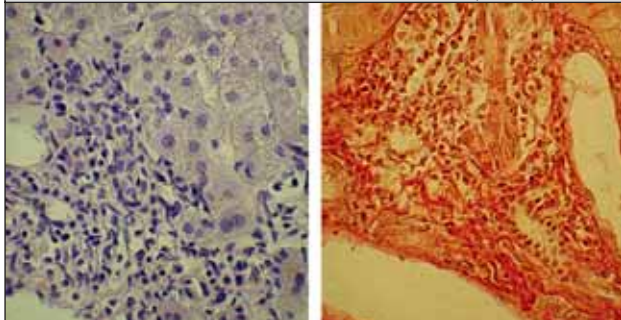


Рис. 6. Внутриклеточные холестазы в отдельных перипортальных гепатоцитах (× 1200)

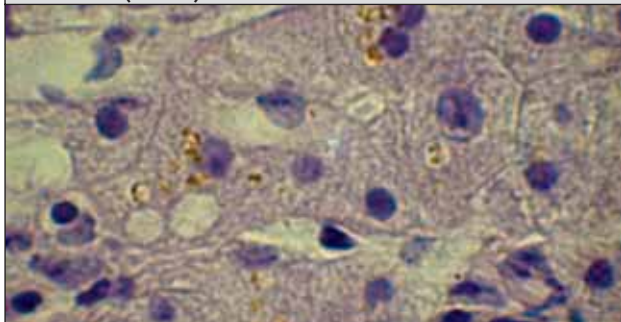


Рис. 7. Внутридольковый лимфоцитарный инфильтрат (× 500)

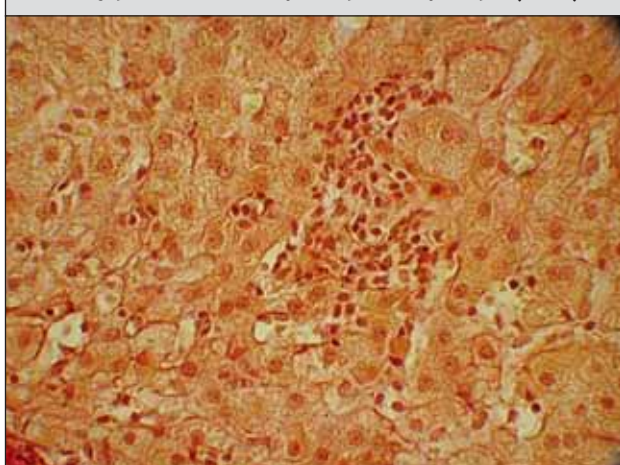


Рис. 8. Отёк портального тракта и слабая гиперплазия дуктул (× 250)

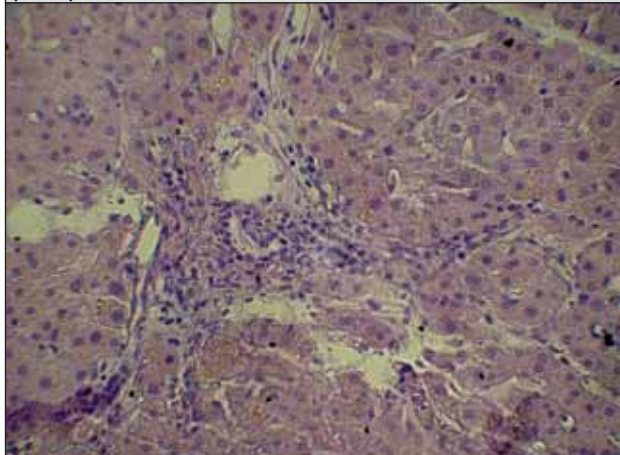


Рис. 9. Внутриклеточный холестаз в отдельных перипортальных гепатоцитах

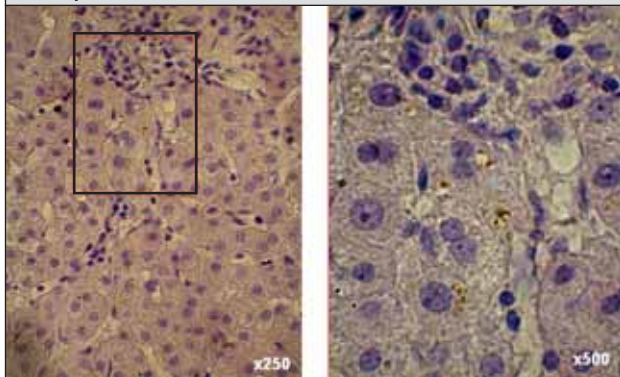
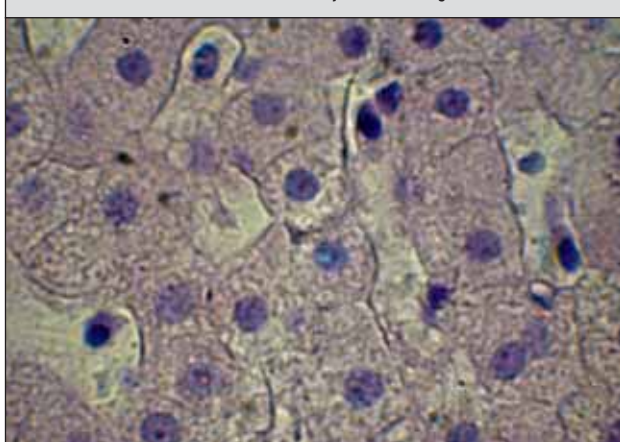


Рис. 10. Плазматические клетки в просвете синусоидов



бочных дыхательных шумов нет. Частота дыханий 16 в мин. Левая граница относительной тупости сердца смещена на 1,5 см к внешней стороне от левой среднеключичной линии. При аускультации тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумы не выслушиваются. ЧСС – 64 в мин, АД – 120/70 мм рт. ст. Живот увеличен за счёт подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, чувствительный в правом подреберье. Печень при спокойном дыхании не выступает из-под края рёберной дуги, при форсированном дыхании становится доступным пальпации край печени – плотной консистенции, ровный, гладкий. Границы печени по Курлову: 13 × 11 × 9 см. Селезенка не пальпируется. Область почек не изменена, почки не пальпируются. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон.

При обследовании в клиническом анализе крови патологических изменений выявлено не было. В биохимических показателях крови отмечалась гипертрансаминаземия (АЛТ – 8,5N, АСТ – 3,5N), лабораторный синдром холестаза в виде повышения уровня билирубина до 30,4 мкмоль/л за счёт непрямой фракции (прямой билирубин – 5,7 мкмоль/л), ГГТП – 1,5N, а также обращало внимание повышение общего холестерина до 5,64 ммоль/л, дислипидемия (триглицериды – 1,9 ммоль/л, ЛПНП – 3,91 ммоль/л, ЛПВП – 0,87 ммоль/л).

Полный (в течение 3 лет) отказ больного от употребления алкоголя позволил исключить заболевание печени алиментарной этиологии. Однако нельзя было отвергать вирусное поражение, учитывая перенесённые оперативные вмешательства (АКШ, аппендэктомия, операция по поводу грыжи белой линии живота). В связи с этим была исследована кровь на маркеры гепатитов В, С, G, ТТ – результат оказался отрицательным.

Проведённое ультразвуковое исследование органов брюшной полости показало увеличение (за счёт правой доли – 156 мм) и диффузные изменения печени, повышение эхогенности её ткани и обеднение сосудистого рисунка, диффузные изменения поджелудочной железы, сетчатую форму холестероза желчного пузыря, каликоз-тазию левой почки.

Принимая во внимание длительный приём антиагрегантов, антикоагулянтов, курсы нестероидных противовоспалительных средств (из-за болей в поясничном отделе позвоночника, связанных с наличием межпозвоночных грыж), больному была исследована коагулограмма (показатели в пределах нормы), а также проведена ЭГДС, по данным которой диагностированы недостаточность кардии, поверхностный гастрит с наличием хронических эрозий в антральном отделе.

Учитывая наличие компонентов метаболического синдрома, а также ввиду возможного развития аутоиммунного заболевания (в т. ч. с поражением щитовидной железы), больному был консультирован эндокринологом: при осмотре щитовидная железа пальпируется 1 см, неоднородной структуры; ИМТ – 35 кг/м²; в биохимическом анализе крови – повышение уровня холестерина, глюкоза – 5,2 ммоль/л (норма), ТТГ – 1,89 мМЕ/л (норма). Дано заключение: ожирение II ст, экзокринно-конституциональное.

Для более точного изучения структуры паренхимы печени было решено провести ультразвуковую эластометрию, однако исследование оказалось неинформативным из-за узких и ригидных межреберных промежутков и избыточной подкожно-жировой клетчатки.

УРСОСАН

урсодеоксихолевая кислота

Первая звезда гепатологии



- Урсосан - препарат первого выбора для патогенетической терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей
- Воздействует на все известные звенья патогенеза заболеваний печени и желчевыводящих путей. Активное вещество препарата не имеет аналогов по механизму действия
- Урсосан внесен в Федеральный льготный список лекарственных средств ДЛО (приказ Росздравнадзора №702-пр/04 от 27.12.04г.)
- Урсосан:
 - Высокая эффективность доказана ведущими медицинскими центрами России
 - Стандарты качества Европейского Союза (сертификаты GMP и ISO)
 - Фармакоэкономические преимущества

20
ЛЕТ

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Представительство в Москве:
Тел./факс: (495) 679-07-03
(495) 679-56-05
E-mail: promedcs@sonet.ru

Таким образом, диагноз оставался неуточнённым, вследствие чего была проведена пункционная биопсия печени. Результат морфологического исследования: портальные тракты расширены, умеренно инфильтрированы лимфоцитами (рис. 2*) с небольшой примесью плазматических клеток (рис. 3). Некоторые портальные тракты сильно фиброзированы. Отмечается гиперплазия мелких желчных протоков (рис. 4), некоторые протоки разрушены и окружены лимфоцитарным инфильтратом. Клетки эпителия желчных протоков в состоянии дистрофии. Целостность пограничной пластинки в некоторых портальных трактах нарушена, и лимфоцитарный инфильтрат распространяется между гепатоцитами (рис. 5). Наблюдаются участки внутриклеточного холестаза в отдельных перипортальных гепатоцитах (рис. 6), мелкие внутридольковые лимфоцитарные инфильтраты (рис. 7), выраженная гиперплазия клеток ретикулоэндотелиальной системы. В просвете расширенных синусоидов часто встречаются лимфоциты (см. рис. 3). Индекс гистологической активности (ИГА) составляет 8 (1–3–3–1). Заключение: хронический портальный и лобулярный гепатит низкой степени активности, аутоиммунный холангит.

На основании жалоб, анамнеза, осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, а также данных предыдущих исследований (по выпискам из стационаров) был сформулирован следующий диагноз:

Основное заболевание: ИБС. Стенокардия напряжения. ФК II. Постинфарктный (2005 г.) кардиосклероз. АКШ от 2006 г. Н I. Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени, риск 4. Атерогенная дислипидемия IIБ. Экогенно-конституциональное ожирение II ст.

Осложнение терапии: Лекарственный (статиновый) гепатит.

Сопутствующие заболевания: Хронический гастрит с наличием хронических эрозий, в стадии обострения. Недостаточность кардии. Холестероз желчного пузыря, сетчатая форма. Хронический панкреатит, ремиссия. Мочекаменная болезнь. Хронический пиелонефрит вне обострения.

Больной получал лечение: гиполлипидемическая диета, отмена приёма статина, препараты урсоекохололевой кислоты (урсосан 5 капсул в сутки), гепатопротекторы (S-адеметионин внутривенно капельно № 10), ферменты (мезим форте), пентоксифиллин внутривенно капельно № 10.

На фоне проведённой терапии отмечалась нормализация уровня трансаминаз, билирубина, ГГТП. Однако в связи с отменой статинов в биохимическом анализе крови вновь зафиксировано повышение холестерина, ЛПНП, триглицеридов. Учитывая атерогенную дислипидемию, АКШ в анамнезе, высокий коронарный риск, больному рекомендован приём статинов (симвастатин 10 мг в сутки). Но, принимая во внимание гепатотоксическое действие препаратов данной группы, их приём сочетался с урсосаном (4 капсулы в сутки).

Для динамического наблюдения через 5 месяцев (в декабре 2008 г.) больной был повторно госпитализирован в ЦНИИГ. При обследовании в биохимическом анализе крови отмечалось снижение общего холестерина, нормализация триглицеридов, однако уровень ХС-ЛПНП оставался повышенным (4 ммоль/л). Учитывая литогенный эффект гиперхолестеринемии и дислипидемии,

проведено контрольное УЗИ органов брюшной полости, по данным которого сохранялись признаки диффузных изменения печени, поджелудочной железы, холестероза желчного пузыря, а также подтверждена мочекаменная болезнь. По результатам повторной ЭГДС, вновь выявлены хронические эрозии желудка.

Для оценки гепатопротективного действия препарата УДХК (Урсосана) проведена повторная биопсия печени. Морфологическое исследование: материал сильно фрагментирован и представлен мелкими кусочками печёночной ткани. Портальные тракты не расширены, некоторые из них слабо инфильтрированы лимфоцитами и слабо фиброзированы (рис. 8). Портальные тракты содержат 1–2 мелких желчных протока. Эпителий желчных протоков без изменений. Участки внутриклеточного холестаза в отдельных перипортальных гепатоцитах (рис. 9). Умеренная гиперплазия клеток ретикулоэндотелиальной системы. В просвете расширенных синусоидов встречаются единичные лимфоциты и плазматические клетки (рис. 10). ИГА 2 (0–0–1–1). Заключение: хронический очаговый портальный гепатит минимальной степени активности.

Таким образом, на фоне комбинированной терапии статином и урсосаном отмечена положительная динамика, заключающаяся в переходе дислипидемии в менее атерогенную IIa степень, а также по данным контрольной биопсии печени, уменьшение индекса гистологической активности, нормализация диаметра портальных трактов, уменьшение их фиброза и инфильтрации лимфоцитами, отсутствие перипортальных некрозов, гиперплазии ретикуло-эндотелиальной системы, уменьшение признаков холестаза.

Ввиду отсутствия достижения целевого уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП при выписке больному рекомендовано ингибирование холестерина (статины 10 мг) с одновременным приёмом гепатопротекторов (урсосан 3 капсулы в сутки). При контроле биохимического анализа крови через 2 недели: АЛТ – 69,4 Ед/л, АСТ – 39,1 Ед/л, холестерин – 5,75 ммоль/л, ЛПНП – 3,8 ммоль/л, триглицериды – 1,38 ммоль/л (динамика изменений биохимических показателей крови у больного на фоне приёма гиполлипидемической терапии представлена на рис. 11).

Несмотря на умеренное повышение уровня трансаминаз, отказаться от назначения статинов у данного больного не представляется возможным



* Рисунки 2–10 – на стр. 46

Таблица 2. Факторы сердечно-сосудистого риска и наличие их у больного М.

Показатель	Норма	Больной М.
АД, мм. рт. ст.	< 140/90	150/90
Общий холестерин, ммоль/л	< 5,0	5,75
ЛПНП, ммоль/л	< 3,0	3,8
ЛПВП, ммоль/л	> 1,0	0,97
Глюкоза, ммоль/л	< 6,1	6,4
ИМТ, кг/м²	< 25	35
Окружность талии, см	< 102 – мужчины < 88 – женщины	120

из-за высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (табл. 2). В связи с чем на данном этапе продолжена терапия ингибирования холестерина вместе с препаратами УДХК.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что пациентам с гиперлипидемиями, которым показана специфическая гиполипидемическая терапия, необходим контроль функционального состояния печени, поскольку по данным литературы, повышение активности печёночных ферментов АЛТ, АСТ наблюдается у 1–5 % больных [2].

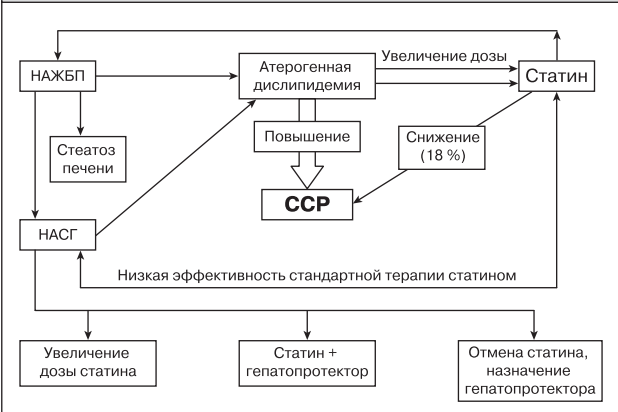
Лечение статинами ведёт к значительному, стабильному снижению уровня общего холестерина на 22–42 % и холестерина ЛПНП на 27–60 % в зависимости от суточной дозы [2], причём каждое удвоение дозы снижает дополнительно уровень ХС ЛПНП лишь на 6 % (так называемое «правило 6»). Снижение гиперхолестеринемии ведёт к уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений на 18 %.

Однако назначение любого лекарственного препарата требует наблюдения за возможным развитием его побочных эффектов. При назначении статинов чаще всего встречаются диспепсические расстройства (метеоризм, тошнота, боли в животе), относительно редко (у 0,1–1,0 % больных) наблюдаются кожная сыпь, зуд. Со стороны центральной нервной системы возможны расстройства сна, концентрации внимания.

Одним из наиболее прогностически неблагоприятных побочных эффектов статинов является поражение печени. Повышение активности печёночных ферментов АЛТ, АСТ наблюдается у 1–5 % больных, причём с высокой степенью убедительности и доказанности можно утверждать, что гипертрансаминаземия является дозозависимым эффектом статинов [2]. Если уровень хотя бы одного из перечисленных ферментов при двух последовательных измерениях превышает в 3 раза верхние границы нормальных значений, то приём статина нужно прекратить. Если трансаминазы увеличиваются не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы и не сопровождаются появлением клинических симптомов, приём статинов может быть продолжен. В случаях умеренного повышения ферментов достаточно ограничиться снижением дозы препарата [2].

Таким образом, увеличение дозы статина ведёт к прогрессированию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), что в свою очередь является одной из причин увеличения атерогенной дислипидемии, а также развитию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Получившийся «замкнутый круг» (рис. 12) обуславливает низкую эффективность стандартной терапии статинами, а сохраняющийся высокий сердечно-сосудистый риск обуславливает необходимость увеличения дозы статина, что чревато развитием лекарственного гепатита с 3-кратным и более повышением АЛТ и АСТ в сыворотке крови (примерно у 1 % больных).

Рис. 12. Алгоритм лечения атерогенной дислипидемии, ассоциированной с неалкогольной жировой болезнью печени



Примечание. НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ – неалкогольный стеатогепатит; ССР – сердечно-сосудистый риск

Клинически при этом отмечается слабость, отсутствие аппетита, потеря массы тела. При своевременной диагностике и отмене препарата симптомы гепатита исчезают в течение нескольких дней, но повышение трансаминаз может сохраняться в течение нескольких недель [2]. В связи с указанным побочным действием статинов встал вопрос о назначении более безопасной гиполипидемической терапии.

Данное клиническое наблюдение показывает, что при назначении статинов больным с атерогенной дислипидемией в связи с выраженным при этом цитолитическим синдромом необходимо одновременное назначение препаратов УДХК (Урсосан), что приводит к нормализации биохимических проб печени и положительной динамике в структуре печени по данным морфологии.

Авторы выражают благодарность сотрудникам ЦНИИГ Царегородцевой Т.М., Носковой К.К., Самсоновой Н.Г., Быстровской Е.В., Васневу О.С., Мельниковой Н.В. за помощь при подготовке настоящей статьи.

Литература

1. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Морозов И.А., Шепелева С.Д. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами // Терапевтический архив. 2003; 8: 51–55.
2. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения М.: Анахарсис, 2009.
3. Мельникова Н.В. Клинико-биохимические и морфологические изменения печени у больных с атерогенной дислипидемией: дис.... канд.мед.наук. М.: 2008; 144.
4. Серов В.В. Современная классификация хронических гепатитов // РМЖ. 1996; 4: 3.
5. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005; 767.
6. Dart A. et al. A multicenter, double-blind, one-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia // Am. J. Cardiol. 1997; 80: 39–44.
7. Illingworth D.R., Erkelens D.W., Keller U. et al. Defined daily doses in relation to hypolipidemic efficacy of lovastatin, pravastatin, and simvastatin // Lancet. 1994; 343: 1554–1555.
8. Jones P. et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin, simvastatin, pravastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (CURVES Study) // Am. J. Cardiol. 1998; 81: 582–587.
9. Marz W, Wollschlaeger H, Klein G. et al. Safety of low-density lipoprotein cholesterol reduction with atorvastatin versus simvastatin in a coronary heart disease population (the TARGET TANGIBLE Trial) // Am. J. Cardiol. 1999; 84: 7–13.
10. Nawrocki J.W., Weiss S.R., Davidson M.H. et al. Reduction of LDL cholesterol by 25 % to 60 % in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin // Arterioscl. Thromb. 1995; 15: 678–685.
11. Roberts W.C. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs // Am. J. Cardiol. 1997; 82: 106–107.