

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

2009, № 3

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:
А.О. Буеверов (ответственный секретарь),
А.В. Калинин,
Т.Л. Лапина,
Е.Г. Лебедева,
А.Ф. Логинов,
И.В. Маев,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
А.А. Шептулин,
Н.Д. Ющук

Учредители:
Российская гастроэнтерологическая
ассоциация,
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 4000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписной индекс:
82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать»

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций 30.06.2000 г.
(ПИ № 77-3872)

Для корреспонденции:
125284, Москва, а/я 74
E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий ВАК Минобразования
России, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени доктора наук
Информация о журнале на веб-сайте <http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя
Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2009

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин</i> Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита	3
<i>А.В. Кузнецова</i> Возможности и ограничения УЗ-эластографии печеночной паренхимы при хроническом гепатите С	9
<i>О.Ю. Катикова, Е.В. Ших, Г.В. Раменская, Б.Р. Хаджиева, Л.М. Красных</i> Нарушение витаминного статуса и терапевтические возможности гепатопротектора фосфонциале при хроническом алкогольном гепатите на фоне цирроза печени	13
<i>Г.Ш. Агаева</i> Влияние стеатоза печени на эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С	22
<i>И.Д. Лоранская, В.В. Вишневская, Н.А. Панина</i> Эффективность препарата «Ганатон» в терапии дисфункций желчного пузыря по гипомоторному типу	26
<i>А.А. Яковлев, С.И. Котлярова</i> Возможности объективного улучшения результатов в терапии хронических вирусных гепатитов препаратом «Гептрал®»	31
Резюме диссертаций: информация из ВАК России	36
Школа клинициста	40

Scientific
and practical
journal
for clinicians

2009, No 3

Editor-in-chief:
V.T. Ivashkin

Production Manager:
G.G. Piskunov

Editorial Board:
A.O. Bueverov (secretary-editor),
A.V. Kalinin,
T.L. Lapina,
E.G. Lebedeva,
A.F. Loginov,
I.V. Mayev,
M.V. Mayevskaya,
A.V. Okhlobystin,
A.S. Troukhmanov,
A.A. Sheptulin,
N.D. Yuschuk

Founders:
Russian gastroenterological
association,
Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

The publisher:
Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

Periodicity of the edition:
bimonthly

The magazine is registered by the Ministry
for the Russian Federation on affairs of press,
TV-radio broadcasting and mass media
on 30.06.2000
(PI № 77-3872)

For the correspondence:
125284, Moscow, p.o. 74
E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Russian gastroenterological association
Russian society for the study of the liver (RSSL)

Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

Contents

<i>V.T. Ivashkin, O.S. Shifrin</i> The role of enzyme preparations in treatment of patients with painful form of chronic pancreatitis	3
<i>A.V. Kuznetsova</i> Potential and limitations of US-elastography of hepatic parenchyma at chronic hepatitis C	9
<i>O.Yu. Katikova, Ye.V. Shikh</i> Disorder of vitamin status and therapeutic options of hepatoprotector phosphontiale at chronic alcohol-induced hepatitis on a background of liver cirrhosis	13
<i>G.Sh. Agayeva</i> Effect of liver steatosis on efficacy of antiviral therapy at patients with chronic hepatitis C	22
<i>I.D. Loranskaya, V.V. Vishnevskaya, N.A. Panina</i> Эффективность препарата «Ганатон» в терапии дисфункций желчного пузыря по гипомоторному типу	26
<i>A.A. Yakovlev, S.I. Kotlyarova</i> Options of significant improvement of therapeutic results in chronic viral hepatitis by «Heptral»	31
Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	36
Tutorial for clinician	40

УДК 616.33/.342-002.44-07.616:36-008.5-07

Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита

О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Цель исследования. Изучить клиническую эффективность таблетированной и капсулированной микрогранулированной лекарственных форм панкреатина, сопоставив результаты 4-недельного лечения 60 больных хроническим панкреатитом (болевая форма) с умеренными нарушениями экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ).

Материал и методы. Наблюдалось 60 больных хроническим панкреатитом (ХП) билиарной или алкогольной этиологии в стадии обострения (болевая форма) без выраженных проявлений внешнесекреторной недостаточности органа.

Активность воспалительного процесса оценивали на основании показателей клинического анализа крови, активности амилазы в сыворотке крови и моче, уровня С-реактивного белка. Для оценки изменений внешнесекреторной функции ПЖ у всех больных изучали копрограмму, активность фекальной эластазы. При *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) оценивали размеры и акустическую структуру ПЖ, печени, желчного пузыря, селезенки, состояние сосудов портальной системы, а также мезентериальных сосудов. *Компьютерную томографию* (КТ) органов брюшной полости проводили с внутривенным введением контраста «Омнипак».

Результаты. Выявлена сравнимая эффективность таблетированных форм панкреатина с кишечнорастворимой оболочкой и капсулированного препарата, содержащего микрогранулы панкреатина в кишечнорастворимой оболочке, при лечении умеренных проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Установлено более выраженное положительное влияние препарата Мезим® форте 10 000, по сравнению с капсулированным микрогранулированным панкреатином в аналогичной дозировке (10 000 ЕД липазы), на динамику абдоминальной боли при ХП с умеренными проявлениями внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ. Применение Мезим® форте 10 000 крайне редко вызывает такое осложнение ферментативной терапии, как запор ($p < 0,05$, для указанных различий в сравнении с капсулированным микрогранулированным панкреатином).

Выводы. Результаты клинического исследования показывают, что таблетированный препарат панкреатина Мезим® форте 10 000 более часто позволяет купировать или существенно уменьшить абдоминальную боль при ХП ($p < 0,05$) по сравнению с капсулированным микрогранулированным препаратом панкреатина. Кроме того, Мезим® форте 10 000 обеспечивает сравнимую с капсулированным микрогранулированным панкреатином в аналогичной дозировке компенсацию умеренной внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ. На фоне терапии препаратом Мезим® форте 10 000 осложнения в виде запоров регистрируются существенно реже, чем при аналогичной терапии капсулированным микрогранулированным панкреатином ($p < 0,05$).

Ключевые слова: панкреатин, панкреатическая боль, внешнесекреторная недостаточность.

The role of enzyme preparations in treatment of patients with painful form of chronic pancreatitis

V.T. Ivashkin, O.S. Shifrin

Aim of investigation. To study clinical efficacy of tablet and encapsulated microgranulated preparations of pancreatin, comparing results of 4-week treatment of 60 patients with chronic pancreatitis (painful form) with moderate disorders of exocrine function of the pancreas.

Methods. Sixty patients with *chronic pancreatitis* (CP) of biliary or alcoholic etiology in stage of relapse (painful form) without severe manifestations of exocrine insufficiency were studied.

Activity of inflammatory process estimated by parameters of total blood count, activity of serum and urine amylase, level of C-reactive protein. For evaluation of changes of exocrine function of the pancreas general stool test and fecal elastase activity were studied in all patients. At *ultrasound investigation* (US) sizes and acoustic structure of pancreas, liver, gallbladder, spleen, state of vessels of portal system, and mesenteric vessels were estimated. *Computer tomography* (CT) of organs of abdominal cavity was carried out with intravenous injection of «Omnipaque» contrast.

Results. Comparable efficacy of tablet forms of pancreatin with enteric-soluble coating and encapsulated agent, containing microgranules of pancreatin in enteric-soluble coating was revealed at treatment of moderate signs of exocrine insufficiency of the pancreas.

More pronounced severe positive effect of Mezym-forte 10 000 was found in comparison to Creon 10 000, on dynamics of abdominal pain at CP with moderate manifestations of exocrine insufficiency of pancreatic function. Application of Mezym-forte® 10 000 extremely rarely causes such complication of enzyme treatment as constipation ($p < 0,05$, for specified differences in comparison to Creon 10 000).

Conclusions. Results of clinical investigation show, that the tablet preparation of pancreatin Mezym-forte® 10 000 allows to stop or essentially reduce abdominal pain at CP more frequently ($p < 0,05$), in comparison to encapsulated microgranulated agent of pancreatin. Besides this, Mezym-forte® 10 000 provides comparable to that Creon compensation of moderate exocrine insufficiency of pancreatic function. On a background of treatment by Mezym-forte® 10 000 complications such as constipations are detected much less often, than at similar treatment by Creon 10000 ($p < 0,05$).

Key words: pancreatin, pancreatic pain, exocrine insufficiency.

Причины развития болей при *хроническом панкреатите* (ХП) многообразны, что обуславливает разнообразие подходов к их купированию и устранению причин, их вызвавших [1]. Выделяют следующие факторы развития болей при ХП: наличие псевдокист, гипертензия главного панкреатического протока, гипертензия мелких панкреатических протоков, стенозы общего желчного протока и двенадцатиперстной кишки, а также наличие активного воспалительного процесса в ткани органа [2]. В последнем случае, то есть при наличии собственно воспалительного процесса в *поджелудочной железе* (ПЖ), к особенностям абдоминальной боли относят короткий период выраженной абдоминальной боли (менее 10 дней), длительные периоды отсутствия сильных болей, хороший эффект от проведения терапевтических мероприятий.

В то же время наличие гипертензии в протоковой системе ПЖ, стенозов желчного протока и двенадцатиперстной кишки, псевдокист, по сути являющихся осложнениями первичного воспалительного процесса в поджелудочной железе, обуславливает особый характер боли. Такая абдоминальная боль характеризуется длительными периодами обострения, короткими ремиссиями, устойчивым позитивным эффектом лишь после выполнения хирургических или эндоскопических вмешательств [3].

При наличии активного воспалительного процесса в ткани поджелудочной железы важнейшее значение приобретают мероприятия, направленные на создание функционального покоя органа – необходимых условий для обеспечения минимальной функциональной активности ацинарных клеток, что обеспечивает снижение процессов аутолиза и воспаления [4].

В случае развития внешнесекреторной панкреатической недостаточности, например при уменьшении массы функционально активной ткани при фиброзе или липоматозе органа, в просвет двенадцатиперстной кишки выделяется недостаточно *панкреатических ферментов* (ПФ). Вследствие ферментативного дефицита слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки по механизму отрицательной обратной связи усиливает выработку *холецистокинин-панкреозимина* (ХЦК-ПЗ). Дополнительно выработанный поджелудочной железой ХЦК-ПЗ, стимулируя панкреатическую секрецию, усугубляет процессы воспаления и аутолиза, повышает уровень внутрипротоковой гипертензии, усиливая абдоминальную боль панкреатогенного происхождения [5].

Первым этапом снижения экзокринной активности ПЖ за счет уменьшения внешних стимулирующих

щих воздействий должна быть диета со значительным ограничением жиров. Такой подход способствует снижению внешнесекреторной деятельности ПЖ, уменьшению проточковой гипертензии и активности воспаления ткани ПЖ.

С другой стороны, многочисленными исследованиями доказано, что наличие экзогенных протеаз в просвете двенадцатиперстной кишки уменьшает высвобождение ХЦК-ПЗ. Этим достигается обратимое ингибирование выработки эндогенных ферментов ПЖ и обеспечивается функциональный покой органа. Уменьшение выработки ХЦК-ПЗ связано с тем, что при попадании в просвет двенадцатиперстной кишки ПФ, как экзогенных, так и эндогенных, по механизму «отрицательной обратной связи» происходит снижение выработки холецистокинин-релизинг-пептида и секретин-релизинг-пептида, что способствует созданию функционального покоя поджелудочной железы и купированию или снижению интенсивности абдоминальной боли. Решающее значение в реализации подобного механизма действия ферментов в уменьшении выработки соответствующих релизинг-факторов с последующим ингибированием экзокринной функции ПЖ принадлежит протеазам.

Сочетание диетических ограничений [7] и адекватная ферментная терапия, создающие относительный функциональный покой органу, благоприятно отражаются на состоянии ПЖ не только при собственно воспалительном процессе в органе, но и при многочисленных сопутствующих ХП изменениях: ишемии, вовлечении в процесс окончаний нервных волокон, фибротических изменениях в паренхиме железы.

Большое значение в современной панкреатологии придается аспектам изучения сравнительной эффективности капсулированных микрогранулированных и таблетированных препаратов панкреатина в лечении болевой формы ХП. Большинство панкреатологов при-

держиваются точки зрения, что таблетированные препараты панкреатина с высокой ферментативной активностью имеют определенные преимущества [6, 7, 9, 10]. Это мнение базируется на результатах проведения 5 больших плацебоконтролируемых исследований, в которых изучена эффективность капсулированных и таблетированных ферментных препаратов при болевой форме ХП. Так, в исследовании A. Malesci и соавт. [8] отмечено отсутствие статистически достоверного анальгетического эффекта при использовании таблетированных препаратов панкреатина у пациентов с болевой формой панкреатита. Однако в этой работе авторы наблюдали пациентов с тяжелыми рецидивирующими формами алкогольного панкреатита. В целом результаты двух контролируемых исследований, изучавших влияние таблетированных препаратов панкреатина на выраженность абдоминальной боли, показали, что на фоне лечения такими препаратами боли исчезли или существенно уменьшились. В трех других контролируемых исследованиях продемонстрировано отсутствие достоверного влияния на выраженность боли капсулированных микрогранулированных препаратов панкреатина, заключенных в энтеросолюбильную оболочку.

Объяснение приведенного выше феномена, очевидно, заключается в следующем. Для запуска механизма «отрицательной обратной связи» с последующим снижением внешнесекреторной активности ПЖ экзокринные протеазы должны контактировать с релизинг-пептидами в начальном отделе двенадцатиперстной кишки. В большинстве случаев у больных панкреатитом на момент начала лечения ферментативными препаратами уже присутствует в той или иной степени панкреатическая недостаточность, проявляющаяся в том числе и снижением продукции бикарбонатов. Происходит закисление дуоденального содержимого, и капсулиро-

ванные микрогранулированные препараты панкреатина не могут раствориться в начальных отделах двенадцатиперстной кишки, и, следовательно, не может произойти должного контакта экзогенных протеаз с релизинг-пептидами. В этих случаях трудно рассчитывать на уменьшение боли [11].

Очевидно, при болевой форме хронического панкреатита более предпочтительны таблетированные формы панкреатина с высокой ферментативной активностью и имеющие кишечнорастворимую оболочку, которая препятствует разрушению ферментов в кислой среде желудка. С другой стороны, особенность фармакодинамики таблетированных форм обеспечивает своевременный выход экзогенных протеаз в начальных отделах двенадцатиперстной кишки. В то же время микрогранулы и микропланкетки панкреатина, покрытые энтеросолюбильной оболочкой, скорее всего, будут оказывать свое биологическое действие в более дистальных отделах тонкой кишки.

Материал и методы исследования.

Нами наблюдалось 60 больных хроническим панкреатитом билиарной или алкогольной этиологии в стадии обострения (болевая форма) без выраженных проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Важнейшим клиническим признаком заболевания у всех пациентов являлась абдоминальная боль.

Для объективизации уровня абдоминальной боли мы использовали 10-балльную оценочную шкалу (градации от «нет боли» до «нестерпимая боль»).

Из исследования исключены больные, у которых абдоминальная боль была вызвана выраженной гипертензией крупных протоков, большими псевдокистами, наличием стенозирования желчного протока или двенадцатиперстной кишки. Таким образом, во всех слу-

чаях у больных отмечалась боль, связанная с воспалительными изменениями ткани ПЖ (боль типа А). Наличие боли, как важнейшего клинического симптома болезни в период обострения, позволило нам установить у всех пациентов болевую форму заболевания.

В ходе проводимых исследований в течение 4 нед 30 больных хроническим панкреатитом в стадии обострения (болевая форма) с умеренными проявлениями внешнесекреторной недостаточности получали препарат Мезим® форте 10 000 по 2 таблетки 3 раза в день во время еды. Аналогичная группа пациентов получала препарат капсулированного микрогранулированного панкреатина в аналогичной дозе по 2 капсулы 3 раза в день во время еды.

Группы больных сопоставимы как по этиологии заболевания, так и по половым и возрастным характеристикам. Среди больных, получавших Мезим® форте 10 000 (группа А, 13 мужчин и 17 женщин, средний возраст $42,3 \pm 5,9$ года), билиарный панкреатит диагностирован у 14 пациентов, алкогольный – у 13, смешанный (алкогольный и билиарный) – у 3.

Среди больных, получавших капсулированный микрогранулированный панкреатин (группа Б, 14 мужчин и 16 женщин, средний возраст $38,7 \pm 6,3$ года), билиарный панкреатит диагностирован у 16 человек, алкогольный – у 12, смешанный – у 2. Сопоставима оказалась в обеих группах и продолжительность анамнеза болезни, соответственно $4,3 \pm 1,3$ и $3,9 \pm 1,7$ года.

Как уже отмечалось выше, основным симптомом заболевания во всех случаях была абдоминальная боль. Практически во всех случаях она носила типичный при панкреатите характер: локализовалась в верхних отделах брюшной полости, возникала через 20–50 мин после еды, часто носила опоясывающий характер. Средний уровень боли у пациентов группы А составлял $7,7 \pm 1,8$ балла, в группе Б – $7,1 \pm 1,4$ балла.

Вместе с тем ни у одного из больных не отмечено выраженных клинических симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы: наличия тяжелой диареи (стул более 3 раз в день); выраженного прогрессирующего похудения; анемии, развившейся вследствие панкреатической мальабсорбции; выраженной белковой и витаминной недостаточности (снижение тургора кожи, заеды, гипосальбуминемия и др.).

Активность воспалительного процесса оценивали по результатам показателей клинического и биохимического анализов крови, включая определение активности амилазы в сыворотке крови и моче, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), уровня С-реактивного белка. Для выявления возможного холестаза оценивали показатели общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП). При изучении трофологического статуса пациентов учитывались показатели сывороточного общего белка, альбумина, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, железа, трансферрина. Рассчитывали абсолютное количество лимфоцитов.

Для оценки изменений внешнесекреторной функции ПЖ у всех больных изучали показатели копрограммы. Определение концентрации фекальной эластазы признается в настоящее время наиболее высокоинформативным методом неинвазивной диагностики внешнесекреторной функции ПЖ. При нормальной экзокринной функции ПЖ содержание фекальной эластазы находится в пределах 200–500 мкг/г и выше. При легкой и средней степени недостаточности функции ПЖ этот показатель составляет 100–200 мкг/г, при тяжелой – менее 100 мкг/г.

Всем больным проводили эзофагогастродуоденоскопию, в ходе которой оценивали состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в том числе состояние

слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, большого дуоденального соска. При УЗИ оценивали размеры и акустическую структуру ПЖ, печени, желчного пузыря, селезенки, состояние сосудов портальной системы, а также мезентериальных сосудов. Тщательно изучали состояние панкреатического и желчных протоков. Компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости проводили с внутривенным контрастным усилением препаратом «Омнипак». При КТ не только изучали возможные структурные изменения ПЖ, но и выполняли денситометрию органа (в норме плотность ткани ПЖ железы составляет 35–50 ед. Н). При фиброзе ПЖ плотность паренхимы была выше, а при стеатозе ниже нормы. Помимо исследования собственно ПЖ, изучали состояние желчных путей, печени (с обязательным проведением денситометрии органа), а также селезенки и почек.

Результаты и их обсуждение

На фоне регулярного приема во время еды 2 таблеток Мезим® форте 10 000 уже на 5–7-й день лечения существенное уменьшение или исчезновение боли наблюдалось у 14 (46,7%) пациентов. На фоне 4-недельного курса приема препарата полное исчезновение абдоминальной боли наблюдалось у 11 (36,7%) человек, существенное снижение уровня боли до $1,7 \pm 0,9$ балла – у 12 (40%) пациентов (рис. 1). Таким образом, в группе А число больных с отчетливой положительной динамикой абдоминальной боли на фоне лечения препаратом Мезим® форте 10 000 составило 23 (76,7%) человека. У 5 (16,7%) больных уровень абдоминальной боли существенно не изменился (динамика уровня боли составила 1 балл и менее), а у 2 пациентов уровень боли увеличился соответственно на 2 и 3 балла. Однако в последнем случае неудовлетворительный эффект лече-

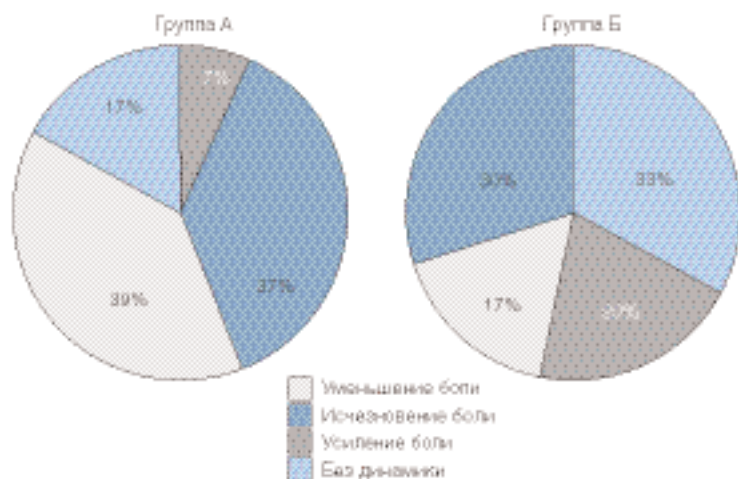


Рис. 1. Динамика уровня абдоминальной боли на фоне лечения Мезим® форте 10 000 (группа А, n = 30) и капсулированным микрогранулированным панкреатином (группа Б, n = 30).

ния можно связать с несоблюдением пациентами диетических ограничений.

В группе Б на фоне приема капсулированного микрогранулированного панкреатина в аналогичной дозе по 2 капсулы 3 раза в день во время еды через 5–7 дней лечения полное прекращение или значительное уменьшение абдоминальной боли отмечено у 10 (33,3%) больных. После 4 нед лечения полное прекращение абдоминальной боли наблюдалось у 5 больных, а у 9 человек боли существенно уменьшились (1,5±0,8 балла). У 10 (33,3%) пациентов положительная динамика абдоминальной боли оказалась незначительной (уровень боли составил 1 балл и менее), а 6 (20%) пациентов отметили даже усиление боли (уровень боли увеличился более чем на 1 балл). При сравнении указанных различий методами непараметрической статистики была выявлена достоверно более высокая эффективность препарата Мезим® форте 10 000 в сравнении с капсулированным микрогранулированным панкреатином (p = 0,022).

Таким образом, у больных хроническим панкреатитом (болевая форма) с умеренными проявлениями внешнесекреторной недостаточности ПЖ полное исчезновение или существенное уменьшение абдоминальной боли на фоне лече-

ния препаратом Мезим® форте 10 000 регистрировалось достоверно чаще, чем при аналогичной терапии капсулированным микрогранулированным панкреатином в аналогичной дозе (p < 0,05).

Помимо абдоминальной боли, у многих больных в рассматриваемых группах отмечались такие начальные проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ, как метеоризм и вздутие живота. Так, в группе А повышенный метеоризм выявлен у 18 (60%) больных, вздутие живота – у 14 (46,7%). На фоне 4-недельного лечения препаратом Мезим® форте 10 000 положительная динамика этих симптомов (существенное уменьшение или полное прекращение) диагностировано у 13 (72,2%) больных с метео-

ризмом и 10 (71,4%) пациентов со вздутием живота.

Примерно аналогичная ситуация отмечена и в группе Б. Если до лечения капсулированным микрогранулированным панкреатином повышенный метеоризм отмечали 22 (73,3%) пациента, то после 4-недельного лечения положительная динамика выявлена у 17 (77,3%) больных. Из 18 (60%) больных, которые в начале лечения жаловались на выраженное вздутие живота, у 14 (77,7%) эти симптомы уменьшились или исчезли на фоне лечения капсулированным микрогранулированным панкреатином.

Важно отметить, что на фоне лечения двумя лекарственными формами панкреатина выявлена разная частота развития запора. При этом особенностью рассматриваемых групп больных оказалось то, что во всех случаях возникающая на фоне лечения констипация носила относительно легкий характер: задержки стула составили 2–3 дня и носили преходящий характер. В группе А констипация на фоне лечения имела место только у одного пациента, в группе Б – у 6. При сравнении указанных различий методами непараметрической статистики преимущества препарата Мезим® форте 10 000 в сравнении с капсулированным микрогранулированным панкреатином были статистически высокодостоверными, p = 0,0007 (рис. 2.)

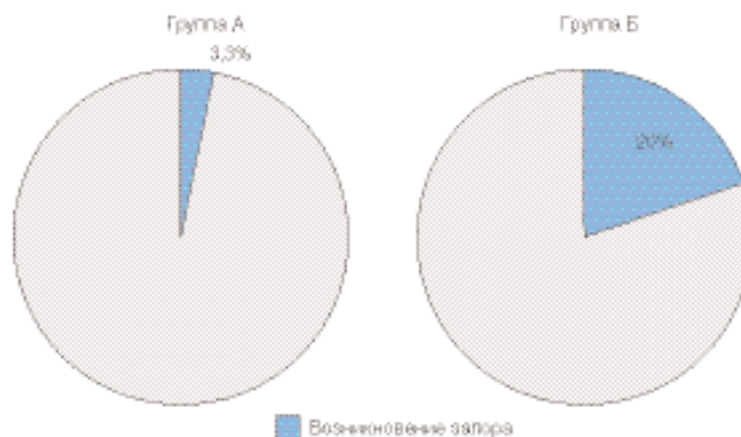


Рис. 2. Частота развития запоров на фоне лечения Мезим® форте 10 000 (группа А, n = 30) и капсулированным микрогранулированным панкреатином (группа Б, n = 30)

Таким образом, при назначении Мезим® форте 10 000 пациентам с болевой формой хронического панкреатита и умеренными проявлениями внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы запоры возникали реже, чем при аналогичной терапии капсулированным микрогранулированным панкреатином ($p < 0,05$). В обеих группах не отмечено каких-либо существенных различий в динамике массы тела больных, показателей клинических и биохимических анализов крови, мочи и ка-

ла, а также морфологических изменений в поджелудочной железе, по данным УЗИ ($p > 0,05$).

Осложнений лекарственной терапии, кроме отмеченных выше отдельных случаев возникновения констипации, в изучаемых группах больных не было.

Выводы

Назначение Мезим® форте 10 000 больным хроническим панкреатитом (болевая форма) позволяет купировать или существенно

уменьшить абдоминальную боль.

Мезим® форте 10 000 обеспечивает сравнимую с капсулированным микрогранулированным панкреатином в аналогичной дозе компенсацию умеренных проявлений внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ у больных ХП.

На фоне терапии препаратом Мезим® форте 10 000 осложнения в виде запоров регистрировались существенно реже, чем при аналогичной терапии капсулированным микрогранулированным панкреатином ($p < 0,05$).

Список литературы

1. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения (под ред. В.Т. Ивашкина). – М.: – Литтерра, 2003. – 1046 с.
2. Гастроэнтерология: национальное руководство (Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 708 с.
3. Боль при хроническом панкреатите: ред. обзор // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 1. – С. 4–8.
4. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. – М.: Медицина, 2005. – 504 с.

5. Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения / Пер. с англ. – М.–СПб.: Бинум – Невский Диалект, 1997. – 287 с.
6. Ihse I. Enzyme Supplementation In: The Pancreas. / Edited by Hans G. Beger ... [et al]. – Oxford: (London), 1998. – P. 772–778.
7. Isaksson G., Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci. – 1983. – Vol. 28(2). – P. 97–102.
8. Malesci A., Gaia E., Fioretta A. et al. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol.30(4). – P. 392–398.

9. Mossner J., Secknus R., Meyer J. et al. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial // Digestion. – 1992. – Vol. 53(1–2). – P. 54–66.
10. Sarles H., Adler G., Dani R. et al. The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988 // Scand. J. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 24(6). – P. 641–642.
11. Toskes P.P. Treatment of pain in chronic pancreatitis: inhibition of enzyme secretion. In: Chronic Pancreatitis. Novel Concepts in Biology and Therapy / Edited by M.W.Buchler ... [et al]. Blackwell Wissenschafts-Verlag, 2002. – P. 389–394.

УДК (616.36-002.12-578)-085

Возможности и ограничения УЗ-эластографии печеночной паренхимы при хроническом гепатите С

А.В. Кузнецова

ГУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»
Министерства здравоохранения Хабаровского края, Россия

Цель исследования. Сопоставить результаты оценки состояния печеночной паренхимы, полученные при обследовании больных *хроническим гепатитом С* (ХГС) с применением методов пункционной биопсии и *ультразвуковой эластографии* (УЗЭ) печени.

Материал и методы. Проведен анализ морфологической картины поражения печени и данных УЗЭ печеночной паренхимы у 124 пациентов с хронической HCV-инфекцией, в том числе у 41 наркопотребителя и 45 ко-инфицированных ВИЧ. Определено влияние наркопотребления, ко-инфицирования ВИЧ, генотипа и вирусной нагрузки HCV на степень фиброза печени.

Результаты. Чувствительность УЗЭ при фиброзе печени составила 89,6%, специфичность 100,0%. Наименее чувствительным (79,9%) метод оказался при стадии F1, наиболее чувствительным (100,0%) – при стадии F4. Наркопотребление ($p < 0,05$) и ко-инфекция ВИЧ ($p < 0,001$) значимо влияли на уровень фиброза печеночной паренхимы.

Выводы. Результаты УЗЭ, полученные в выделенных группах, в целом совпадают с результатами морфологического исследования печеночных биоптатов, что позволяет рекомендовать этот метод для установления стадии фиброза, в том числе и у ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С.

Ключевые слова: эластография, ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С.

Potential and limitations of US-elastography of hepatic parenchyma at chronic hepatitis C

A.V. Kuznetsova

Aim of investigation. To compare results of evaluation of state of hepatic parenchyma at investigation of *chronic hepatitis C* (CHC) patients with application of needle biopsy and *ultrasound elastography* (USE) of the liver.

Proceedings and methods. Analysis of morphological pattern of lesions of the liver and USE of hepatic parenchyma at 124 patients with chronic HCV-infection, including at 41 narcotic addicts and 45 HIV coinfecting patients was carried out. Effect of narcotic addiction, HIV coinfection, HCV genotype and viral load on the stage of liver fibrosis was determined.

Results. Sensitivity of USE at liver fibrosis was 89,6%, specificity – 100,0%. The least sensitivity (79,9%) of the method was at stage F1, the highest sensitivity – (100,0%) at the stage F4. Narcotic addiction ($p < 0,05$) and HIV coinfection ($p < 0,001$) significantly influenced grade of fibrosis of hepatic parenchyma.

Conclusions. USE results, in general coincide to results of morphological study of hepatic biopsy specimens that allows to recommend this method for establishment of stage of fibrosis including that in HIV-infected patients with chronic hepatitis C.

Key words: elastography, HIV-infection, chronic hepatitis C.

Несмотря на то что хроническое заболевание, вызываемое гепатотропными вирусами, в частности HCV, все чаще рассматривается отечественными и зарубежными авторами как системное заболевание инфекционной этиологии, классическим органом-мишенью этих инфекционных агентов является печень. Именно с оценкой состояния этого органа связывают установление тяжести процесса и прогноза развития заболевания, который определяется, в конечном итоге, скоростью формирования цирроза печени, а значит, темпами фиброзирование печеночной ткани.

В настоящее время только морфологическое исследование позволяет достоверно оценить характер и степень выраженности патологических процессов в печени.

У пациентов, имеющих противопоказания к выполнению пункционной биопсии печени, особое значение приобретают методы неинвазивной оценки степени фиброза органа. Одним из наиболее перспективных методов большинство авторов признают эластографию печеночной паренхимы, особенно в случаях с высокой градацией фиброза печени (диагностическая точность возрастает с 78% для F1 до 89% при F4). По данным С. Baldaia и соавт. (2006), чувствительность данного метода составляет 90,3%, специфичность 97,3%. В исследовании F. Serejo и соавт. (2006) была показана возможность применения эластографии для косвенной оценки динамики гистологических изменений паренхимы печени на фоне лечения больных хроническими вирусными гепатитами.

Цель исследования. Сопоставить результаты оценки состояния печеночной паренхимы, полученные у больных хроническим гепатитом С при пункционной биопсии и ультразвуковой эластографии (УЗЭ) печени, а также определить степень влияния наркопотребления, ко-инфицирования ВИЧ, гено-

типа и вирусной нагрузки HCV на степень фиброза печени.

Материал и методы

В ходе исследования нами проведен анализ морфологической картины поражения печени и данных эластографии печеночной паренхимы у 124 пациентов (мужчин – 66,9%, женщин – 33,1%) с хронической HCV-инфекцией. Больные в возрасте до 30 лет составили 24,19%, 30–40 лет – 65,32% и свыше 40 лет – 10,48%.

Частота выявления генотипов HCV составила: 1-го – 59,34±3,2%; 2-го – 7,88±1,7%; 3-го – 32,78±3,0%. В 2,49±1,0% случаях генотип вируса с помощью используемой тест-системы определить не удалось, еще у 1,66±0,8% человек было зарегистрировано микст-инфицирование двумя генотипами. Уровень вирусной нагрузки РНК HCV составил в среднем по группе наблюдения 5 472 200 копий в миллилитре плазмы. Уровень вирусной нагрузки на РНК HIV, определенный у микст-инфицированных пациентов, составил в среднем 78 460±12 563,6 копии в миллилитре плазмы.

В зависимости от выявленных факторов риска заражения HCV пациенты распределялись следующим образом: **1-я группа** (41 человек, 33,06%) – потребители инъекционных наркотиков, инфициро-

ванные HCV; **2-я группа** (38, 30,65%) – пациенты с ненаркотическим путем заражения HCV; **3-я группа** (45, 36,29%) – ко-инфицированные ВИЧ.

Зарегистрированы следующие стадии ВИЧ-инфекции (по классификации В.И. Покровского, 2001): бессимптомная 3 (n=18); стадия вторичных заболеваний 4А, фаза ремиссии (n=15); стадия вторичных заболеваний 4Б, фаза ремиссии (n=12).

Проводилось морфологическое исследование и описание печеночных биоптатов, полученных так называемом «секундным методом» при чрескожной пункционной биопсии печени иглой Менгини. Применяли общепринятые критерии оценки повреждения печени по R.G. Knodell и соавт. (1981) и V.J. Desmet и соавт. (1994), с использованием шкалы «METAVIR системы» (Bedossa P. et al., 1996). УЗЭ проводили с помощью аппарата «ФиброСкан» («Echosens», Франция).

Результаты исследования и их обсуждение

Как следует из данных, приведенных на рис. 1, фиброз печеночной паренхимы был гистологически подтвержден у 93,55% пациентов, которым выполнена пункционная биопсия печени. В целом

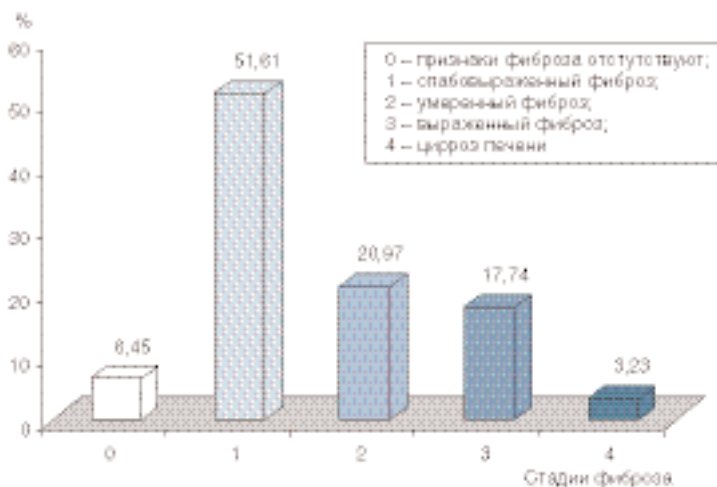


Рис. 1. Распределение больных с хронической HCV-инфекцией в зависимости от степени выраженности фиброза печени (согласно ГИС по V.J. Desmet et al., 1994)

среди этой группы пациентов доминировал ($p < 0,001$) слабовыраженный фиброз печени ($51,61 \pm 4,5\%$), тогда как умеренный и выраженный фиброз регистрировался примерно с равной частотой ($20,97 \pm 3,7\%$ и $17,74 \pm 3,4\%$, $p > 0,05$). Отсутствие признаков фиброза, равно как и цирроза печени, отмечались редко, соответственно в $6,45 \pm 2,2\%$ и $3,23 \pm 1,6\%$ случаев.

При сопоставлении удельного веса той или иной степени активности и выраженности фиброза отдельно среди пациентов, инфицированных наркотическим и ненаркотическим путем, была выявлена та же тенденция. Однако слабовыраженный фиброз значительно превалировал в 1-й группе, чем среди пациентов 2-й группы ($84,60 \pm 4,6$ и $68,65 \pm 5,7\%$ соответственно, $p < 0,05$). У $12,19 \pm 3,9\%$ пациентов 2-й группы признаки фиброза отсутствовали.

Среди пациентов 3-й группы достоверно выше, чем у лиц с моноинфекцией гепатита С, был удельный вес выявления поражений печеночной паренхимы, соответствующих критериям F2 ($33,33 \pm 7,0\%$ против $16,46 \pm 4,2\%$, $p < 0,05$) и F3 ($40,0 \pm 7,3\%$ и $10,13 \pm 3,4\%$, $p < 0,001$) стадий фиброза.

Дополнительно к описанной выше гистологической картине еще почти у 80% от общего числа лиц, включенных в исследование, морфологически определялись признаки повреждения мелких желчных протоков, что, в соответствии

со сведениями литературных источников, связано с активностью самого вируса.

Сведения о результатах УЗЭ печеночной паренхимы у пациентов с *хроническим гепатитом С* (ХГС) представлены в таблице.

В целом результаты, полученные при УЗЭ печеночной паренхимы, не противоречат данным морфологической оценки печеночных биоптатов, приведенным на рис. 1.

Среди больных ХГС доминировал ($p < 0,001$) слабовыраженный фиброз печени ($41,09 \pm 4,4\%$), тогда как умеренный и выраженный фиброзы регистрировались примерно с равной частотой ($20,16 \pm 3,6\%$ и $19,35 \pm 3,5\%$ соответственно, $p > 0,05$). Отсутствие признаков фиброза, равно как и цирроза печени, отмечалось реже – соответственно $16,18 \pm 3,3\%$ и $3,23 \pm 1,6\%$ от всех наблюдений. Однако при сопоставлении данных, представленных в табл. 1 и на рис. 1, становятся очевидными расхождения результатов ЭЗИ и биопсии печени, особенно в группах пациентов с нулевым и первым уровнем фиброза печеночной паренхимы.

Чувствительность УЗЭ при выявлении фиброза печеночной паренхимы в нашем исследовании составила $89,6\%$, специфичность $100,0\%$. Наименее чувствительным ($79,9\%$) метод оказался при стадии фиброза F1, наиболее чувствительным ($100,0\%$) – при стадии F4. Полученные данные позволяют сделать заключение о $100,0\%$ положительной и о $40,0\%$ отрица-

тельной «предсказывающей» ценности метода при установлении фиброза печеночной паренхимы.

Результаты УЗЭ, полученные в выделенных подгруппах, в целом совпадают с результатами морфологического исследования печеночных биоптатов. В 1-й группе значимо чаще, чем у пациентов 2-й и 3-й групп, регистрировались признаки, соответствующие стадии фиброза F1 ($68,42 \pm 7,5\%$ против $34,15 \pm 7,4\%$ и $24,44 \pm 6,4\%$, $p < 0,001$). Во 2-й группе достоверно чаще ($p < 0,05$) обнаруживались признаки, соответствующие критериям F0 стадии фиброза печени. Вместе с тем в этой же группе существенно чаще ($p < 0,05$), чем в 1-й группе, выявлялись признаки, соответствующие критериям F3. Среди них также чаще, чем в 1-й и 3-й группах, диагностировали F4 стадию фиброза печени.

Среди пациентов 3-й группы достоверно выше, нежели в 1-й и во 2-й группах, обнаруживались признаки поражения печеночной паренхимы, соответствующие критериям F2 ($5,56 \pm 7,1\%$ против $17,07 \pm 5,9\%$ и $10,53 \pm 5,0\%$, $p < 0,05$) и F3 стадий ($33,44 \pm 7,0\%$ против $9,75 \pm 4,6\%$ и $2,63 \pm 2,6\%$ соответственно, $p < 0,01$).

Данные о чувствительности и специфичности метода выделенных подгрупп совпадали с таковыми, полученными для всей группы наблюдения.

Изучение выраженности гистологических изменений в печени в зависимости от генотипа и наличия HCV никакой дополнительной к ранее описанной информации не дало. Более выраженный фиброз и отрицательное влияние 1-го генотипа HCV на динамику гистологического процесса в печени, по результатам морфологических исследований, отмечались многими авторами, однако необходимо учитывать, что пациенты, инфицированные 1-м генотипом, как правило, относятся к более старшей возрастной группе.

Итак, анализ полученных данных в целом показал закономер-

Результаты эластографии печеночной паренхимы у пациентов с хроническим гепатитом С, %

Показатели	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=41)	3-я группа (n=45)	Всего (n=124)
F0	18,42±6,3	26,83±6,9**	4,44±3,1***	16,18±3,3
F1	68,42±7,5*	34,15±7,4	24,44±6,4***	41,09±4,4 ¹
F2	10,53±5,0	17,07±5,9**	35,56±7,1***	20,16±3,6
F3	2,63±2,6*	14,63±5,5**	33,44±7,0***	19,35±3,5
F4	0	7,32±4,1	2,22±2,2	3,23±1,6

Примечание. n – количество обследованных больных; ¹ – различия в целом по группе достоверны; * – различия достоверны между показателями 1-й и 2-й групп; ** – различия достоверны между показателями 2-й и 3-й групп; *** – различия достоверны между показателями 1-й и 3-й групп.

ное влияние со стороны ряда инфекционных и неинфекционных кофакторов на результаты гистологического исследования печеночных биоптатов и УЗЭ у больных с хронической HCV-инфекцией:

1. Наличие хронического воспалительного процесса в печени у больных с хронической HCV-инфекцией было подтверждено в 95,97% случаев. Наиболее часто поражение паренхимы печени характеризовалось слабой степенью фиброза (51,61±4,5%), еще почти у 80% больных морфоло-

гически обнаружены признаки повреждения мелких желчных протоков.

2. Наркопотребление ($p<0,05$) и ко-инфекция ВИЧ ($p<0,001$) значительно влияли на уровень фиброза печеночной паренхимы.

3. У пациентов с хроническим гепатитом С чувствительность УЗЭ печени составила 89,6%, специфичность – 100,0%.

4. Результаты эластографии, полученные в выделенных группах, в целом совпадали с результатами морфологического исследования

печеночных биоптатов, что позволяет рекомендовать этот метод для установления стадии фиброза, в том числе и в сложных диагностических случаях.

5. Наиболее часто диагностические ошибки при УЗ-эластографии допускались при разграничении нулевой и первой стадии фиброза печеночной паренхимы, что можно рассматривать как одно из ограничений метода, при котором имеется риск получения ложноотрицательных результатов.

Список литературы

1. Аруин Л.И. Морфологическая классификация хронического гепатита // Арх. патол. – 1995. – № 3. – С. 4–6.
 2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2002. – 416 с.
 3. Гепатит В и С у ВИЧ-инфицированных // Клин. фармакол. и терапия. – 2006. – № 2. – С. 5–6.
 4. Лопатина Т.В., Келли Е.И., Малышев Н.А. и др. Гистологические и сывороточные маркеры фиброза у больных ХГС с выраженными фибротическими изменениями (F3–F4) после противовирусной терапии / Тез. докладов 4-й Российской научно-практ. конференции «Гепатит В, С, D – проблемы диагностики, лечения и профилактики». – М. – 2003. – С. 167–169.
 5. Сторожаков Г.И., Никитин И.Г., Банин В.В. и др. Жировая дистрофия гепатоци-

тов и хронический HCV-гепатит // Арх. патол. – 2000. – № 6. – С. 27–32.
 6. Цинзерлинг В.А., Журкин А.Т., Фирсов С.Л. и др. Клинико-эпидемиологическая, социальная и морфологическая характеристика больных хроническим гепатитом С в Санкт-Петербурге // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2002. – № 6. – С. 33–36.
 7. Кравченко А.В. Особенности вирусного гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией / А.В. Кравченко, В.Г. Канестри. Мед. помощь. – 2001. – № 2. – С. 15–18.
 8. Морфологическая диагностика заболеваний печени / Под ред. В.В. Серова, К. Лапиша. – М., 1989. – 271 с.
 9. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. – М., 1998. – 704 с.
 10. Серов В.В. Морфологическая верификация хронических вирусных и алкогольных гепатитов // Рос. журн. гастроэнтерол. колопроктол. – 1998. – № 5. – С. 26–29.
 11. Серов В.В. Сравнительная морфологическая характеристика хронических ви-

русных гепатитов В и С // Рос. журн. гастроэнтерол. колопроктол. – 1999. – № 1. – С. 36–40.
 12. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит / М.: Медицина, 2002. – 384 с.
 13. Серов В.В., Севергина Л.О., Секамова С.М. и др. Сравнительная морфологическая характеристика вирусных гепатитов В и С // Арх. патол. – 1996. – № 5. – С. 40–47.
 14. Романенко О. М. Течение хронического вирусного гепатита С у больных с ВИЧ-инфекцией // Казанский мед. журн. – 2005. – № 1. – С. 8–12.
 15. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М., 1999. – 864 с.
 16. Baldaia C., Serejo F., Marinho R. et al. Transient elastography in chronic hepatitis C – comparison between different noninvasive methods for liver fibrosis assessment // Hepatology. – 2006. – N 44. – P. 232.

УДК (618.3-06:616.36-002)-036.12

Нарушение витаминного статуса и терапевтические возможности гепатопротектора фосфонциале при хроническом алкогольном гепатите на фоне цирроза печени

О.Ю. Катикова, Е.В. Ших, Г.В. Раменская, Б.Р. Хаджиева, Л.М. Красных

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова

Цель. Оценить гепатопротекторную эффективность препарата «Фосфонциале»® и его способность корректировать дефицит биоантиоксидантов при использовании в составе стандартной комплексной терапии больных хроническим алкогольным гепатитом (ХАГ) на фоне алкогольного цирроза печени (ЦП).

Материал и методы. Обследовано 40 больных с ХАГ на фоне ЦП классов А и В (по Child–Pugh) без сопутствующей вирусной инфекции. 18 пациентов получали стандартную дезинтоксикационную, метаболическую, заместительную терапию. 22 больным дополнительно к стандартной комплексной терапии назначали фосфонциале®. Исследованы функциональные пробы печени, параметры липидного обмена и гемостаза в динамике на фоне проводимой терапии. Эффективность гепатопротектора оценивали с использованием минимальной индексной шкалы оценки функций печени (МИШОП). Концентрацию витаминов в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Установлено, что у больных с ХАГ на фоне ЦП концентрация витаминов В₂, В₆ и С в плазме крови по сравнению с нормой для лиц среднего возраста снижена на 35–90 Δ%, витаминов Е и В₁ – на 25–70 Δ%. Содержание малонового диальдегида (МДА) повышено на 50–180 Δ%. Использование в течение 25 дней в составе комплексной терапии фосфонциале® выявило его гепатопротекторную активность: балльный показатель МИШОП снизился на 15,95 Δ% (в контроле – на 10,45 Δ%). Применение фосфонциале® способствовало увеличению в плазме крови концентрации витаминов В₁ (на 15,18%), В₂ (на 12,5%), В₆ (на 21,18%), Е (на 16,13%), а также уменьшению выраженности липопероксидации.

Выводы. У больных с ХАГ на фоне ЦП имеется дефицит витаминов Е, С и группы В. Гепатопротекторная активность фосфонциале подтверждена достоверной положительной динамикой интегрального показателя МИШОП, выявлено его позитивное влияние на параметры нарушенного биовитаминного статуса, снижение содержания МДА, что дает основание рекомендовать фосфонциале для лечения алкогольной болезни печени.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, витамины, оксидативный стресс.

Disorder of vitamin status and therapeutic options of hepatoprotector phosphontiale at chronic alcohol-induced hepatitis on a background of liver cirrhosis

O.Yu. Katikova, Ye.V. Shikh

The aim. To estimate hepatoprotector efficacy of the agent «Phosphontiale»® and its ability to correct deficiency of bioantioxidants at application within standard complex treatment of patients with *chronic alcohol-induced hepatitis* (CAH) on a background of alcoholic *liver cirrhosis* (LC).

Methods. Totally 40 patients with CAH on background of LC of classes A and B (by Child-Pugh classification) without concomitant viral infection were investigated. Eighteen patients received standard detoxication, metabolic, substitution treatment. Twenty-two patients in addition to standard complex treatment received «Phosphontiale»®. Functional liver tests, parameters of lipid metabolism and hemostasis in dynamics on a background of carried out treatment were studied. Efficacy of hepatoprotector was estimated by *minimum index rating scale of liver function* (MIRSLF). Concentration of vitamins in blood plasma was determined by high performance liquid chromatography.

Results. It was found, that at patients with CAH on a background of LC concentration of vitamins B₂, B₆ and C in blood plasma in comparison to normal for middle-aged patients is reduced by 35–90 Δ%, vitamins E and B₁ – by 25–70 Δ%. The contents of *malonic dialdehyde* (MDA) – is increased by 50–180 Δ%. Application for 25 days within complex treatment of «Phosphontiale»® revealed its hepatoprotector activity: MIRSLF scoring parameter decreased by 15,95 Δ% (in control – by 10,45 Δ%). Application of «Phosphontiale»® promoted increase in blood plasma of concentration of vitamins B₁ (on 15,18%), B₂ (on 12,5%), B₆ (on 21,18%), E (on 16,13%), and also decrease of severity of lipoperoxydation.

Conclusions. Patients with CAH on a background of LC have deficiency of vitamins E, C and B. Hepatoprotector activity of phosphontiale is confirmed by significant improvement of integrated score MIRSLF, its positive effect on parameters of impaired biovitamin status, decrease of MDA contents that allows to recommend phosphontiale for treatment of alcohol-induced liver disease.

Key words: alcohol-induced liver disease, vitamins, oxydative stress.

Целью настоящего исследования стало изучение нарушений витаминного статуса у больных *хроническим алкогольным гепатитом* (ХАГ) на фоне *алкогольного цирроза печени* (ЦП), а также оценка гепатопротекторной эффективности фосфонциале® (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и его способности корректировать дефицит биоантиоксидантов при использовании в составе стандартной комплексной терапии. Актуальность исследования определяется высокой эпидемиологической значимостью хронического алкоголизма [6, 8].

Учитывая роль биомембран в жизнедеятельности клетки, универсальный характер их повреждений в условиях оксидативного стресса, для лечения *алкогольной болезни печени* (АБП) необходим эффективный лекарственный гепатопротекторный препарат, включающий: 1) неспецифический мембраностабилизирующий компонент, каким является фосфатидилхолин, 2) спе-

цифический компонент, обладающий антиоксидантной активностью, в качестве которого может быть использован препарат расторопши пятнистой – стандартизированный силимар, содержащий смесь изомерных флавоноидных соединений, имеющих фенилхроманоновую структуру (флавонолигнаны) – силибинин, силикрестин, силидианин в соотношении 3:1:1.

Фосфолипиды – основной класс мембранных липидов, составляющий от 40 до 90% общего количества липидов клетки. В их составе насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, сопряженные через глицин (глицерофосфолипиды) с фосфатсодержащей полярной группой (этанолламин или холин, серин, инозит) [3]. Сочетание полярного и гидрофобного фрагментов в молекуле обуславливают сродство фосфолипидов к водной и жировой средам (амфифильность), что определяет уникальность их свойств и особенности биологического функционирования. Способность образовывать в вод-

ной среде везикулярные или мицеллярные дисперсии определяют ведущие функции фосфолипидов в живой клетке, где они являются основными «строительными блоками» биомембран, матриксом, куда встроены многочисленные мембранные белки и ферментные системы.

Фосфатидилхолин – основной и универсальный природный фосфолипид, составляющий до 50% от суммы фосфолипидов в биомембранах и до 75% в липопротеинах. Потребность в фосфатидилхолине для функционирования, роста и развития особенно выражена и незаменима для быстрообновляющихся клеток крови и печени вследствие их высокой метаболической активности. В печени фосфатидилхолин участвует в образовании желчи, обеспечивает процессы ее экскреции, в том числе выведение холестерина, в функционировании цитохрома P450 – ключевого фермента монооксигеназной системы печени, осуществляющей детоксикационные и биосинтетические процессы. Известно, что фосфоли-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения
<p>Мужчины и женщины от 30 до 60 лет с диагнозом ЦП алкогольной этиологии</p> <p>Не менее двух положительных ответов на вопросы MAST*</p> <p>Уровень ежедневного употребления алкоголя (этанола) до поступления в стационар Пенквино I и Пенквино II**</p> <p>Количество баллов от 6 до 9, соответствующие классам А и В по шкале Child-Pugh оценки тяжести ЦП</p> <p>Количество баллов от 10 до 12, соответствующие III степени повреждения функций печени по шкале МИШОП ***</p> <p>Добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании</p>	<p>Психические отклонения, расстройства функции ЦНС, деменция и другие состояния, затрудняющие контакт с врачом и достижение комплайенса</p> <p>Наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения давностью менее 1 года</p> <p>Систолическое АД >180 и <100 мм рт. ст.</p> <p>Острая и хроническая почечная недостаточность</p> <p>Коллагенозы в стадии клинико-лабораторной активности, требующие лечения нестероидными противовоспалительными препаратами</p> <p>Лихорадка, сопутствующие инфекционные, воспалительные заболевания, требующие лечения антибактериальными ЛС</p> <p>Больные класса С (по Child-Pugh) с печеночной энцефалопатией III–IV стадии</p> <p>Онкологические заболевания</p> <p>Врожденные обменные, приобретенные инфекционные (вирусные), токсические (лекарственные) острые или хронические заболевания печени</p> <p>Эндокринная патология, требующая назначения гормональных препаратов</p>	<p>Отказ пациента</p> <p>Отсутствие письменного информированного согласия</p> <p>Нарушение протокола исследования</p> <p>Алкогольные эксцессы в процессе лечения</p>

* Мичиганский скрининговый тест для диагностики алкоголизма (MAST) [13].

** циррогенный уровень Пенквино I (80–160 мл для мужчин; 60–110 мл для женщин) и Пенквино II (>160 мл для мужчин; >110 мл для женщин) [8];

*** минимальная индексная шкала оценки функций печени (МИШОП) [9].

пиды способствуют замедлению инактивации или чрезмерной индукции цитохрома P450 действием токсических (этанол) агентов, нормализации его гидроксиллазных реакций, восстановлению активности ферментов (глюкозо-6-фосфатазы), уменьшению избыточной липопероксидации, цитолитической гиперферментемии, стабилизации липидного матрикса мембраны, снижению некроза и ограничению выраженности воспалительно-клеточной инфильтрации [3, 5].

Репаративные процессы носят неспецифический характер, обус-

ловленный восстановлением дефектных участков поврежденного фосфолипидного матрикса мембраны, для которого экзогенный фосфатидилхолин выполняет роль «мембранного клея». На избирательности репаративных процессов локальных повреждений мембран основана фосфолипидная терапия заболеваний печени.

Флавоноидные препараты расторопши пятнистой играют роль «ловушки» свободных радикалов (СР), понижают содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени и крови – ди-

еновых конъюгатов, малонового диальдегида (МДА) [6]. Ведущим в фармакодинамике силибинина является его свойство стабилизировать клеточные и субклеточные (митохондриальные, эндоплазматические, лизосомальные) мембраны, что подтверждено электронно-микроскопическими исследованиями. Силимарин тормозит проникновение токсинов в клетки печени, ингибирует фосфодиэстеразу, что способствует замедлению распада цАМФ, блокирует локусы связи ряда токсических веществ в их транспортных системах.

Антиоксидантные свойства препаратов расторопши пятнистой проявляются на фоне иницирования ПОЛ различными прооксидантными веществами, например Fe^{2+} . Силибинин увеличивает содержание глутатиона, восстановленного в печени, стимулирует синтез структурных и функциональных протеинов и фосфолипидов за счет специфической стимуляции РНК-полимеразы А и ускоряет регенерацию гепатоцитов, улучшает метаболизм, вследствие чего увеличивается митотическая активность клеток. Силимарин положительно влияет на обмен жиров, конечным результатом чего является нормализация липидного спектра крови и уменьшение жировых дистрофических процессов в печени, обладает противовоспалительной и антифибротической активностью [6]. Механизм гепатозащитного действия силибина при АБП состоит как в ингибировании синтеза ацетальдегида, выработка которого усиленно осуществляется микросомальной монооксигеназной системой печени при участии цитохрома P450, так и в улавливании СР.

Материал и методы исследования.

В стационаре городской клинической больницы № 23 им. «Медсантруд» г. Москва с 2006 по 2008 г. обследовано 132 пациента с АБП, из числа которых выявлены 40 больных с ХАГ на фоне ЦП классов А и В (по Child-Pugh) без сопутствующей вирусной инфекции. Критерии отбора больных приведены в табл. 1. Все пациенты прошли клиническое обследование, включая проведение психометрических и иммунологических исследований крови с обязательным определением концентрации иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G и спектра аутоантител (антинуклеарного фактора, антител к гладким мышцам, антимиохондриальных) для исключения аутоиммунной природы патологии печени.

При исследовании маркеров вирусных гепатитов В, С, D в реакциях *иммуноферментного анализа* (ИФА) определяли HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc (IgM, IgG), anti-HCV, которые были отрицательны, что исключало сопутствующий вирусный характер поражения печени. Исследуемые больные имели противопоказания к выполнению биопсии печени: нарушения гемостаза – увеличение *протромбинового (ПВ) и активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ)*, тромбоцитопению, снижение *протромбинового индекса (ПТИ)*; печеночную энцефалопатию; асцит. Диагноз ЦП не вызывал сомнений.

Из 40 больных, включенных в исследование, 18 человек (*первая группа*) получали лечение в стационаре в соответствии с рекомендациями и стандартами (протоколами) Российской гастроэнтерологической ассоциации, принципами современной терапии ХАГ, ЦП и печеночной энцефалопатии. Больные строго соблюдали режим элиминации этиологического фактора (отказ от употребления алкоголя). Стандартные мероприятия включали диету с ограничением белка, дезинтоксикацию полусинтетическими коллоидными и кристаллоидными растворами, заместительную и метаболическую терапию, санацию кишечника, применение лактулозы (дюфалак), антагонистов альдостерона (верошпирон) и «петлевых» диуретиков (фуросемид). Для профилактики спонтанного бактериального перитонита проводили антибиотикотерапию цефалоспорином III поколения. Для коррекции проявлений геморрагического синдрома назначали 1% раствор викасола 1,0 в суточной дозе 10 мг. Витамины В₁ и В₆ вводили внутримышечно по 1,0 ежедневно, чередуя, по 10 дней.

Вторая группа пациентов (22 человека) дополнительно к стандартной терапии получала фосфонциале® по 2 капсулы 3 раза в день в течение 4 нед. Демографическая и клиническая характерис-

тика групп пациентов представлена в табл. 2.

Для оценки степени нарушения сознания, выраженности печеночной энцефалопатии и клинического контроля эффективности проводимого лечения использован психометрический тест на цифровую последовательность (связи чисел) с определением времени для выполнения задания. Расчет индекса Бартела при АБП выполняли с целью установить степень зависимости пациента от посторонней помощи и осуществить динамический контроль за «несамостоятельным» больным, поскольку тест позволяет определить дееспособность пациента по наиболее доступным признакам.

Биохимическое исследование плазмы крови включало в себя проведение *функциональных проб печени* (ФПП), определение витаминного статуса и ПОЛ. Количественное определение витаминов В₁, В₂ и В₆ в плазме крови проводилось методом *высокоэффективной жидкостной хроматографии* (ВЭЖХ), позволяющим одновременно разделять, идентифицировать и количественно определять несколько водорастворимых витаминов [10, 11].

С учетом оптимального разделения и стабильности подвижной фазы были выбраны следующие условия количественного определения 3 водорастворимых витаминов: колонка Диасорб – 130-С₁₆T (4x250 мм, 7 мкм), подвижная фаза: ацетонил-фосфатный буфер (0,1M KН₂PO₄) (25:80) с добавлением ион-парного реагента С₇/С₈ (из расчета 1,2 мг/л) в изократическом режиме элюирования при комнатной температуре со скоростью потока 10 мл/мин и УФ-детектированием при длине волны 254 нм. Давление 1,5 атм, объем проводимой пробы 100 мкл, продолжительность хроматографического анализа 12 мин. В этих условиях последовательности выхода витаминов (относительное время удерживания) следующие: пиридоксин 4,0, рибофлавин – 7,2, тиа-

Таблица 2. Демографическая и клиническая характеристика больных с алкогольным циррозом печени, абс. число (%)

Анализ демографических и клинических параметров	К11010 (n=18)	011010000 (n=22)
История болезни/ анамнез	12 (66,67)/6 (33,33)	16 (72,73)/6 (27,27)
Анамнез, лет	44,58±11,45	46,26±10,56
Анамнез заболевания до начала исследования:		
<5	3 (16,67)	3 (13,64)
5-10	12 (66,67)	16 (72,73)
>10	3 (16,67)	3 (13,64)
История болезни до начала исследования	11 (61,11)	13 (59,09)
Анамнез	10 (55,56)	13 (59,09)
Анамнез заболевания до начала исследования	5 (27,28)	6 (27,27)
Анамнез заболевания до начала исследования	3 (16,67)	3 (13,64)
История болезни до начала исследования	7 (38,89)	6 (27,27)
История болезни до начала исследования*	9 (50,0)	9 (40,91)
Индекс массы тела в соответствии с формулой Б. Пола, кг/м ²		
<19	6 (33,33)	9 (40,91)
25-24	10 (55,56)	10 (45,45)
>24	2;11,11	3;13,64
История болезни до начала исследования:	16 (88,89)	19 (86,36)
История болезни до начала исследования	4 (22,22)	3 (13,64)
I	8 (44,44)	11 (50,0)
II	4 (22,22)	5 (22,73)
Наличие симптомов в соответствии с Child-Pugh	8,18±1,40	8,37±1,31
История болезни до начала исследования в соответствии с ANZ Bonacini**	7	7

* Портальная гипертензия диагностирована на основании данных эзофагогастродуоденоскопии о варикозном расширении вен пищевода и кардиального отдела желудка, а также доплерографической ультрасонографии портальной и селезеночной вен.

** Индекс массы тела рассчитывали по формуле: $I = m/h^2$, где: m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах. Нормальные показатели находятся в пределах 20–24 кг/м².

*** Расчетный показатель индекса фиброза по дискриминантной счетной шкале (ДСШ) Bonacini [4].

мин – 10,6. Относительная ошибка отдельного определения не превышает 5%. Содержание витамина E определяли методом ВЖЭХ. Уровень витамина С определяли методом визуального титрования, используя окислительно-восстановительную реакцию с 2,6-дихлорфенолиндофенолятом натрия (реактивом Тильманса). Уровень МДА определяли спектрофотометрически по анализу продуктов ТБК-реакции. Для оценки статистической значимости полученных результатов выбрали программы «Биостат» и «Биостатистика», использовали критерий Стьюдента, коэффициент линейной регрессии и корреляции, непараметрические критерии χ^2 , Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

²/₃ пациентов, включенных в исследование, жалоб на момент поступления в стационар не предъявляли из-за тяжести состояния, выраженности неврологических проявлений, энцефалопатии алкогольного генеза, неадекватности субъективной оценки своего состояния здоровья на 2-е–3-и сутки исследования отмечалась разнообразная, но неспецифическая клиническая симптоматика. Однако в целом на фоне лечения имело место отчетливая положительная динамика, что соответствует данным литера-

туры, свидетельствующим о благоприятном прогнозе при лечении алкогольных поражений печени, восстановлении структуры и функций органа даже при тяжелой патологии на фоне применения патогенетически обоснованного лечения и при соблюдении больными режима абстиненции. Больные обеих групп указывали на уменьшение головной боли, головокружения. Вместе с тем полного купирования астеноневротического синдрома не наблюдалось, у некоторых больных ухудшилось настроение, неустойчивость психоэмоционального фона усугубилась тягой к употреблению алкоголя. Часть больных проявляла склонность к

агрессивному поведению, причем частота таких проявлений в первой группе была выше, чем во второй. Однако по большинству клинических показателей статистически достоверных межгрупповых различий не выявлено.

В первой группе исходно у 16 человек (88,0%) отмечались сложности с выполнением теста на соединение чисел, что отражало наличие энцефалопатии. Во второй группе исходно энцефалопатия была диагностирована в 86,36% случаев. На 25-е сутки признаки энцефалопатии отмечались у 50% больных первой группы и у 45,4% пациентов второй группы. Распределение средней длительности в секундах для выполнения теста в обеих группах показало статистическую однородность, значимых межгрупповых различий не выявлено ($F=0,490$; $p=0,031$). Индекс Бартела, определяемый в динамике как при прямом собеседовании, так и при опросе родственников и посетителей больного, выявил значительное улучшение самообслуживания пациента и уменьшение зависимости его от посторонней помощи, достигнутые в процессе 25 дней стационарного лечения. Количество баллов, рассчитанных в первой группе, определило увеличение индекса Бартела на 58,8%, во второй группе – на 61,79% ($F= 3,284$; $p=0,042$).

Анализируя динамику большинства лабораторных показателей ФПП, липидного обмена, гемостаза в обеих группах (табл. 3), на первый взгляд выявлено незначительное преимущество корректирующего воздействия фосфонциале по сравнению с традиционной метаболической и дезинтоксикационной терапией. При этом статистические межгрупповые различия были значимы лишь в отношении снижения активностей *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ), *щелочной фосфатазы* (ЩФ), увеличения содержания альбумина в сыворотке крови больных. Обратило на себя внимание практически полное отсутствие динамики показателей системы свер-

тывания крови. В связи с этим расчетный показатель ИФ по ДСШ Bonacini, включающей в себя содержание тромбоцитов крови, МНО, а также отношение АлАТ/АсАТ [4], по истечении 25 дней стационарного лечения имел то же значение в обеих группах (по 7 баллов), что и исходно (см. табл. 2).

ДСШ Bonacini является методом оценки степени выраженности фиброза, к достоинствам которого следует отнести неинвазивность, простоту, возможность использования в широкой клинической практике. Чувствительность ИФ составляет 86,2% по сравнению как с системой гистологической оценки METAVIR, так и ISHAK, а специфичность – 89,2% по сравнению с METAVIR и 79,7% по сравнению с ISHAK. Таким образом, ИФ, оцененный по ДСШ, достоверно коррелирует с данными о степени фиброза, полученными при гистологическом исследовании пунктата печени. В нашем исследовании, расчетный показатель, с одной стороны, подтверждал интенсивность фиброза – цирроз, стадии F4 по METAVIR и F6 по ISHAK, а с другой стороны, свидетельствовал о том, что использованные методы лечения в наблюдаемые сроки (25 дней) не продемонстрировали антифибротического эффекта.

Интегральный показатель по шкале МИШОП, включающий оценку в баллах активности ЩФ и АлАТ, уровня билирубина общего, альбумина и ПТИ, отражает степень повреждения печени и позволяет комплексно оценить эффективность гепатопротекторного действия используемых методов терапии [9]. В процессе стационарного лечения отмечается регрессия исследуемого балльного показателя в обеих группах, причем более значительная динамика выявлена во второй ($p<0,05$) группе (табл. 4). Исходный показатель в обеих группах находился в диапазоне 9–12 баллов, свидетельствуя о выраженном нарушении функций печени (III степени). Демонст-

рируя очевидную гепатопротекторную активность, исследуемые в заявленные сроки виды фармако-терапии не способствовали пороговой регрессии интегрального балльного показателя у большинства больных до меньшей выраженности – II степени (умеренное нарушение функций печени) с диапазоном 5–8 баллов. Линейный характер происходящих в обеих группах изменений расчетного балльного показателя с большой долей вероятности позволяет предположить, что увеличение срока лечения при соблюдении режима абстиненции выявит большие преимущества использования фосфонциале по сравнению со стандартной метаболической и дезинтоксикационной терапией. Однако предполагаемое сопряжено с трудностями социального характера, поскольку больные с хроническим алкоголизмом в подавляющем большинстве случаев не представляют собой категорию больных, в полной мере осознающих пагубность злоупотребления алкоголем и необходимость продолжительного лечения.

У больных с ХАГ на фоне ЦП обнаруживается выраженный дефицит витаминов в плазме крови (табл. 5). Причиной гиповитаминоза при хроническом алкоголизме может быть алиментарная недостаточность. Повышенное количество витаминов требуется физиологически при хронических интоксикациях, а также при заболеваниях, ведущее значение в патогенезе которых отводится оксидативному стрессу, поскольку витамины являются биоантиоксидантами [6, 12]. При недостаточном экзогенном поступлении их или при нарушении синтетического участия в обмене витаминов микробиологической флоры вследствие дисбиоза кишечника, антибактериальной санации кишечной микрофлоры и/или патологии всасывания, организм расходует имеющиеся резервы.

Дефицит витамина Е проявляется астеническим синдромом, склонностью к геморрагиям. Не-

Таблица 4. Динамика баллов МИШОП у больных хроническим алкогольным гепатитом на фоне цирроза печени (M±m)

Äöüüä	Äîë îäëþäáíëÿ	Ääëëü	Δ% ñîëäíëÿ (ë èñîäíüü ääíüü)	Ð* Ð#
Ï äðääÿ (n=18)	1	11,36±1,21	-	-
	10	10,39±0,94	8,54	0,087
	25	10,17±0,87	10,45	0,044
Äöüäÿ (n=22)	1	11,54±1,17		
	10	10,24±0,83	11,27	0,04
	25	9,70±0,98	15,95	0,032 0,041

Примечание. * – достоверность различий по сравнению с исходными данными.
– достоверность различий по сравнению с группой контроля.

на V_6 служит одним из проявлений АБП. С ним связывают появление трофических нарушений и плохо заживающих ран кожи и слизистых оболочек, сухости и выпадения волос, расстройств периферической и центральной нервной системы, психоэмоциональной сферы, остеопороза, гипохромной микроцитарной анемии. Пиридоксальфосфат участвует в переаминировании и декарбоксилировании аминокислот, обмене метионина, триптофана, синтезе и распаде цистатинина, образовании δ -аминолевулиновой кислоты из глицина и сукцинил-КоА. Кофермент пиридоксальфосфат разрушается под влиянием алкоголя, чем объясняется низкий уровень ферментативных реакций, осуществляющихся при его участии [2, 7].

Применение фосфонциале способствовало достоверному увеличению уровней витаминов Е и группы В, в то же время уровень витамина С в плазме крови не изменился. В первой группе выявлена тенденция к увеличению сниженных изначально уровней витаминов Е и V_2 , достоверно возросло содержание витаминов V_1 и V_6 . Преимущество назначения больным второй группы фосфонциале® определено более значительной коррекцией нарушений витаминного статуса у больных с АБП, статистически значимом росте витаминов Е и V_2 по сравнению с аналогичными показателями первой группы (табл. 5).

Известно, что уровень МДА, как конечного продукта ПОЛ, значительно увеличивается при гепа-

титах, особенно при жировой дистрофии печени. При ЦП увеличение может быть менее значительным, или в далеко зашедших стадиях патологии печени значение МДА может быть в пределах нормы, так как количество субстратов для свободнорадикального окисления липидов (фосфолипидов биологических мембран) при замещении массы функциональной паренхимы на фиброзную ткань уменьшается [3, 12]. В нашем исследовании уровень МДА у больных с ХАГ на фоне ЦП оказался увеличенным на 50–180% (табл. 5). Использование фосфонциале® способствовало снижению уровня МДА в большей степени (на 19,22 Δ%), чем применение стандартной метаболической, дезинтоксикационной и заместительной терапии (на 14,7 Δ%).

Выводы

1. Использование гепатопротекторного средства фосфонциале выявило его антицитолитическую активность, способность уменьшать выраженность проявлений холестаза и гепатодепрессивного синдрома.

2. Применение фосфонциале не отразилось на динамике показателей липидного обмена, гемостаза, не выявило его антифибро-

Таблица 5. Динамика содержания витаминов Е, С, группы В и уровня МДА в плазме крови

Ï îäçäëü	Ääíüä, îëð-äíüä ó çäíðîäüð	Kííððíëü (n=18)				Ô îñðîíüçäëä (n=22)			
		1 ääíü	25 ääíü	Δ%	Ð	1 ääíü	25 ääíü	Δ%	Ð
Äèçäíëí Ä, îëë/îë	8,25±1,1	5,5±1,0	6,0±1,2	9,09	>0,05*	6,2±0,8	7,2±0,9	16,13	0,014* 0,043#
Äèçäíëí Ä ₁ , íä/îë	28,7±5,3	18,5±2,1	20,4±3,1	10,27	0,033*	19,1±2,1	22,0±2,6	15,18	0,023* >0,05#
Äèçäíëí Ä ₂ , íä/îë	126,3±14,4	75,4±9,6	79,25±9,0	5,11	>0,05*	67,3±8,2	75,71±8,6	12,5	0,024* 0,037#
Äèçäíëí Ä ₆ , íä/îë	18,8±2,0	9,3±1,2	10,7±1,5	15,05	0,030*	8,5±1,0	10,3±1,4	21,18	<0,001* >0,05#
Äèçäíëí Ñ, îëë/îë	8,12±0,9	4,4±0,6	4,1±0,7	-6,82	>0,05*	4,8±0,5	4,7±0,5	-2,08	>0,05* >0,05#
Ï ÄÄ, îëííëü/îë	11,64±1,68	24,7±3,7	22,1±2,5	-14,7	0,016*	23,7±3,4	19,4±2,0	-19,22	<0,001* 0,03#

Примечание. Δ% – изменение в % к исходным данным.
* – достоверность различий по сравнению с исходными данными.
– достоверность различий по сравнению с группой контроля.

тических свойств в наблюдаемые сроки (25 суток).

3. В группе пациентов, получавших наряду со стандартной комплексной терапией фосфонциале, отмечено статистически достоверное увеличение содержания в плазме крови витаминов Е и группы В. Среди пациентов, получав-

ших только стандартную терапию, нарастание содержания витаминов в плазме крови на фоне проводимой терапии не явилось статистически значимым.

4. В группе больных, которым помимо стандартной комплексной терапии назначали фосфонциале, отмечено более значительное сни-

жение уровня МДА в сыворотке крови.

5. Терапевтические возможности фосфонциале и хорошая переносимость позволяют рекомендовать использование гепатопротектора для лечения больных с ХАГ на фоне ЦП.

Список литературы

1. Буклис Э.Р. Коррекция трофологического статуса у больных циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2003. – № 5. – С. 53–57.
2. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии / Под ред. В.А. Тутельяна. – М.: Палея-М., 2001.
3. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Малыгина Л.И. и др. Сывороточные фосфолипиды и механизмы повреждения при алкогольной болезни печени // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2006. – № 6. – С. 1–5.
4. Леонтьев С.И. Использование дискриминантной счетной шкалы для оценки фиброза у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2006.

5. Маевская М.В., Буеверов А.О. Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол. – 2003. – № 6. – С. 65–68.
6. Полунина Т.Е., Маев И.В. Алкогольная болезнь печени // Consilium medicum. – 2008. – N 1. – С. 38–42.
7. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. М.: Издательство «Алев-В», 2003.
8. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П. и др. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 г.): распространенность и исход // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – № 2. – С. 19–27.
9. Шапошников А.В. Интегральный подход к оценке функций печени при циррозах и опухолях печени // Рос. журн. гастроэнте-

- рол. гепатол. колопроктол. – 2005. – № 4. – С. 88–92.
10. Bailey A.L. Normal phase high performance liquid chromatographic method for the determination of thiamin in blood and tissue samples // J. Micronutr. Anal. – 1990. – № 7(2). – P. 147–157.
11. Bettendorff L. Determination of thiamine and its phosphate esters in human blood serum at femtomole levels // J. Chromatog. – 1986. – N 382. – P. 297–302.
12. Carg G., Wilmott J., Znaiden A. Protective Role of Natural Antioxidant // Cosmetics & Toiletries. – 1997. – Vol. 102, Febr. – P. 37–46.
13. Selzer M.L., Vinocur A., Van Rooijen L. A self-administered Short Michigan Alcoholism Screening Test (SMAST) // J. of Studies on Alcohol. – 1975. – N 36(1). – P. 117–126.

УДК (616.36-002.12:578.891)-07:(616.15+616.36)-074

Влияние стеатоза печени на эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С

Г.Ш. Агаева

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Цель. Изучить влияние стеатоза печени на эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С (ХГС).

Материал и методы. Обследованы 79 больных ХГС (54 – с 1-м генотипом ХГС, 25 – со 2- и 3-м генотипами), получавших комбинированную противовирусную терапию пегилированными интерферонами и рибавирином. Всем пациентам проводили неинвазивную диагностику стеатоза с помощью УЗИ.

Результаты. У 59 (74,7 %) из 79 больных достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО): у 37 (68,5%) из 54 больных с 1-м генотипом, у 22 (88%) из 25 больных – со 2- и 3-м генотипами. Число случаев с УВО во всех трех группах независимо от индекса массы тела (ИМТ) было значительно выше среди больных без стеатоза ($p < 0,05$). Из 3 больных с исходным ИМТ свыше 30 кг/м² и отсутствием у них стеатоза печени ни у одного не отмечено рецидива заболевания после окончания курса противовирусной терапии. Из 19 больных с ИМТ свыше 30 кг/м² и наличия стеатоза печени у 14 (73,7%) по окончании лечения возник рецидив заболевания ($p < 0,05$).

Вывод. У больных ХГС наличие стеатоза печени, независимо от индекса массы тела, ухудшает результаты противовирусной терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, стеатоз печени, противовирусная терапия.

Effect of liver steatosis on efficacy of antiviral therapy at patients with chronic hepatitis C

G.Sh. Agayeva

The aim. To study effect of steatosis of liver on efficacy of antiviral therapy at patients with *chronic hepatitis C* (CHC).

Methods. Overall 79 patients with CHC (54 – with 1-st CHC genotype, 25 – with 2-nd and 3-rd genotypes), receiving combined antiviral therapy by pegylated interferons and ribavirin were investigated. All patients underwent non-invasive diagnostics of steatosis by US.

Results. In 59 (74,7%) of 79 patients *sustained virological response* (SVR) was achieved: in 37 (68,5%) of 54 patients with the 1-st genotype, in 22 (88%) of 25 patients with 2-and 3-rd genotypes. The number of SVR cases in all three groups irrespective of *body mass index* (BMI) was much higher among patients without steatosis ($p < 0,05$). Of 3 patients with initial BMI over 30 kg/m² and absence of steatosis of the liver, none had relapse of disease after termination of antiviral therapy course. Of 19 patients with BMI over 30 kg/m² and presence of liver steatosis, 14 (73,7%) after termination of treatment had relapse of disease ($p < 0,05$).

Conclusion. At patients of CHC presence of steatosis of liver, irrespective of body mass index, worsens results of antiviral therapy.

Key words: chronic hepatitis C, steatosis of liver, antiviral therapy.

Проблема вирусных гепатитов, особенно ХГС, является важной и актуальной медико-социальной проблемой как в Республике Азербайджан, так и во всем мире. Это связано с широким распространением данной патологии, нередко тяжелым течением и неблагоприятным исходом болезни.

Сложность диагностики ХГС во многом определяется тем, что в 75–80% случаев заболевание имеет бессимптомное или малосимптомное течение. У 20–25% таких пациентов при исследовании крови не обнаруживается повышения активности аминотрансфераз, что нередко вводит в заблуждение врачей. Безусловно, в зону врачебного контроля попадают прежде всего больные, перенесшие клинически манифестный острый гепатит С, но таковых всего 5–10%.

Отличительная черта ХГС – многолетнее латентное течение, затрудняющее своевременную диагностику болезни. Однако в ряде случаев течение болезни резко ухудшается с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Со времени открытия *вируса гепатита С* (HCV) идентифицировано несколько его генотипов, влияющих на результаты лечения больных ХГС. Прогрессирование в хронический гепатит может наблюдаться у 60–85% больных острым гепатитом С [10]. Учитывая, что в мире насчитывается примерно 170 млн инфицированных HCV [9] и что ХГС часто долгое время протекает бессимптомно, предполагается существование значительной части популяции, имеющей скрытое и потенциально опасное заболевание.

В последние годы среди факторов, способствующих прогрессированию ХГС, особую роль отводят жировому гепатозу (стеатозу печени). В медицинской литературе последних лет появляется все больше данных, указывающих на то, что стеатоз печени не всегда протекает доброкачественно и представ-

ляет собой независимый фактор, ухудшающий течение ХГС. Высказывается мнение о возможном влиянии стеатоза на темпы и выраженность развития фиброза печени [7]. Если учесть, что стеатоз печени диагностируется у 50% больных ХГС, то становится понятным интерес ученых к этой патологии. Обращает на себя внимание тот факт, что у части больных ХГС жировой гепатоз имеет место при отсутствии общего ожирения, сахарного диабета или других состояний, традиционно относящихся к причинам развития жирового гепатоза. В таких случаях многие авторы склонны связывать развитие стеатоза с поражением печени HCV.

Отмечено, что инсулинорезистентность может развиваться не только в результате метаболических нарушений, но и при вирусном поражении печени (так называемая вирусиндуцированная инсулинорезистентность). Частая встречаемость ХГС у больных сахарным диабетом 2-го типа дала основание ряду авторов считать хроническую HCV-инфекцию одной из причин развития инсулиннезависимого диабета [5].

Сложности, возникшие при лечении больных ХГС, являются одной из важнейших проблем гепатологии. В последние годы, благодаря использованию комбинации интерферона- α и рибавирина в лечении больных ХГС, несомненно, достигнуты определенные успехи. Однако эти результаты нельзя считать удовлетворительными, так как устойчивый вирусологический ответ наблюдается в среднем у 50% больных.

Согласно прогнозам, к 2015 г. число больных, не ответивших на терапию пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином или продемонстрировавших рецидив после лечения, сравняется с числом первичных больных, ранее не получавших лечение [8].

В последние годы снижение эффективности противовирусной терапии при хроническом гепатите С

связывают с инсулинорезистентностью, наблюдаемой у лиц с метаболическими нарушениями (избыточная масса тела, нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия, артериальная гипертензия) [2, 6, 11]. В научной литературе, освещающей вопросы вирусиндуцированной инсулинорезистентности, рассматриваются в основном больные с 3-м генотипом ХГС [12]. Исследований, отражающих связь инсулинорезистентности с другими генотипами HCV, немного.

В настоящее время в различных областях медицины широко применяется *ультразвуковое исследование* (УЗИ) внутренних органов, которое по своей диагностической ценности в ряде случаев не уступает инвазивным методам исследования [3]. Точность ультразвуковой диагностики стеатоза печени достигает 78% [4]. УЗИ представляет собой недорогой и, по мнению некоторых авторов, достаточно информативный метод диагностики стеатоза печени. К преимуществам УЗИ относится также возможность регистрировать динамику признаков стеатоза, в том числе на фоне лечения.

Выделяют 4 основных ультразвуковых признака стеатоза: дистальное затухание эхосигнала; диффузная гиперэхогенность печени («яркая печень»); увеличение эхогенности печени по сравнению с почкой; нечеткость сосудистого рисунка.

Если у больного ХГС имеется стеатоз, связанный с метаболическими нарушениями и ожирением, то снижение массы тела, отказ от приема алкоголя и коррекция измененного обмена углеводов являются необходимыми условиями обеспечения эффективности противовирусной терапии. В то же время при стеатозе, вызванном вирусной инфекцией, успешная противовирусная терапия приводит к обратному развитию жировой инфильтрации гепатоцитов [1].

Цель исследования: изучить влияние стеатоза печени на эффективность противовирусной терапии у больных ХГС.

Материал и методы

Исследование проводили с апреля 2004 г. по август 2007 г. на базе кафедры внутренних болезней педиатрического факультета Азербайджанского медицинского университета.

В исследование включено 79 больных ХГС в возрасте от 18 до 73 лет. У 35 пациентов при поступлении масса тела не превышала 70 кг (14 мужчин, 21 женщина), у 33 она была в пределах 70–90 кг (23 мужчины, 10 женщин), у 11 – свыше 90 кг (8 мужчин, 3 женщины). Всем больным проводили общий и биохимический анализы крови, включающие определение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), уровня общего холестерина, триглицеридов, глюкозы, инсулина. HCV РНК выявляли в плазме с помощью качественного и количественного теста методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Уровень HCV РНК определяли перед началом лечения, после 4-, 12-, 24- и 48-й инъекции и через 6 мес после окончания терапии. Всем больным до лечения и после противовирусной терапии выполняли УЗИ брюшной полости.

Больные были распределены по индексу массы тела (ИМТ) на три группы: с ИМТ <25 кг/м² – 27 (34%), с ИМТ от 26 кг/м² до 29,9 кг/м² – 30 (38%) и с ИМТ >30 кг/м² – 22 (28%) пациента.

Для лечения больных применяли следующие схемы.

1. Пегинтерферон- α 2а 180 мкг подкожно 1 раз в неделю + рибавирин 13 мг/кг внутрь ежедневно 24 нед – для больных со 2-м и 3-м генотипами HCV.

2. Пегинтерферон- α 2а 180 мкг подкожно 1 раз в неделю + рибавирин 15 мг/кг внутрь ежедневно 48 нед – для больных с 1-м генотипом.

3. Пегинтерферон- α 2b 1,5 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю + рибавирин 13 мг/кг внутрь ежедневно 24 нед – для больных со 2-м и 3-м генотипами HCV.

4. Пегинтерферон- α 2b 1,5 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю + рибавирин 13 мг/кг внутрь ежедневно 4 нед – для больных с 1-м генотипом.

Результаты исследования

Из 79 больных у 59 (74,7%) был достигнут УВО: с 1-м генотипом – у 37 (68,5%) из 54 больных, со 2-м и 3-м генотипами – у 22 (88%) из 25 больных (рис. 1).

Различия частоты УВО у больных в группах в зависимости от ИМТ и наличия стеатоза печени отражены в диаграмме на рис. 2.

Результаты исследования показывают, что независимо от ИМТ частота достижения УВО значительно выше среди больных без стеатоза. В группе с ИМТ ниже 25 кг/м² из 19 больных без стеато-

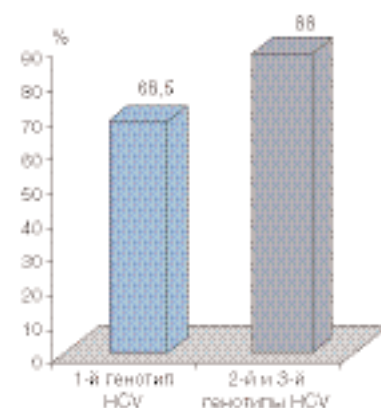


Рис. 1. Частота достижения УВО в группах больных с различными генотипами HCV

за у 16 (84,2%) отмечен УВО в конце лечения. В то же время из 8 больных со стеатозом печени лишь у 3 (37,5%) диагностирован УВО.

В группе с ИМТ от 26 до 30 кг/м² стеатоз выявлен у 17 боль-

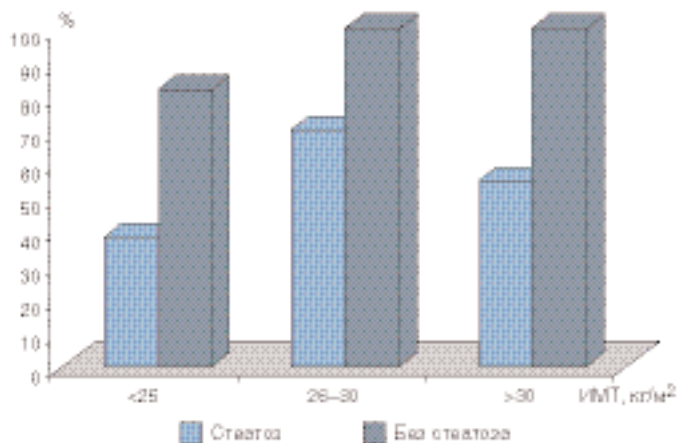


Рис. 2. Частота достижения УВО в зависимости от ИМТ и наличия стеатоза печени

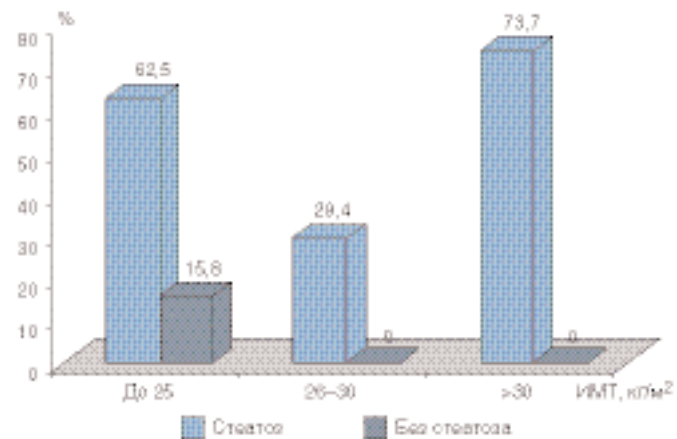


Рис. 3. Частота рецидива HCV-инфекции в зависимости от ИМТ и наличия стеатоза печени

ных, у 13 (76,5%) из них достигнут УВО. Однако у 13 больных этой группы, у которых стеатоз печени не обнаружен, УВО достигнут в 100% случаев.

В группе больных с ИМТ свыше 30 кг/м² из 22 больных у 19 при УЗИ диагностирован стеатоз. Из этого числа лишь 5 больных достигли УВО, что составило 55,6%.

Влияние стеатоза печени на частоту рецидивов ХГС после противовирусного лечения отражены на рис. 3.

Анализ полученных данных показывает, что у больных ХГС без наличия стеатоза вероятность достижения УВО значительно выше даже при наличии ожирения. Результаты исследования во второй группе больных с ИМТ от 26 до 30 кг/м² имели аналогичную направленность, однако эти изменения были недостоверны ($p > 0,05$), что требует дальнейшего изучения. Так, из 17 пациентов со стеатозом у 5 (29,4%) отмечен рецидив заболевания, в то время как

из 13 больных без стеатоза печени ни у одного после завершения лечения рецидива болезни не было. И наконец, в первой группе больных с ИМТ менее 25 кг/м² из 8 больных со стеатозом у 5 констатирован рецидив (62,5%), однако из 19 больных с отсутствием стеатоза лишь у трех наблюдался рецидив заболевания (15,8%, $p < 0,05$).

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т., Абдуллаев С.М., Бурневич Э.З. Стеатоз печени и инсулинорезистентность при хроническом гепатите С // Гепатологический форум. – 2007. – № 3. – С. 21–25.
2. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Многофакторный генез жировой болезни печени // Гепатологический форум. – 2006. – № 3. – С. 4–10.
3. Крахмалова О. Ультразвуковая семиотика диффузных поражений печени. Диагностические возможности двухмерной ультрасонографии // Здоровье Украины. – 2008. – № 6. – С. 11–12.
4. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Бращенко А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение // Леч. врач. – 2008. – № 2. – С. 25–28.
5. Огурцов П.П. Лечение хронического гепатита С у больных с избыточной массой тела // Гепатологический форум. – 2008. – № 3. – С. 21–27.
6. Adinolfi L.E., Gambardella M., Andreana A. et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity // Hepatology. – 2001. – Vol. 33. – P. 1358–1364.
7. Alberti A., Realdi G. Parenterally-acquired non-A, non-B (type C) hepatitis. In: McIntyre N, Benhamou J.-P., Bircher J., Rizzetto M., Rodes J. Oxford Textbook of clinical hepatology. – Oxford: Oxford University Press, 1991. – P. 605–617.
8. Davis G.L, Balart L.A., Schiff E.R. et al. Assessing health-related quality of life in chronic hepatitis C using the sickness impact profile // Clin. Ther. – 1994. – Vol. 16. – P. 334–343.
9. Dusheiko G., Schmilovitz-Weiss H., Brown D. et al. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease // Hepatology – 1994. – Vol. 19. – P. 13–18.
10. Sherlock S. Viral hepatitis C // Curr. Opin Gastroenterol. – 1993. – Vol. 9. – P. 341–348.
11. Spiegel A.M., Nabel E.G. NIH research on obesity and type 2 diabetes: providing the scientific evidence base for actions to improve health // Nat. Med. – 2006. – Vol. 12. – P. 67–69.
12. Ohata K., Hamasaki K., Toriyama K. et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 3036–3043.

УДК 616.361-002.27-021.3

Эффективность препарата «Ганатон» в терапии дисфункций желчного пузыря по гипомоторному типу

И.Д. Лоранская, В.В. Вишневецкая, Н.А. Панина

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Цель исследования. Оценить эффект применения представителя нового поколения прокинетики – итоприда гидрохлорида («Ганатон») – в терапии дисфункции желчного пузыря по гипомоторному типу.

Материал и методы. Обследовано 18 человек с дисфункцией желчного пузыря по гипомоторному типу (6 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 16 до 55 лет. У всех больных присутствовал абдоминальный болевой синдром билиарного типа, обусловленный нарушением функции желчного пузыря. У всех пациентов исследована моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря методом ультразвукового исследования с расчетом коэффициента опорожнения. Интенсивность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале боли.

Результаты. Применение препарата «Ганатон» в лечении больных с функциональными расстройствами билиарного тракта в течение 2 нед привело у большинства пациентов (78%) к купированию болевого и диспептического синдромов, нормализации моторной функции желчного пузыря по данным контрольного ультразвукового исследования.

Выводы. Ганатон представляет собой эффективный прокинетики, включение которого в схемы лечения больных с функциональными расстройствами билиарного тракта патогенетически и клинически обосновано.

Ключевые слова: дисфункции желчного пузыря, регуляция моторной функции, прокинетики, итоприда гидрохлорид.

Efficacy of «Ganaton» in treatment of hypokinetic gallbladder dysfunctions

I.D. Loranskaya, V.V. Vishnevskaya, N.A. Panina

Aim of investigation. To estimate effect of the new generation prokinetic drug – itopride hydrochloride («Ganaton») – in the treatment of hypokinetic gallbladder dysfunction.

Methods. Overall 18 person with hypokinetic gallbladder dysfunction (6 men and 12 women) 16 to 55 years old were studied. All patients had abdominal pain syndrome of biliary type caused by disorder of gallbladder function. In all patients motor and evacuatory function of the gallbladder was studied by ultrasound method with computation emptying index. Pain intensity was estimated by pain visual analog scale.

Results. Application of «Ganaton» in treatment of patients with functional disorders of biliary tract for 2 wks resulted in relief of pain and dyspeptic syndromes, normalization of gallbladder motor function according to control ultrasound data at the majority of patients (78%).

Conclusions. «Ganaton» is effective prokinetic, which inclusion to treatment of patients with functional biliary disorders is pathogenically and clinically based.

Key words: dysfunction of the gallbladder, regulation of motor function, prokinetics, itopride hydrochloride.

В настоящее время отмечается повышенное внимание к функциональным расстройствам билиарного тракта в связи с их широкой распространенностью, особенно в промышленно развитых странах. Так, дисфункцией желчного пузыря, по данным ультрасонографии, страдают 7,6% мужчин и до 21% женщин [13]. Особый интерес к функциональным заболеваниям билиарного тракта связан с тем, что длительное их существование может привести к органическим изменениям желчевыводящей системы, в том числе к желчнокаменной болезни, панкреатиту.

Функциональные заболевания желчных путей определяются как комплекс клинических симптомов, развившихся в результате моторно-тонической дисфункции желчного пузыря, желчных протоков и сфинктеров, без признаков органического поражения (воспаления, камнеобразования) (Римские критерии II, 1999).

В соответствии с Римским консенсусом III (Рим, 2006) в рубрику E «Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди» включены: E1 «Функциональное расстройство желчного пузыря»; E2 «Функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди»; E3 «Функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди» [14].

Общим признаком, присущим функциональным расстройствам желчного пузыря и *сфинктера Одди* (СО), является наличие болей в эпигастрии и (или) в правом подреберье продолжительностью 30 мин и более. Интенсивность боли умеренная или сильная, она не уменьшается после акта дефекации, при перемене положения тела, после приема антацидов. Боли рецидивируют с разной частотой (необязательно ежедневно).

Ведущим патогенетическим механизмом болевого синдрома билиарного типа при функциональных расстройствах желчного пузыря и СО является повышение дав-

ления в билиарной системе в результате нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку, обусловленное дискоординацией между сокращениями желчного пузыря и тонусом сфинктеров билиарной системы [12].

Боли могут сочетаться с одним или несколькими симптомами (подтверждающие критерии): тошнота и (или) рвота, иррадиация боли в спину и (или) в правую подлопаточную область.

Диагностические критерии **функционального расстройства желчного пузыря**: 1) болевой синдром, свойственный функциональным расстройствам желчного пузыря и СО; 2) отсутствие органической патологии; 3) нормальные показатели печеночных проб, конъюгированного билирубина и амилазы (липазы); 4) нарушение функции желчного пузыря.

Диагностические критерии **функционального билиарного расстройства сфинктера Одди**: 1) типичная билиарная боль; 2) отсутствие органических причин боли; 3) расширенный желчный проток (>12 мм); 4) более чем двукратное повышение активности *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и (или) *аминотрансфераз* по времени, связанное не менее чем с двумя эпизодами болей.

Диагностические критерии **функционального панкреатического расстройства СО**: 1) общие диагностические критерии; 2) отсутствие органической патологии; 3) повышение активности амилазы (липазы).

В настоящее время считается, что наиболее удобным и распространенным является деление дисфункций на два вида: гипермоторную и гипомоторную.

Дисфункцией желчного пузыря по *гипермоторному* типу следует считать состояние, при котором отсутствуют признаки воспаления желчных путей, повышена двигательная функция желчного пузыря.

Дисфункция желчного пузыря по *гипомоторному* типу сопровождается отсутствием признаков вос-

паления желчных путей, снижением двигательной функции [3].

В международном консенсусе по функциональным расстройствам билиарного тракта отмечено, что дисфункции желчевыводящих путей протекают преимущественно по гипокинетическому типу с нарушением сократимости и опорожнения желчного пузыря [15].

Факторы, ответственные за наполнение и опорожнение желчного пузыря, имеют гормональную, нервную и механическую природу.

Традиционно полагали, что наполнение желчного пузыря происходит только в межпищеварительный период. Проведенные исследования с использованием скинтиграфических и ультразвуковых методов с пошаговым измерением в одну минуту показали, что наполнение и опорожнение желчного пузыря происходит импульсно, частые и короткие периоды наполнения и опорожнения чередуются и, таким образом, баланс между ними определяет конечный результат – наполнение или опорожнение желчного пузыря.

Значительное опорожнение желчного пузыря происходит и в межпищеварительный период (на 20–30%, а после приема пищи – на 70–80%) в интервале между первым и вторым часом *мигрирующего моторного комплекса* (ММК) и связано с повышением уровня мотилина в плазме крови. Деятельность ММК состоит из трех фаз: в течение 1-й фазы сократительная активность отсутствует, в течение 2-й фазы наблюдается некоторая иррегулярная активность, во время 3-й фазы отмечаются регулярные координированные сокращения. У здоровых людей значительное опорожнение желчного пузыря и повышение мотилина в плазме крови наблюдается перед началом 3-й фазы. Таким образом, периодическое поступление желчи в двенадцатиперстную кишку совпадает с пропульсивными движениями тонкой кишки.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что желчный

пузырь, являясь висцеральным органом, находится под контролем многочисленных регулирующих влияний со стороны центральной, периферической и энтеральной нервной систем, гормонов и желудочно-кишечных пептидов, которые обеспечивают синхронизацию последовательных физиологических процессов желчевыделения. Таким образом, в регуляции моторной функции выделяют два пути – нервный и гуморальный.

Наиболее изучено звено гуморальной регуляции. Доказано, что ведущую роль в реализации скоординированного сокращения желчного пузыря и расслабления сфинктеров играют гормональные факторы, прежде всего холецистокинин [1, 8]. Установлено, что характер моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря определяется чувствительностью нервно-мышечного аппарата билиарного тракта к увеличению концентрации холецистокинина при воздействии различных желчегонных стимулов. Чувствительность гладкой мускулатуры к холецистокинину у пациентов с билиарными дисфункциями в значительной мере зависит от функционального состояния вегетативной нервной системы [8, 9].

Холецистокинин является основным гормоном, ответственным за опорожнение желчного пузыря, происходящее после приема пищи. Его высвобождение из слизистой оболочки верхнего отдела тонкой кишки стимулирует поступление туда аминокислот и жирных кислот. Рецепторы холецистокинина идентифицированы в гладкой мускулатуре желчного пузыря. Наряду с сокращением желчного пузыря он способствует расслаблению сфинктера Одди и стимулирует экзокринную функцию поджелудочной железы [1]. На мышечные волокна общего желчного протока холецистокинин влияет слабо. Как было сказано ранее, холецистокинин вызывает сокращение желчного пузыря путем прямого воздействия на гладкие мышцы, кроме того, сокращение частично

обусловлено холинергическими влияниями.

В регуляции двигательной активности билиарной системы принимают участие парасимпатический и симпатический отделы вегетативной нервной системы, а также эндокринная система, которые обеспечивают синхронизованную последовательность сокращения и расслабления желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчных путей [11].

Роль вегетативной нервной системы в регуляции моторно-эвакуаторной функции желчевыводящих путей заключается преимущественно в обеспечении тонуса гладкой мускулатуры желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей. Выделение из вагусных нервных окончаний ацетилхолина приводит к стимуляции мускариновых рецепторов на поверхности мышечной клетки. Это вызывает открытие натриевых каналов и вход Na^+ в клетку. Появившаяся деполяризация клетки, в свою очередь, способствует открытию кальциевых каналов и входу Ca^{2+} в клетку. Увеличившийся внутриклеточный уровень Ca^{2+} благоприятствует фосфорилированию миозина и соответственно сокращению мышцы и возникновению мышечного спазма, что в конечном итоге обуславливает появление болей. Известно, что у больных после ваготомии наблюдается повышение частоты формирования желчных камней и застоя желчи в желчном пузыре.

В свою очередь симпатические импульсы содействуют выходу K^+ из клетки и Ca^{2+} из кальциевого депо, закрытию кальциевых каналов и расслаблению мышцы. В регуляции сокращения гладкой мускулатуры желчного пузыря выяснена роль норадреналина, который выделяется симпатическими постганглионарными волокнами и, действуя пресинаптически на вагусные нервные окончания в ганглиях желчного пузыря, уменьшает выделение ацетилхолина из вагусных нервных окончаний [3].

Учитывая немаловажную стимулирующую роль ацетилхолина на сократительную способность желчного пузыря, привлекает внимание новый прокинетики с комбинированным механизмом действия – *ганатон* (Ganaton – своеобразная аббревиатура от «gastric natural tone», т. е. восстанавливающий нормальный тонус желудка, международное название – *итоприда гидрохлорид*). Ганатон усиливает моторику желудочно-кишечного тракта за счет антагонизма D2-допаминовых рецепторов и ингибирования ацетилхолинэстеразы. Ганатон активизирует высвобождение ацетилхолина и подавляет его разрушение, таким образом концентрация ацетилхолина возрастает. Препарат обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, включая головной и спинной мозг.

Как показали результаты экспериментальных и клинических исследований, итоприда гидрохлорид усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Кроме того, препарат оказывает противорвотный эффект, который реализуется благодаря взаимодействию с D2-дофаминовыми хеморецепторами триггерной зоны, находящимися на дне четвертого желудочка вне пределов гематоэнцефалического барьера [2].

Была проведена серия клинических исследований по изучению эффективности применения итоприда гидрохлорида при лечении больных с заболеваниями, протекающими с нарушением двигательной функции желудка. Так, был отмечен положительный эффект при назначении этого препарата больным с эндоскопически позитивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Итоприда гидрохлорид, применявшийся в дозе 300 мг в сутки в течение 1 мес, способствовал достоверному клиническому улучшению, а также уменьшению продолжительности снижения pH <4 в пищеводе в течение

ние суток [17]. Эти результаты свидетельствуют, по мнению авторов, о принципиальной возможности включения препарата в схему медикаментозного лечения ГЭРБ.

Было проведено крупное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эффективности применения итоприда гидрохлорида при функциональной диспепсии, основными координаторами которого явились известные специалисты в этой области G. Holtmann (Австралия) и N.J. Talley (США) [16]. В исследование было включено 554 пациента, жалобы которых соответствовали Римским критериям функциональной диспепсии II пересмотра. Основываясь на полученных результатах, авторы исследования сделали вывод о целесообразности применения итоприда гидрохлорида (ганатона) при функциональной диспепсии, заболевании, для лечения которого существует мало лекарственных препаратов с доказанной эффективностью.

В Японии, где ганатон (итоприда гидрохлорид) применяется с 1995 г., были проведены открытые клинические исследования, в которых итоприда гидрохлорид назначали в течение 2–4 нед в стандартной дозе (по 50 мг 3 раза в сутки) больным хроническим гастритом, предъявлявшим жалобы на тяжесть в подложечной области, тошноту и другие проявления диспепсии. Клиническое улучшение достигнуто у 66,7–80% пациентов.

На специальном симпозиуме по лечению функциональной диспепсии, который проходил в 2005 г. в Монреале в рамках Всемирного конгресса гастроэнтерологов, итоприда гидрохлорид был characterized как высокоэффективный и безопасный представитель нового класса прокинетики, который может с успехом применяться при функциональной диспепсии, а в будущем, возможно, займет важное место в лечении и других гастроэнтерологических заболеваний, протекающих с нарушением двигательной функции желудка [2].

Таблица 1. Жалобы больных с дисфункцией желчного пузыря (n=18)

Жалобы	Абс. число	%
Боль в правом подреберье	13	72,2
Запор	12	66,7
Горечь во рту	6	33,3
Метеоризм	6	33,3
Изжога	5	27,7
Отрыжка	5	27,7
Дискомфорт в правом подреберье	5	27,7
Понос	3	16,6

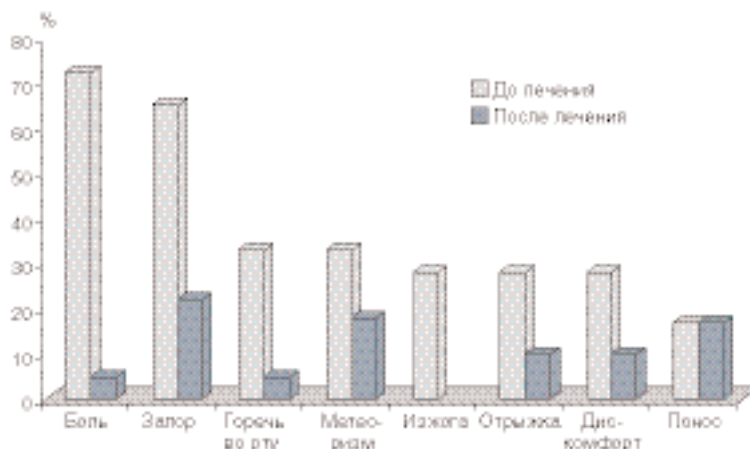


Рис. 1. Динамика жалоб больных с дисфункцией желчного пузыря до и после лечения ганатоном

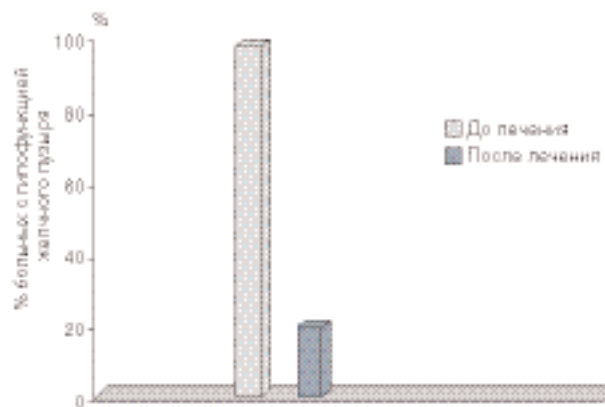


Рис. 2. Динамика нарушений сократительной функции желчного пузыря на фоне лечения ганатоном

Нами впервые изучалось влияние итоприда гидрохлорида (ганатона) на сократительную функцию желчного пузыря.

Всего обследовано 18 человек (6 мужчин и 12 женщин в возрасте от 16 до 55 лет) с дисфункцией желчного пузыря по гипомоторному типу. У всех больных диагностирован абдоминальный болевой

синдром билиарного типа, обусловленный нарушением функции желчного пузыря. Показатели печеночных ферментов, конъюгированного билирубина и амилазы крови были в пределах нормы, органической патологии гепатобилиарной системы не обнаружено, функция желчного пузыря понижена. Продолжительность основных

симптомов составляла 6–12 мес, предшествующей медикаментозной терапии, влияющей на функцию желчного пузыря, пациенты не получали.

Больные предъявляли разнообразные жалобы (табл. 1).

Наиболее частой жалобой была абдоминальная боль – у 13 (72,7%) больных. Ее интенсивность оценивали по *визуальной аналоговой шкале* (ВАШ).

Среди диспептических явлений у 12 (66,7%) больных отмечались запоры. Практически с одинаковой частотой встречались тошнота, дискомфорт в правом подреберье, явления метеоризма, горечь во рту, отрыжка и изжога.

Всем обследуемым проведено УЗИ желчного пузыря с пробным завтраком. Коэффициент опорожнения желчного пузыря рассчитывали по формуле:

$$(V_n - V_k) / V_n \times 100\%,$$

где V_n – объем желчного пузыря натощак, V_k – объем желчного пузыря после пробного завтрака.

Моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря считается нормальной, если через 30–40 мин после пробного завтрака он сократился на 50–67%. У всех паци-

ентов коэффициент опорожнения желчного пузыря был менее 50%.

Лечение включало диету № 5, режим питания 5–6 раз в день, ганатон по 50 мг 3 раза в сутки за 20 мин до еды в течение 2 нед. Других препаратов, влияющих на функцию желчного пузыря, не назначали. Через 2 нед изучали клиническую симптоматику, выполняли контрольное УЗИ желчного пузыря с пробным завтраком.

Эффективность препарата ганатон оценивали по результатам клинического обследования и контрольного УЗИ желчного пузыря с пробным завтраком.

Стихание болевого и диспептического синдромов у пациентов отмечалось на 6–7-е сутки лечения. Полное купирование болевого и диспептического синдрома наблюдалось у 14 (78%) пациентов на 10–12-е сутки. У 3 больных после курса лечения ганатоном выраженность болей и дискомфорта в правом подреберье стала меньше. Лишь у одного пациента жалобы сохранялись. Из 12 пациентов, страдающих запорами, у 8 нормализовался стул. Побочных явлений при назначении ганатона не отмечено.

По данным контрольного УЗИ, у 14 (78%) пациентов функция желчного пузыря нормализовалась, у 2 – улучшилась, но полностью не нормализовалась. У 2 пациентов функция желчного пузыря осталась пониженной (рис. 1, 2).

Таким образом, использование препарата ганатон в лечении больных с дисфункцией желчного пузыря по гипомоторному типу в течение 2 нед приводит к купированию или уменьшению болевого и диспептического синдромов, нормализации моторной функции желчного пузыря, по данным ультразвукового исследования.

Пациентам, у которых отмечалось улучшение функции желчного пузыря, но не была достигнута полная ее нормализация, рекомендовали прием ганатона еще в течение 2 нед с последующим проведением контрольного УЗИ желчного пузыря.

В дальнейшем при появлении соответствующей симптоматики, обусловленной снижением сократительной функции желчного пузыря, целесообразно назначение повторных курсов приема ганатона длительностью 2–4 нед.

Список литературы

1. Геллер Л.И. Пептидно-гормональные регуляторы системы пищеварения // *Клин. мед.* – 1986. – № 10. – С. 25–31.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка. – М., 2008. – 30 с.
3. Ильченко А.А. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта // *Concilium medicum.* – 2002. – № 1. – С. 20–23.
4. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. – М.: Анахарсис, 2004. – 200 с.
5. Лоранская И.Д., Мошарова Е.В. Билиарные дисфункции: диагностика и лечение: Учебное пособие. – Москва, 2004. – 19 с.
6. Маев И.В., Самсонов А.А., Салова Л.М. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (Алгоритм диагностики и лечебной тактики): Учебное пособие. – М.: ГОУ ВУНЦМЦ МЗ и СР РФ, 2006. – 72 с.
7. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. Лечение функциональных

расстройств кишечника и желчевыводящей системы, протекающих с абдоминальными болями и метеоризмом // *Клин фармакол и терапия.* – 2002. – Т. 11, № 1. – С. 18–21.

8. Урсова Н.И. Современные технологии в диагностике и лечении дисфункциональных расстройств билиарного тракта у детей: Учебное пособие. – М., 2003. – 40 с.

9. Федоров Н.Е., Немцов Л.М. Влияние вегетотропных фармакологических препаратов на моторно-эвакуаторную функцию желчного пузыря у больных с хронической патологией билиарного тракта // *Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.* – 2003. – № 2. – С. 52–55.

10. Шептулин А.А. Нарушения двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетики итوپрида в их лечении // *Concilium medicum.* – 2007. – № 7.

11. Яковенко Э.П. Нарушения механизмов желчеобразования и методы их коррекции // *Concilium medicum.* Экстра-выпуск. – 2003. – С. 3–6.

12. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др. Дисфункция сфинктера

Одди, связанная с холецистэктомией (диагностика и лечение) // *Практ. врач.* – 2000. – № 17. – С. 26–30.

13. Corazzari E., Shaffer E.A., Hogan W.J., et al. Functional Disorders of the biliary tract and pancreas // *Gut.* – 1999. – № 45, (suppl. II). – P. 48–50.

14. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130 (5). – P. 1377–90.

15. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome II Process. *Gut* 1999; 45 (suppl. II). – 1–5.

16. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T., et al. A placebocontrolled trial of itopride in functional dyspepsia // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 832–840.

17. Yong Sung Kim, Tae Hyeon Kim, Chang Soo Choi et al. «Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study» // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11. – P. 4210–4214.

УДК 616.36-004.4+616.36-04-02

Возможности объективного улучшения результатов в терапии хронических вирусных гепатитов препаратом «Гептрал®»

А.А. Яковлев, С.И. Котлярова

Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии;
Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина

Цель исследования. Оценить терапевтический эффект использования препарата «Гептрал®» в составе комплексной патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов.

Материалы и методы. Проведен статистический анализ клинико-лабораторных тестов у 53 мужчин в возрасте $43 \pm 5,2$ года. Из них у 21 больного диагностирован хронический вирусный гепатит В (HBsAg+, HBeAg-, фибротест F2–F3), у 32 – хронический вирусный гепатит С (HCVAB+ с умеренной активностью, фибротест F2–F3). У 15 из 32 больных установлена цирротическая стадия хронического вирусного гепатита С (фибротест F3–F4).

Результаты. После 2-недельного курса парентерального введения препарата «Гептрал®» в дозе 400 мг в сутки получены данные о купировании синдрома интоксикации у 35% пациентов, регрессии кожного зуда – у 55%, уменьшении активности АлАТ от исходного уровня на 35–40%, содержания билирубина на 50%, уровня щелочной фосфатазы на 36%. Различия между показателями до начала лечения и после 2 нед терапии достоверны. Продолжение терапии гептралом в таблетированной форме в дозе 800 мг в сутки в течение последующих 2 нед привело к дальнейшему улучшению клинических показателей и стойкому снижению уровня холестатических маркеров. Синдром интоксикации купирован у 94% пациентов, синдром цитолиза – у 76%, холестатический синдром – у 88%.

Выводы. Использование препарата «Гептрал®» при 4-недельном и более продолжительном курсе в комплексной терапии хронических вирусных гепатитов позволяет получить стабильную положительную динамику клинических проявлений заболевания, в том числе холестатического синдрома. Побочных эффектов от приема препарата не выявлено. Наиболее целесообразно применение ступенчатой схемы: 2-недельный курс парентерально вводимого адеметионина, и далее 4-недельный курс в таблетированной форме в дозе 800 мг в сутки.

Ключевые слова: хронический гепатит С, адеметионин, лечение.

Options of significant improvement of therapeutic results in chronic viral hepatitis by «Heptral»

A.A. Yakovlev, S.I. Kotlyarova

Aim of investigation. To estimate therapeutic effect of application of the drug «Heptral» in composition of complex pathogenic therapy of chronic viral hepatitis.

Methods. Statistical analysis of clinical and laboratory tests in 53 men in the age of $43 \pm 5,2$ years was carried out. Of them in 21 patients chronic viral hepatitis B (HBsAg+, HBeAg-, FibroTest F2–F3), in 32 – chronic viral hepatitis C (HCVAB+ with moderate activity, FibroTest F2–F3) was diagnosed. In 15 of 32 patients cirrhotic stage of chronic viral hepatitis C (FibroTest F3–F4) was detected.

Results. After 2-week course of parenteral injections of 400 mg per day of «Heptral» relief intoxication syndrome was obtained in 35% of patients, regression of skin itching – in 55%, decrease of ALT activity from initial level for 35–40%, contents of bilirubin by 50%, level of alkaline phosphatase by 36%. Differences between scores prior to treatment and after 2 weeks of therapy were significant. Continuation of treatment by heptral tablets 800 mg per day for the next 2 weeks resulted in the further improvement of

clinical parameters and long-lasting decrease of cholestatic markers level. Intoxication syndrome was stopped in 94 % of patients, syndrome of cytotoxicity – in 76%, cholestatic syndrome – in 88%.

Conclusions. Application of the drug «Heptral» for 4 weeks and longer in complex treatment of chronic viral hepatitis allows to receive sustained improvement of clinical manifestations of disease, including cholestatic syndrome. No side effects of intake of the drug were revealed.

Application within a stepwise mode is the most expedient: 2-week course of parenteral ademetionine, and further 4-week course of tablet form in a dose of 800 mg in day.

Key words: chronic hepatitis C, ademetionine, treatment.

Проблема терапии хронических вирусных поражений печени остается до настоящего времени окончательно не решенной. Ведется много дискуссий об эффективности различных подходов и сочетания разных комбинаций противовирусных препаратов. При этом патогенетическая терапия не утрачивает своей актуальности. Целью настоящей работы явилось обсуждение оптимизации патогенетической и этиотропной терапии с помощью препарата «Гептрал».

Токсическое воздействие различных ксенобиотиков на печень, множественные лекарственные поражения, употребление токсических веществ (алкоголь и его суррогаты, наркотические вещества и др.), аутоиммунный гепатит, а также вирусные и бактериальные поражения органов гепатобилиарно-панкреатической зоны обуславливают различные функциональные нарушения печени. В инфекционном стационаре встречается весь вышеназванный спектр поражений печени. Одним из самых манифестных симптомов повреждения печени является желтуха, как проявление холестатического синдрома, диагностика которого часто служит основанием для госпитализации в инфекционный стационар. Причины холестаза бывают разные, и надлежащая помощь больным должна быть, прежде всего, адекватной этиологическому фактору. В каждом конкретном случае врач проводит дифференциальную диагностику желтухи, оценивает ее интенсивность. Важно понимать, что обнаружение в анализах крови нормальных показателей концент-

рации билирубина не исключает наличие холестаза.

Лабораторная диагностика холестатического синдрома имеет свои специфические маркеры. В крови повышается уровень конъюгированного билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), 5-НУК, лейцинаминопептидазы (усиление синтеза ферментов происходит под влиянием желчных кислот). Кроме того, увеличивается содержание холестерина, липопротеидов, фосфолипидов, триглицеридов, желчных кислот. Повышение активности АлАТ, АсАТ возникает у пациентов в результате вирусного воздействия, токсического поражения (алкоголь) и как вторичный феномен при дуоденальном повреждении.

В системе лечебных мероприятий обязательным условием является диетотерапия. Из рациона исключаются все токсические агенты, любые газированные напитки, копченые, жирные, жареные продукты, пряности и приправы, кондитерские изделия с большим содержанием кондитерских жиров. Препараты, направленные на борьбу с кожным зудом, являются частью симптоматического лечения, не влияют на причину холестаза, и в силу этого – малоэффективны, действие их кратковременно. Тем не менее в клинической практике используют холестирамин, связывающий желчные кислоты в тонкой кишке, по 5 г 3–4 раза в сутки, билигнин по 5 г 3–4 раза в сутки, энтеросорбенты (активированный уголь, энтеросгель, энтеродез). Применение желчегонных препаратов при вирусных поражениях печени противопоказано вследст-

вие нарушения экскреторной функции гепатоцитов. Антигистаминные препараты используют, но их эффективность также невелика. Кратковременным эффектом обладают растворы новокаина или анестезина при обработке поверхности кожи.

В настоящее время широкое распространение имеют эссенциальные фосфолипиды (эссенциале Н), повышающие активность коллагеназы и, предположительно, способные предотвращать развитие цирроза печени. Наиболее перспективными препаратами, воздействующими на основные звенья патогенеза внутрипеченочного холестаза, являются Гептрал® и урсодезоксихолевая кислота [4, 5].

Гептрал (*S*-адеметионин-1,4-бутандисульфат) в качестве патогенетической терапии внутрипеченочного холестаза у больных с острыми и хроническими заболеваниями печени уже давно используется. Широкий разносторонний обзор фармакологической и клинической эффективности гептрала приводит Н.Б. Губегриц [2]. Адеметионин (*S*-адеметионин-1,4-метилтионин) является природным веществом, входящим в состав тканей организма, синтезируется в печени, участвует в трех наиболее важных метаболических процессах: трансметилировании, транссульфурировании, аминопропилировании. В этих реакциях он выступает либо как донор метильной группы, либо как индуктор ферментов.

При внутрипеченочном холестазе снижение вязкости мембран вследствие избыточного отложения в них холестерина приводит к

нарушению функционирования белковых транспортных систем, локализованных в них. Алкоголь и токсические вещества, повреждая мембраны гепатоцитов, нарушают внутриклеточный метаболизм. Гептрал способствует увеличению текучести мембран через реакцию трансметилирования и повышает продукцию антиоксидантов (например, цистеина и глутатиона). Положительным эффектом применения гептрала у больных с алкогольной зависимостью является элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов [3]. J.M. Mato и соавт. (1999) установили, что у больных алкогольным циррозом печени классов А и В (по классификации Чайлд–Пью) применение гептрала приводит к снижению летальности с 29 до 12% [9]. Все описанные выше механизмы действия гептрала имеют прямое и выраженное значение при лечении больных хроническим вирусным гепатитом (рис. 1).

Доказанными эффектами гептрала при внутрипеченочном холестазе являются: улучшение проницаемости мембран клеток, клеточная детоксикация, связывание токсичных жирных кислот, улучшение пролиферации и регенерации гепатоцитов, легкий холеретический и холекинетический эффекты. Кроме того, он обладает антидепрессивным и нейропротективным действием [1]. Препарат имеет характеристики благоприятного воздействия на поврежденную печень.

Под нашим наблюдением находились 53 больных, все – мужчины в возрасте $43 \pm 5,2$ года. 14 пациентов хроническим вирусным гепатитом В (HBsAg+ и HbeAg-) в интегративной фазе, 7 человек с хроническим вирусным гепатитом В (HBsAg+ и HbeAg-) в репликативной фазе: DNA HBV определялась в крови, но вирусная нагрузка была у них низкой от 210 до 350 МЕ/мл. Стадия фиброза классифицировалась как F2–F3 в соответствии с данными фибротеста. При физикальном обследовании и

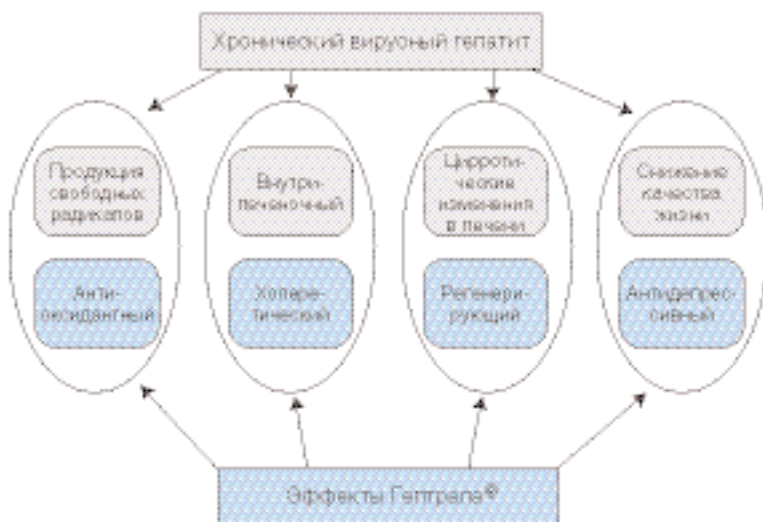


Рис. 1. Механизмы действия гептрала при лечении больных хроническим вирусным гепатитом

УЗИ данных за наличие асцита не получено.

С диагнозом хронический вирусный гепатит С (HCVAB+, HCV RNA+ с умеренной степенью активности) наблюдались 32 человека. У большинства пациентов выявлен 1-й генотип HCV RNA. Виремия была невысокой – от 120 до 600 МЕ/мл. У 15 из диагностирована стадия начального цирроза печени. При поступлении у них определяли небольшой асцит. Стадию фиброза классифицировали как F3–F4. У 17 пациентов асцита не было, стадия фиброза характеризовалась портальным фиброзом с единичными септами – фибротест F2–F3.

Противовирусная терапия в период исследования не проводилась. Пациенты получали комплексную патогенетическую терапию, включавшую дезинтоксикационные средства (реамберин внутривенно, 10–20 инфузий), антибактериальные препараты (ципрофлоксацин внутривенно в дозе 400 мг в сутки в течение 7–12 дней) с целью санации воспалительных очагов в билиарнопанкреатической зоне витаминотерапию, мочегонные и калийсодержащие препараты. Кроме того, больные получали ферментные препараты (мезим форте, креон, панзинорм), дюфалак. Процедуру экстракорпораль-

ной детоксикации (обменный плазмаферез) провели 3 пациентам. Помимо этого, больным назначали курс парентерального введения гептрала в суточной дозе 400 мг внутривенно в течение 10–14 дней, а затем переходили на таблетированную форму препарата по 800 мг в сутки в течение 4 нед (период стационарного лечения).

Длительность лечения гептралом в целом составила 5–6 нед. Динамика лабораторных показателей в период стационарного лечения приведена в таблице. Лабораторные показатели изучали сразу после окончания парентерального введения адеметионина (12–15-й день лечения) и перед выпиской из стационара (30–34-й день). Мы не указываем значения общепринятых норм билирубина и АлАТ.

Из данных таблицы видно, что на фоне терапии быстро регрессировали проявления холестатического синдрома: уменьшился кожный зуд, снизился уровень билирубина и холестерина, уменьшилась активность ЩФ и амилазы. Кроме того, купированы либо уменьшились симптомы интоксикационного и цитолитического синдромов. Положительная динамика клинико-лабораторных показателей отмечена после курса парентерально вводимого гептрала и далее на фо-

Динамика клинико-лабораторных показателей холестаза на фоне лечения препаратом «Гептрал®»

Клинико-лабораторные показатели	Группа А (n=53)	Группа Б (n=53)	Группа В (n=50)
Уровень билирубина, %	68	35	6
Уровень АЛТ, %	74	55	12
Среднее значение билирубина (M±SD)	654,1±71,5	342,2±34,0 D ₁₋₂ <0,05	113,8±29,1 D ₂₋₃ <0,05
Среднее значение АЛТ (M±SD)	8,2±1,3	7,5±2,6	5,8±3,1
Уровень билирубина в моче (M±SD)	543,6±19,3	346,5±21,3 D ₁₋₂ <0,05	120,1±8,7 D ₁₋₃ <0,001
Уровень АЛТ в моче (M±SD)	308,8±56,8	137±34,7 D ₁₋₂ <0,05	92,2±14,9 D ₁₋₃ <0,001
Уровень билирубина в моче (M±SD)	587±45,3	348±23,4 D ₁₋₂ <0,05	76,9±11,6 D ₁₋₃ <0,001

Примечание. Значения общепринятых норм билирубина и АЛТ не приводятся.

не таблетированного приема препарата. У всех пациентов имело место стабильная динамика обратного развития холестатического синдрома.

Средние значения лабораторных тестов постепенно приближались к норме, у 6 пациентов после окончания курса лечения показатели билирубина и холестерина нормализовались. 3 пациента были выписаны до окончания курса лечения. Не зарегистрировано ни одного случая, резистентного к терапии, не выявлено осложнений. При выписке даны рекомендации пациентам о продолжении курса лечения гептралом амбулаторно в течение месяца.

Таким образом, применение препарата «S-адemetионин-1,4-бутандисульфата» в комплексной терапии холестаза быстро, уже к 12–15-му дню лечения, приводит к уменьшению желтухи и интенсивности кожного зуда, уменьшению проявлений цитолитического синдрома, снижению уровня щелочной фосфатазы и холестерина. В результате клинического наблюдения установлено, что больные хроническими вирусными гепатитами хорошо переносят гептрал, побочных эффектов не зафиксировано, нежелательных явлений и привыкания к препарату не наблюдалось. Полученные нами данные мо-

гут являться основанием для рекомендации проведения повторных курсов гептрала больным с вирусными поражениями печени.

Современная противовирусная терапия при вирусных гепатитах, представленная комбинацией пегилированного α-интерферона (ПегИФН-α) с рибавирином, а также аналогами нуклеозидов (ламивудин, энтекавир, адефовир, телбивудин) открывает новые возможности сдерживания прогрессии вирусного процесса. Доказанная возможность лимитирования вирусной репликации, сохранения развития гепатоцеллюлярной карциномы требует не только мощной противовирусной длительной терапии препаратами рекомбинантного или нативного α-интерферона (ИФН-α) и ПегИФН-α в качестве монотерапии, но и применения комбинированных схем лечения. Сочетание ПегИФН-α с рибавирином является терапевтическим стандартом лечения вирусного гепатита С [10]. При хронической HBV-инфекции также разработаны схемы комбинации α-интерферона с нуклеозидными аналогами [6]. Большинство исследований за последние годы в сфере медицины были направлены на разработку стандартизированных схем противовирусной терапии, изучение вли-

яния интерферонов на человеческий организм. Актуальность этих исследований возрастает с учетом растущей частоты микст-форм гепатитной инфекции (HBV+HCV, HBV+HDV, HBV+HCV+HDV, HCV+HIV).

Рассматривается возможность длительной низкодозовой поддерживающей монотерапии ИФН-α при декомпенсированной цирротической стадии хронического гепатита С с целью замедления прогрессирования фиброза, снижения вирусемии и профилактики малигнизации цирроза.

Таким образом, мы наблюдаем тенденцию к применению все более интенсивных схем специфической противовирусной терапии, что оборачивается все большей частотой побочных эффектов.

Клинико-лабораторный мониторинг пациентов позволяет выявлять побочные эффекты, возникающие в ходе лечения. Эти негативные явления хорошо известны: астенический синдром, головная боль, миалгии, артралгии, лихорадка, озноб, тошнота, диарея, алопеция, депрессия, бессонница, снижение слуха, тиреоидная дисфункция, анемия, нейтропения, ретинопатия, тромбоцитопения, снижение массы тела. Побочные эффекты регистрируются достаточно часто – в 50% случаев и выше – и требуют дальнейшего изучения.

Получены сведения о положительном эффекте гептрала у больных, получавших ПВТ, при развивающейся дисфории и депрессии. Мониторинг возможных побочных эффектов и осложнений противовирусной терапии необходимо проводить постоянно.

Опубликованы материалы о включении в комбинацию стандартной терапии при гепатите С S-адemetионин-1,4-бутандисульфата [8]. Авторы указывают, что препарат в эксперименте способствует восстановлению нарушенных процессов метилирования и в последующем улучшает вирусологический ответ. Имеются публикации китайских исследователей [7]

об успешном лечении *S*-адеметионин-1,4-бутандисульфатом острого вирусного гепатита. Ими получены данные о более быстром, начиная с 7-го дня терапии, регрессе желтухи и нормализации биохимических показателей у больных, получавших адеметионин внутривенно по 1000 мг 1 раз в день в течение 2 нед затем по 500 мг 2 раза в день *per os* в течение 4 нед в комплексной патогенетиче-

ской терапии. Данные сравнивались с показателями контрольной группы, получавшей традиционную китайскую терапию средствами растительного происхождения.

Таким образом, применение препарата «Гептрал®» позволяет улучшить результаты лечения больных с вирусными гепатитами В и С, добиться отчетливой положительной динамики эффектов разрешения внутривнутрипеченочного холестаза

уже к 12–15-му дню лечения. Включение «Гептрала®» в терапевтические схемы может способствовать повышению эффективности дорогостоящей противовирусной терапии и уменьшению вызванных ею побочных эффектов.

Мы рекомендуем использовать ступенчатую схему: 2 нед внутривенно, далее 4 нед пероральный прием препарата.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Тер. арх. – 2007. – № 8. – С. 88–92.
2. Губергриц Н.Б. Адеметионин: от фармакологии к клинической эффективности (обзор литературы) // Современная гастроэнтерология. – 2004. – № 4 (18).
3. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2001. – № 1. – С. 4–8.
4. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Оценка эффективности препарата «Гептрал» у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутривнутрипеченочного холестаза // Клин. мед. – 1998. – № 10. – С. 45–48.
5. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. и др. Роль гептрала в лечении хронических заболеваний печени с наличием внутривнутрипеченочного холестаза // Гепатология. – 2003. – № 4.
6. Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Жукова С.В. и др. Опыт работы по оказанию комплексной помощи больным с коморбидными заболеваниями: ВИЧ-инфекция и/или хронический вирусный гепатит у наркопотребителей // Альманах Инфекционные болезни. – 2008. – С. 273–281.
7. Baoen W. Ademetionine 1,4-Butanedisulphonate Traditional Chinese Medicine for the Treatment of Acute Viral Hepatitis with Hepatocellular Jaundice, clin. Drug invest. – 2001; 21(10).
8. Francois H.T. Duong, V. Christen, M. Filipowicz, H. Heim. S-adenosylmethionin and Betaine Correct Hepatitis C Virus Induced Inhibition of Interferon Signaling in vitro // Hepatology. – 2006. – Vol. 43, N. 4. – P. 797–806.
9. Mato J.M. et al. S-adenosylmethionin in alcoholic liver cirrhosis, randomised, placebo-controlled, double-blinded, multicentre clinical trial // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. – P. 1081–1089.
10. Sakai T., Lino S., Okuno T. et al. // Japanese hospitals/ Journal of hepatology. – April 26–30. – Vienna. – Austria. – P. S 224–S 225.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

В.Е. Куликов – **Системные изменения гемодинамики у больных хроническими заболеваниями печени с проявлениями портальной гипертензии.**

V.Ye. Kulikov – **Systemic changes of hemodynamics in patients with chronic liver diseases with portal hypertension signs**

(The theses for PhD degree)

Цель исследования – определить особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы при портальной гипертензии у больных с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) для ранней диагностики ее патогенетического влияния.

Больных с ХЗП разделили на 2 группы: 1-ю ($n=324$) – хроническим гепатитом (ХГ) В и С и 2-ю ($n=314$) – циррозом печени (ЦП) вирусной этиологии. Согласно классификации хронических гепатитов всех больных ХГ разделили на три подгруппы: 1) 12 больных ХГ минимальной степени активности; 2) 109 – умеренной степени активности; 3) 103 – выраженной степени активности.

На основе классификации *Child–Pugh* (1996) больных ЦП разделили на три подгруппы: 1-ю подгруппу (*Child A*) составили 108 больных, 2-ю (*Child B*) – 105, в 3-ю (*Child C*) – 101. Всем больным с ХЗП исследовали маркеры HBV и HCV.

Маркеры HBV в фазе репликации выявлены у 108 (33,3%) больных, в фазе интеграции – у 75 (23,1%); маркеры HCV в фазе репликации обнаружены у 79

(24,4%), в фазе интеграции – у 62 (19,2%).

Для гистоморфологической верификации диагноза проводили пункционную биопсию печени под контролем ультразвукового сканирования. При гистологическом исследовании гепатобиоптатов оценивали активность процесса, определяли индекс гистологической активности и степень фиброза по V.J. Desmet et al. (1994). Кроме того, исследовали аутопсийный материал: печень, почки, головной мозг и сердце.

Лабораторные исследования включали наряду с общеклиническими определением показателей системы гемостаза (протромбиновый индекс, толерантность плазмы к гепарину, концентрацию фибриногена, фибриназную и фибринолитическую активность), реологических свойств крови (кажущаяся динамическая вязкость, предельное напряжение сдвига и коэффициент агрегации эритроцитов, гематокрит).

Для выявления варикозного расширения вен пищевода проводили *эзофагогастродуоденоскопию* (ЭГДС), у 6,1% больных выполнена лапароскопия. Оценивали

общий анализ мочи, калий-натриевый баланс, пробу Реберга – Тареева. Для оценки прогрессирования и стадии хронической *печеночной энцефалопатии* (ПЭП) проводили тест Рейтана и электроэнцефалографию.

Осуществляли ультразвуковую диагностику органов и сосудов брюшной полости, забрюшинного пространства, центральной, церебральной и периферической гемодинамики.

У больных с ХЗП отмечались структурные изменения сердца, печени, селезенки, головного мозга, почек и нарушения параметров центральной, церебральной и гепатопортальной гемодинамики. Глубина и распространенность структурных изменений органов и их системной гемодинамики взаимосвязаны со степенью лабораторной активности аминотрансфераз и стадиями компенсации портальной гипертензии.

У больных ХГ изменения параметров гепатопортальной гемодинамики возрастали с учетом повышения активности аминотрансфераз. С увеличением степени активности параметры гепатопортальной гемодинамики изменялись при

снижении максимальной линейной скорости кровотока и повышении объемной скорости кровотока по воротной вене. Наибольшая взаимосвязь между параметрами объемной скорости кровотока по воротной вене и уровнями активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы выявлялась у больных ХГ выраженной степени активности с коэффициентами корреляции +0,59 и +0,46 соответственно.

Изменения почечной гемодинамики у больных ХГ зависели от степени лабораторной активности аминотрансфераз, уровня билирубина и проявлялись на уровне микроциркуляторного русла. Наибольшие изменения дисфункции почечной гемодинамики прослеживались у больных ХГ выраженной степени активности с гипербилирубинемией в сегментарных артериях и развивались за счет повышения сосудистого сопротивления с индексами резистентности $0,88 \pm 0,05$ и пульсативности $1,24 \pm 0,07$.

Благодаря применению комплексной терапии, включавшей мембранотропные и антиоксидантные средства, гепатопротекторы, свежезамороженную плазму и иммуностимулирующие препараты, полиэлектролитные растворы, поляризирующие глюкозоинсулинокалиевые смеси, дезинтоксикационную, дезагрегатную и поливитаминовую терапию, улучшалась микроциркуляция с нормализацией индексов сосудистого сопротивления за счет повышения предела напряжения сдвига эритроцитов, снижения уровней калий-натриевого дисбаланса, остаточного азота, билирубина и улучшения суточного диуреза.

Изменения структурно-функциональных показателей сердца при ХГ взаимосвязаны с нарушением параметров гемодинамики в печени. Основные структурно-функциональные изменения сердца проявлялись ремоделированием левого желудочка с сохранением фракции выброса, гипертрофией перед-

ней стенки правого желудочка, повышением сосудистого сопротивления в легочной артерии и нарушением диастолической дисфункции левого и правого желудочков по типу модели аномальной релаксации.

У 40% больных ХГ выраженной степени активности развилось бессимптомное течение хронической цереброваскулярной недостаточности. Дисциркуляторные нарушения гемодинамики в интракраниальном отделе протекали на фоне морфологических изменений в головном мозге от минимальных до необратимых. Критериями ранних изменений в головном мозге являлись снижение индекса резистентности до $0,55 \pm 0,09$ и гемисферная асимметрия максимальной линейной скорости кровотока более 30% в бассейнах средних мозговых артерий.

Структурные изменения левых отделов сердца у больных ЦП зависели от стадии компенсации портальной гипертензии и проявлялись изменением массы миокарда желудочка, геометрией его полости и стенок, а также перегрузкой левого предсердия. Наиболее неблагоприятными вариантами ремоделирования желудочка являлись концентрическое его моделирование, изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки и концентрическая гипертрофия. Формирование этих вариантов геометрии желудочка сопровождалось развитием наиболее тяжелых нарушений его диастолической функции псевдонормализацией и рестриктивностью.

У больных ЦП на фоне развития легочной гипертензии происходила структурно-функциональная перестройка правых отделов сердца за счет гипертрофии желудочка, дилатации предсердия, ствола легочной артерии и изменения диастолической функции желудочка по типам нарушения релаксации и псевдонормализации. Признаками легочной гипертензии на ранней стадии развития являлись уменьшение времени ус-

корения кровотока до $126,6 \pm 29,4$ мс и увеличение продолжительности изгнания крови из желудочка до $291,1 \pm 36,4$ мс.

У больных ЦП с коллатеральным кровообращением ПЭП протекала на фоне хронической цереброваскулярной недостаточности, развития дисциркуляторных нарушений микроциркуляторного артериоловеноулярного русла и поражения вещества головного мозга. Морфологические изменения в головном мозге, в частности в артериальном русле, имели деструктивный характер и проявлялись утолщением внутренней оболочки, разрыхлением и отеком эндотелиального слоя, истончением средней мышечной оболочки вплоть до ее полного исчезновения, деструкцией мышечных клеток, перивеноулярным отеком и макрофагальной инфильтрацией. Изменения сосудов венозного русла проявлялись склерозированием, сужением и полнокровием вплоть до стаза, лакунарными глубинными инфарктами, каскадно-пучковыми артериоловеноулярными анастомозами. В нервной ткани отмечались выраженный отек, лизис клеток и гибель астроцитов.

У больных ЦП нарушения параметров церебральной гемодинамики усугубляли течение ПЭП. Наименьшие дисциркуляторные нарушения в бассейнах средних мозговых артерий наблюдались у больных ЦП с клиническими проявлениями ПЭП I-II стадий, наибольшие – при ПЭП III-IV стадий. Гемисферная асимметрия максимальной линейной скорости кровотока более $37,5 \pm 3,5\%$, снижение максимальной (до $88,4 \pm 4,5$ см/с) и минимальной (более $42,4 \pm 3,6$ см/с) линейных параметров кровотока, индекса резистентности (до $0,44 \pm 0,03$) указывали на неблагоприятный прогноз хронической ПЭП.

При курсовом приеме лизинаприла (по 10–20 мг/сут в два приема в течение 24 нед) у больных с ХЗП улучшалась гепатопортальная гемодинамика благодаря повышению линейной скорости кровотока

в воротной вене, снижению портального давления и регрессировали структурно-функциональные изменения сердца за счет снижения массы миокарда левого желудочка, увеличения скорости раннего диастолического наполнения, снижения скорости наполнения в систолу предсердия.

Метод ультразвуковой диагностики у больных с ХЗП позволяет выявить ранние структурно-функциональные изменения сердца, го-

ловного мозга, дисфункцию ренального и гепатопортального кровообращения и проводить проспективное наблюдение за их развитием.

Диссертация на соискание *ученой степени доктора медицинских наук* выполнена в Новгородском государственном университете им. Ярослава Мудрого и в областной клинической больнице г. Ульяновска.

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **Б.Б. Фишман**, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.Р. Вебер**.

Дата защиты: 12.03.2008 на заседании диссертационного совета Д 212.168.10 при Новгородском государственном университете имени Ярослава Мудрого.

Е.В. Мотузова – Сравнительная оценка клинической и фармакоэкономической эффективности терапии неэрозивной рефлюксной болезни ингибиторами протонной помпы.

Ye.V. Motuzova – Comparative evaluation of clinical and pharmacoeconomical efficacy of treatment of non-erosive reflux disease by proton pump inhibitors (*The theses for MD degree*).

Цель исследования – клинико-экономическая оценка поддерживающей антисекреторной терапии и динамика показателей качества жизни больных *неэрозивной рефлюксной болезнью* (НЭРБ).

Наблюдались 103 пациента НЭРБ. Исследование было разбито на два этапа. После скрининга НЭРБ, на первом этапе работы, все пациенты проходили курсовое лечение рабепразолом в дозе 10 мг в сутки ежедневно в течение месяца. При наличии положительного эффекта – клинической ремиссии (исчезновение изжоги) – больным на 5 мес назначали одну из схем поддерживающей терапии (второй этап исследования – 96 пациентов). В данной группе пациенты были в возрасте от 18 до 65 лет (средний $39,27 \pm 1,33$ года), из них мужчин было 36 (37,5%), женщин – 60 (62,5%).

Диагноз НЭРБ установили на основании характерных жалоб, анамнеза, клинико-лабораторных данных, результатов эндоскопического исследования, а также 24-часового транспищеводного внутрижелудочного рН-мониторинга.

Для исследования на каждого пациента была заведена специальная карта, которая содержала анкету с вопросами: жалобы, их кратность, степень выраженности, связь с приемом пищи, наличие сопутствующих заболеваний, вредных привычек, профессия, употребление лекарственных препаратов, а также анкету для определения уровня качества жизни. Кроме того, были заведены дневники наблюдения, в которых отображалась динамика лечения, кратность приема лекарственных средств и оценивался уровень качества жизни с использованием опросника SF-36.

Эндоскопическое исследование проводилось по стандартной методике.

Лица, отвечающие критериям включения, были разделены на четыре однородные группы по следующим схемам монотерапии: I группа – 26 пациентов (27,08%) получали рабепразол 10 мг в сутки ежедневно, II группа – 29 пациентов (30,21%) – им назначали рабепразол 10 мг в режиме «по требованию», III группа – 22 пациента (22,92%) – принимали генерики омепразола 20 мг 2 раза в сутки; пациенты IV группы, в которую было включено 19 человек, антисекреторную терапию не получали.

Для оценки клинико-экономической эффективности поддерживающей терапии НЭРБ применялись фармакоэкономические методы исследования (анализ «затраты/эффективность», анализ «стоимости болезни»).

По результатам исследования, у больных НЭРБ в клинической картине преобладали так называемые «классические» симптомы заболевания: изжога, отрыжка воздухом, кислым, чаще умеренной степени выраженности (2 балла по шкале Лайкерта). Выраженность клинической картины не зависела от состояния (визуально) слизистой оболочки пищевода (неизмененная, отек, эритема).

Больным с жалобами на изжогу при отсутствии изменений слизистой оболочки пищевода показано использование 24-часового мониторинга рН, дающего объективные сведения о кислотообразующей функции желудка, что является необходимым этапом в диагностике и подборе этиотропной и патогенетической терапии у этой категории больных.

Клиническая эффективность ежедневного приема рабепразола в половинной дозе (10 мг) составила 100%, приема «по требованию» – 65,5%, постоянного приема генериков омепразола – 50%.

Без проведения поддерживающей терапии рецидив клинической симптоматики отмечался в 100% случаев, а дополнительный прием антацидов не позволял достичь оптимальных клинических результатов.

Для оценки эффективности проводимого лечения у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (в частности, НЭРБ) комплекс общеклинического обследования целесообразно дополнять определением уровня качества жизни.

Для большинства больных НЭРБ характерно ухудшение качества жизни, выражающееся как в нарушении физического здоровья, снижении показателей общего здоровья и жизнеспособности, так и изменении психического состояния. Поддерживающая терапия ингибиторами протонной помпы позволяет сохранить достигнутый уровень качества жизни после курсового лечения.

Фармакоэкономический анализ свидетельствует о снижении общих затрат на лечение больных НЭРБ в терапии «по требованию» с приемом рабепразола в половинной дозе (10 мг в сутки) по сравнению с постоянным применением генериков омепразола (20 мг 2 раза в сутки).

Диссертация на соискание ученой степени *кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **И.В. Маев**.

Дата защиты: 15.01.2008 на заседании диссертационного совета Д 208.041.01 при ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава».

Школа клинициста

Женщина 42 лет на протяжении 10 лет испытывала тяжесть и дискомфорт в правом подреберье, усиливающиеся после еды. Проживала в сельской местности, за медицинской помощью не обращалась. Периодически принимала дротаверин, приносящий кратковременное облегчение.

В апреле 2007 г. после длительного поста и последующего употребления большого количества жирной пищи появилась нарастающая боль в эпигастрии с иррадиацией в правое подреберье и правую надключичную область. После приема спазмолитиков боль уменьшилась, однако эффект был кратковременный. Через несколько часов начала повышаться температура тела, достигшая к концу первых суток 39 °С. Доставлена в хирургическое отделение районной больницы, где диагностирован острый флегмонозный холецистит. Выполнена холецистэктомия по неотложным показаниям.

Вопрос 1.

В каком проценте случаев острый холецистит развивается на фоне желчнокаменной болезни (ЖКБ)?

- А) 20%
- Б) 40%
- В) 60%
- Г) 80%
- Д) 90%

Ответ

Д.

Через неделю после операции больную выписали из больницы. В течение 1,5 мес самочувствие оставалось удовлетворительным, однако затем начали появляться тупые боли в правом подреберье, к которым впоследствии присоединились субфебрилитет и эпизоды пожелтения склер.

Для уточнения диагноза госпитализирована в областную больницу. При УЗИ брюшной полости выявлено расширение внутривенных желчных протоков, в связи с чем выполнена *магнитно-резонансная холангиопанкреатография* (МРХПГ).

Вопрос 2.

Какие изменения выявлены при МРХПГ (см. рисунки на 1-й странице обложки)?

Ответ.

Состояние после холецистэктомии. Характерная форма желчных путей по типу «кактуса» при стриктурах долевых желчных протоков.

А) Тонкий срез в корональной плоскости. Визуализируется сужение долевых протоков в месте их слияния (тонкие стрелки) и культя пузырного протока (толстая стрелка).

Б) Трехмерное изображение. Определяется булавовидное расширение долевых желчных протоков (тонкие стрелки) и расширение общего желчного протока (толстая стрелка).

Вопрос 3.

Какие еще осложнения могут развиваться при ЖКБ?

- А) острый холангит
- Б) острый панкреатит
- В) гемолитическая анемия
- Г) гиперлипидемия
- Д) билиодигестивные свищи

Ответ

А, Б, Д.

Гемолитическая анемия и гиперлипидемия могут выступать в качестве причин, но не следствия ЖКБ.

Вопрос 4.

Какова частота формирования ятрогенных стриктур желчных протоков при ЖКБ?

Ответ

0,05–3%.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буеверов