

Научно-  
практический  
журнал для  
клиницистов

№ 4, 2003

**Главный редактор:**  
В.Т. Ивашкин

**Исполнительный директор проекта:**  
Г.Г. Пискунов

**Редакционная коллегия:**  
А.О. Буеверов (ответственный секретарь),  
Л.И. Буторова,  
А.В. Калинин,  
Т.Л. Лапина,  
А.Ф. Логинов,  
М.В. Маевская,  
А.В. Охлобыстин,  
А.С. Трухманов,  
А.А. Шептулин

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

**Издатель:**  
ООО «Издательский дом «М-Вести»

**Тираж:** 10 000 экз.

**Периодичность издания:**  
1 раз в 2 месяца

**Подписные индексы:**  
По объединенному каталогу  
«Подписка-2003», том I:  
**41727** – для индивидуальных подписчиков;  
**41728** – для предприятий и организаций  
**82127** – по каталогу «Газеты. Журналы»  
агентства «Роспечать» на 2-е полугодие 2003 г.

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:** rm-vesti@mtu-net.ru  
Электронная версия журнала находится  
в Интернете на вэб-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», 2003

Российская гастроэнтерологическая ассоциация  
Российское общество по изучению печени

# Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

## Содержание

<i>Секачева М.И.</i> Пробиотики в клинической практике, кишечная микрофлора и окружающая среда . . . . .	2
<i>Буеверов А.О.</i> Мутации вируса гепатита В и их клиническое значение . . . . .	7
<i>Волошина Н.Б., Пальцев А.И., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И.</i> Функциональные нарушения билиарного тракта и качество жизни больных хроническими вирусными гепатитами . . . . .	13
<i>Буторова Л.И.</i> Запор: диагностика и основные принципы назначения слабительных средств . . . . .	19
<i>Ваананен Х., Ваухконен М., Хэлске Т., Каариянен И., Расмуссен М., Тунтури-Хихнала Х., Коскенпато Дж., Сотка М., Турунен М., Сандстрем Р., Ристиканкаре М., Юссила А., Сиппонен П.</i> Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрин-17 и пепсиногена I в сыворотке . . . . .	26
Вести мировой гастроэнтерологии . . . . .	33
Школа клинициста . . . . .	36

УДК 615.33.035

# Пробиотики в клинической практике, кишечная микрофлора и окружающая среда

М.И. Секачева

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

Применение непатогенных пробиотиков представляет попытку модифицировать на пользу человеку окружающую его микробиологическую среду. Пробиотики завоевали свое место как дополнительные средства терапии мальабсорбции лактозы и острой диареи, особенно острой диареи вирусной этиологии у детей. Большинство исследуемых препаратов показали себя безопасными и не вызвали побочных эффектов. Наиболее изучены *Saccharomyces boulardii* (в России представлен энтеролом). Доказана его эффективность в профилактике диареи, вызванной приемом антибиотиков, и диареи путешественников, а также в лечении рецидивирующих колитов, обусловленных *Clostridium difficile* и острой диареи.

Доказана эффективность энтеролоа в профилактике диареи, вызванной приемом антибиотиков, в лечении рецидивирующих колитов, обусловленных действием *C. difficile*, острой диареи, а также при профилактике диареи путешественников.

**Ключевые слова:** пробиотики, мальабсорбция, диарея, энтерол.

**К**ишечник человека постоянно контактирует с окружающей средой. Неабсорбированные слизистой оболочкой вещества проходят по кишечной трубке, не проникая через клеточные мембраны, и возвращаются в окружающую среду. Благодаря перевариванию и всасыванию кишечник избирательно поставляет необходимые организму компоненты питания: воду, минеральные и питательные вещества. Помимо этого он служит барьером для вредных веществ и микроорганизмов.

Организм человека заселен множеством микроорганизмов. После открытия патогенных бактерий, вызывающих инфекционные болезни, постоянно стали вестись борьба против этих возбуди-

телей, стерилизоваться продукты питания, создаваться все новые и новые антибиотики. Ко многим из них микробы уже быстро приспособились.

Невинной «жертвой» этой борьбы становятся непатогенные бактерии, обитающие в организме человека на его благо. Симбиотические взаимоотношения макроорганизма и бактерий крайне необходимы для здоровья. На коже, в легких и на слизистых оболочках *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) больше прокариотических организмов, чем собственно эукариотических клеток человека.

Только после описания патогенных микроорганизмов стали понятны потенциальные преимущества симбиоза. Позднее были установлены важность кишечной

микрофлоры для поддержания среды в полости кишки, степень ее воздействия на кишечный эпителий, сохранность слизистой оболочки, метаболизм и всасывание витаминов и питательных веществ.

Следовательно, целесообразно пытаться после воздействий, нарушающих состав кишечной микрофлоры (например, диета, изменение окружающей среды и использование антибиотиков), восстановить ее оптимальный состав и функцию.

В целом применение непатогенных пробиотиков представляет попытку модифицировать на пользу человеку окружающую его микробиологическую среду.

В настоящей статье обсуждаются некоторые успехи клинической практики.

## Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта

Нормальная микрофлора кишки – метаболически активный, но пока мало исследованный орган защиты организма. Хотя колонизован весь ЖКТ, максимальная концентрация микроорганизмов наблюдается в полости толстой кишки (около 500 различных штаммов).

Колонизация ЖКТ начинается сразу после рождения человека. Источником бактериального заселения для новорожденного служат влагалищная и кишечная микрофлора матери и окружающая среда. На этом этапе микрофлора представлена преимущественно факультативными анаэробами, такими, как энтеробактерии, колиформы и лактобациллы.

## Роль микрофлоры в формировании иммунного ответа

Одна из основных функций ЖКТ – создание барьера для проникновения антигенов. Эффективность защитной функции зависит от действия множества факторов, включая колонизационную резистентность патогенов, удаление чужеродных антигенов, проникших в слизистую оболочку, регуляцию антигенспецифичного иммунного ответа.

Большинство антигенов до контакта со слизистой оболочкой уже расщепляются протеазами кишечной микрофлоры, что является важным в создании пищевой толерантности. Кишечный иммунный ответ регулируется в мезентериальных лимфатических узлах, пейеровых бляшках (*noduli lymphatici aggregati*), одиночных лимфоидных фолликулах и отдельных Т-лимфоцитах эпителия и собственной пластинки, а также на секреторном уровне.

Секреторный иммуноглобулин А в ЖКТ – один из компонентов единой иммунной системы слизистых оболочек, включающей дыхательные пути, слезные, слюнные и молочные железы. Соответственно

иммунный ответ в ЖКТ может изменять иммунную реакцию и других слизистых оболочек.

Пищевая толерантность, сниженный иммунный ответ на действие пищевых антигенов – важная особенность иммунной системы ЖКТ. Предполагается, что в формировании пищевой толерантности участвуют не только пищевые антигены, но и нормальная микрофлора ЖКТ.

Толерантность возникает благодаря подавлению лимфоцитарного ответа и клональной пролиферации в периферических органах иммунной системы.

## Кишечная микрофлора новорожденных и пробиотики

Грудное вскармливание защищает новорожденных от возбудителей инфекционных болезней. Эта защита обеспечивается действием многочисленных факторов. Клеточные и гуморальные компоненты молока матери могут модулировать состав кишечной микрофлоры ребенка. Поэтому внимание исследователей обращено на различие состава микрофлоры у детей, находящихся на грудном и искусственном вскармливании.

Хотя известно разнообразие микрофлоры, в большинстве случаев ее основная масса у детей, находящихся на грудном вскармливании, представлена бифидобактериями. Возможно, к факторам грудного молока, обеспечивающим избирательный рост бифидобактерий, относятся N-ацетилглюкозамин, глюкоза, лактоферрин, галактоза и фруктоза.

Таким образом, грудное вскармливание предотвращает колонизацию кишечника новорожденного патогенными микроорганизмами, защищая его от инфекционной диареи.

Модификация кишечной микрофлоры с увеличением числа штаммов непатогенных бактерий должна давать профилактический и лечебный результат против энтеропатогенных

нов. *Lactobacillus GG* способны заселять ЖКТ недоношенных новорожденных, но, к сожалению, их применение, по данным небольших описательных исследований, не защищает от воздействий энтеробактерий, дрожжевых грибов и стафилококков.

Результаты недавнего исследования показали снижение частоты развития некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных на фоне приема *Lactobacillus GG* по сравнению с таковой в контрольной ретроспективной группе. Проспективные исследования по этому вопросу пока не опубликованы.

## Мальабсорбция лактозы

Родившиеся млекопитающие обладают активностью лактазы, достаточной для расщепления лактозы, поступающей с молоком матери. С возрастом, после прекращения грудного вскармливания, активность лактазы в щеточной камерке энтероцитов снижается.

Употребление продуктов, содержащих лактозу, обуславливает развитие симптомов ее непереносимости (повышенное газообразование, метеоризм, боли в животе, диарея). Если к молочным продуктам добавляются непатогенные бактерии, обладающие способностью ферментировать лактозу (различные штаммы рода *Lactobacillus* и *Streptococcus thermophilus*), то они расщепляют лактозу *in vivo*, предотвращая возникновение симптоматики. Эти свойства доказаны как у взрослых, так и у детей.

Кроме того, в эксперименте показано, что *Saccharomyces boulardii* усиливают активность кишечных дисахаридаз, в том числе лактазы, и способствуют расщеплению поступившей лактозы.

## Диарея

### Диарея путешественников

В крупном проспективном исследовании установлено сниже-

Таблица 1. Эффективность пробиотиков при антибиотикоассоциированной диарее

Пробиотик	Авторы, год	Число наблюдаемых	Эффект
<i>Lactobacillus GG</i>	S. Siitonen и соавт., 1990	16	Профилактика диареи
	J.A. Vanderhoof и соавт., 1999	188 (дети)	»
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Adam, 1976	388	»
	C.M. Surawicz и соавт., 1989	180	»
	L.V. McFarland и соавт., 1994	124	Снижение числа рецидивов
<i>Enterococcus faecium SF68</i>	P.D. Wunderlich и соавт., 1989	123	Снижение частоты и длительности диареи

ние частоты диареи путешественников при профилактическом приеме *S. boulardii*. Различия в популяциях не позволили провести мета-анализ.

В некоторых исследованиях штамм рода *Lactobacillus GG* оказался эффективным в профилактике диареи путешественников. Однако эффект не был постоянным и зависел от географической зоны и особенностей популяции. Применение других штаммов *Lactobacillus* не дало какого-либо значимого профилактического результата.

И хотя полученные результаты подтверждают профилактическую эффективность используемых препаратов, их различия, сложности документирования приема, отсутствие данных об этиологии диареи не дают оснований считать эти выводы достоверными.

### Антибиотико-ассоциированная диарея

Антибиотики могут значительно нарушать экологию ЖКТ. Прием пробиотиков совместно с антибактериальными препаратами может предотвратить эти изменения и появление диареи.

Высокая эффективность *S. boulardii* доказана в профилактике антибиотикоассоциированной диареи (ААД). В крупном двойном слепом исследовании 180 стационарных больных в медицинском центре Сизтла принимали *S. boulardii* по 500 мг 2 раза в день или плацебо в течение 48 ч после начала лечения антибиотиками и продолжали терапию в течение 2 нед после их отмены. Наблюдение длилось 8–57 дней.

Диарея, связанная с приемом

антибиотиков, наблюдалась у 14 (22%) из 64 больных, получавших плацебо, и лишь у 11 (9,5%) из 116 пациентов, получавших *S. boulardii* ( $p = 0,038$ , снижение частоты на 56,7%). Если диарея и развивалась, то выраженность ее симптомов у пациентов, получавших *S. boulardii*, была менее значительной.

В целом энтерол нормализует частоту дефекаций, консистенцию кала и уменьшает продолжительность периода разжижения испражнений при приеме антибактериальных препаратов (табл. 1).

Несколько недавних контролируемых исследований продемонстрировали эффективность *Enterococcus faecium SF68* и *Lactobacillus GG* при лечении ААД.

Почти все антибиотики, кроме ванкомицина, способны вызывать поражение кишечника, ассоциированное с *C. difficile*. Клинические проявления могут варьировать от легкой диареи до формирования тяжелых колитов.

Примерно у 20% больных ААД, вызванной *C. difficile*, несмотря на лечение, наблюдаются рецидивы. После первого рецидива риск повторного рецидивирования составляет более 63% [5].

Введение энтерола в стандартную схему лечения диареи, вызванной *C. difficile*, и псевдомембранозного колита ванкомицином и (или) метронидазолом позволяет снизить частоту рецидивов почти в 2 раза. Наиболее выраженный эффект в исследовании L.V. McFarland и соавт. [5] отмечался у больных по меньшей мере с одним рецидивом. При приеме *S. boulardii*

значительно снижалось количество больных, у которых в кале обнаруживали *C. difficile* или ее токсины (8,6 против 26,8%) [12].

### Лечение острой диареи

В двух контролируемых исследованиях назначение *S. boulardii* уменьшало тяжесть течения острой диареи. В двойном слепом плацебоконтролируемом опыте, проведенном у 130 детей в возрасте от 3 мес до 3 лет с острой диареей, получавших *S. boulardii* (200 мг 2 раза в день в течение 4 дней), выздоровели 84,6%, а у принимавших плацебо – 40% ( $p < 0,01$ ).

Итоги нескольких крупных контролируемых исследований подтвердили значительное сокращение продолжительности диареи у детей, получавших *Lactobacillus GG* в качестве препарата или как добавки к ферментированному молоку, на ранних стадиях болезни. В крупном исследовании, в дизайне которого *Lactobacillus GG* добавлялись к пероральным регидратационным растворам во время диареи, установлено значительное уменьшение длительности болезни. Сходные результаты получены при применении *Lactobacillus reuteri*.

Крайне мало исследователей сравнивало разные пробиотические агенты. В одном из них прием *Lactobacillus GG* был более эффективным, чем с *Lactobacillus rhamnosus* или комбинация *S. thermophilus* и *Lactobacillus delbrueckii*.

В целом прием пробиотических препаратов во время заболевания

Таблица 2. Эффективность пробиотиков в лечении острой диареи

Пробиотик	Авторы, год	Число наблюдаемых	Эффект
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	L.X. Bin, 1995	50 (дети)	NS
	Bouloche, 1994	103 (дети)	NS
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Hochter, 1990	92	Снижение длительности
	G. Cetina-Sauri, 1994	130	Снижение длительности
<i>Enterococcus faecium</i> SF68	A.K. Mitra, G.H. Rabbani, 1990	183	NS
	P. Buydens, S. Debeuckelaere, 1996	211	Снижение длительности

**Примечание:** NS – недостоверное различие.

сокращал период диареи до 1–3 дней и уменьшал тяжесть клинической симптоматики. Кроме того, оказалось, что эффективность выше при диарее вирусной этиологии. Положительный результат сопровождался более выраженной секрецией IgA и меньшим размножением ротавирусов, чем в контрольной группе.

Опубликованы также отрицательные результаты исследований. Так, *Streptococcus salivarius* spp., *S. thermophilus* и *L. delbrueckii* оказались неэффективными в лечении диареи у госпитализированных детей. При использовании коммерчески доступных йогуртов, содержавших бифидобактерии и их препараты, хотя и достигалась эрадикация *Campylobacter jejuni* из кала, но значительно медленнее, чем при приеме стандартного эритромицина. Очевидно, что различные штаммы обладают разным положительным потенциалом (табл. 2).

Большинство исследований проблем лечения острой диареи проводилось в популяции относительно здоровых лиц. Дальнейшие эксперименты должны предусмотреть лечение стойкой диареей или диареей в сочетании с действием факторов риска, включая иммунодефицит.

### Безопасность и переносимость пробиотиков

Ферментированные молочные и злаковые продукты питания используются многие столетия. В последние годы маленькие дети все больше употребляют ферментиро-

ванные молочные продукты (йогурты), и данных о побочных их эффектах нет.

В недавно опубликованном обзоре литературы упоминаются 143 клинических исследования различных пробиотиков, в которых участвовали более 7500 человек. Ни в одном из них не зарегистрированы побочные эффекты. Тем не менее важно установить безопасность длительного приема пробиотиков в общей популяции и в группах высокого риска для обоснования специальных рекомендаций и показаний.

Несколько исследований проведены в большой группе со специальным акцентом на побочных эффектах. Прием  $10^6$ – $10^9$  колониеобразующих единиц бифидобактерий и лактобацилл в день в течение года не сопровождался развитием побочных эффектов. Кроме того, дети, получавшие бифидобактерии, не только хорошо переносили этот препарат, но и в целом имели нормальный стул. У них реже возникали симптомы раздражения кожи.

Крайне редко сообщалось о бактериемии лактобациллами. Однако доказать связи бактериемии с приемом продуктов или пробиотических препаратов не удавалось. Важно помнить, что никогда нельзя четко определить, не послужила ли источником бактериемии собственная кишечная микрофлора больного, в состав которой часто входят лактобациллы.

Итак, большинство лактобацилл и бифидобактерий, используемых в пищевой промышленности, а также лекарственные препараты, в состав которых входят эти бактерии, безопасны как для

взрослых, так и для детей. Однако изучение различных пробиотических штаммов, вариантов и режимов дозирования не позволяет пока провести обобщающий анализ. В большинстве исследований применялись дозы от  $10^6$  до  $10^9$  колониеобразующих единиц. Наконец, при внедрении в клиническую практику пробиотиков возникают сложности из-за отсутствия стандартизации препаратов.

*S. boulardii* в отличие от других пробиотиков не являются бактериями, а относятся к эукариотам. Это определяет их стойкость к воздействию антибиотиков и, как дополнительный фактор безопасности, – невозможность формирования антибиотикорезистентности патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника. Указанные обстоятельства описаны при применении бактериальных препаратов в связи с возможностью переноса плазмид между микроорганизмами.

К сожалению, доказательства эффективности и безопасности в ходе клинических или экспериментальных исследований получены только для биологических агентов, перечисленных выше (*S. boulardii*, *Lactobacillus GG* и др.).

Большинство же имеющихся на рынке пробиотиков не испытаны, а их эффективность как лекарственных препаратов не только не доказана, но порой и сомнительна. Они распространяются под общим названием, завуалированным, а иногда и открытым – «пробиотики».

Список показаний к применению этих средств в целях профилактики или лечения остается не-

подтвержденным. Присвоение им категории «пробиотиков» с соответствующими показаниями требует дополнительного пересмотра.

### Заключение

Пробиотики заняли свое место как средство дополнительной терапии мальабсорбции лактозы и острой диареи, особенно острой диареи вирусной этиологии у детей.

Пробиотики эффективны в сокращении длительности диареи и уменьшении тяжести ее течения. Большинство результатов исследований статистически достоверны, но они недостаточно репрезентативны и проводились среди относительно здоровых лиц. Возможно, что дан-

ные эффекты были бы более значимы в группах высокого риска, включая новорожденных и детей с недостаточностью питания, тяжелой мальабсорбцией и стойкой диареей.

К сожалению, серьезные контролируемые исследования предпринимались у ограниченного количества пробиотиков. Наиболее изученным биологическим агентом является *S. boulardii* (в России представлен препаратом «Энтерол»).

Доказана эффективность *S. boulardii* в профилактике диареи, вызванной приемом антибиотиков, лечении рецидивирующих колитов, обусловленных *C. difficile*, острой диареи и при профилактике диареи путешественников. Исследования пробиотических препаратов дали обнадежи-

вающие результаты в лечении колита, вызванного *C. difficile*, атрофических заболеваний, некротизирующего энтероколита и воспалительных заболеваний кишечника. Большинство исследуемых препаратов безопасны, не вызывают побочных эффектов.

Отдельные препараты с доказанной эффективностью и стандартизованным дозированием требуют проведения двойных слепых контролируемых исследований до составления списка показаний, так как не все пробиотики обладают сходными свойствами.

Дальнейшие исследования должны предусматривать сравнение препаратов – их дозирование, стоимость и четкие механизмы действия.

### Список литературы

1. Bin L.X. tude contr lœ du Lactœol Fort sachets versus furazolidone ou berbœrine dans le traitement des diarrhœes aiguœs de l'enfant (Controlled clinical trial in infants and children comparing Lactœol Fort sachets with two antidiarrheal reference drugs) // Ann. Pediatr. (Paris). – 1995. – T. 42. – P. 396–401 (in French).
2. Buydens P., Debeuckelaere S. Efficacy of SF68 in the treatment of acute diarrhea. A placebo-controlled trial // Scand. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 31. – P. 887–891.
3. Cetina-Sauri G., Basto G.S. Evaluacion terapeutica de *Saccharomyces boulardii* en ninos con diarrhea aguda (Therapeutic evaluation of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhea) // Tribuna Med. – 1989. – Vol. 56. – P. 111–115.
4. Hoyos A.B. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with ente-

- ral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit // Int. J. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 3. – P. 197–202.
5. McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N. et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease // JAMA. – 1994. – Vol. 271. – P. 1913–1918.
6. Mitra A.K., Rabbani G.H. A double-blind, controlled trial of Bioflorin (*Streptococcus faecium* SF68) in adults with acute diarrhea due to *Vibrio cholerae* and enterotoxigenic *Escherichia coli* // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 99. – P. 1149–1152.
7. Montes R.G., Saavedra J.M., Bayless T.M., Perman J.A. Effect of milks inoculated with *Lactobacillus acidophilus* or a yogurt starter culture in lactose-maldigesting children // J. Dairy. Sci. – 1995. –

- Vol. 78. – P. 1657–1664.
8. Siitonen S., Vapaatalo J., Salminen S. et al. Effect of *Lactobacillus* GG yogurt in prevention of antibiotic-associated diarrhoea // Ann. Med. – 1990. – Vol. 22. – P. 57–59.
9. Surawicz C.M., Elmer G.W., Speelman P. et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study // Gastroenterology. – 1989. – Vol. 96. – P. 981–988.
10. Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L. et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children // J. Pediatr. – 1999. – Vol. 135. – P. 564–568.
11. Wunderlich P.D., Braun L., Fumagalli I. et al. Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing *Enterococcus* SF68 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea // J. Int. Med. Res. – 1989. – Vol. 17. – P. 333–338.

УДК 578.891:578.54

# Мутации вируса гепатита В и их клиническое значение

А.О. Буеверов

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

**Б**лагодаря успехам в изучении молекулярной биологии *вируса гепатита В* (HBV) не только улучшилась диагностика, но и разработаны дифференцированные подходы к терапии отличных друг от друга форм HBV-инфекции, вызванных разными вариантами вируса.

Патогенные свойства возбудителя во многом определяются его способностью к мутациям – как спонтанным, так и индуцированным этиотропными препаратами. Возможность изменения генетической структуры дает вирусу как защититься от действия иммунной системы макроорганизма, так и приспособиться к экзогенным ингибиторам различных звеньев жизненного цикла.

Вероятность мутаций в геноме HBV составляет  $(1-3) \times 10^{-5}$  на locus в год, что можно рассматривать как среднюю частоту. Следует подчеркнуть, что нелетальные мутации приобретают клиническое значение только при селекции и накоплении мутантных штаммов. Имеются убедительные данные, что мутантные штаммы имеют важное значение в персистенции HBV-инфекции и прогрессировании как острого, так и хронического гепатита.

Целый вирион HBV, или частица Дейна, представляет собой заключенную в оболочку сферу диаметром 42 нм. Его геном содержит небольшой объем информации – 3,2 Кб. Антигены оболочки, распо-

ложенные в фосфолипидном билayers, имеют димерное строение и представлены малым (S), средним (S + пре-S<sub>2</sub>) и большим (S + пре-S<sub>1</sub> + пре-S<sub>2</sub>) протеинами.

Геном HBV представлен двуцепочечной ДНК, имеющей круговую конфигурацию. Пресердцевинная (*precore*) область генома кодирует HBcAg и его секретируемую часть – HBeAg, которые обуславливают иммунологическую специфичность цитотоксических Т-лимфоцитов. Ген полимеразы (P) кодирует ДНК-полимеразу, аналогичную обратной транскриптазе *вируса иммунодефицита человека* (ВИЧ). X-ген несет информацию о регуляторных (трансктивирующих) белках (рис. 1).

HBV, как и имеющий с ним дальнее филогенетическое сходство ВИЧ, подвержен мутациям в результате ошибок обратной транскрипции ДНК на одноцепочечной РНК, для которой не предусмотрено проверки считывания. В отличие от ВИЧ небольшой геном HBV имеет обширные перекрывающиеся области в рамках считывания, что ограничивает возможность образования мутантов, сохраняющих способность к репликации. Однако жизнеспособные мутанты встречаются часто. Их жизнеспособность определяется устойчивостью перед специфическим иммунным ответом макроорганизма и противовирусной терапией.

Ограничение жизнеспособнос-

ти мутантов, вероятно, вносит свой «вклад» в относительную консервативность структуры поверхностного антигена, в противоположность ВИЧ, для которого характерна антигенная гипервариабельность. HBV при этом имеет по крайней мере 6 или, возможно, 7 генотипов и 4 основных подтипа, близких по структуре высококонсервативной нейтрализующей  $\alpha$ -антигенспецифической петли. Кроме того, возможны перестройки генных последовательностей между штаммами с различными генотипами.

Разнообразным мутациям подвержены все четыре гена HBV. Изучение молекулярных изменений, составляющих их основу, позволяет прогнозировать клинические последствия мутаций. Вместе с тем подобные исследования ограничены трудностями, связанными с размножением вируса *in vitro*.

В публикации M.R. Brunetto (1999) суммированы типы и количество мутаций, обнаруженных в *pre-core/core*, *pre-S/S* и *pol* генах 55 различных вирусных изолятов (табл. 1). Как и следовало ожидать, наиболее часто мутации локализуются в *pre-core/core* гене с заменой пуриновых оснований на пиримидиновые и наоборот. Только в X-гене не было обнаружено делеций (следует заметить, что они описаны другими авторами), в то время как в трех генах встречались мутации различных типов.

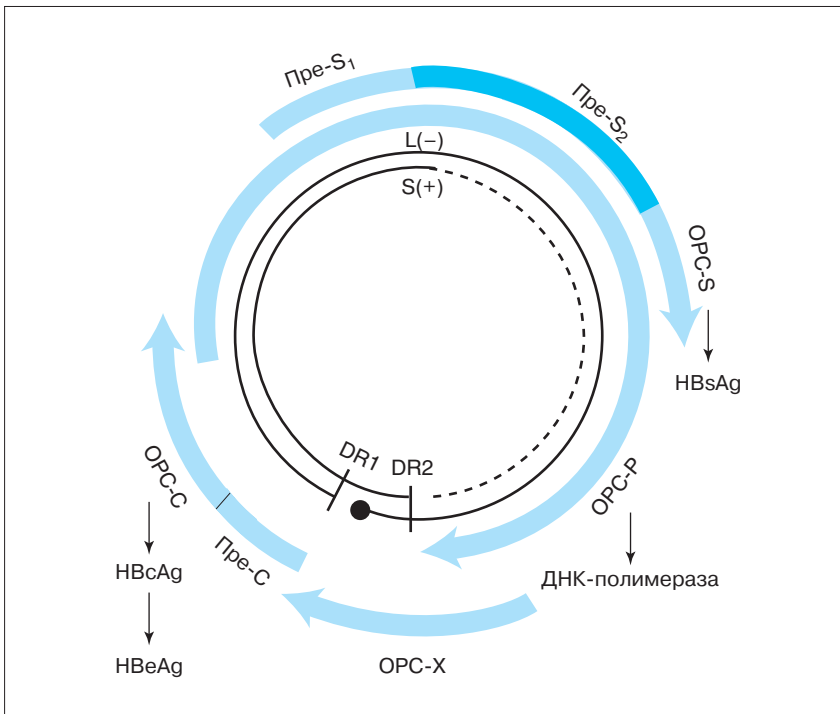


Рис. 1. Схема строения генома HBV. ORF – открытые рамки считывания

Наиболее распространенные формы мутаций HBV по локализации в геноме представлены в табл. 2.

### Precore область

Доминирующая мутация *precore* области представлена заменой гуанина на аденин (G→A) в нуклеотиде 1896, обуславливающей образование стоп-кодона в положении 28. Это ведет к преждевременной термации синтеза *precore/core* протеина и прекращению продукции HBeAg. Ввиду того, что *precore* область не имеет решающего значения в репликации вируса, а мутация A1896 не затрагивает *core* регион, размножение HBV и синтез HBcAg не нарушаются.

Отсутствие экспрессии HBeAg

на мембране гепатоцитов может приводить к «ускользанию» вируса из-под иммунного надзора и снижать эффективность клиренса вирусных частиц. Именно это обстоятельство может рассматриваться как причина распространенности селекции *precore*-мутантов.

Имеются также указания на возможное влияние доминирующей *precore* мутации на усиление способности HBV к репликации. Во всяком случае репликативная активность и инфекционность мутанта A1896 сомнений не вызывает. Передача как *precore*-мутантных, как и «диких» вирусов, возможна парентеральным, трансплацентарным и половым путями.

Мутация A1896 описана в различных географических областях,

однако наблюдается относительно редко в странах Северной Америки и Западной Европы. Географическая распространенность мутации зависит от преобладания того или иного генотипа HBV. Так, этот мутант обнаруживается лишь у больных, инфицированных генотипами HBV (B, C, D, E), у которых нуклеотид в положении 1858 содержит в качестве азотистого основания тимидин.

Частота инфицирования A1896 наиболее высока в странах Средиземноморского бассейна (Италия, Греция, Израиль) и Юго-Восточной Азии (Гонконг, Тайвань, Япония) – 50–80 и 40–55% соответственно. Интересно, что в последние десятилетия в указанных регионах значительно изменилось соотношение числа лиц, инфицированных «диким» и *precore*-мутантным штаммами HBV, в сторону последнего.

Так, в Италии с 1975 по 1985 г. 58% составляли HBeAg-позитивные больные, 42% – HBeAg-негативные. По результатам эпидемиологического исследования в 1997 г., включавшего 834 пациента из 12 медицинских центров Италии, позитивными по HBeAg были лишь 10%. По предварительным данным, в России распространенность A1896 составляет 20–50% (Margolis H.S., 1991).

Мутант A1896 обычно выявляется у HBeAg-негативных пациентов. В то же время при наличии в организме как «дикого», так и мутантного штамма HBeAg может определяться. С учетом сказанного инфицирование *precore*-мутантом или селекция соответствующих штаммов в процессе течения болезни можно заподозрить при определении у больного следующего серологического профиля:

- HBsAg (+);
- HBeAg (-);
- HBeAb (+);
- HBV ДНК (+).

При этом необходимо проводить дифференциальную диагностику с сероконверсией по HBeAg – как спонтанной, так и индуцированной противовирусной терапией.

Таблица 1. Мутации генома HBV

Мутация	<i>Precore/core</i>	<i>Pre-S/S</i>	<i>Pol</i>	Итого
Транзиция	16	6	5	27
Вставка	5	—	7	12
Трансверсия	8	3	—	11
Делеция	5	—	—	5
Всего ...	34	9	12	55



ей. Последняя, как правило, сопровождается временным или постоянным исчезновением HBV ДНК сыворотки крови.

В первых публикациях, посвященных вопросам мутации A1896, указывалось на ее ассоциацию с более тяжелым течением острой и хронической HBV-инфекции, в том числе с фульминантным гепатитом. В более поздних исследованиях установлено, что ведущая роль в развитии тяжелых форм гепатита В принадлежит гетерогенным популяциям «дикого» и мутантного вирусов. Причем важно учитывать соотношение содержания этих вирусов в организме.

Возможным объяснением этому может служить экспрессия HBeAg на поверхности инфицированных клеток и его значение в качестве индуктора толерантности и мишени для Т-клеточного иммунного ответа. Гомогенные популяции «дикого» типа вируса и *precore*-мутанта преобладают у носителей с незначительным поражением печени или отсутствием такового.

Для диагностики *precore* мутаций используются такие методы, как определение нуклеотидной последовательности *precore* области методом ПЦР-амплификации, мутант-специфическая ПЦР на A1896 и лигазная цепная реакция. Сложность постановки и высокая стоимость этих реакций не позволяют применять их в качестве методов рутинной лабораторной диагностики. В клинической практике обычно ограничиваются определением HBeAg и анти-HBe, хотя мутация *precore* области и негативность по HBeAg – понятия неоднозначные.

HBeAg-негативные пациенты, инфицированные *precore*-мутантным по A1896 вирусом, характеризуются более низкой частотой ответа на противовирусную терапию  $\alpha$ -интерфероном, чем больные, зараженные «диким» штаммом HBV.

В исследовании M.R. Brunetto и соавт. [4] продемонстрировано, что снижение эффективности интерферонотерапии наблюдается при относительном содержании

Таблица 2. Основные формы HBV-мутантов

***Precore* область**

G–A 1896, триптофан–стоп в кодоне 28  
G–A 1899, глицин–аргинин в кодоне 29

***Core promoter***

A–T 1762  
G–A 1764

***S-ген***

Глицин–аргинин в кодоне 145

***P-ген***

*Ламивудин*  
Лейцин–метионин в кодоне 528 + метионин–валин в кодоне 552  
Метионин–изолейцин в кодоне 552  
*Фамциклоvir*  
Лейцин–метионин в кодоне 528

мутанта A1896 более 20% в общей популяции вируса. Если же у пациента, зараженного мутантом A1896, сохраняется секреция HBeAg, вероятность ответа на  $\alpha$ -интерферон высока, во всяком случае не ниже, чем при инфицировании «диким» вирусом. Последнее еще раз подтверждает необходимость исследования полного серологического профиля у больных хронической HBV-инфекцией, а не только HBsAg и HBV ДНК, как это принято во многих медицинских учреждениях. Данные о том, что интерферонотерапия способствует повышению частоты или изменению характера мутаций *precore* области, отсутствуют.

Препаратом выбора для лечения больных HBV-инфекцией, инфицированных *precore* мутантом, является ламивудин, способствующий не только подавлению репликации вируса и нормализации активности сывороточных аминоксифераз, но и регрессу фибротических изменений в печени. При лечении ламивудином также к изменяется частота или спектр мутаций по *precore* области.

***Core promoter***

*Core promoter* определяет место начала считывания HBV ДНК. Мутации области *core promoter* также ведут к подавлению секреции HBeAg без нарушения репликации вируса путем селек-

тивного ингибирования транскрипции *precore* мРНК. Прегеномная мРНК при этом остается интактной. Молекулярной основой этих мутаций чаще всего является замена аденина на тимидин (A – T) в нуклеотиде 1762 и гуанина на аденин (G – A) в нуклеотиде 1764. Обе замены обычно происходят одновременно. Указанные мутации описаны у больных HBeAg-негативным хроническим активным гепатитом, а также у некоторых больных фульминантным гепатитом. У ряда пациентов одновременно выявляется *precore* мутация A1896.

В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что мутанты T1762–A1764, а также некоторые другие (T1768, A1770) характеризуются более интенсивной репликацией и повышенной экспрессией HBeAg на мембране инфицированных гепатоцитов. Вероятно, именно последнее обстоятельство служит причиной этиологической роли мутантов по *core promoter* в развитии тяжелых форм HBV-инфекции.

***Core область***

Мутации гена HBV, кодирующего *core* протеин, описаны у больных хронической HBV-инфекцией. Большая часть этих мутаций локализуется в средней трети *core* гена, которая перекрывает несколько иммунодоминантных эпипетов.

Отмечается ассоциация с пожилым возрастом, активным гепатитом, отсутствием HBeAg и *pre-core* мутацией A189G. Имеются доказательства высокой консервативности *core* гена у HBeAg-положительных больных с постоянно нормальной активностью АлАТ, что часто наблюдается в иммунотолерантную фазу перинатально приобретенной HBV-инфекции. Следовательно, у таких пациентов вероятность мутации *core* гена низка.

Так как HBsAg представляет собой главную мишень для вирусспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов, нарушение продукции *core* протеина может способствовать «ускользанию» вируса из-под иммунного надзора. Известный факт рестрикции Т-клеточных эпителиев по антигенам главного комплекса гистосовместимости (HLA – *human leucocyte antigen* у человека) диктует необходимость рассмотрения *core* мутаций в контексте индивидуальных HLA-гаплотипов.

По аналогии с *pre-core* мутациями влияние терапии  $\alpha$ -интерфероном на частоту или характер мутаций *core* гена не доказано. Также отсутствуют сведения об изменении ответа *core*-мутантов на противовирусную терапию.

### S-область

Мутации S-гена описаны у детей, рожденных матерями, инфицированными HBV, несмотря на появление анти-HBs после вакцинации. Наиболее распространенная мутация представлена заменой глицина на аргинин в кодоне 145 (G145 R), локализованного во второй петле детерминанты *a*. Это ведет к ослаблению связывания моноклональных анти- $\alpha$ -антител, что обуславливает снижение эффективности нейтрализации вируса.

Отсутствие мутации G145 R у матерей-носителей подтверждает предположение о роли иммунного «прессинга» анти-HBs либо пассивно перенесенных при иммунизации анти-HBV-иммуноглобулином, либо выработавшихся в ре-

зультате вакцинации. В пользу первого механизма свидетельствует также селекция аналогичных мутантов на фоне введения анти-HBV-иммуноглобулина после трансплантации печени.

Эксперименты на шимпанзе продемонстрировали инфекционность и патогенность мутантов G145 R, хотя возможность их внутрисемейной передачи не подтверждена. Несмотря на отсутствие точных данных о распространенности и клиническом значении рассматриваемых мутаций, нет оснований утверждать об их влиянии на эффективность вакцин, содержащих HBsAg.

Другие мутации детерминанты *a* встречаются существенно реже, хотя большинство из них также способствует ослаблению связывания анти- $\alpha$ -антител. В связи с этим представляется вполне вероятным, что некоторые мутации S-области генома HBV служат причиной ложнонегативных серологических реакций на HBsAg. Вместе с тем практически все известные S-мутанты могут быть идентифицированы с помощью поликлональных анти-HBs антител.

### Pre-S-область

Мутации *pre-S*<sub>1</sub> и *pre-S*<sub>2</sub> участков генома HBV описаны у больных хронической HBV-инфекцией. Однако их эпидемиологическое и клиническое значение остается неизвестным.

Имеются указания на высокую частоту делеций в *pre-S*<sub>1</sub> области, которые могут обуславливать нарушение регуляции синтеза и секреции HBsAg. Получены экспериментальные данные о возможной роли *pre-S* мутаций в индукции воспаления печени и гепатоцеллюлярной карциномы у трансгенных мышей.

### X-область

Транскрипционная и трансляционная активность X-гена доказана, но функция HBx-протеина подлежит уточнению. Описаны

разнообразные мутации X-области у больных хронической HBV-инфекцией, в том числе у HBsAg-негативных, однако их распространенность и клиническое значение на сегодняшний день неизвестны.

В последние годы обсуждается возможное участие мутации X-области генома HBV в канцерогенезе.

### P-область

Мутации P-гена, кодирующего ДНК-полимеразу HBV, наиболее хорошо изучены у пациентов, длительно получающих противовирусную терапию аналогами нуклеозидов. Большинство спонтанно возникающих мутаций гена полимеразы вызывает прекращение репликации вируса, и поэтому являются летальными.

### Ламивудин

Ламивудин (*зеффикс*, «Глаксос Вэллком», Великобритания) представляет собой аналог цитидина, эффективно подавляющий активность ДНК-полимеразы.

Наряду с вирусологическим ответом длительная – 1 год и более – терапия ламивудином обуславливает улучшение биохимических и гистологических показателей, в том числе снижение степени фиброза, у больных хроническим гепатитом В. Однако у 10–15% пациентов на фоне лечения наблюдается рецидив репликации HBV, обусловленный селекцией резистентных штаммов вируса. Эта селекция чаще происходит у реципиентов, получающих противовирусное лечение после трансплантации печени, что, вероятно, связано с усиленной репликацией HBV на фоне медикаментозной иммуносупрессии.

Наиболее часто встречающаяся мутация представлена заменой метионина на валин или изолейцин (M–V/I) в высококонсервативном YMDD-локусе C-домена P-области генома. Локус YMDD – это каталитический сайт ДНК-полимеразы.

У некоторых пациентов наряду с замещением метионина валином

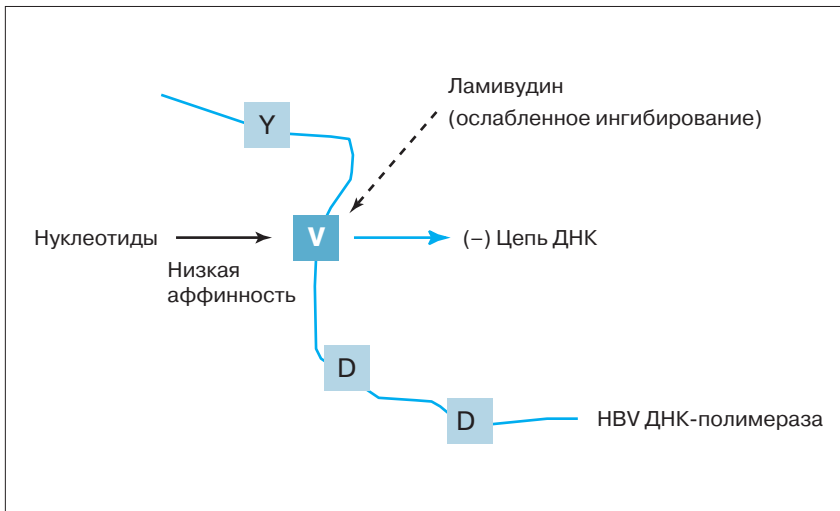


Рис. 2. YMDD-мутация генома HBV и действие ламивудина; Y – тирозин, V – валин, D – аспарат

выявляется дополнительная мутация в домене В, приводящая к замене лейцина на метионин – L-M (рис. 2).

Исследования *in vitro* продемонстрировали способность этих мутантов к репликации и существенно более низкую чувствительность к ингибирующему действию ламивудина (в 100–10 000 ниже таковой для «дикого» вируса). Аналогичные мутации с замещением метионина в YMDD-локусе ВИЧ описаны у больных с ламивудинрезистентной ВИЧ-инфекцией.

Клиническое значение YMDD-мутаций велико. По данным разных авторов, через год терапии ламивудином YMDD-мутанты выявляются у 14–32% больных хронической HBV-инфекцией. Эта частота может достигать 42 и 52% через 2 и 3 года лечения соответственно.

Во всех исследованиях отмечена прямая корреляционная связь частоты селекции YMDD-мутантов с исходной концентрацией HBV ДНК в сыворотке крови, индексом гистологической активности воспаления печени, активностью АлАТ и индексом массы тела. Как уже указывалось, клинически селекцию YMDD-мутантов можно заподозрить по появлению HBV ДНК в сыворотке крови после ее первичного исчезновения на фоне продолжающейся терапии.

Наряду со сниженной чувствительностью к ламивудину YMDD-мутанты обладают меньшей репликативной активностью, поэтому после прекращения терапии «дикий» вирус постепенно вытесняет мутантный (рис. 3).

Более того, хотя биохимический, вирусологический и гистологический ответы на ламивудин при накоплении мутантов ухудшаются, вирус все-таки сохраняет достаточную чувствительность к

препарату. Продолжение терапии зеффиксом, в том числе длительное (до 5 лет) время, ведет к снижению активности АлАТ, концентрации вирусной ДНК и улучшению гистологической картины печени, в частности к уменьшению фиброза [7, 10].

По данным N.W.Y. Leung и соавт. [9], селекция YMDD-мутантов не предотвращает сероконверсию HBeAg, хотя и снижает ее частоту: 22% по сравнению с 50% при «диком» вирусе. Следует обратить внимание, что в указанном случае под «диким» вирусом подразумевается HBV с отсутствием мутации P-, а не *precore* области генома.

Что касается *precore*-мутантов, то имеются данные, что они сохраняют чувствительность к ламивудину, несмотря на селекцию YMDD-мутаций на фоне терапии.

### Фамцикловир

Фамцикловир – предшественник пенцикловира для орального применения – также подавляет активность ДНК-полимеразы HBV, заметно снижая вирусную нагрузку у больных хроническим гепатитом В.

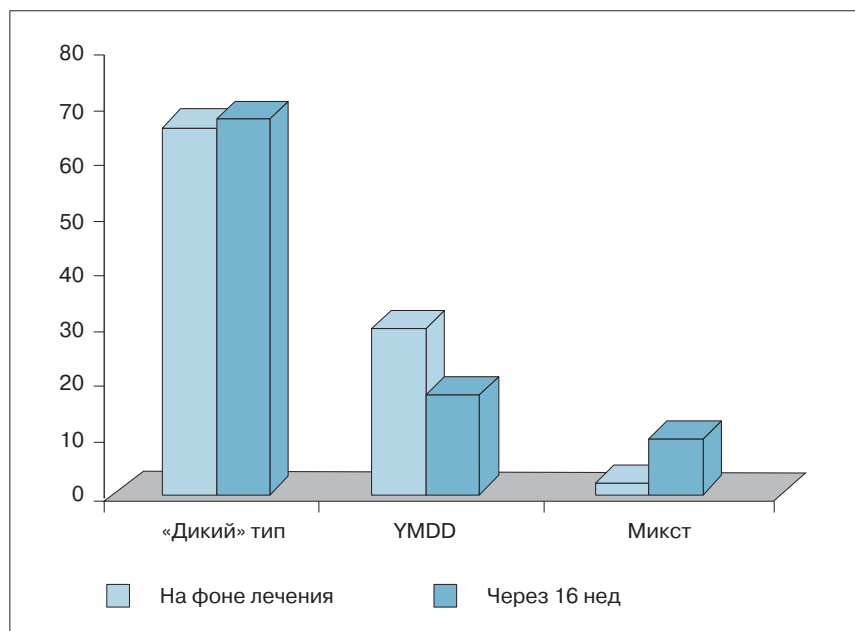


Рис. 3. Динамика соотношения частоты «дикого» и YMDD-мутантного штаммов HBV в сыворотке крови больных хронической HBV-инфекцией на фоне лечения ламивудином и после его отмены, % (по J.L. Dienstag и соавт., 1999)

Локализация и клиническое значение фамциклови́ррезистентных мутаций изучены недостаточно. YMDD-локус обычно остается интактным, однако другие замены, характерные для резистентности к ламивудину (L-M в домене В), указывают на возможность формирования перекрестной лекарственной устойчивости.

Предварительные результаты клинических исследований позволяют предполагать, что применение новых препаратов, в первую очередь адефовира, а также их комбинации с ламивудином даст

возможность преодолеть резистентность к противовирусным агентам, в том числе вызванную мутациями Р-области HBV ДНК.

Завершая обзор наиболее распространенных мутаций HBV, представляется необходимым выделить следующие положения:

1) мутациям может подвергаться любая область генома HBV;

2) накопление мутантных штаммов может изменять клиническое течение гепатита и влиять на чувствительность возбудителя к противовирусным препаратам;

3) тестирование мутантных

штаммов с помощью методов секвенирования вирусного генома нецелесообразно рекомендовать для использования в клинической практике вследствие его технической сложности и высокой стоимости;

4) выявление мутаций HBV (непосредственное или по косвенным признакам) не должно служить основанием для отказа от противовирусной терапии, однако может указывать на необходимость ее изменения, замены одного препарата другим, временного прекращения лечения и т. д.

## Список литературы

1. Грязин А.Е. Резистентность вируса гепатита В к антивирусным препаратам: клинические аспекты и лечение // Клини. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2002. – № 6. – С. 2–7.
2. Atkins M., Hunt C.M., Brown N. et al. Clinical significance of YMDD mutant hepatitis B virus (HBV) in a large cohort of lamivudine-treated hepatitis B patients // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28, part 2. – 319A.
3. Aye T.T., Bartholomeusz A., Shaw T. et al. Hepatitis B virus polymerase mutations during antiviral therapy in a patient following liver transplantation // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 26. – P. 1148–1153.
4. Brunetto M.R., Giarin M., Saracco M. et al. Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic he-

- patitis B // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 105. – P. 845–850.
5. Chan H.L., Ghany M.G., Lok S.F. Hepatitis B // *Schiff's Diseases of the Liver*. – 8th ed. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999. – P. 757–790.
6. Davey S. State of the world vaccines and immunization. – Geneva: WHO, 1996. – P. 76–82.
7. Guan R., Lai C.L., Liaw Y.F. et al. Efficacy and safety of 5 years lamivudine treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B // *J. Gastrohepatol.* – 2001. – Vol. 16, suppl. 1. – A. 60.
8. Hilleman M.R. Pathogenesis, prophylaxis and therapy of hepatitis B // *Vaccine*. – 2001. – Vol. 19. – P. 1837–1848.
9. Leung N.W.Y., Lai C.L., Chang T.T. et al. Three year lamivudine therapy in chronic HBV // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 30, suppl. 1. – P. 59.

10. Liaw Y.F., Leung N.W.Y., Chang T.T. et al. Effects of extended lamivudine therapy in asian patients with chronic hepatitis B // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119. – P. 172–180.
11. Lok A.S.F., Akarca U.S., Greene S. Predictive value of precore hepatitis B virus mutations in spontaneous and interferon-induced hepatitis Be antigen clearance // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 21. – P. 19–24.
12. Marinos G., Torre F., Gunther S. et al. Hepatitis B virus variants with core gene deletions in the evolution of chronic hepatitis B infection // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 111. – P. 183–192.
13. Zhang X., Zoulim F., Habersetzer F. et al. Analysis of hepatitis B genotypes and pre-core region variability during interferon treatment of HBe negative chronic hepatitis B // *J. med. Virol.* – 1996. – Vol. 48. – P. 8–16.

УДК (616.36-002.12:578.891)-07:616.361-092

# Функциональные нарушения билиарного тракта и качество жизни больных хроническими вирусными гепатитами

Н.Б. Волошина<sup>1</sup>, А.И. Пальцев<sup>1</sup>, М.Ф. Осипенко<sup>2</sup>, В.И. Симаненков<sup>2</sup><sup>1</sup>Новосибирская государственная медицинская академия, ГУНЦКЭМ Сибирского отделения РАМН, Новосибирск,<sup>2</sup>Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования)

Изучены характер моторно-кинетических нарушений билиарного тракта при хронических вирусных гепатитах (ХВГ) и их влияние на показатели качества жизни (КЖ) пациентов. Оценена эффективность мебеверина в терапии функциональных нарушений сфинктера Одди при хроническом течении HBV- и HCV-инфекций. У 182 пациентов с ХВГ оценено состояние желчевыводящих путей по данным фракционного дуоденального зондирования и динамического ультразвукового исследования билиарного тракта. Показатели КЖ определены у 55 пациентов с положительными маркерами вирусных гепатитов с помощью русифицированной версии опросника SF – 36. Оценена эффективность мебеверина у 12 пациентов с дисфункцией сфинктера Одди, отмечено снижение показателей КЖ больных активным вирусом гепатита. При активном процессе в печени статистически достоверно чаще возникали функциональные расстройства сфинктера Одди. Терапия дюспаталином уменьшала моторно-кинетические нарушения сфинктерного аппарата, улучшала показатели КЖ пациентов. Повышение активности АлАТ сыворотки крови при ХВГ ассоциировано с функциональными расстройствами сфинктера Одди и снижением показателей КЖ. Мебеверин (дюспаталин) является препаратом выбора для терапии дисфункций сфинктера Одди по билиарному типу при хроническом течении HBV- и (или) HCV-инфекций.

**Ключевые слова:** хронические вирусные гепатиты В и С, дисфункция сфинктера Одди, лечение, дюспаталин, качество жизни.

**Х**ронические вирусные гепатиты (ХВГ) нередко протекают латентно без каких-либо клинических проявлений или «маскируются» под другие болезни. Часто хронические HBV- и (или) HCV-инфекции верифицируются у пациентов, продолжительное время наблюдающихся по поводу более билиарного характера, с необоснованным диагнозом «хронический холецистит» [1, 3, 8, 9].

Мы убедились в этом, когда в 1999 г. при обследовании 305 пациентов, находившихся на обследовании

в 7-й Муниципальной клинической больнице Новосибирска с патологией билиарного тракта, у более чем 30% из них методом иммуноферментного анализа (ИФА) были выявлены положительные маркеры вирусной инфекции. У 21,3% пациентов был верифицирован хронический гепатит В, у 6,2% – хронический гепатит С, сочетание гепатитов В и С – у 2,6%. Однако уже в 2000 г. частота «случайно» выявленных ХВГ значительно возросла и составила 41,2% от числа обратившихся с

билиарной патологией.

Как известно, печень и желчевыводящие пути анатомически и функционально тесно связаны. Поэтому патология печени может сопровождаться заболеваниями желчевыводящих путей, обуславливающих болезни печени [6]. Органические или функциональные изменения внепеченочных желчевыводящих путей при вирусных гепатитах могут быть объяснены тканевым тропизмом вируса к эпителию желчевыводящей системы.

В последние годы появились

работы, посвященные изучению возможной репликации вируса в желчном эпителии. M.A. Lorient и соавт. удалось *in vitro* инфицировать вирусом гепатита С клетки желчного эпителия у пациентов без HCV-инфекции. Эта работа, бесспорно, расширяет представления о клеточном тропизме HCV и доказывает чувствительность желчного эпителия к гепатотропному вирусу [14, 15].

К заключению о том, что билиарная система включена в патобиологию вируса при HCV-инфекции и что желчь также заразна, как и сыворотка крови, пришли ученые в Японии. Они продемонстрировали наличие HCV РНК при хроническом гепатите С не только в сыворотке крови, но и в желчи [12]. Можно привести и другие примеры исследований, посвященных взаимосвязи ХВГ С и поражения желчных путей [11, 13].

По-видимому, поражения билиарного тракта, в том числе и функциональные расстройства, в какой-то степени обуславливают клинические проявления хронических HBV- и HCV-инфекций. Возникающий болевой синдром может влиять на показатели качества жизни (КЖ) пациентов.

При мультицентровом исследовании в США выявлены более низкие показатели КЖ больных хроническим гепатитом С даже с латентным его течением по всем 8 пунктам шкалы SF – 36, чем у здоровых людей. По мнению исследователей, снижение КЖ этих больных не меньше, чем при других хронических болезнях, включая сахарный диабет, хронический артрит, и больше, чем у пациентов с системной артериальной гипертонией без сердечной и (или) почечной недостаточности [9, 16].

*Цель нашего исследования* – изучить характер моторно-кинетических нарушений билиарного тракта при ХВГ, их влияние на показатели КЖ пациентов и оценить эффективность мебеверина в терапии дисфункции сфинктера Одди

при хроническом течении HBV- и HCV-инфекций.

## Материал и методы исследования

Состояние билиарного тракта оценено у 182 пациентов с ХВГ. Их средний возраст составил  $40,4 \pm 15,4$  года (106 мужчин в возрасте  $35,8 \pm 14,8$  года и 76 женщин в возрасте  $46,7 \pm 13,9$  года). У 85 (46,7%) пациентов верифицирован гепатит В, у 71 (39,0%) – гепатит С, у 22 (12,1%) – маркеры гепатитов В и С и у 4 (2,2%) – гепатит D. У 102 (56,0%) больных биохимическая активность воспалительного процесса отсутствовала, у 80 (44,0%) отмечено повышение активности АлАТ сыворотки крови, которое не превышало значений 2 норм; у 14 (7,7%) активность воспалительного процесса в печени подтверждена морфологически.

Все пациенты обратились за медицинской помощью в городской гастроэнтерологический центр по поводу болей билиарного характера. Болезней печени у них до обращения выявлено не было. Диагноз установлен после исследования на маркеры вирусных гепатитов методами ИФА и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Признаки цирроза печени у пациентов отсутствовали. Состояние желчевыводящих путей оценивали по показателям фракционного дуоденального зондирования и данным динамического ультразвукового исследования (УЗИ) внепеченочных желчевыводящих путей с определением диаметра общего желчного протока до и после приема яичных желтков [11].

КЖ исследовали у 55 пациентов (25 женщин и 30 мужчин, средний возраст –  $39,3 \pm 14,5$  года) с положительными маркерами вирусных гепатитов В, С и В+С. Выявлено 20 (36,4%) человек с HBV-инфекцией, 29 (52,7%) – с HCV-инфекцией и 6 (10,9%) – с HBV + HCV-гепатитом.

У 12 пациентов (7 мужчин и 5 женщин, средний возраст –  $34,4 \pm 10,6$  года) с дисфункцией

сфинктера Одди использован миотропный спазмолитик *мебеверина гидрохлорид* (дюспаталин) в дозе 200 мг 2 раза в сутки.

До и после 14-дневной терапии дюспаталином оценивали интенсивность билиарных болей по 3-балльной системе: 3 балла – боль ежедневная, интенсивная, 2 балла – не ежедневная, низкоинтенсивная, 1 балл – редко возникающая, малоинтенсивная, 0 баллов – отсутствие болевого синдрома.

Кроме того, у всех больных до и после лечения проводили минутированное дуоденальное зондирование и динамическое УЗИ, а также оценивали показатели КЖ.

КЖ определяли с помощью русифицированной версии опросника SF – 36.

Физическое здоровье оценивали по 4 шкалам:

- физического функционирования (ФФ);
- ролевого физического функционирования (РФФ);
- физической боли (Б);
- общего здоровья (ОЗ).

Психологическое здоровье оценивали по шкалам:

- жизнеспособности (Ж);
- социального функционирования (СФ);
- ролевого эмоционального функционирования (РЭФ);
- психологического здоровья (ПЗ) [5].

Статистическую обработку данных проводили с применением пакетов программ SPSS 9,0. Достоверность оценивали по критерию *t* Стьюдента. Отношение шансов, или *относительный риск* (OR), с доверительным интервалом (95% CI) рассчитывали по таблицам сопряженности [2, 7].

## Результаты исследования и их обсуждение

На основании типичных приступов болей «билиарного» типа, учитывая отсутствие структурных изменений билиарного тракта по данным УЗИ, а также анализируя результаты динамического УЗИ

Таблица 1. Продолжительность II этапа дуоденального зондирования (время закрытого сфинктера Одди) у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, мин

Больные гепатитом	Mean	m	SD
B (n = 85)	24,1	2,1	19,8
C (n = 71)	21,5	2,2	18,9
B+C (n = 22)	33,2	5,3	24,9
D (n = 4)	25	7,9	15,8

**Примечание:** mean – среднее значение (средняя арифметическая –  $\bar{x}$ ), SD – среднее квадратическое отклонение ( $\sigma$ ), m – средняя ошибка средней арифметической.

Таблица 2. Показатели качества жизни у пациентов с хроническими вирусными гепатитами при оценке по анкете SF – 36

Шкала	Вся группа, n = 55		Мужчины, n = 30		Женщины, n = 25		p	95% CI
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
ФФ	72,1	23,5	86,1	12,5	56,4	24,1	0,0001	18,6–38,9
РФФ	41,8	38,8	55,8	33,9	25,0	38,2	0,0030	11,3–50,3
Б	65,8	73,7	80,1	95,0	48,6	27,4	0,1150	–7,9–71,0
ОЗ	44,4	14,4	46,8	12,2	41,4	16,6	0,1690	–2,4–13,2
Ж	43,6	18,7	51,3	14,6	34,4	19,0	0,0001	7,8–26,4
СФ	57,0	23,4	63,5	19,2	49,2	25,9	0,0230	2,0–26,5
РЭФ	54,3	40,7	59,8	39,6	47,8	41,9	0,2810	–10,1–4,1
ПЗ	50,4	18,0	54,5	15,4	45,4	19,9	0,6200	–4,5–18,6

**Примечание:** mean – среднее значение (средняя арифметическая –  $\bar{x}$ ), SD – среднее квадратическое отклонение ( $\sigma$ ), p – достоверность различий между группами мужчин и женщин.

внепеченочных желчевыводящих путей и минутированного дуоденального зондирования, у 134 (73,6%) пациентов диагностированы функциональные расстройства

сфинктера Одди по билиарному типу. Средняя продолжительность II этапа минутированного дуоденального зондирования составила  $30,1 \pm 20,5$  мин, а у пациентов без

функциональных нарушений сфинктера Одди –  $5,9 \pm 2,0$  мин (95% CI 18,3–30,1;  $p < 0,0001$ ).

У больных хроническими гепатитами В, С и D продолжительность

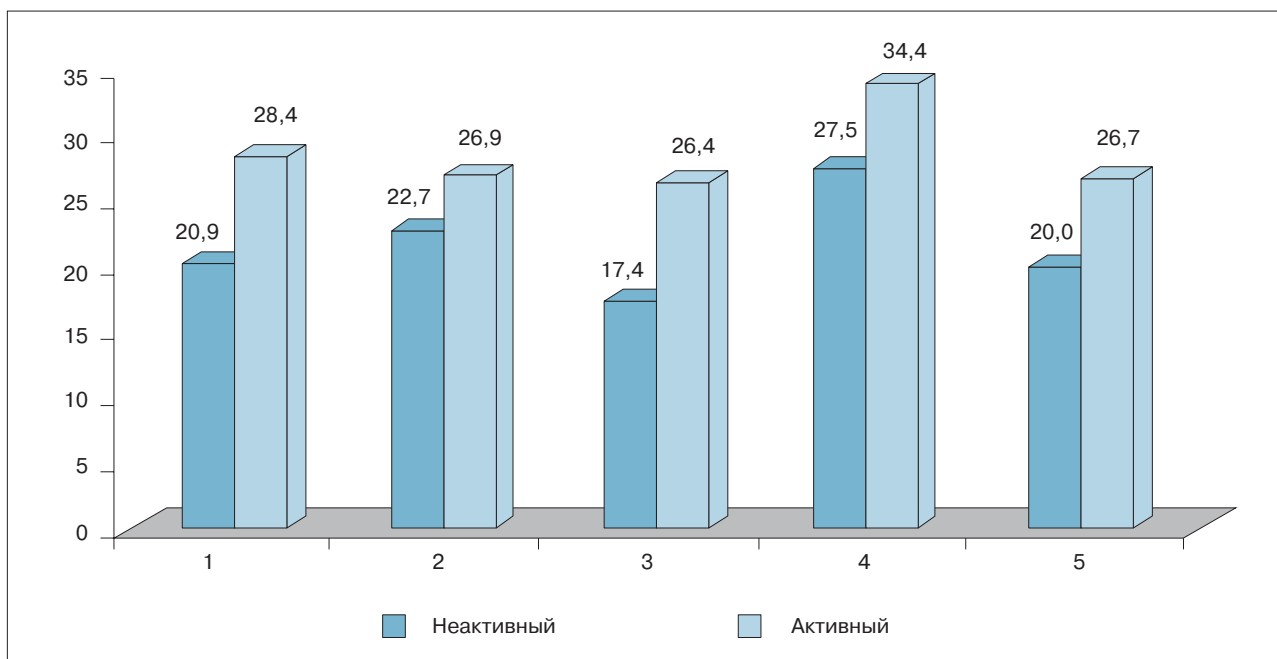


Рис. 1. Продолжительность II этапа дуоденального зондирования у пациентов с активными и неактивными гепатитами, мин; 1 – все пациенты, 2 – гепатит В, 3 – гепатит С, 4 – гепатит В + С, 5 – гепатит D

Таблица 3. Показатели качества жизни у пациентов с хроническим вирусным гепатитом до и после терапии дюспаталином

Шкала	До лечения, <i>n</i> = 12		После лечения, <i>n</i> = 12		<i>p</i>	95% CI
	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>		
ФФ	77,1	18,1	87,5	8,4	0,060	-21,40-0,54
РФФ	54,2	38,2	72,9	19,8	0,120	-43,3-5,8
Б	51,0	26,7	88,2	11,2	0,000	52,9-11,2
ОЗ	43,2	14,2	49,0	7,7	0,240	-16,2-4,5
Ж	44,6	23,7	57,6	11,2	0,030	24,6-1,4
СФ	56,0	22,3	75,9	14,6	0,007	33,3-6,6
РЭФ	60,8	37,2	71,2	19,7	0,350	-33,7-12,9
ПЗ	53,7	20,6	54,7	5,0	0,860	-14,5-12,4

Примечание: *mean* – средняя арифметическая ( $\bar{x}$ ), *SD* – среднее квадратическое отклонение ( $\sigma$ ).

II этапа дуоденального зондирования (время закрытого сфинктера Одди) достоверно не отличалась (табл. 1).

Риск возникновения дисфункции сфинктера Одди не зависел от того, какой именно вирус явился причиной заболевания. Однако при микст-инфекции гепатитов В и С средняя продолжительность времени закрытого сфинктера Одди была достоверно выше (95% CI 1,8–21,6; *p* = 0,02).

Согласно нашим данным, дисфункция сфинктера Одди при ХВГ ассоциирована с активностью процесса (рис. 1).

Если в общей группе пациентов

с неактивными вирусными гепатитами В, С и В + С (*n* = 102) средняя продолжительность II этапа минутированного дуоденального зондирования (время закрытого сфинктера Одди) составила 20,9±17,9 мин, то у пациентов с активным гепатитом (*n* = 80) – 28,4±22,2 мин (*p* = 0,012; 95% CI 1,8–13,4).

У пациентов с повышенной активностью АлАТ сыворотки крови возрастал риск развития функциональных расстройств сфинктера Одди по билиарному типу (OR–2,89; 95% CI 1,45–6,1;  $\chi^2$  = 8,9; *p* = 0,003).

Методом логистического ре-

грессионного анализа выявлен повышенный риск возникновения функциональных расстройств сфинктера Одди у пациентов с биохимически активным хроническим гепатитом В (OR–2,3; 95% CI 0,8–6,7;  $\chi^2$  = 2,4; *p* = 0,06). У больных с биохимически активным гепатитом С OR был равен 3,6 (95% CI 1,04–12,5;  $\chi^2$  = 4,1; *p* = 0,04), а при HBV + HCV-инфекциях – 2,6 (95% CI 0,2–39,6;  $\chi^2$  = 0,47; *p* = 0,47).

Согласно нашим данным, функциональные расстройства сфинктера Одди при ХВГ могут способствовать возникновению воспалительных процессов в билиарном тракте. При логистическом регрессионном

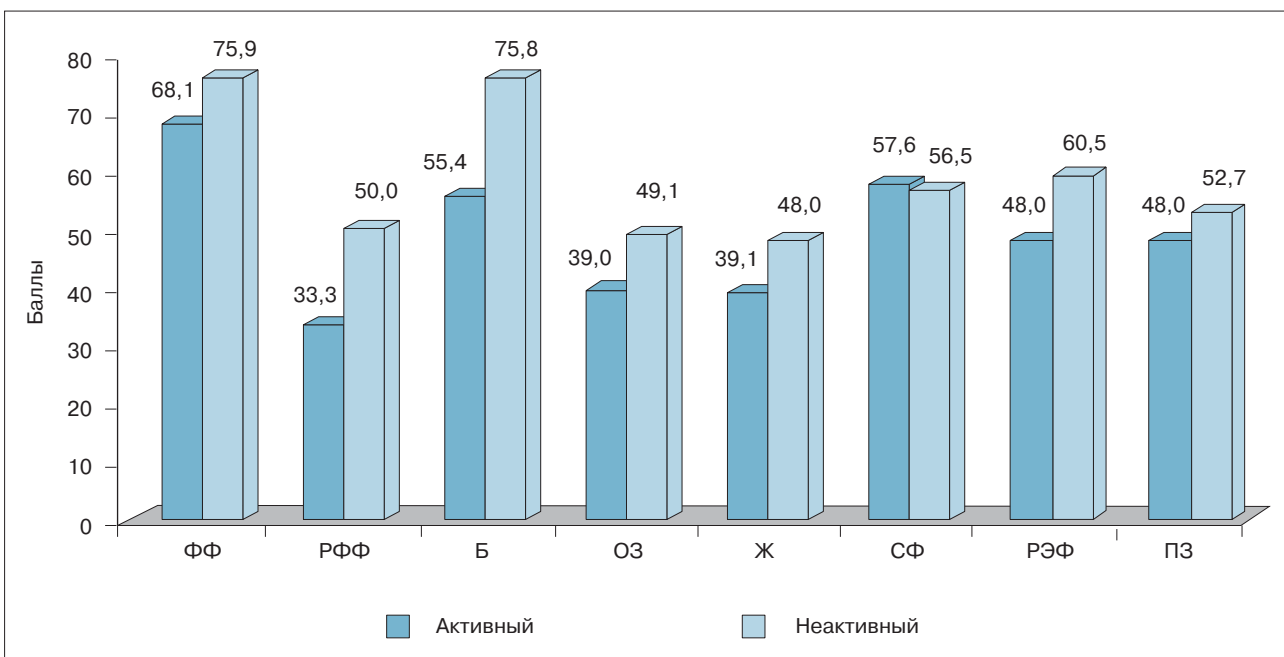


Рис. 2. Показатели качества жизни пациентов с биохимически активными и неактивными вирусными гепатитами



анализе выявлена связь между функциональными нарушениями сфинктера Одди и риском возникновения воспалительных заболеваний желчного пузыря (OR=2,7; 95% CI 1,3–5,7;  $\chi^2 = 6,7$ ;  $p = 0,009$ ) и желчных протоков (OR=3,2; 95% CI 1,6–6,4;  $\chi^2 = 10,6$ ;  $p = 0,001$ ).

Таким образом, дисфункции сфинктера Одди не только обуславливают возникновение болевого синдрома, но и являются фактором риска развития воспалительных заболеваний желчевыводящих путей.

Функциональные расстройства сфинктерного аппарата сопровождаются болевым синдромом. Ввиду этого они могут быть одним из факторов, определяющих снижение показателей КЖ пациентов.

В табл. 2 представлены показатели КЖ по 8 шкалам SF – 36 у всех пациентов с ХВГ, а также зависимость этих показателей от пола.

Как видно из данных табл. 2, показатели КЖ ассоциированы с полом. У женщин с маркерами вирусных гепатитов показатели КЖ меньше, чем у подобной группы больных мужчин по всем 8 шкалам, отражающим как физическое, так и социальное (психологическое здоровье), что согласуется с данными литературы [9, 16].

Достоверное снижение КЖ женщин по сравнению с таковым у мужчин отмечено в шкалах ФФ (56,4±24,1 и 86,1±12,5; 95% CI 18,6–38,9;  $p < 0,0001$ ) и РФФ (25,0±38,2 и 55,8±33,9; 95% CI 11,3–50,3;  $p < 0,05$ ), отражающих физическое здоровье, а также в шкалах Ж (34,4±19,0 и 51,3±14,6; 95% CI 7,8–26,4;  $p < 0,0001$ ) и СФ (49,2±25,9 и 63,5±19,2; 95% CI;  $p < 0,05$ ), отражающих психологическое здоровье.

Так как в Новосибирске еще не закончены популяционные исследования КЖ, мы не имеем возможности сопоставить показатели КЖ пациентов с общепопуляционными показателями.

Нами не получено достоверных различий показателей КЖ ни по одной из 8 шкалам SF – 36 между пациентами с HBV-, HCV- и HBV+HCV-

инфекциями. Однако, согласно нашим данным, показатели КЖ сопряжены с биохимической активностью процесса в печени (рис. 2).

У пациентов с активным гепатитом показатели шкал SF – 36, отражающих физическое и психологическое здоровье, были несколько ниже. Достоверно меньше были показатели общего здоровья у больных биохимически активным гепатитом, чем у пациентов с неактивным процессом (39,5±12,2 и 49,1±15,1;  $p < 0,05$ ; 95% CI 17,1–2,2).

Как уже указывалось, у пациентов с биохимически активным гепатитом, согласно нашим данным, достоверно чаще возникают функциональные расстройства билиарного тракта, прежде всего дисфункция сфинктера Одди.

Итак, повышение активности АлАТ сыворотки крови при ХВГ ассоциировано с функциональными расстройствами сфинктера Одди и снижением показателей КЖ.

Безусловно, больным хронической HBV- и (или) HCV-инфекциями прежде всего необходима противовирусная терапия, которую мы успешно проводим в клинике. Однако противовирусная терапия показана пациентам при активном воспалительном процессе и при отсутствии противопоказаний к ее проведению. Кроме того, ввиду высокой стоимости часть больных вынуждена отказаться от интерферонотерапии.

Учитывая, что основной жалобой у ряда пациентов с ХВГ является боль билиарного характера, обусловленная дисфункцией сфинктера Одди, считаем целесообразным назначать им терапию, направленную на устранение этих расстройств. У 12 пациентов с этой целью использовали миотропный спазмолитик *мебеверина гидрохлорид* (дюспаталин).

При 3-балльном уровне оценки у 4 пациентов болевой синдром оценен в 2 балла, у 8 – в 1 балл. За 14 дней терапии дюспаталином уровень билиарных болей снизился с 1,33±0,5 до 0,42±0,5 балла (среднее изменение значения –

0,9±0,5,  $p < 0,0001$ ). У 7 пациентов болевой синдром был полностью купирован, у 3 значительно уменьшился, 2 пациента не отметили изменений в болевых ощущениях.

В ходе терапии дюспаталином снизилась продолжительность II фазы дуоденального зондирования (закрытого сфинктера Одди) с 38,3±33,2 до 11,3±9,9 мин (среднее изменение значения – 27,1±26,1 мин,  $p = 0,004$ ).

После 24-дневного приема дюспаталина у пациентов улучшились показатели КЖ по всем 8 шкалам SF – 36, отражающих как физическое, так и психологическое здоровье (табл. 3). Так, в шкале Б показатели повысились с 51,0±26,7 до 88,2±11,2 балла (среднее изменение значения – 37,1±24,9 балла,  $p < 0,0001$ ).

Подобные изменения касались и шкал, отражающих психологическое (социальное) здоровье, ПЗ (СФ). Достоверное повышение показателей КЖ отмечено в шкалах Ж – с 44,6±23,7 до 57,6±11,2 балла (среднее изменение значения – 13,0±18,2 балла,  $p = 0,03$ ) и СФ – с 56,0±22,3 до 75,9±14,6 балла (среднее изменение значения – 19,9±21,0 балла,  $p = 0,007$ ).

Таким образом, дюспаталин эффективно купирует болевой синдром при хронических HBV- и HCV-инфекциях, обусловленных дисфункцией сфинктера Одди, что приводит к повышению КЖ пациентов с достоверным улучшением показателей в шкалах Б, Ж и СФ опросника SF – 36.

## Выводы

1. Повышение активности АлАТ сыворотки крови у пациентов с хроническими вирусными гепатитами ассоциировано с дисфункцией сфинктера Одди и снижением КЖ.

2. Мебеверин (дюспаталин) является препаратом выбора для терапии дисфункций сфинктера Одди по билиарному типу у пациентов с хроническим течением HBV- и (или) HCV-инфекций.

## Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Клиническое значение и трудности диагностики латентной HBV-инфекции // Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. – 2002. – № 1 (14). – С. 11–16.
2. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. – М.: Медиа Сфера, 2001. – 392 с.
3. Ивашкин В.Т. (Гл. ред.) Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. – М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2002. – 432 с.
4. Ильченко А.А. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта // Consilium medicum. – 2002. – Прил., вып. 1. – С. 20–23.
5. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. – СПб, 1999.
6. Палатова Л.Ф., Котельникова Л.П. Взаимосвязь патологии печени и желчных путей // Рос. гастроэнтерол. журн. – 2000. – № 2. – С. 78–83.
7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 347 с.
8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭ-ОТАР Медицина, 1999. – 864 с.
9. Bonkovsky H.L., Woolley J.M. and the Consensus Interferon Study Group. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy // Hepatology. – 2000. – Vol. 29. – P. 264–270.
10. Carazziani E., de Shaffer E.A., Hogan W.F., Rowati L.C. Functional disorders of the biliary tract and pancreas // Gut. – 1999. – Vol. 45. – P. 1148–1154.
11. Dural A.T., Genta R.M., Goodman Z.D., Yoffe B. Idiopathic adulthood ductopenia associated with hepatitis C virus // Dig. Dis. Sci. – 2002. – Vol. 47, N 7. – P. 1625–1626.
12. Haruna Y., Kanda T., Honda M. et al. Dedection of hepatitis C virus in the bile and bile duct epithelial cells of hepatitis C virus-infected patients // Hepatology. – 2001. – Vol. 33. – P. 977–980.
13. Kumar K.S., Saboorian M.H., Lee W.M. Cholestatic presentation of chronic hepatitis C: a clinical and histological study with a review of the literature // Dig. Dis. Sci. – 2001. – Vol. 46, N 10. – P. 2066–2073.
14. Lorient M.A., Bronowicki J.P., Lagorce D. et al. Permissiveness of human biliary epithelial cells to infection by hepatitis C virus // Hepatology. – 1999. – Vol. 29, N 5. – P. 1587–1595.
15. Lorient M.A., Marcellin P., Walker F. et al. Persistence of hepatitis B virus DNA in serum and liver from patients with chronic hepatitis B after loss of HBsAg // J. Hepatol. – 1997. – Vol. 27, N 2. – P. 251–258.
16. Rodger A.J., Jolley D., Thompson S.C. et al. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life // Hepatology. – 1999. – Vol. 30, N 5. – P. 1299–1301.

УДК 616.34-009.11-07+615.246.4.035

# Запор: диагностика и основные принципы назначения слабительных средств

Л.И. Буторова

(Кафедра гастроэнтерологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ)

Под хроническим запором понимают комплекс симптомов, связанных с нарушением опорожнения кишечника. Запор может быть следствием многих кишечных и внекишечных заболеваний и обусловлен медленным продвижением содержимого по толстой кишке и (или) с нарушением функции прямой кишки. Лечение хронического запора часто осложняет привыкание пациентов к систематическому приему слабительных средств. Частое применение некоторых слабительных препаратов вызывает негативные побочные эффекты и приводит к формированию зависимости. В настоящее время осмотические слабительные – форлакс и дюфалак – являются препаратами выбора симптоматического лечения.

**Ключевые слова:** хронический запор, слабительные средства, форлакс.

**О**пределение запора как «широко распространенное состояние с грустными последствиями и при всех обстоятельствах всегда обременительное», данное еще в 1851 г. Strahl, к сожалению, сохраняет свою актуальность и в наши дни.

Согласно статистическим данным, запором страдает от 30 до 50% взрослого населения, женщины несколько чаще, чем мужчины. Особенно часто с жалобами на затрудненный или редкий стул, ощущение неполного опорожнения кишечника при дефекации обращаются лица старше 60 лет, примерно 50% из них пользуются слабительными средствами.

*Запор* (лат. *constipatio, obstipatio*) – нарушение функции кишечника, выражающееся в увеличении интервалов между актами дефекации (по сравнению с индивидуальной физиологической нормой) или в систематическом недоста-

точном опорожнении кишечника.

В клинической практике постановка диагноза базируется на двух или нескольких основных признаках, приведенных в табл. 1. Если эти симптомы продолжают более 6 нед, говорят о *хроническом запоре*.

## Этиология и патогенез

Запор как симптом встречается при многих патологических состояниях, обуславливающих нарушение продвижения химуса по толстой кишке, чрезмерное уплотнение каловых масс и ослабление позывов к дефекации.

Причиной запора являются прежде всего болезни и повреждение ободочной и прямой кишки, а также многие заболевания других органов и систем и метаболические нарушения, приводящие к моторной дисфункции кишечника (табл. 2).

Указанные нарушения обычно

ассоциируются с повышением непродуктивной (непропульсивной) двигательной активности ободочной кишки: повышением тонуса продольных и локальных сокращений циркулярных мышц, что приводит к образованию гаустр (вздутий и перетяжек).

Гаустрации ободочной кишки можно сравнить с работой садовой лопатой: их острый контур врезается в полутвердое содержимое полого органа и как бы «перелопачивает, перемешивает» его, улучшая контакт химуса с эпителием и увеличивая площадь зоны абсорбции воды и натрия. Это приводит к увеличению скорости и объема всасываемой воды из химуса, уплотнению каловых масс и затруднению их транзиту по кишке. Исследования показали, что здоровому человеку труднее эвакуировать из прямой кишки твердый шар диаметром 2 см, чем сжимаемую емкость объемом 50 мл.

Запор может быть обусловлен также снижением «проталкиваю-

Таблица 1. Диагностические критерии хронического запора

Снижение частоты дефекации (задержка опорожнения более чем на 2–3 сут)
Ощущение неполного опорожнения кишечника после дефекации
Изменение консистенции и формы кала (отдельные твердые комочки, напоминающие орехи, или формирующие «колбаску» с неровной, как бы потрескавшейся, поверхностью)
Выделение при дефекации небольшого количества (менее 35 г/сут) плотных сухих каловых масс, травмирующих область анального отверстия
Необходимость натуживания во время акта дефекации (более 25% продолжительности опорожнения)
Непродуктивные позывы на дефекацию
Необходимость пальцевого удаления каловых масс из прямой кишки

щих» перистальтических сокращений толстой кишки. Характер и частота пропульсивных перистальтических сокращений определяются модулирующим воздействием вегетативной нервной системы, желудочно-кишечных полипептидов,

гормонов (табл. 3), энергетическим потенциалом и составом пищи (калорийная пища с высоким содержанием жиров и растительная клетчатка усиливают моторику), физической активностью субъекта.

Большое значение в механизме

опорожнения кишечника имеет нормальная функция прямой кишки, анального сфинктера, мышц тазового дна и брюшной стенки.

На моторику толстой кишки влияет при посредстве эффектов вегетативной нервной системы и цент-

Таблица 2. Основные причины запора

Причинные факторы	Примеры
Характер питания	Недостаточное употребление воды и пищи Уменьшение содержания в рационе пищевых волокон
Образ жизни	Недостаточная двигательная активность Систематическое подавление позыва на дефекацию
Психогенные факторы и психические болезни	Психическая травма Депрессия Нервная анорексия Шизофрения
Органические нарушения просвета кишки	Тонкокишечная непроходимость: спайки, опухоль, полип, дивертикулит, инвагинация Толстокишечная непроходимость: опухоль, полипы, дивертикулит
Функциональные заболевания	Функциональный запор Синдром раздраженного кишечника
Аномалии развития и положения толстой кишки	Долихоколон, мегаколон, дубликатуры ободочной кишки, колоноптоз Мегаректум, атрезии и стенозы заднего прохода и прямой кишки Аганглиоз (болезни Гиршпрунга, Шагаса)
Болезни прямой кишки и анального канала	Опухоли Ректоцеле, выпадение прямой кишки Трещина анального канала, геморрой
Прием медикаментов	Опиаты, наркотические анальгетики, нейролептики, транквилизаторы, спазмолитики, цефалоспорины, диуретики, противопаркинсонические и антигипертензивные средства, препараты железа, антациды, содержащие гидроокись алюминия или карбонат кальция, и др.
Эндокринные и метаболические нарушения	Гипотиреоз Гиперкальциемия (гиперпаратиреоз, заболевания, сопровождающиеся остеолитом: миелома, лимфома, рак молочных желез) Порфирия Гипокалиемия Уремия
Болезни нервной системы	Заболевания головного мозга: инсульт, опухоли, болезни Паркинсона, Альцгеймера Заболевания мозгового ствола и спинного мозга: опухоли конского хвоста, менингоцеле, спинная сухотка, рассеянный склероз, травмы позвоночника
Снижение тонуса мышц диафрагмы и передней брюшной стенки	Сердечная недостаточность Эмфизема легких Асцит Ожирение

ральная нервная система. Это продемонстрировано при изучении динамики внутрикишечного давления во время «стрессовых интервью». Когда у исследуемого субъекта разговор вызывает агрессивную реакцию, враждебность, эмоциональный дискомфорт, давление в кишке повышается.

Произвольный компонент акта дефекации целиком осуществляется при участии коры больших полушарий головного мозга, центров продолговатого мозга и гипоталамуса. Систематическая задержка эвакуации (в ситуациях спешки, стыдливости, изменении обычных условий жизни и труда, при устойчивых защитных формах поведения) приводит к снижению чувствительности рецепторов прямой кишки, подавлению нормального рефлекса на дефекацию, а затем и к полной его утрате. Поэтому обоснованно выражение, что прямая кишка определяет душевное состояние человека.

Таким образом, даже краткий перечень этиологических факторов запора свидетельствует о сложности механизмов его развития и тесной взаимосвязи патогенетических звеньев. В зависимости от ведущего патофизиологического механизма развития обстипационного синдрома можно разделить всех пациентов, страдающих запором, на две группы: с медленным транзи-

Таблица 3. Нервно-гуморальная регуляция моторной функции толстой кишки

Внешняя иннервация: симпатическая нервная система парасимпатическая нервная система	Торможение моторики Усиление моторики
Внутренняя иннервация: межмышечное нервное сплетение подслизистое нервное сплетение	Возможны расслабление и сокращение миоцитов
Желудочно-кишечные полипептиды: секретин, глюкагон гастрин, холецистокинин	Торможение моторики Усиление моторики

том по толстой кишке и с нарушенным актом дефекации.

Кроме того, различают функциональный и органический запоры, кишечные и внекишечные обстипации, первичные, вторичные, идиопатические констипации, дисхезию (лат. *dyschesia* – затрудненность испражнения из-за утраты координации между деятельностью мышц тазового дна и анальных сфинктеров).

### Основные принципы обследования больных

Диагностика должна быть направлена на распознавание этиологии и типа запора. Полиэтиологичность симптома иногда обуславливает крайнюю сложность постановки диагноза на нозологическом уровне. В связи с этим процесс диагностики принято условно делить на два этапа (табл. 4).

На I этапе диагностический

поиск направлен на выявление наиболее частых причин запора (употребление недостаточного количества пищи и воды, гиподинамия, длительный прием лекарственных препаратов, влияющих на перистальтику) и на исключение органической патологии (опухолевой или воспалительной этиологии), аномалий развития и положения толстой кишки.

На II этапе запоры окончательно разграничиваются на первичные и вторичные, оценивается топография стаза (колостаз, проктостаз), устанавливается преобладающий тип моторных нарушений (гиперкинетический или гипокинетический), определяется значение дисфункции мышц тазового дна в развитии обстипации, завершается дифференциальный диагноз.

Дополнительные методы исследования при запоре (ректоанальная манометрия, тест на эвакуа-

Таблица 4. Объем диагностических мероприятий при дифференциальной диагностике при синдроме хронического запора

I этап	II этап
Оценка жалоб, анамнеза Стандартное обследование органов и систем с целью исключения вторичных запоров Осмотр перианальной области Пальцевое исследование прямой кишки с оценкой тонуса анального сфинктера в покое, при сжати и попытке эвакуации Общеклинические и биохимические исследования крови, кала и мочи Ректосигмоскопия Обзорная рентгенография органов брюшной полости в вертикальной проекции (при остром запоре) Ирригоскопия и (или) колоноскопия (обязательно в возрасте старше 40 лет, приотягощенном семейном анамнезе)	Исследование содержания электролитов, кальция, гормонов щитовидной железы Оценка кишечного транзита с использованием рентгенопозитивных маркеров Аноректальная манометрия Рентгеноскопия дефекации (дефекационная проктография) Исследование промежностной чувствительности Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы Магнитно-резонансная томография позвоночника Консультации специалистов: эндокринолога гинеколога уролога психиатра невропатолога

Таблица 5. Классификация слабительных средств по основному механизму их действия

Основной механизм действия	Основные эффекты в ободочной кишке	Примеры лекарственных препаратов
Увеличение массы содержимого кишечника	Препараты абсорбируют воду и увеличиваются в объеме, обеспечивая возрастание объема содержимого кишечника и содержание влаги в каловых массах	<b>Psyllium:</b> <i>мукофальк</i> (mucofalk), Германия
Увеличение осмотического давления в кишечнике	1. Расщепление лактулозы бактериями толстой кишки на молочную, муравьиную и уксусную кислоты дает осмотический эффект 2. Макрогол (молекулярная масса – 3000–4000) образует водородные связи с молекулами воды в просвете кишки, наводняет фекалии, тем самым, увеличивая в объеме пищевой комок 3. Солевые слабительные повышают осмотическое давление в тонкой кишке и вызывают поступление дополнительного объема воды в просвет кишки	<b>Lactulose:</b> <i>дюфалак</i> (duphalac), Германия, Нидерланды <i>livo-lac</i> , Индия <i>normase</i> , Италия <b>Macrogols:</b> <i>форлакс</i> (forlax), Франция
Усиление перистальтики	Точный механизм действия неизвестен. Предполагают, что перистальтика усиливается за счет непосредственного стимулирующего влияния на интрамуральные нервные сплетения кишечника. Препараты ингибируют натрий-калиевую АТФазу эпителиоцитов, нарушая всасывание воды, и стимулируют секрецию ионов хлора в просвет кишки	<b>Magnesium hydroxide:</b> <i>магния окись</i> (magnesium oxydum), РФ <i>магния сульфат</i> (magnesium sulfas), РФ <b>Senna (Sennosides):</b> <i>антрасенин</i> (antrasenninum), РФ <i>гласенна</i> (glaxenna), Индия <i>пурсенид</i> (pursennid), Индия, Турция <b>Bisacodyl:</b> <i>бисакодил</i> (bisacodyl), РФ, Австрия, Болгария, Кипр, Латвия, Польша <i>дульколак</i> (dulcolax), Германия, Италия, Франция <i>лаксатин</i> (laxatin), США <i>лаксбене</i> (laxbene), Австрия <i>пирилакс</i> (pyrilax), Германия <b>Phenolphthalein:</b> <i>фенолфталеин</i> (phenolphthalein), РФ
Размягчение или разжижение каловых масс	Препараты действуют как детергенты, уменьшая натяжение поверхностной пленки, способствуют проникновению дополнительной жидкости в фекальные массы, что увеличивает их объем и мягкость	<b>Docusate:</b> <i>норгалакс</i> (norgalax), Франция
Высвобождение диоксида углерода	Диоксид углерода, высвобождающийся из комбинации калия битартрата и натрия гидрокарбоната, повышает давление в прямой кишке, способствуя перистальтике	<b>Сео-Тво:</b> <i>калия битартрат, натрия гидрокарбонат</i> , США
Смазывание слизистой оболочки кишечника	Повышение содержания воды в каловых массах за счет образования на их поверхности и стенках кишки водонепроницаемой пленки	<b>Mineral oil:</b> <i>вазелиновое масло</i> (oleum vaselini), РФ, Белоруссия

цию баллона) необходимы не всегда. Большинство из них доступны для проведения только в специализированных центрах.

Как правило, при отсутствии данных за органическое заболевание кишечника исключение симптомов тревоги и других внекишечных причин запора чаще всего связывают с синдромом раздраженного кишечника или расценивают как функциональный запор и назначают предварительный курс лечения, заключающийся в коррекции диеты и приеме слабительных средств осмотического действия.

### Принципы лечения

Лечение запора должно строиться с учетом основного заболевания и устранения по возможности причины его развития. Если этиологическое лечение запора невозможно или недостаточно эффективно, то для улучшения качества жизни и профилактики возможных осложнений проводится симптоматическая терапия, включающая назначение слабительных препаратов.

Но перед назначением медикаментозной терапии пациентам

с хроническим запором следует обязательно рекомендовать попытаться наладить опорожнение кишечника, используя «традиционные физиологические» способы стимуляции дефекации: обогащение рациона пищевыми волокнами, увеличение количества принимаемой жидкости до 1,5–2,0 л/сут, повышение двигательной активности.

По возможности необходимо отменить (или заменить другими) препараты, способные вызывать или усиливать запор.

## Диетическое лечение

Пищевые волокна (клетчатка, балластные вещества) – это разнообразные по составу и строению волокнистые вещества растительного происхождения: полимеры неуглеводной природы (*лигнин*), полисахариды (*целлюлоза, гемицеллюлоза, пектин, камедь*), сахароспирты (*ксилит, сорбит, ксилобiose*) и олигосахариды (*лактолоза, фруктоолигосахариды* и др.)

Все пищевые волокна не гидролизуются пищеварительными ферментами в тонкой кишке и не всасываются, но поглощают жидкость, увеличивая объем химуса и ускоряя его продвижение по толстой кишке.

К числу продуктов, богатых пищевыми волокнами, относятся в первую очередь хлебобулочные изделия из муки грубого помола, свежие и сушеные фрукты, сырые и вареные овощи, салаты, рассыпчатые каши (из овсянки, гречки, перловки, кукурузы). К диетическим мерам можно отнести и назначение пищевых добавок, содержащих большое количество клетчатки.

Наиболее простая и дешевая добавка – отруби (пшеничные и ржаные). Перед употреблением отруби заливают крутым кипятком на 20–30 мин. После этого воду сливают, а получившуюся кашу добавляют в приготовленную пищу.

Первоначальная разовая доза отрубей – 1 чайная ложка, а кратность приема – 2–3 раза в день. При хорошей переносимости дозу постепенно увеличивают и подбирают наиболее эффективную.

Обогащение рациона питания растительными волокнами уменьшает потребность в слабительных средствах у 93% пациентов пожилого возраста, страдающих хроническими запорами (Sadmann, 1983).

Увеличение в рационе пищевых волокон должно сопровождаться адекватным приемом жидкости (около 1500 мл/сут). Пожилые люди иногда от него отказываются. Кроме того, возможности повышения содержания балластных веществ в пище часто ограничивают-

ся индивидуальной переносимостью больными.

У пациентов с гиперсегментарной дискинезией обогащение рациона пищевыми волокнами часто усиливает метеоризм и боли в животе. В этом случае можно рекомендовать прием кисломолочных продуктов (простокваша, кефир, ацидофилин), сливок, свежей сметаны, а овощи – в отварном виде. При гипокинетических запорах в пищу добавляют жиры растительного происхождения (подсолнечное или оливковое масло).

Пищу следует принимать 4–5 раз в день. Завтрак должен быть объемным, содержать блюда из зерновых культур и овощи. Возможно использование контраста температур (перед едой выпивать стакан холодной воды, затем есть горячее первое блюдо, третье блюдо – холодное).

### Основные принципы использования слабительных препаратов в лечении запоров

К назначению слабительных средств нужно относиться как к вынужденной мере при безуспешности нормализации двигательной эвакуаторной функции кишечника иными, более физиологичными способами. Основная цель лечения слабительными средствами – улучшение качества жизни пациентов. Поэтому особенно важны индивидуальный подбор и дозирование лекарственных средств, учет потенциального спектра их побочных эффектов.

По основной направленности действия слабительные средства разделяются на несколько групп (табл. 5).

*Вещества-наполнители и набухающие (балластные) вещества.* Балластные вещества представляют собой полисахариды различного растительного происхождения, которые не подвергаются ферментативному расщеплению в тонкой кишке. В толстой кишке они частично расщепляются бактериями, а

частично набухают за счет впитывания воды, приводя к увеличению объема содержимого кишечника.

Растяжение стенки ободочной кишки способствует механическому раздражению рецепторов ее слизистой оболочки, усилению пропульсивной моторики. Средства, увеличивающие массу содержимого кишечника, нормализуют функцию желудочно-кишечного тракта двояко: при запоре они способствуют перистальтике и опорожнению, а при поносе уменьшают количество жидких испражнений.

Препараты этой группы дают отсроченный послабляющий эффект (*агар-агар* через 8–12 ч, *мукофальк* – через 12–24 ч, *метилцеллюлоза* – через 24–72 ч), действуют мягко и не вызывают привыкания. Показаны при умеренно выраженных запорах, связанных с особенностями диеты, и при патологии аноректальной области, ослабленном рефлексе на дефекацию. Побочные эффекты: метеоризм, боли в животе, особенно при запоре вследствие медленного транзита. Препараты не следует применять при дисфагии, поскольку возможна непроходимость пищевода.

*Осмотически действующие соединения.* К ним относятся плохо и (или) невсасывающиеся препараты: солевые слабительные (*сульфат натрия, или Глауберова соль, сульфат магния*), углеводы (*лактоза, лактулоза*), спиртоуглеводы (*маннитол, сорбитол, глицерин*), гликоли полиэтилена с молекулярной массой 3000–4000 (*макрогол*).

Поскольку эти вещества остаются в кишечнике, в его просвете повышается осмотическое давление. Это препятствует абсорбции жидкой части химуса и пищеварительных соков. Объем содержимого кишечника увеличивается, что обуславливает возбуждение механорецепторов и усиление перистальтики.

Солевые слабительные применяются, как правило, однократно: для быстрого очищения кишечника (например, при отравлении) или

Таблица 6. Фармакокинетика слабительных средств

Слабительные средства	Всасывание при приеме		Начало действия при приеме	
	<i>per os</i>	<i>per rectum</i>	<i>per os</i>	<i>per rectum</i>
Увеличивающие объем кишечного содержимого	0% дозы	–	12–24 ч (до 3 дней)	–
Гиперосмотические:				
глицерин	–	Min	1/4–1 ч	–
лактоза	< 3% дозы	0% дозы	24–48 ч	1/4–1/2 ч
солевые	До 20%	До 15%	1/2–3 ч	2–5 мин
макроголь	0%	–	24–48 ч	–
Смазывающие слизистую оболочку кишечника	Min	Min	6–8 ч	2–15 мин
Высвобождающие диоксид углерода	–	0%	–	5–30 мин
Стимулирующие функции кишечника:				
антраноиды	Min	Min	6–8 ч	1/2–2 ч
бисакодил	Min	Min	2–6 ч	1/4–1 ч
гутталакс	Min	–	10–12 ч	–

как вспомогательные средства с целью ускорения выведения ядовитых веществ (за исключением кислот или щелочей) и паразитов, в частности нематод, после антигельминтной терапии. Повторное применение гиперосмотических слабительных средств может привести к обезвоживанию и нарушению функции почек.

*Лактулоза* считается физиологичным и безопасным слабительным средством. Ее недостаток – отсроченное появление эффекта (через 12–48 ч) и необходимость курсового приема. Побочные эффекты: выраженное вздутие живота.

*Препараты, стимулирующие функцию кишечника.* К ним относятся лекарственные средства, в состав которых входят антрахиноновые гликозиды (антрагликозиды – препараты *сенны, крушины, алоэ, ревеня*), дифенолы (*бисакодил*), *пикосульфат натрия (гутталакс)*, *фенолфталеин, касторовое масло*. Они усиливают перистальтику за счет химического раздражения рецепторов интрамуральных ганглиев стенки толстой кишки (рициноловая кислота, образующаяся в двенадцатиперстной кишке при гидролизе касторового масла липазой, действует на протяжении всего кишечника). Это приводит к сокращению времени транзита и увеличению объ-

ема жидкости в просвете кишки.

Препараты этой группы являются контактными слабительными. Их активные субстанции высвобождаются преимущественно в толстой кишке под влиянием бактериальных ферментов, за исключением фенолфталеина, который всасывается в тонкой кишке, а затем выделяется в толстой.

Стимулирующие слабительные должны использоваться только для кратковременной «экстренной» терапии (слабительный эффект через 6–12 ч). При длительном их использовании могут развиваться привыкание, меланоз толстой кишки, нейрональная ее дегенерация, атония, серьезные нарушения водно-солевого обмена – «лакстивная болезнь».

*Препараты, обладающие смазывающим действием (минеральные масла), и размягчающие фекалии (детергенты).* К этим средствам относятся *вазелиновое и оливковое масло, докюзат натрия, свечи с глицерином*. Их часто применяют профилактически у больных, которым нельзя напрягаться во время дефекации (тромбоз геморроидальных вен, трещины заднего прохода и перианальные абсцессы, грыжи пищевода и диафрагмы, аноректальный стеноз или состояние после инфаркта миокарда), и в случаях, когда тре-

буется длительный постельный режим. Вазелиновое масло не следует назначать при дисфагии, лежачим больным (возможна жировая пневмония вследствие аспирации).

При назначении любого слабительного средства для приема *per os* необходимо рекомендовать больному дополнительно выпивать не менее 6–8 полных стаканов жидкости, чтобы усилить размягчение каловых масс.

Перед введением в прямую кишку слабительные свечи следует смачивать водой, держа под проточной водой 30 с или помещая в чашку с водой по крайней мере на 10 с. Более быстрый слабительный эффект развивается при приеме лекарств на пустой желудок, за исключением средств, увеличивающих объем содержимого кишечника. При приеме слабительных средств с пищей и (или) перед сном отмечается тенденция к замедлению эффекта.

Больного необходимо предупредить, что не следует принимать слабительные средства в течение 2 ч после применения другого лекарственного препарата. Ожидаемый эффект антикоагулянтов, гликозидов наперстянки, салицилатов и некоторых антибиотиков при одновременном длительном применении слабительных средств может быть значительно ниже. В таких



случаях может потребоваться корректирование их доз.

Некоторые данные о фармакокинетике слабительных средств представлены в табл. 6.

Общими противопоказаниями для назначения слабительных препаратов являются:

- воспалительные органические заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона, аппендицит);
- болевые абдоминальные синдромы неустановленной этиологии;
- недиагностированные ректальные кровотечения;
- окклюзионный и субокклюзионный синдромы брюшной полости.

Слабительные средства, содержащие натрий (гидрофильный муцилоид псиллия – *метамуцил*), нельзя использовать при застойной сердечной недостаточности или гипертензии, а препараты, содержащие значительное количество декстрозы, галактозы и (или) сахарозы, – при сахарном диабете.

### Значение форлакса в симптоматическом лечении хронических запоров

*Форлакс (макрогол 4000)* относится к группе осмотических слабительных, выпускается фирмой «Beaufour Ipsen International» (Франция). Молекула активного вещества препарата представляет собой высокомолекулярный оксид этилена (молекулярная масса – 4000), характерной особенностью которого являются хорошая растворимость в воде, малочувствительность к изменениям pH, отсутствие взаимодействия с жирами, углеводами и белками.

Макрогол не метаболизируется и не всасывается в желудочно-кишечном тракте, не изменяет pH химуса и действует независимо от состава бактерий кишечника.

При приеме внутрь форлакс соединяется посредством водородных связей с молекулами воды, повышая таким образом внутрикишечное осмотическое давле-

Таблица 7. Эффективность форлакса при лечении хронического запора,  $n = 40$

На фоне приема форлакса: курс лечения – 14 дней, дозирование – 20 г ( $n = 30$ ), 30 г ( $n = 10$ )	Абс. число	% ( $\sigma \pm m_p$ )
Нормализация частоты стула на день лечения:		
1-й	18	45,0 $\pm$ 7,9
2-й	15	37,5 $\pm$ 5,6
3-й	5	12,5 $\pm$ 5,2
Нет эффекта	2	5,0 $\pm$ 3,4
Нормализация формы кала:		
есть	38	95,0 $\pm$ 3,4
нет	2	5,0 $\pm$ 3,4
Потребность в приеме слабительных средств после отмены форлакса:		
нет	15	37,5 $\pm$ 5,6
в меньшей дозе	20	50,0 $\pm$ 7,9
в прежней дозе	5	12,5 $\pm$ 5,2

ние; 20 г препарата абсорбируют примерно 200 мл воды. В результате регидратации макрогол увеличивает массу химуса и размягчает его консистенцию, но не изменяет его биологические параметры.

Нормализация объема внутрикишечного содержимого улучшает кишечную перистальтику, стимулируя естественным путем функцию механорецепторов. Форлакс биологически инертен, не раздражает слизистую оболочку, не провоцирует метаболические расстройства и повышенное газообразование даже при длительном применении. Форлакс показан всем пациентам старше 15 лет, даже пациентам, страдающим сахарным диабетом, гипертонической болезнью, почечной и печеночной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями, и беременным.

Форлакс выпускается в виде порошка в пакетиках по 10 г для приготовления раствора, принимаемого *per os*.

Мультицентровые плацебоконтролируемые исследования показали стабильную постоянную эффективность форлакса в течение всего курса лечения и отсутствие синдрома привыкания при лечении больных с хроническим обстипационным синдромом. В 1997 г. в рамках этого исследования изучалось

терапевтическое действие форлакса на базе Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко (табл. 7).

Эффект дозозависим и прямо коррелирует с количеством принятого макроголя. Стандартная эффективная доза – 2 пакетика на один прием, при выраженном запоре – 4 пакетика (на 2 приема) в первые 3 дня. Поддерживающая доза – 2 пакетика на один прием. Рекомендован только курсовой прием – 2 недели. Именно за это время полностью восстанавливается ежедневный транзит.

Форлакс применяется в виде питьевого раствора утром, во время завтрака или в течение дня. Содержимое пакетика предварительно размешивается примерно в 100 мл воды. Двигательная активность обычно восстанавливается в течение 24–48 ч после приема лекарства и сохраняется в течение недели. Побочные эффекты: при приеме слишком большой дозы возможна диарея, которая самопроизвольно прекращается через 1–2 сут после снижения дозы до рекомендуемой.

Таким образом, проводя симптоматическую терапию запора, следует всегда исходить из того, что она должна быть направлена в первую очередь на коррекцию основного заболевания и устранение причин обстипации.

УДК 616.33-002.27-07:616.15-074

# Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрин-17 и пепсиногена I в сыворотке

Х. Ваананен<sup>1</sup>, М. Ваухконен<sup>2</sup>, Т. Хэлске<sup>2</sup>, И. Каариянен<sup>2</sup>, М. Расмуссен<sup>3</sup>,  
Х. Тунтури-Хихнала<sup>4</sup>, Дж. Коскенпато<sup>5</sup>, М. Сотка<sup>5</sup>, М. Турунен<sup>5</sup>,  
Р. Сандстрем<sup>5</sup>, М. Ристиканкаре<sup>1</sup>, А. Юссила<sup>4</sup>, П. Сиппонен<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Medivire Medical Clinics, Helsinki, <sup>2</sup>Depts of Internal Medicine and Pathology, Helsinki University Hospital HUCH, Jorvi Hospital, Espoo, <sup>3</sup>Hatanpää Medical Center, Tampere, <sup>4</sup>Seinäjoki Medical Center, Seinäjoki, <sup>5</sup>Vantaa Medical Center, Vantaa, Finland)

Уровни гастрин-17 (S-G-17) и пепсиногена I (S-PGI) в сыворотке крови являются биомаркерами состояния слизистой оболочки желудка. В основу многоцентрового исследования, проведенного в Финляндии, положены результаты обследования 404 пациентов по поводу диспепсии. Программа обследования включала эндоскопию с гистологическим исследованием слизистой оболочки желудка в сопоставлении с результатами серологического исследования с использованием тестовой панели (GastroPanel®: определение в сыворотке крови уровней антител к *Helicobacter pylori*, гастрин-17 и пепсиногена I). Выявлена высокая (сильная) корреляционная связь между результатами гистологического исследования слизистой оболочки желудка и данными серологического исследования. Чувствительность и специфичность тестовой панели GastroPanel® составила 83 и 95% соответственно.

**Ключевые слова:** пепсиногены, гастрин, гастрин-17, атрофический гастрит, аутоиммунный гастрит, *Helicobacter pylori*, GastroPanel, GastroSoft.

## Введение

В соответствии с положениями Маастрихтского соглашения (2000) атрофический гастрит является показанием к эрадикации *Helicobacter pylori* в случаях, когда эти состояния диагностированы [1].

Определение уровня сыворо-

точного пепсиногена I (S-PGI) или соотношения содержания пепсиногена I к уровню пепсиногена II (PGI/PGII) – хорошо известный неэндоскопический метод диагностики атрофического гастрита с поражением тела желудка [1–8]. С увеличением степени атрофии слизистой оболочки тела желудка (потеря

нормальных кислотообразующих желез) уровень S-PGI и соотношение содержания PGI/PGII постепенно снижаются.

Результаты последних исследований [9, 10] свидетельствуют о том, что определение уровня гастрин-17 в сыворотке крови, преимущественно гастрин-17 (G-17), мо-

жет быть использовано как индикатор морфологического состояния слизистой оболочки антрального отдела желудка, то есть снижение содержания S-G-17 является биомаркером атрофического гастрита с поражением антрального отдела желудка (потеря антральных G-клеток).

*Задачей нашего исследования* явилось изучение возможности диагностики атрофического гастрита с использованием тестовой панели – параллельного определения уровней S-PGI и S-G-17 в сочетании с оценкой инфицированности пациентов *H. pylori*.

## Материал и методы исследования

### Обследованная группа

В многоцентровое исследование вошли 404 пациента, у которых выполнена эндоскопия по поводу различных диспептических симптомов в 5 медицинских центрах Южной Финляндии в 2001 г. Средний возраст обследованной группы –  $58 \pm 15$  лет, а соотношение числа мужчин и женщин (М/Ж) – 164/240, или 1 : 1,5.

Анализ крови у большинства пациентов выполнены в течение 2 нед после эндоскопии. Максимально возможно больные воздерживались от приема медикаментов, влияющих на секрецию соляной кислоты ( $H_2$ -блокаторы, ингибиторы протонной помпы, антациды и пр.), в течение недели до исследования крови.

### Эндоскопия и биопсия

Диагностическая эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта (гастроскопия) выполнена всем пациентам не менее чем за один день перед лабораторным исследованием. В дополнение к биопсии из эндоскопически видимых повреждений слизистой оболочки желудка материал брали из антрального отдела и тела желудка: не менее 2 биоптатов из каждой зоны (по малой и большой кри-

визне в средней части антрального отдела). Биопсию слизистой оболочки тела желудка проводили по передней и задней стенкам на уровне средней части тела.

Биоптаты заливали в парафиновые блоки. Гистологические срезы получали с использованием традиционных методов фиксации и окраски. Наличие *H. pylori*, хронического воспаления, активности, атрофии и кишечной метаплазии отмечали в соответствии с Сиднейской системой и аналоговой визуальной шкалой.

В зависимости от гистологических проявлений пациентов распределили на следующие группы:

1) *нормальная здоровая слизистая оболочка желудка (N)* – отсутствие гастрита и атрофии;

2) *неатрофический гастрит (non-AG)* – наличие *H. pylori* и ассоциированного гастрита без явных признаков атрофии и кишечной метаплазии (эта категория не подразделялась на подгруппы с антральным гастритом и гастритом с преимущественным поражением тела желудка и включала также больных, у которых атрофия и кишечная метаплазия были стертыми или легкой степени);

3) *атрофический гастрит с поражением антрального отдела (A), тела (C) или обоих отделов одновременно (AC, мультифокальный атрофический гастрит)* – средняя или тяжелая атрофия (потеря нормальных желез) в антральном отделе, теле желудка или в обоих отделах.

### Анализ крови

Забор крови для определения уровней пепсиногена I (PGI), тощачкового (базального) гастрин-17 (G-17fast) и IgG антител к *H. pylori* осуществляли утром натощак, а для исследования «стимулированного» гастрин-17 (G-17prand) – через 20 мин после белкового завтрака (10 г белка, 610 099 Biohit Plc, Хельсинки, Финляндия).

Кровь отбирали в сывороточные пробирки. Затем их центрифугировали при 1500 об./мин в течение 10 мин. Сыворотку крови хранили

при отрицательной температуре – 70°C до проведения анализа.

### Диагностика атрофического гастрита по данным анализа крови

При обследовании пациентов с различными топографическими типами атрофического гастрита использовали тестовую панель *GastroPanel*<sup>®</sup> (Biohit Plc, Хельсинки, Финляндия), диагностический алгоритм и компьютерную программу *GastroSoft*<sup>®</sup> (Biohit Plc, Хельсинки, Финляндия). Критериями классификации гастрита в зависимости от его типа явились результаты предыдущих исследований [9] (см. также [www.biohit.com/GastroSoft](http://www.biohit.com/GastroSoft)).

Диагностический алгоритм и топографические типы гастрита представлены на рис. 1.

### Лабораторные исследования

Для определения гастрин-17, пепсиногена I и антител класса IgG использовали специфические наборы для *иммуферментного анализа* (ИФА): гастрин-17 ИФА набор, кат. № 601 030; пепсиноген I ИФА набор, кат. № 601 010; *Helicobacter pylori* ИФА набор, кат. № 601 040, Biohit Plc, Хельсинки, Финляндия, согласно инструкции производителя).

Все методы ИФА основывались на измерении абсорбции после реакции пероксидации при длине волны 450 нм. В процессе ИФА использовали автоматический промыватель планшетов BW50 Microplate Strip Washer (Biohit Plc, Хельсинки, Финляндия). Для определения степени поглощения (абсорбции) применяли автоматический фотометр BP800 Microplate Reader (Biohit Plc, Хельсинки, Финляндия).

### Специфичность лабораторных тестов

Полученные уровни PGI и титров антител к *H. pylori* тесно коррелировали с данными других серологических исследований (PEPSI-I K RIA, DiaSorine, Италия; Gastroset PG I EIA, Orion Diagnostica, Финляндия; Pyloriset EIA-G, Orion

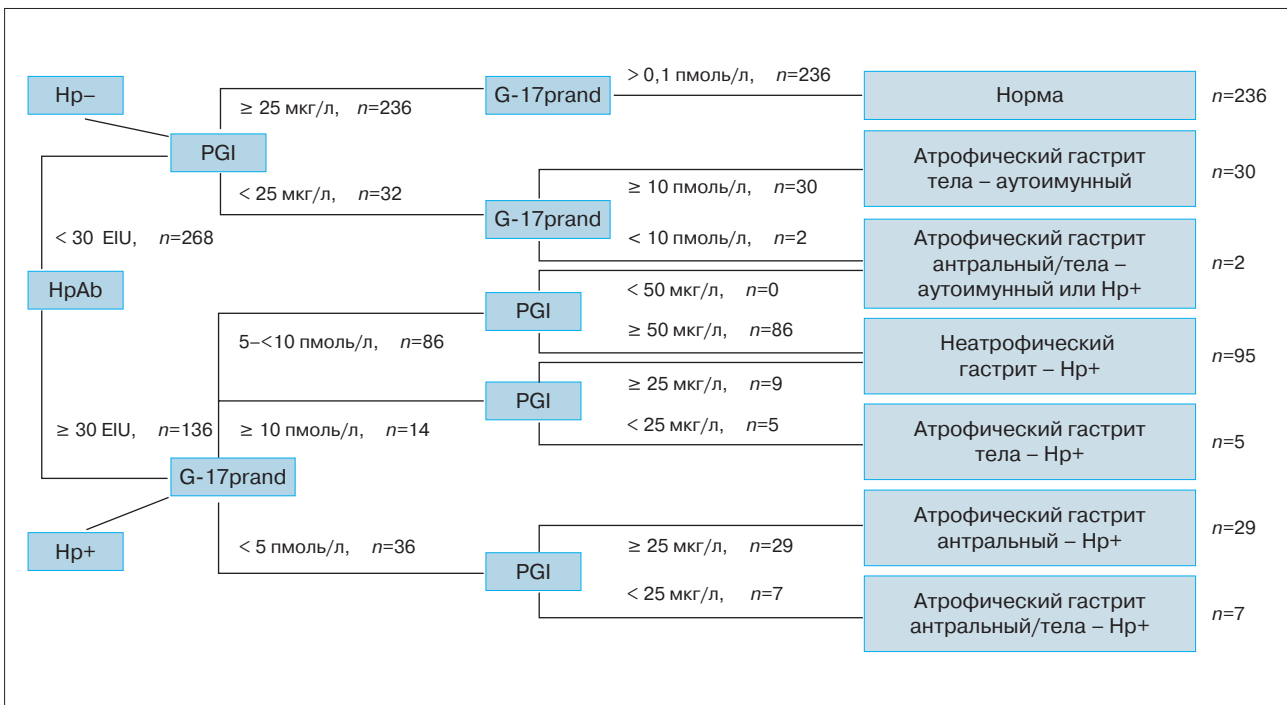


Рис. 1. Диагностический алгоритм классификации пациентов по различным категориям атрофического гастрита на основании титра антител к *H. pylori* (H<sub>p</sub>Ab), уровней сывороточного пепсиногена I (PGI) и стимулированного гастрин-17 (G-17prand). В случаях, когда в качестве биомаркера антральной атрофии используется S-G-17fast, значения исключения S-G-17 составляют половину от представленных в алгоритме для S-G-17prand. Значения исключения для S-PGI и H<sub>p</sub>Ab сохраняются прежними (как на рис. 1) независимо от того, используется ли S-G-17prand или S-G-17fast. Отсутствие признаков *H. pylori*-инфекции рассматривается как признак «аутоиммунной» природы гастрита

Diagnostica, Финляндия). Содержание G-17, установленное при ИФА, тесно коррелировало с уровнем G-17, полученным при радиоиммунологическом анализе – РИА (по данным проф. Jens F. Rehfeld и Jens-Peter Gotze, Копенгаген, Дания).

### Статистика

Значимость различий между группами определяли с помощью непараметрических методов исследования (Вилкоксона–Манна–Уитни) и программы SPSS 10.1. Частоту встречаемости, средние значения величин, 95% доверительный интервал (CI 95%) и среднее квадратическое отклонение (SD, или  $\sigma$ ) вычисляли на основе биномиального и нормального распределений. При использовании критерия *t* значения уровней G-17 и PGI преобразовывали логарифмически (ln).

### Этические аспекты

Исследование одобрено Этическим комитетом Госпиталя

Государственного университета Хельсинки.

Цель исследования доводили пациентам до взятия крови на анализ. Перед исследованием все больные подписали свое согласие на участие в эксперименте.

### Результаты исследования

Обследованы 404 пациента, которые были отобраны ретроспективно из числа тех, кто прошел эндоскопию по поводу диспептических симптомов. Из них у 136 (34%) результаты серологического исследования на *H. pylori* оказались положительными (уровень *H. pylori*-антител  $\geq 30$  EIU, включая 8 пациентов, результаты обследования которых были ниже значения исключения – им проведена эрадикационная терапия в последние 2 года).

В группах пациентов N, non-AG, C, AC или A (включая подгруппу R – после резекции желудка), выделенных на основании данных гистологического исследования, серологически позитивные лица встречались

с частотой 16/223 (7%), 94/115 (82%), 8/40 (20%), 3/4 (75%) и 15/22 (68%) соответственно.

У больных неатрофическим гастритом (non-AG) по сравнению с пациентами с нормальной слизистой оболочкой желудка (N) средние уровни тощачового G-17 и PGI равнялись 8,4 (SD = 15,6) против 3,9 (SD = 5,3) пмоль/л и 209 (SD = 163) против 145 (SD = 113) мкг/л соответственно. Сывороточный уровень G-17, соответствующий обеим группам, составил 25,2 (SD = 28,9) против 14,8 (SD = 17,3) пмоль/л соответственно.

### Сывороточный пепсиноген I (S-PGI) и гастрин-17 (S-G-17)

Уровень S-PGI снижался с увеличением степени атрофии (атрофический гастрит) на фоне поражения слизистой оболочки тела желудка (рис. 2).

Из 45 пациентов со средней или тяжелой атрофией слизистой оболочки тела желудка у 35 уровень S-PGI был ниже 25 мкг/л. Со-

ответственно содержание S-G-17prand и S-G-17fast снижалось с возрастанием степени атрофии слизистой оболочки антрального отдела (рис. 3, 4).

Средние значения и медиана уровней S-PGI и S-G-17prand были значительно ниже у пациентов со средней и тяжелой атрофией (тело или антральный отдел желудка), чем у больных без атрофического гастрита или с неатрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом (рис. 2, 3). У всех 5 пациентов с предшествующей антрумэктомией уровень S-G-17prand был практически нулевым: среднее значение – 0,12 (SD = 0,27) пмоль/л.

### Тестовая панель

При обследовании сравнивался диагноз, основанный на результатах эндоскопии и биопсии, с диагнозами топографических фенотипов гастрита, установленными при использовании тестовой панели и алгоритма (см. раздел «Материал и методы исследования»). Результаты представлены на рис. 1 и в табл. 1 и 2.

В табл. 1 и на рис. 1 представлены результаты, в которых S-G-17prand (S-G-17 после белковой стимуляции; см. раздел «Материал и методы исследования») был использован как маркер слизистой оболочки антрального отдела желудка, а в табл. 2 – соответствующие результаты, когда тощаковый S-G-17 (S-G-17fast) использовался вместо S-G-17prand.

В целом точность тестовой панели с использованием S-G-17prand или S-G-17fast в качестве биомаркеров антрального отдела желудка составила 83% (74–92%) и 81% (77–85%) соответственно. При обследовании пациентов с выраженным атрофическим гастритом (средней или тяжелой степени) антрального отдела, тела желудка или обоих одновременно чувствительность и специфичность тестовой панели была выше. Они включают как *положительные* (PPV), так и *негативные* (NPV) *результаты прогноза*

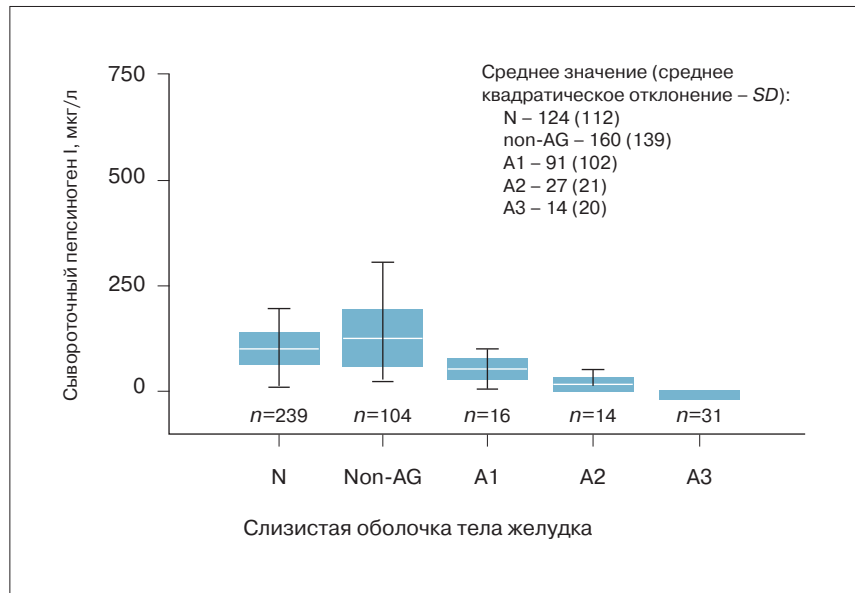


Рис. 2. Пепсиноген I и атрофия слизистой оболочки тела желудка. Белая горизонтальная линия внутри блока (столбика) – среднее значение уровня. Длина блока – диапазон, в пределах которого от центра попадает 50% значений. Контактные «усики» – диапазон значений, в которые попадают 1,5 среднего квадратического отклонения (SD, или  $\sigma$ ). Средние значения и их средние квадратические отклонения (в скобках) показаны отдельно. N – нормальная здоровая слизистая оболочка желудка, non-AG – неатрофический («поверхностный») гастрит, A1 – A3 – легкий, средний и тяжелый атрофический гастрит

при постановке правильного диагноза (табл. 3).

Тестовая панель с использова-

нием S-G-17prand имела несколько лучшие результаты, чем панель с использованием S-G-17fast.

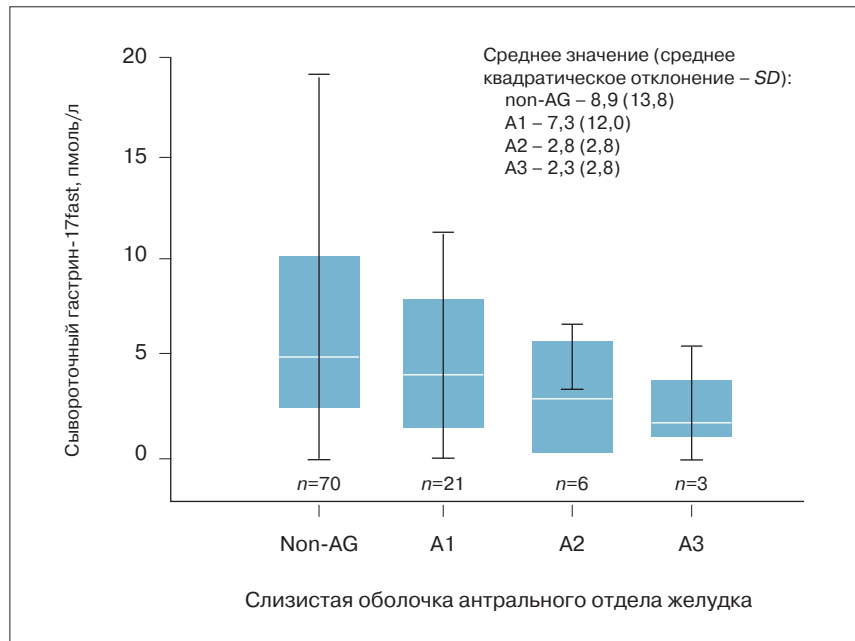


Рис. 3. Стимулированный уровень сывороточного гастрин-17 (S-G-17prand) и атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка. Пациенты с *H. pylori*-инфекцией (HrAb  $\geq 30$  EIU) и нормальным уровнем сывороточного пепсиногена I (S-PGI  $\geq 25$  мкг/л). Обозначения те же, что на рис. 2. Средние значения уровней и их средние квадратические отклонения (SD) показаны отдельно

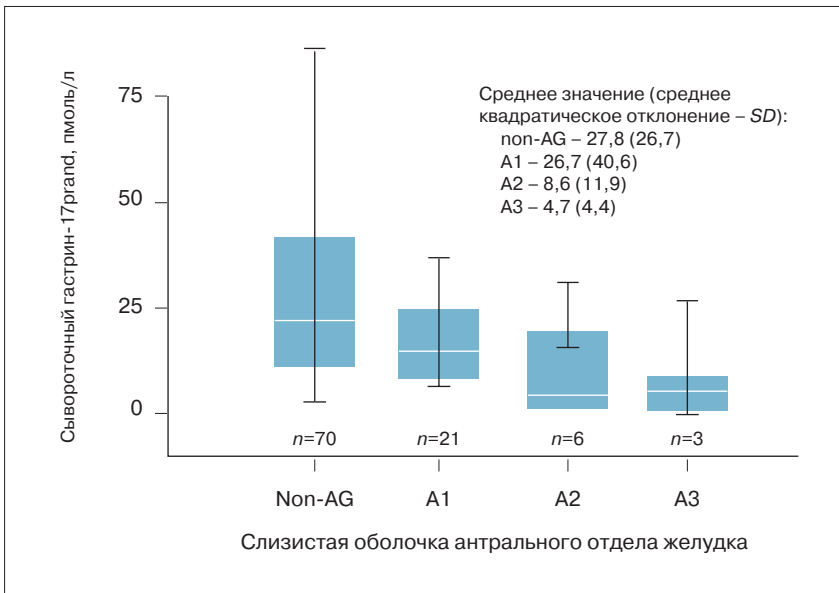


Рис. 4. Базальный (тощаковый) уровень сывороточного гастрин-17 (S-G-17fast) и атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка. Пациенты с *H. pylori*-инфекцией (HrAb  $\geq$  30 EIU) и нормальным уровнем сывороточного пепсиногена I (S-PGI  $\geq$  25 мкг/л). Обозначения те же, что на рис. 2. Средние значения уровней и их средние квадратические отклонения (SD) показаны отдельно

### Обсуждение результатов исследования

Результаты исследования свидетельствуют о том, что одновременное определение антител к *H. pylori*, уровней G-17 и PGI в сыворотке крови может быть использовано в качестве биомаркеров гастрита, его локализации и степени атрофии.

По данным исследования, уровень S-G-17 снижался с увеличением степени атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка у пациентов, инфицирован-

ных *H. pylori*, а у всех пациентов с резецированным антральным отделом желудка (предшествующая антрумэктомия по поводу язвенной болезни) уровень S-G-17 почти не определялся. Соответственно уровень S-PGI уменьшался с увеличением степени атрофии слизистой оболочки тела желудка. Эти обстоятельства освещены в предыдущих публикациях [2–8].

Использование результатов трех анализов (определение титра антител к *H. pylori*, уровней S-G-17 и S-PGI) в составе единой панели (GastroPanel®) и компьютерной

программы (GastroSoft®) для установления диагноза позволяет с высокой точностью выделить пациентов с выраженным атрофическим гастритом. Точность, полученная при обследовании больных диспепсией, сопоставима с результатами наших более ранних исследований [9] и данными опытов, проведенных в Италии [10].

Все три группы исследований свидетельствуют о том, что совокупная точность тестовой панели в диагностике атрофического гастрита – около 80% (при сопоставлении с результатами эндоскопии и биопсии).

Снижение уровней S-G-17 и S-PGI как результат прогрессирующего атрофического гастрита связано с потерей нормальных желез и клеток слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка. G-17 практически полностью синтезируется и секретируется G-клетками антрального отдела желудка [11]. Эти клетки являются компонентами нормальных антральных (пилорических) желез, и в случае прогрессирования атрофического гастрита их количество уменьшается на фоне поражения антральных желез и появления кишечной метаплазии.

Несмотря на этот простой фон, уровень G-17 в сыворотке крови зависит от наличия или отсутствия воспаления в желудке (*H. pylori*-гастрит), от внутрижелудочной кислотности и действия различных физиологических стимуляторов. По-

Таблица 1. Корреляция между диагнозами, установленными при эндоскопическом и гистологическом исследованиях, и данными теста GastroPanel (панель включает определение стимулированного уровня гастрин-17 в сыворотке крови – S-G-17grand)

GastroPanel	Эндоскопическое и гистологическое исследования						Итого
	R	A	AC	C	Non-AG	N	
A	4	10	0	0	11	4	29
AC	2	0	3	2	1	1	9
C	0	1	1	32	0	1	35
Non-AG	0	2	0	2	81	10	95
N	0	3	0	4	22	207	236
Всего ...	6	16	4	40	115	223	404

**Сокращения:** выраженный (средней или тяжелой степени) атрофический гастрит с поражением антрального отдела – A, тела желудка – C, антрального отдела и тела желудка – AC; неатрофический («поверхностный») гастрит – non-AG; нормальная здоровая слизистая оболочка желудка – N; резекция антрального отдела – R.

Таблица 2. Корреляция между диагнозами, полученными при эндоскопии (и гистологическом исследовании) и теста «GastroPanel» (панель включает определение базального, или тощачового, уровня гастрин-17 в сыворотке крови (S-G-17fast))

GastroPanel	Эндоскопическое и гистологическое исследования						Итого
	R	A	AC	C	Non-AG	N	
A	4	9	0	0	20	5	38
AC	2	0	1	2	2	1	8
C	0	1	1	32	0	1	35
Non-AG	0	2	1	2	71	9	95
N	0	4	1	4	22	207	238
Всего...	6	16	4	40	115	223	404

**Сокращения:** выраженный (средней или тяжелой степени) атрофический гастрит с поражением антрального отдела – А, тела желудка – С, антрального отдела и тела желудка – АС; неатрофический («поверхностный») гастрит – non-AG; нормальная здоровая слизистая оболочка желудка – N; резекция антрального отдела – R.

Таблица 3. Точность тестовой панели в диагностике атрофического гастрита (панель включает определение стимулированного сывороточного уровня гастрин-17 – S-G-17prand или базального, то есть тощачового, сывороточного уровня гастрин-17), %

Показатель	Панель	
	S-G-17prand	S-G-17fast
Общая точность диагностики атрофического гастрита	83 (79–86)	80 (76–84)
Чувствительность	83 (74–92)	79 (69–89)
Специфичность	95 (92–97)	91 (88–94)
PPV	75 (65–85)	64 (54–75)
NPV	97 (95–99)	93 (90–96)

**Сокращения:** PPV – положительное прогностическое значение, NPV – отрицательное прогностическое значение.

этому при рассмотрении S-G-17 как биомаркера слизистой оболочки антрального отдела желудка необходимо одновременно учитывать ряд показателей, таких, как наличие *H. pylori*-ассоциированного гастрита и степень атрофии слизистой оболочки тела желудка (S-PGI).

При *H. pylori*-ассоциированном гастрите имеется тенденция к возрастанию серологических уровней G-17 и PGI. Низкая внутрижелудочная кислотность способствует увеличению серологического уровня G-17, и наоборот. Перманентная длительная гипо- или ахлоргидрия приводит к чрезвычайно высоким уровням G-17 в циркулирующем русле крови, возможно, в связи с гиперплазией антральных G-клеток [12].

Особенно часто это наблюдается при пониженной кислотности (атрофический гастрит с поражением тела желудка) в сочетании с сохраненной слизистой оболочкой

антрального отдела. Такая клиническая картина наиболее характерна для аутоиммунного атрофического гастрита [12].

Если в антральном отделе имеются сопутствующие признаки атрофии слизистой оболочки (мультифокальный атрофический гастрит), тогда содержание S-G-17 не возрастает, и тестовая панель показывает низкие значения уровней S-PGI и S-G-17 [13].

Диагностика атрофического гастрита по данным анализа биопсийного материала часто недостаточно надежна. Высока и субъективность методики [15]. Это может быть связано с тем, что атрофические повреждения часто имеют очаговый характер, а ограниченное число биоптатов может способствовать гипо- или гипердиагностике. При воспалении также могут изменяться микроскопическая картина и неадекватно оцениваться проявления атрофического

гастрита из-за ложного вывода о потере желез.

По нашему мнению, тестовая панель позволит избежать этих ошибок и дать совокупную оценку состояния слизистой оболочки, степени ее атрофии и потери нормальных желез и клеток в антральном отделе и теле желудка. Однако с помощью тестовой панели не выявляются локальные повреждения или мелкие фокальные очаговые изменения в слизистой оболочке желудка, поэтому она не считается прямой методикой диагностики рака желудка и язвенной болезни, но может выявить пациентов с повышенным риском этих заболеваний, а в конечном итоге – всех нуждающихся в обязательном эндоскопическом исследовании.

Итак, результаты нашего исследования показали, что тестовая панель (GastroPanel®) является малоинвазивной альтернативой первоначального обследования пациен-

тов с диспепсией. В сочетании с компьютерной программой (GastroSoft®) она позволяет легко и надежно выявлять пациентов с различными формами гастрита, определять локализацию и этиологию

патологического процесса, оценивать вероятность развития рака желудка и язвенной болезни.

Кроме того, на основании данных GastroSoft® можно рекомендовать (Маастрихт, 2000) тактику ве-

дения и лечения пациента в зависимости от конкретного диагноза [1] и вероятности развития дефицита витаминов и микронутриентов на фоне атрофии слизистой оболочки тела желудка [2].

## Список литературы

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2 Consensus Report // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 167–180.

2. Varis K., Samloff I.M., Iham ki T., Siurala M. An appraisal of tests for severe atrophic gastritis in relatives of pernicious anemia // Dig. Dis. Sci. – 1979. – Vol. 24. – P. 187–191.

3. Miki K., Ichinose M., Yahagi N. et al. Efficiency of gastric screening system using serum pepsinogen test // 2nd International Gastric Cancer Congress. Munich, Germany, 27–30 April, 1997.

4. Westerveld B.D., Pals G., Lamers C.B. et al. Clinical significance of pepsinogen A isozymogens, serum pepsinogen A and C levels, and serum gastrin levels // Cancer. – 1987. – Vol. 59. – P. 952–958.

5. Yoshihara M., Sumii K., Haruma K. et al. Correlation of ratio of serum pepsinogen I and II with prevalence of gastric cancer and adenoma in Japanese subjects // Amer. J.

Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93. – P. 1090–1096.

6. Borch K., Axelsson C.K., Halgreen H. et al. The ratio of pepsinogen A to pepsinogen C: a sensitive test for atrophic gastritis // Scand. J. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 24. – P. 870–876.

7. Kekki M., Samloff I.M., Varis K., Iham ki T. Serum pepsinogen I and gastrin in screening of severe atrophic corpus gastritis // Scand. J. Gastroenterol. – 1991. – Vol. 186. – P. 109–116.

8. Miki K., Ichinose M., Shimizu A. et al. Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis // Gastroenterol. Jpn. – 1987. – Vol. 22. – P. 133–141.

9. Sipponen P., Ranta P., Helske T. et al. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis. An observational case-control study // Scand. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37. – P. 785–791.

10. Nicolini G., Zagari R., Pozzato P. et al. Diagnosis of atrophic gastritis based upon a combination of three non-invasive tests: Preliminary results of the Loiano-Monghidoro project // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002.

– Vol. 17, suppl. – A264 // Dig. Liver. Dis. – 2001. – Vol. 33, suppl. 1. – A25.

11. Stepan V., Sugano K., Yamada T. et al. Gastrin biosynthesis in canine G cells // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2002. – Vol. 282. – P. 766–775.

12. Muller J., Kirchner T., Muller-Hermelink H.K. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in atrophic gastritis type A // Amer. J. Surg. Pathol. – 1987. – Vol. 11. – P. 909–917.

13. Sipponen P., Valle J., Varis K. et al. Fasting levels of serum gastrin in different functional and morphological states of the antra-fundal mucosa. An analysis of 860 subjects // Scand. J. Gastroenterol. – 1990. – Vol. 25. – P. 513–519.

14. Hansson L.E., Nyren O., Hsing A.W. et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease // New Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 242–249.

15. Rugge M., Correa P., Dixon M.F. et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 1–12.



## Малые дозы аспирина и кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта

**П**рименение аспирина и нестероидных противовоспалительных препаратов – один из важнейших факторов риска развития пептической язвы. При этом ассоциация частоты формирования изъязвлений и развития осложнений характеризуется дозозависимостью.

Профилактическое назначение аспирина в низких дозах широко распространено при сердечно-сосудистых и нейрососудистых заболеваниях. Однако лимитирующим фактором является повышенный риск желудочно-кишечных осложнений.

Для оценки риска возникновения верхних желудочно-кишечных кровотечений в Испании исследованы 903 случайно отобранных пациента, получавшие малые дозы аспирина (75–325 мг/сут).

В течение 45 мес наблюдения по поводу так называемых верхних желудочно-кишечных кровотечений был госпитализирован 41 (4,5±0,7%) больной (1,2 эпизода на 100 пациентов в год). Количество госпитализаций оставалось постоянным в течение всего периода исследования.

При мультивариантном анализе установлено, что повышенная вероятность кровотечения была со-

пряжена с анамнестическими указаниями на пептическую язву (относительный риск – 3,1) и дозу аспирина, превышавшую 100 мг/сут (относительный риск – 1,8). Уменьшение риска ассоциировалось с применением блокаторов желудочной секреции (относительный риск – 0,22) и нитратов (относительный риск – 0,73).

При оценке результатов исследования необходимо учитывать, что в нем не конкретизировалось, какие блокаторы желудочной секреции (H<sub>2</sub>-антагонисты, ингибиторы протонной помпы) применялись, а также не определялось наличие *Helicobacter pylori*.

Serrano P. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16, Nov. – P. 1945–1953.

## Повышенный риск болезни Крона после аппендэктомии

**У**даление червеобразного отростка при остром аппендиците ассоциируется с низким риском развития язвенного колита. Однако некоторые источники указывают на высокий риск возникновения болезни Крона после аппендэктомии. В настоящее исследование были включены 212 218 лиц, у которых удален аппендикс в возрасте моложе 50 лет, и соответствующая группа контроля.

После аппендэктомии у оперированных сохранялась повышен-

ная вероятность развития болезни Крона на протяжении 20 лет. Заболеваемость увеличилась: в 2,11 раза – после перфоративного аппендицита, в 1,85 раза – после операции по поводу неспецифической абдоминальной боли, в 2,15 раза – после мезентериального лимфаденита, в 2,52 раза – после других заболеваний.

Относительный риск был снижен в группе неперфоративного аппендицита (0,89) и в группе больных, подвергнутых аппендэктомии в возрасте

менее 10 лет (0,48). Кроме того, у пациентов с перфоративным аппендицитом в анамнезе отмечен худший прогноз течения болезни Крона.

Особый интерес в данном исследовании вызывает сохранение повышенного риска возникновения болезни Крона в течение 20 лет после операции. Это обстоятельство не позволяет рассматривать гиподиагностику болезни Крона в момент аппендэктомии в качестве единственной причины полученных результатов.

*Andersson R.E. et al. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124, Jan. – P. 40–46.*

## Роль эндоскопической ультрасонографии при неязвенной диспепсии

**Д**испепсия относится к числу наиболее распространенных желудочно-кишечных расстройств, поражая от 25 до 40% населения. Симптомы диспепсии возникают в результате нарушений моторной функции пищеварительной трубки, а также желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Среди диагностических методов, применяемых при обследовании больного диспепсией, определенная роль принадлежит *эндоскопическому ультразвуковому исследованию* (эндоУЗИ), которое позволяет визуализировать как структуры кишечной стенки, так и внекишечные отделы пищеварительной системы.

Исследовательская группа из Гонконга провела обследование 200 пациентов с диспепсией, вклю-

чавшее трансабдоминальное УЗИ, *эзофагогастродуоденоскопию* (ЭГДС) и эндоУЗИ, выполненные в один день. Врачи, проводившие исследования, не были осведомлены о результатах предыдущих диагностических тестов. Все больные находились под наблюдением на протяжении 1 года для оценки динамики заболевания.

В сравнении с ЭГДС чувствительность эндоУЗИ составила 80%, а специфичность – 92%, при этом наибольшее количество неправильных диагнозов приходилось на патологию пищевода и двенадцатиперстной кишки, что обусловлено трудностью их визуализации при эндоУЗИ. Чувствительность эндоУЗИ оказалась выше, чем таковая трансабдоминального УЗИ для выявления панкреобилиарной па-

тологии: при эндоУЗИ выявлена патология у 23 больных с нормальной УЗ-картиной, а при трансабдоминальном УЗИ – у 23 из 48 пациентов с изменениями, обнаруженными при эндоУЗИ. Благодаря эндоУЗИ были выявлены лимфаденопатия, опухоль печени и рак легкого, невидимые при трансабдоминальном УЗИ.

Стоимость эндоУЗИ сопоставима с совокупной стоимостью трансабдоминального УЗИ и ЭГДС. Вместе с тем следует учитывать, что только у 45% больных диспепсия обуславливается органической патологией, что снижает диагностическую ценность этого метода. Кроме того, эндоУЗИ остается исследованием, доступным для применения только в крупных диагностических центрах.

Lee Y.T. et al. EUS in the management of uninvestigated dyspepsia // *Gastrointest. Endosc.* 2002 – Vol. 56, № 12. – P. 842–848.

## Школа клинициста

### Задача

Мужчина в возрасте 20 лет 6 мес наблюдался в районном кожно-венерологическом диспансере по поводу пальпируемой пурпуры, локализованной преимущественно на нижних конечностях (рис. 1А на 1-й стороне обложки).

За период наблюдения предлагались следующие заболевания: геморрагический васкулит, многоформная экссудативная эритема, лекарственная токсикодермия (пациент неоднократно самостоятельно принимал антибиотики по поводу урогенитальных инфекций). Местное лечение, витаминотерапия и короткие курсы глюкокортикоидов положительного эффекта не оказывали.

Во время диспансеризации по месту работы впервые были выявлены антитела к *вирусу гепатита С* (HCV), по поводу чего обратился к гепатологу в специализированную клинику. При обследовании выявлено повышение активности АлАТ до 54 ед./л (норма до 40 ед./л), активность АсАТ – в норме. Обнаружена РНК HCV, генотип 3b.

### Вопрос 1

Какое, вероятнее всего, патологическое состояние обусловило описанные кожные изменения у больного?:

- А) геморрагический васкулит;
- Б) лекарственная токсикодермия;
- В) смешанная криоглобулинемия;
- Г) болезнь Верльгофа;
- Д) поздняя кожная порфирия.

### Ответ

В. Смешанная криоглобулинемия относится к наиболее частым внепеченочным проявлениям хронической HCV-инфекции. Частота выявления маркеров HCV при ней достигает 84%.

### Вопрос 2

Какие клинические симптомы помимо пурпуры чаще всего сопутствуют смешанной криоглобулинемии?:

- А) общая слабость;
- Б) артралгии;
- В) миалгии;
- Г) лихорадка;
- Д) очаговые симптомы поражения центральной нервной системы.

### Ответ

А, Б.

### Вопрос 3

Какой лабораторный метод

исследования позволит подтвердить предполагаемый диагноз?

### Ответ

При отстаивании нативной сыворотки крови больного в течение 48 ч при температуре 4°C образуется криопреципитат (рис. 1Б на 1-й стороне обложки).

### Вопрос 4

Больному выполнена пункционная биопсия печени. При исследовании биоптата выявлена гистологическая активность по системе R.G. Knodell, равная 6 баллам, и фиброз, соответствующий 1 баллу. Показано ли пациенту противовирусное лечение?

### Ответ

Низкая активность воспаления ткани печени и слабый фиброз не считаются строгими показаниями к этиотропной терапии. Вместе с тем системное проявление HCV-инфекции – криоглобулинемия – является основанием для назначения противовирусных препаратов.

При принятии решения следует учитывать хороший прогноз лечения (инфицирование «благоприятным» 3-м генотипом HCV) и желание пациента.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буеверов