

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 4, 2004

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: 7 000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:
По объединенному каталогу
«Подписка-2004», том I:
41727 – для индивидуальных подписчиков;
41728 – для предприятий и организаций
82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать» на 2-е полугодие 2004 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 веб-сайте
<http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2004

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>Левитан Б.Н., Попов Е.А.</i> Иммуногенетические аспекты поздней кожной порфирии	2
<i>Сторожаков Г.И., Байкова И.Е., Никитин И.Г.</i> Острый гепатит С: вопросы диагностики и лечения	8
<i>Бацких С.Н., Хвостункова И.Н., Исаков В.А., Павлова Т.В.</i> Латентная НВV-инфекция у молодых мужчин, больных хроническим гепатитом С	13
<i>Крапивин Б.В., Давыдов А.А., Орлов Д.А.</i> Выбор метода эндоскопического пособия в комплексном лечении язвенной болезни	17
<i>Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Елизарова Н.А.</i> Фармакоэкономическая эффективность длительного применения дюфалака при циррозе печени, осложненном печеночной энцефалопатией	22
<i>Джанашия Е.А., Калинин А.В.</i> Оценка эффективности пензитала в лечении хронического панкреатита	27
<i>Драпкина О.М., Маевская М.В., Корнеева О.Н., Тутнов Д.А., Ивашкин В.Т.</i> Клиническое исследование эффективности и безопасности даприла (лизиноприла) при патологии печени и сопутствующей артериальной гипертензии	30
Школа клинициста	34

УДК 616.5-008.979.733-092

Иммуногенетические аспекты поздней кожной порфирии

Б.Н. Левитан, Е.А. Попов

(Кафедра факультетской терапии с эндокринологией Астраханской государственной медицинской академии)

Исследовали иммуногенетические маркеры *поздней кожной порфирии* (ПКП) из числа специфичностей HLA. При анализе характера распределения антигенов HLA классов I и II локусов A, B, C и DR у 65 больных ПКП в популяции русских, проживающих на территории Астраханской области, выявлена ассоциативная связь между ПКП и определенным фенотипом HLA. Высокий риск развития ПКП ассоциирован со специфичностями HLA-A19 (относительный риск $RR=2,56$), B18 ($RR=3,33$), Cw2 ($RR=2,68$), DR3 ($RR=2,80$) и гаплотипами HLA-A1/B18, A10/B8, A19/B8, A1/B8/DR3. Наибольший показатель относительного риска развития ПКП установлен для носителей гаплотипа HLA-A19/B7 ($RR=14,53$). Резистентность к развитию ПКП в популяции русских маркируется специфичностью HLA-A3 и гомозиготным носительством аллельных вариантов генов HLA локуса B.

Ключевые слова: поздняя кожная порфирия, специфичности HLA, гаплотипы HLA.

Наследственные метаболические дефекты, ведущие к повреждениям печени, – это болезни обмена веществ, обусловленные генетическими нарушениями ферментативных функций. Отдельные нозологические формы *тезауризмозов* встречаются преимущественно у взрослых лиц и имеют большое значение в терапевтической практике. К ним относятся идиопатический гемохроматоз, порфирия, болезнь Вильсона–Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация), амилоидоз и др.

Врожденные болезни печени обусловлены разными причинами. В частности, наряду с генетическими и экологическими факторами ведущее значение в развитии порфирии имеют алкоголь, HCV-инфекция, эстрогены [17]. Во многих случаях заболевания имеют тенденцию к постепенному прогрессированию.

Из-за поражения печени возникает комплексная реакция, которая ведет к увеличению массы коллагеновой соединительной ткани. Следующей стадией является фиброз, вызывающий какую-либо форму *цирроза печени* (ЦП). Через несколько лет даже в детском возрасте может развиваться гепатоцеллюлярная карцинома [6].

Порфирии – это группа энзимопатий, связанных с генетически детерминированными дефектами в ферментных системах биосинтеза гема. Печеночный тип нарушения порфиринового обмена включает острую перемежающуюся, позднюю кожную, смешанную (вариетатную) формы порфирии и наследственную копропорфирию.

Поздняя кожная порфирия (ПКП) характеризуется несколькими ферментными дефектами в системе биосинтеза гема, в частности малой активностью декарбоксилазы и низким уровнем уропорфири-

ногена (URO-D) в печени [3, 7]. У европеоидов Австралии, США и Италии, страдающих ПКП, установлена высокая частота мутаций C282Y и H63D гена гемохроматоза HFE (от 60 до 75%) [4, 15].

При ПКП специфические нарушения порфиринового обмена развиваются в первую очередь в печени. В России чаще встречается именно эта форма, особенно в промышленных регионах, где высок риск контакта с экзогенными факторами-«провокаторами»: алкоголем, свинцом, этилированным бензином, соединениями ароматических углеводородов и т. д. Частота порфирии колеблется от 1:25 000 в Северной Америке до 1:5000 в Чехии и неуклонно возрастает, особенно в промышленно развитых странах [5, 9].

Первые иммуногенетические исследования проблемы HLA и порфирии появились еще в начале 80-х годов прошлого века. Так,

P. Santoianni и соавт. [16] при обследовании 28 больных ПКП итальянцев установили достоверное повышение частоты регистрации HLA-A32 (сплит A19) по сравнению с таковой в контроле (*относительный риск* $RR=3,09$) [16]. При анализе характера распределения тканевых антигенов HLA у 105 итальянцев, страдавших семейной формой ПКП, была выявлена положительная ассоциация со специфичностями HLA-A29₍₁₉₎ ($RR=2,51$) и HLA-B7 ($RR=2,71$) [14].

По данным S. Fargion и соавт. [10], у 62% больных ПКП зарегистрирована перегрузка железом, достоверно чаще – у HLA-A3-положительных лиц [10]. У немцев с ПКП обнаружена повышенная частота антигенов HLA-A3 ($RR=3,15$) и HLA-B7 ($RR=4,03$) [11]. В этой же популяции у пациентов с ПКП на фоне хронического алкогольного поражения печени установлена связь со специфичностью HLA-A9 [12].

Высокая степень ассоциации антигена HLA-A3 и ПКП подтверждена у белых жителей Северной Америки. Частота HLA-A3 в группе больных спорадической ПКП достигала 67% против 23% в контроле. Кроме того, авторами установлена выраженная положительная ассоциация ПКП со специфичностью HLA-B44₍₁₂₎ [8].

При изучении характера распределения антигенов HLA класса II локуса DR у 69 пациентов с ПКП в популяции европеоидов S. Veau-mont и соавт. [2] установили достоверное повышение частоты специфичности HLA-DR7 у больных спорадической (до 16,6%) и семейной (до 43%) формами ПКП по сравнению с таковой в контроле (4,6%). Авторами не подтверждена установленная в других исследованиях маркерная роль специфичности HLA-A3 в развитии ПКП у европеоидов.

В целом же проблема патологии порфиринового обмена в клинической иммуногенетике разработана неудовлетворительно. И если в зарубежной научной литературе эпизодически появляются новые сообщения на эту тему,

то в отечественной гепатологии иммуногенетические аспекты специфических нарушений порфиринового обмена практически не изучаются. В силу изложенного весьма актуален дальнейший поиск ассоциативных связей между продуктами системы HLA и риском развития ПКП в популяциях европеоидов.

Материал и методы исследования

В нашей клинике на базе гастроэнтерологического отделения 1-й Александрo-Мариинской областной клинической больницы Астрахани проведено иммуногенетическое обследование 65 русских, страдавших ПКП. Анализируемую выборку составили 55 (85%) мужчин и 10 (15%) женщин. Возраст больных варьировал от 25 до 72 лет. Преобладали лица в возрасте от 41 года до 50 лет (25% от числа всех обследованных) и от 51 года до 60 лет (43%).

Длительность болезни от момента появления первых клинических проявлений ПКП до поступления в стационар и верификации диагноза составила до 1 года у 3%, от 2 до 5 лет – у 22%, от 6 до 10 лет – у 37%, свыше 10 лет – у 38% от числа обследованных больных. В момент обследования у 15 (23%) больных диагностирована I стадия ПКП, у 38 (58,5%) – II, у 12 (18,5%) – III.

Хронические поражения печени с клиническими проявлениями и изменениями лабораторных показателей характерны для кожно-висцеральной и смешанной форм порфирии. На основании использования большого комплекса клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования диагноз *хронического гепатита* (ХГ) или ЦП был установлен у 44 (67,7%) больных ПКП. В 31 (47,7%) случае диагностирован ХГ, в 13 (20,0%) – ЦП. У 7 (10,8%) больных ПКП определялась гепатомегалия без клинических, биохимических, ультразвуковых и морфологических признаков ХГ и ЦП (рис. 1).

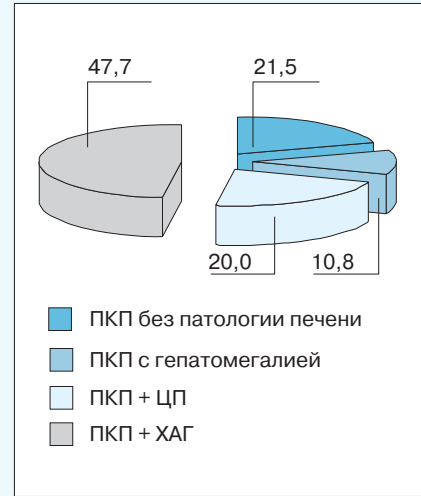


Рис. 1. Частота патологии печени у больных поздней кожной порфирией, %

У всех больных серологическим методом определяли антигены HLA класса I локусов A, B и C. У 27 (41,5%) пациентов типировались специфичности HLA класса II локуса DR. Контрольную группу составили 200 здоровых лиц в популяции русских.

Результаты HLA-типирования обрабатывали статистически по общепринятой методике: изучали частоту регистрации отдельных специфичностей и их сочетаний (гаплотипов), определяли показатели *относительного риска* – RR , *этиологической фракции* – EF (для $RR > 1$), *превентивной фракции* – PF (для $RR < 1$). Достоверность результатов оценивали с помощью критерия χ^2 К. Пирсона с поправкой Yates на непрерывность выборки и с использованием скорректированного значения (p_c) степени достоверности для малых выборок.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнительном анализе частотных характеристик большинства антигенных детерминант I и II классов статистически достоверных различий между больными ПКП и контрольной группой не выявлено. Изменения же уровня регистрации отдельных специфичностей HLA у пациентов с ПКП касаются некоторых антигенных

Таблица 1. Распределение специфичностей HLA класса I у больных поздней кожной порфирией в популяции русских

Критерий	Значения
Возраст, лет ($x \pm m_x$)	54,3 \pm 1,5
Пол, мужчины/женщины, абс. число	10/15
Исходное АД, мм рт. ст. ($x \pm m_x$)	
систолическое	165,0 \pm 2,9
диастолическое	96,4 \pm 2,1
Алкогольная болезнь печени, абс. число	5
Вирусный гепатит, абс. число	4
Аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, абс. число	6
Неалкогольный стеатогепатит, абс. число	10
Терапия индапамидом, абс. число/%	7/28

детерминант класса I локусов A, B и C (табл. 1).

Результаты исследования не подтверждают данных зарубежных авторов о значительном повышении частоты HLA-A3, A9 и B7 в фенотипе у больных ПКП в популяциях европеоидов. Уровни специфичностей HLA-A9 (18,5%) и B7 (21,5%) не отличались от их значений в контрольной группе. Частота специфичности HLA-A3 в группе больных ПКП была даже достоверно ниже, чем в контрольной группе (15,4% < 26,5%; $RR=0,52$, $PF=0,12$; $\chi^2=3,986$, $p<0,05$). Этот факт подтверждает наличие популяционной

рестрикции маркеров ПКП в пределах одной расовой группы кавказоидов.

У пациентов, страдавших ПКП, установлено статистически достоверное повышение частоты специфичностей HLA-A19 (23,1% > 10,5%; $\chi^2=5,582$, $p<0,04$), B18 (32,3% > 12,5%; $\chi^2=12,072$, $p_c<0,01$) и Cw2 (27,7% > 12,5%; $\chi^2=7,249$, $p<0,025$). Показатели RR составили 2,56, 3,33 и 2,68 для каждого антигена соответственно.

Наибольшая величина атрибутивного риска установлена для HLA-B18 ($EF=0,23$), что указывает на прямую ассоциацию. Для HLA-

A19 и Cw2 этот показатель составил 0,14 и 0,17 соответственно. Весьма примечательно снижение числа гомозиготного носительства аллелей HLA локуса B.

Так, если в контрольной группе зарегистрировано 38,0% гомозиготных лиц, то в анализируемой выборке лишь 13,8% больных ПКП имели по одному аллельному варианту гена локуса B ($RR=0,27$; $\chi^2=14,268$, $p_c<0,01$). Показатель превентивной фракции PF составил 0,27.

Проведен сравнительный анализ гаплотипических сочетаний специфичностей HLA локусов A и

Таблица 2. Распределение аллелей HLA класса II у больных поздней кожной порфирией в популяции русских

Артериальное давление	До лечения	Через 1 нед	Через 8 нед	Через 12 нед
Систолическое	165,0±2,9	144,4±1,7	132,2±1,9	129,0±1,7
Диастолическое	96,4±2,1	90,0±1,8	82,4±1,4	81,0±1,0

Таблица 3. Частота регистрации некоторых антигенов HLA у больных поздней кожной порфирией с клинически манифестированными формами хронических диффузных заболеваний печени

Жалобы, баллы	До лечения	Через 1 нед	Через 2 нед	Через 4 нед
Боли в эпигастральной области, правом и левом подреберьях				
0	–	3 (10)	16 (53)	25 (83)
1	5 (17)	9 (30)	10 (33)	4 (14)
2	22 (73)	16 (53)	4 (14)	1 (3)
3	3 (10)	2 (7)	–	–
Опоясывающие боли				
0	12 (40)	20 (67)	27 (90)	30 (100)
1	10 (33)	9 (30)	2 (7)	0
2	8 (27)	1 (3)	1 (3)	0

В. С наиболее высокой частотой регистрировался гаплотип HLA-A19/B7 (4,1%>0,31%; $\chi^2=12,269$, $p<0,01$). Относительный риск RR составил 14,53.

Обращая на себя внимание тот факт, что в состав гаплотипа входит специфичность HLA-B7, которая многими исследователями постулируется в качестве маркера высокого риска развития ПКП в популяциях европеоидов [13, 14]. И хотя частота HLA-B7 в группе больных не отличалась от таковой в контроле (21,54 и 21,5% соответственно), существует, по всей видимости, опосредованная ассоциативная связь между предрасположенностью к ПКП и специфичностью HLA-B7 через гаплотип HLA-A19/B7.

Кроме того, у астраханской популяции русских выявлен значительно более высокий уровень HLA-B7, чем у популяции жителей Западной и Южной Европы (11,5% у итальянцев, 16,3% у немцев и т. д.). Этот феномен может нивели-

ровать положительную ассоциативную связь между присутствием в фенотипе HLA-B7 и повышенным риском развития ПКП в астраханской популяции.

Из числа других гаплотипов статистически значимым оказалось повышение частоты регистрации HLA-A1/B18 (3,4%>0,33%; $RR=4,77$; $\chi^2=6,695$, $p<0,01$), A10/B8 (1,84%>0,06%; $RR=4,45$; $\chi^2=3,985$, $p<0,05$) и A19/B8 (1,34%>0,11%; $RR=9,33$; $\chi^2=5,279$, $p<0,025$).

Примечательно, что в состав последних двух гаплотипов входит специфичность HLA-B8. Хотя положительная ассоциация ПКП с HLA-B8 достоверно не определялась, все же отмечалась тенденция к повышению частоты HLA-B8 в группе больных ПКП (15,4%>9,5%; $RR=1,8$; $\chi^2=1,192$, $p>0,05$).

У 19 (29,2%) пациентов с ПКП помимо специфичностей HLA класса I серологическим методом определяли и антигены класса II локуса DR. В качестве контроля использовали результаты фенотипи-

рования 412 практически здоровых жителей Санкт-Петербурга [1]. Частотные характеристики выявляемых специфичностей HLA класса II у больных ПКП, показатели RR , EF и степени их достоверности представлены в табл. 2.

В анализируемой группе зарегистрировано статистически достоверное повышение частоты специфичности HLA-DR3 (57,9%>32,5%; $\chi^2=4,162$, $p<0,05$). Высокие показатели относительного ($RR=2,80$) и атрибутивного ($EF=0,22$) рисков доказывают первичность установленной ассоциации. Частотные характеристики остальных антигенных детерминант локуса DR достоверно не отличались от таковых в группе здоровых лиц.

Статистическая обработка частоты гаплотипических сочетаний в выборке показала достоверное повышение уровня регистрации трехлокусного гаплотипа HLA-A1/B8/DR3, который типировался у 4 из 19 больных (21,1%>1,8%; $\chi^2=14,305$, $p<0,005$). При высоком

показателе относительного риска ($RR=16,4$) этиологическая фракция была умеренно выраженной ($EF=0,198$).

Таким образом, повышенный риск развития ПКП в популяции русских ассоциирован с наличием в фенотипе индивидуума специфичностей HLA-A19, B18, Cw2, DR3 и гаплотипов HLA-A19/B7, A1/B18, A10/B8, A19/B8, A1/B8/DR3. Резистентность к развитию ПКП маркируется специфичностью HLA-A3 и гомозиготностью по аллелям HLA локуса В.

На втором этапе изучали характер распределения тканевых антигенов HLA класса I локусов А, В и С в группе больных ПКП с доказанными хроническими болезнями печени (ХГ или ЦП) в момент их включения в иммуногенетический анализ. В выборку вошли 44 пациента с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП): у 31 пациента диагностирован ХГ, у 13 – ЦП. Сравнительный анализ проводили как с контролем, так и с общей группой больных ПКП (табл. 3).

В группе больных ПКП с клинически манифестированными формами ХДЗП зарегистрировано еще большее снижение частоты антиге-

на HLA-A3 по сравнению с таковой в контроле ($9,1\% < 26,5\%$; $RR=0,31$; $\chi^2=7,116$, $p < 0,025$) и в целом при ПКП ($9,1\% < 15,4\%$; $RR=0,59$; $p > 0,05$). При этом частота маркерных специфичностей порфирии в этой группе возросла еще больше: для HLA-A19 – до $27,3\%$ ($RR=3,21$; $\chi^2=7,300$, $p < 0,025$) и для B18 – до $40,9\%$ ($RR=4,8$; $\chi^2=18,141$, $p < 0,005$).

Вызывает практический интерес значительное повышение в этой группе уровня антигена HLA-B8 как по сравнению его в контрольной группе ($25,0\% > 9,5\%$; $RR=3,195$; $\chi^2=6,662$, $p < 0,04$), так и по сравнению с общей группой больных ПКП ($25,0\% > 15,4\%$; $RR=1,81$; $\chi^2=6,662$, $p > 0,05$). Наибольший показатель атрибутивного риска установлен для специфичности HLA-B18 ($EF=0,32$). Для HLA-A19 и B8 сила ассоциации была значительно ниже: EF равна $0,19$ и $0,17$ соответственно.

Таким образом, развитие ХГ и ЦП при ПКП в популяции русских может быть обусловлено преобладанием в патогенезе порфириновых поражений печени аутоиммунных механизмов, ассоциированных с аллелями гена HLA-B8. Каких-либо изменений уровня ре-

гистрации антигенов HLA-B7, B35 и Cw2 в обследованной группе больных ПКП с ХДЗП не установлено. Изменения частотных характеристик маркерных специфичностей А3, А19, В8 и В18 в трех анализируемых группах представлены на рис. 2.

При анализе гаплотипических сочетаний по локусам А и В в группе больных ПКП с ХДЗП рост уровня гаплотипов HLA-A19/B7 ($5,25\% > 0,31\%$), A19/B8 ($1,58\% > 0,29\%$), A19/B12 ($2,59\% > 0,17\%$), A2/B12 ($5,22\% > 3,91\%$), A10/B8 ($3,66\% > 0,62\%$), A10/B18 ($7,39\% > 3,01\%$) был выше, чем в контрольной группе. Статистически достоверной была разница в частоте гаплотипов HLA-A19/B7 ($\chi^2=13,138$, $p < 0,01$), A19/B8 ($\chi^2=4,982$, $p < 0,05$) и A10/B8 ($\chi^2=4,529$, $p < 0,05$). Показатели RR для этих гаплотипов составили $8,73$, $6,27$ и $6,70$ соответственно.

С учетом изложенного можно предположить, что повышенный риск развития ХГ или ЦП имеется у больных ПКП, в фенотипе которых присутствуют специфичности HLA-A19, B8, B18 и гаплотипы HLA-A19/B7, A19/B8, A10/B8. Резистентность к раннему развитию клинически значимых поражений печени при порфирии в популяции русских обусловлена специфичностью HLA-A3 в антигенном профиле индивидуума.

Роль системы тканевых антигенов HLA в патогенетических механизмах наследственных энзимопатий с повреждением печени еще не ясна и требует дальнейшего изучения. Но уже сейчас появилась возможность разработки новых диагностических алгоритмов метаболических поражений печени на основе особенностей иммуногенетического статуса человека, стало реальным индивидуальное прогнозирование характера поражения печени и его осложнений, открылись перспективы улучшения качества жизни больных путем оптимизации терапии.

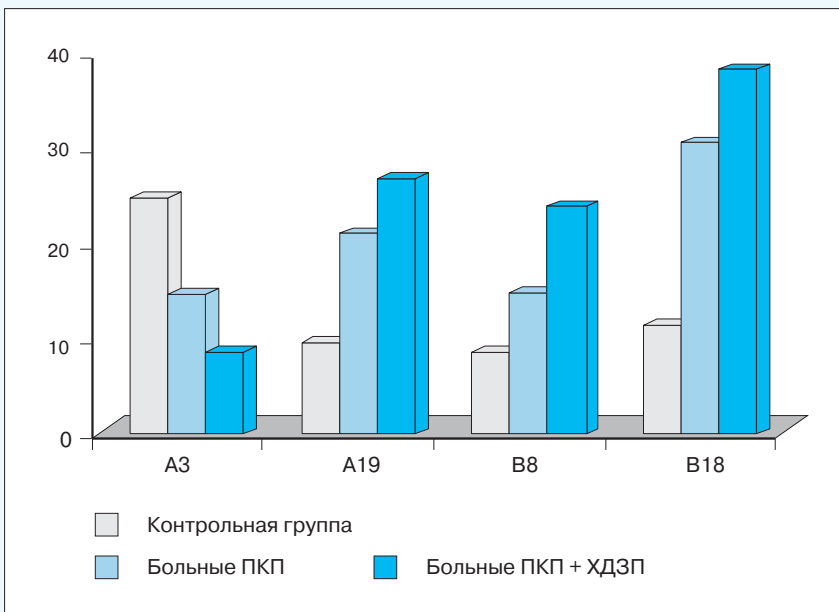


Рис. 2. Частота регистрации антигенов HLA-A3, A19, B8 и B18 у больных поздней кожной порфирией, %

Список литературы

1. Беляева Е.В., Калинина Н.М. Распределение HLA-DR-антигенов среди жителей Ленинграда // Вестн. АМН СССР. – 1988. – № 7. – С. 15–17.
2. Beaumont C., Fauchet R., Phung L.N. et al. Porphyria cutanea tarda and HLA-linked hemochromatosis. Evidence against a systematic association // Gastroenterology. – 1987. – Vol. 92, N 6. – P. 1833–1838.
3. Bleasel N.R., Varigos G.A. et al. Porphyria cutanea tarda // Austr. J. Dermatol. 2000. – Vol. 41, N 4. – P. 197–206.
4. Bonkovsky H.L., Obando J.V. Role of HFE gene mutations in liver diseases other than hereditary hemochromatosis // Curr. Gastroenterol. Rep. – 1999. – Vol. 1, N 1. – P. 30–37.
5. Bonkovsky H.L., Poh-Fitzpatrick M., Pimstone N. et al. Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America // Hepatology. – 1998. – Vol. 27, N 6. – P. 1661–1669.
6. Bygum A., Brandrup E., Christiansen L., Petersen N. Porphyria cutanea tarda // Ugeskr. Laeger. – 2000. – Vol. 162, N 3. – P. 2020–2024.
7. Bygum A., Christiansen L., Petersen N.E. et al. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical, biochemical and genetic features with emphasis on iron status // Acta Derm. Venereol. – 2003. – Vol. 83, N 2. – P. 115–120.
8. Edwards C.Q., Griffen L.M., Kushner J.P. Increased frequency of HLA-A3 in subjects with sporadic porphyria cutanea tarda // Tissue Antigens. – 1988. – Vol. 31, N 5. – P. 250–253.
9. Elder G.H. Porphyria cutanea tarda: a multifactorial disease // Rec. Adv. Dermatol. – 1990. – Vol. 8. – P. 55–69.
10. Fargion S., Fracanzani A.L., Romano R. et al. Genetic hemochromatosis in Italian patients with porphyria cutanea tarda: possible explanation for iron overload // J. Hepatol. – 1996. – Vol. 24, N 5. – P. 564–569.
11. Kostler E., Gebhardt B., Seebacher C. The HLA system and porphyria cutanea tarda // Dtsch Z. Verdau. Stoffwechselkr. – 1984. – Vol. 44, N 2. – P. 95–100.
12. Kostler E., Riedel H., Gebhardt B. HLA studies and histochemical detection of liver iron in porphyria cutanea tarda // Z. Hautkr. – 1989. – Vol. 64, N 2. – P. 132–134.
13. Kuntz B.M., Goerz G., Soneborg H.H., Lissner R. HLA-types in porphyria cutanea tarda // Lancet. – 1981. – Vol. 17, N 1 (8212). – P. 155.
14. Llorente L., Enriquez de Salamanca R., Campillo F., Pena M.L. HLA and porphyria cutanea tarda // Arch. Dermatol. Res. – 1980. – Vol. 269, N 2. – P. 209–210.
15. Sampietro M., Piperno A., Lupica L. et al. High prevalence of the His63Asp HFE mutation in Italian patients with porphyria cutanea tarda // Hepatology. – 1998. – Vol. 27, N 1. – P. 181–184.
16. Santoianni P., De Felice M., Ayala F. et al. A novel association between HLA and disease: porphyria cutanea tarda and HLA-AW32 // Dermatologica. – 1980. – Vol. 160, N 6. – P. 371–375.
17. Tavazzi D., Martinez di Montemuros F., Fargion S. et al. Levels of uroporphyrinogen decarboxylase (URO-D) in erythrocytes of Italian porphyria cutanea tarda patients // Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). – 2002. – Vol. 48, N 1. – P. 27–32.

УДК 616.36-002.12:578.891

Острый гепатит С: вопросы диагностики и лечения

Г.И. Сторожаков, И.Е. Байкова, И.Г. Никитин

(Кафедра госпитальной терапии № 2 Российского государственного медицинского университета, Москва)

Высокая частота хронизации острого гепатита С обуславливает необходимость применения противовирусных препаратов. Диагностика острой фазы HCV-инфекции сопряжена в некоторых случаях с определенными трудностями, что обусловлено отсутствием патогномичных диагностических маркеров. Кумулятивные данные клинических исследований указывают на наиболее высокую эффективность индукционного курса высокими дозами интерферона альфа с последующим переходом на стандартные дозы. Отсрочка противовирусного лечения на 2–4 мес от начала болезни, по-видимому, не влияет на его результаты.

Ключевые слова: острый гепатит С, диагностика, лечение, интерферон альфа.

В последние годы *острый гепатит С* стал относительно редкой инфекцией. В повседневной клинической практике диагноз гепатита С устанавливают в основном на этапе уже сформированного хронического гепатита. Это обусловлено, с одной стороны, малосимптомной или асимптомной характеристикой острой фазы гепатита С, а с другой, отсутствием строго специфических диагностических тестов, позволяющих идентифицировать эту стадию и дифференцировать ее от хронической.

Вопросы, касающиеся лечения острого гепатита С, остаются актуальными и в настоящее время. Несмотря на то что тактика ведения пациентов с острой фазой HCV-инфекции широко обсуждалась и обсуждается по крайней мере с 1994 г., четкие схемы терапии не разработаны. Если ранее считалось, что начинать лечение необходимо как можно в более ранние сроки от момента диагностики, то последние данные опровергают это утверждение.

Неясен вопрос, касающийся комбинированного лечения и целесообразности добавления рибавирина к интерферону альфа. Однако, несомненно, что главная цель терапии острого гепатита С – предупреждение его хронизации.

Клиника и диагностика

В США приблизительно 10–20% заболеваний острым гепатитом приходится на долю гепатита С [5]. Инкубационный его период составляет 5–12 нед, максимальный – до 26 нед [15], в среднем – около 7 нед. Острый гепатит с желтухой встречается не более чем в 20–25% случаев [1].

При желтухе диагноз, как правило, не вызывает сомнений, однако в ряде случаев необходима специфическая диагностика, позволяющая отличить острую фазу от обострения хронической. Помимо желтухи проявления болезни ограничиваются ухудшением самочувствия, вялостью, слабостью, ухудшением аппетита, утомляемостью,

снижением физической активности и толерантности к пищевым нагрузкам.

Клиническая симптоматика сохраняется от 2 до 12 нед и разрешается самостоятельно [18]. Более тяжелое течение болезни наблюдается у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, при коинфекции HBV или инфекции HIV (*human immunodeficiency virus*) и в других случаях. Несмотря на влияние факторов риска фульминантный гепатит, ассоциированный с HCV-инфекцией, – крайне редкое явление [28].

Биохимические изменения в виде повышения активности АлАТ в сыворотке крови наблюдаются более чем у 80% больных, превышая нормальные показатели в 10 раз и более. При этом повышение активности аминотрансфераз при клинически манифестных формах отмечается у 100% пациентов и коррелирует с выраженностью симптомов, разрешаясь ко 2–12-й недели болезни.

HCV RNA может быть определена в сыворотке крови в самом

начале заболевания и в более ранние сроки, чем другие маркеры инфекции. Так, попадая в кровь, HCV быстро распространяется с кровотоком. Через 2 дня, не ранее, после внутривенного инфицирования HCV RNA определяется в печени – первичном месте репликации вируса. В течение максимум 3 нед после заражения HCV RNA может быть определена в сыворотке крови пациента [9, 15]. Если заболевание разрешается, то HCV RNA исчезает, а пациент выздоравливает.

Для диагностики определяют сывороточные антитела к различным антигенам HCV, как правило, суммарные антитела, так как они всегда присутствуют у пациентов с хронической HCV-инфекцией. При остром гепатите С использование этих методов может оказаться неудачным из-за возникновения так называемого серологического «окна» между моментом инфицирования и появлением антител, определяемых при анализе.

Следовательно, для диагностики острой фазы HCV-инфекции необходимо определение HCV RNA методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР), а отрицательный результат анализа на антитела к HCV не должен исключать проведение ПЦР.

При бессимптомном и субклиническом течении острой HCV-инфекции и положительных результатах анализов на антитела к HCV и его RNA, а также при повышенной активности аминотрансфераз целесообразно дифференцировать острую фазу от хронической для определения дальнейшей тактики ведения пациента. Для этого необходимо тщательно изучить эпидемиологический анамнез пациента. Однако у многих больных момент заражения остается неясным, а факторы риска неустановленными; наличие же какого-либо маркера, позволяющего отличить острый гепатит С, имело бы неопределимое значение в диагностике. Однако такие маркеры пока не найдены, а имеющиеся данные противоречивы.

Считается, что острая фаза HCV-инфекции может быть диагностирована на основании повышения активности АлАТ и положительных результатов исследований на специфические маркеры возбудителя (HCV RNA, суммарные антитела к вирусу, антитела к ядерному антигену вируса класса IgM – анти-HCV core IgM) при отсутствии антител к неструктурному белку NS4 (анти-HCV NS4), которые появляются значительно позже, при переходе в хроническую форму.

Следует отметить, что у большей части пациентов с острой HCV-инфекцией анти-HCV core IgM не определяются современными тест-системами, так как присутствуют в крови в очень низком титре. Появление анти-HCV IgG запаздывает лишь на 1–2 нед и их обнаружение в сыворотке крови затрудняет интерпретацию результатов исследования. Кроме того, анти-HCV IgM могут выявляться и в хроническую стадию в сочетании с анти-HCV IgG [1, 15, 18].

Отсутствие анти-HCV NS4 в острую фазу обусловлено тем, что NS4 регион HCV кодирует два вирусных белка – NS4A и NS5B. Белок NS4B участвует в процессе фосфорилирования NS5A вместе с белками NS4A и NS3. Белок NS4A выполняет роль кофактора протеазной активности белка NS3.

Хотя белок NS4A не является необходимым для функции сериновой протеазы, но представляет собой интегральную часть протеазного комплекса, возможно, стабилизирующего этот протеин, и направляет его к мембранам, где происходят протеолитические процессы и репликация РНК [21, 22]. Антитела к этому региону появляются в более поздние сроки, в основном в период хронизации процесса. И отсутствие антител при выполнении специфических анализов могло бы с определенной достоверностью свидетельствовать об острой фазе HCV-инфекции. Однако эти антитела часто могут не выявляться и при хроническом гепатите С – у 40–50% больных [6, 7].

Таким образом, даже использование новой версии *иммуносорбентного анализа* (ELISA) и определение всех указанных маркеров не всегда позволяет подтвердить или исключить острую фазу HCV-инфекции.

Течение болезни

Острый гепатит С часто течет латентно и остается нераспознанным. У 75–80% больных развивается хронический гепатит. Впоследствии возможно формирование цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Хотя частота хронизации весьма высока во всех группах инфицированных, но может варьировать от минимальных (40–50%) до максимальных (90–100%) показателей. Этот разброс значений зависит от возраста и пола пациента.

Так, молодые женщины имеют более низкую вероятность перехода острой фазы в хроническую. Кроме этого, на трансформацию острого гепатита в хронический влияют источник заражения и размер инокулята. Более высокий риск хронизации процесса имеют лица, которым переливали препараты крови и которые, следовательно, получили значительное число копий вируса. Конечно, необходимо учитывать влияние дополнительных факторов риска, таких, как HBV-инфекция, злоупотребление алкоголем, иммунный статус хозяина и других, способствующих персистенции вируса [4].

Клиническое течение и профиль уровней активности АлАТ в сыворотке крови, по всей видимости, ассоциированы с риском хронизации гепатита. У больных с симптомами и (или) желтухой хроническая инфекция развивается гораздо реже, как правило, при действии дополнительных факторов риска, чем у тех, у которых острая фаза протекает бессимптомно [12].

Высокий пик активности АлАТ в острую фазу снижает вероятность персистенции вируса. Более того, S.A. Villano и соавт. [31] показали,

что монофазная модель профиля активности АлАТ является предиктором выздоровления, тогда как полифазный ее профиль приводит к хронизации инфекционного процесса. Хотя следует отметить, что активность АлАТ в сыворотке крови при остром гепатите С крайне вариабельна, а ее нормализация после острой фазы ни в коей мере не может служить маркером выздоровления [1].

Принимая во внимание, что меньшая часть пациентов с острым гепатитом С выздоравливает спонтанно, тогда как у большей части происходит хронизация процесса, значимость факторов, способных предсказать исход болезни, была бы крайне полезна при выборе тактики ведения больных. Однако подобные предикторы не изучены. Очевидно, что отрицательный результат ПЦР (RT-PCR) на HCV RNA и нормальный уровень активности АлАТ сыворотки крови в позднюю фазу острой HCV-инфекции не доказывают выздоровление пациента, и ему необходимо длительное, как правило, в течение года, наблюдение с повторным проведением диагностических манипуляций.

Результаты недавних исследований [29] пациентов с острым посттрансузиционным гепатитом С показали, что выздоровление большей их части наступает через 3–4 мес от начала болезни. Следовательно, в данный период целесообразны наблюдение за больными и решение вопроса о том, проводить им противовирусную терапию для предотвращения хронизации или нет.

Лечение

Суть основной проблемы, касающейся терапии острой HCV-инфекции, – следует ли вообще лечить острый гепатит С? В настоящее время этот вопрос теоретически решен.

Высокая вероятность хронизации инфекционного процесса – весомый аргумент для проведения

противовирусной этиотропной терапии. С этой точкой зрения согласны все исследователи и врачи, занимающиеся проблемами лечения гепатита С. Однако при более детальном изучении вопросов лечения возникает масса противоречий.

Так, P. Lampertico и соавт. приводят данные мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования эффективности рекомбинантного интерферона альфа при остром посттрансузиционном гепатите С у 38 пациентов; из них 22 лечили интерфероном альфа по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12 нед. Группу контроля составили 16 больных. После терапии 53% пациентов в опытной и 0% в контрольной группе имели нормальный уровень активности АлАТ и отрицательный результат ПЦР на HCV RNA. Через 18 мес наблюдения с момента окончания терапии HCV RNA не определялась в сыворотке крови у 39% пациентов, получавших терапию. В группе контроля результат этого анализа был положительным у всех пациентов [19].

T. Poynard и соавт. [25] выявили, что при остром гепатите С 12-недельный курс терапии интерфероном альфа обладает высокой эффективностью. Стойкий ответ через 12 мес после окончания лечения получен у 53% больных (32% – в контрольной группе).

Достоверные результаты в пользу ранней терапии интерфероном альфа получены в исследованиях M. Ommata [23], L. Viladomiu [30], N.C. Tassopoulos [27], A. Alberti [2] и др. Продолжительность лечения варьировала от 6 нед до 6 мес.

W. Vogel и соавт. [32] отметили, что при применении высоких доз интерферона альфа уровень активности АлАТ нормализуется через 18–43 дня от начала терапии, а HCV RNA исчезает между 4–12-м днем лечения. Применение интерферона в высоких дозах в течение 6–24 нед позволяло добиться стойкого ответа у 90% пациентов: длительной нормализации активности аминотрансфераз и элиминации

HCV RNA. Предпочтение отдавалось следующим схемам: по 10 млн МЕ интерферона альфа ежедневно в течение 4–6 нед или 6 млн МЕ препарата 3 раза в неделю в течение 16–24 нед.

К сожалению, большая часть исследований, посвященных проблемам лечения острого гепатита С, – небольшие, неконтролируемые и высокогетерогенные по характеристике пациентов, дозам и продолжительности терапии. В связи с этим однозначно ответить на вопрос о целесообразности ранней интерферонотерапии в острой фазе гепатита С невозможно. И хотя противовирусная терапия, безусловно, может быть успешной при лечении острой HCV-инфекции, все еще предстоит определить оптимальный режим лечения, сроки начала терапии и ее продолжительность.

В связи с перечисленными проблемами итальянские ученые попытались провести мета-анализ имеющихся результатов исследований, посвященных проблемам лечения острого гепатита С.

A. Alberti и соавт. [1] проанализировали результаты 17 исследований, в которых в общей сложности пролечены 369 пациентов. В контрольную группу вошел 201 человек. Стойкий вирусный ответ достигнут у 62% (с разбросом значений от 37 до 100%) у леченных пациентов по сравнению с 12% (разброс – от 0 до 20%) у нелеченных. Наиболее высокие показатели эффективности наблюдались при ежедневном назначении 5 млн МЕ интерферона альфа в течение 8–12 нед с последующим назначением 5 млн МЕ 3 раза в неделю с общей продолжительностью лечения 24–52 нед [1].

Сходное исследование проводили в Италии С. Samma и соавт. [20], изучавшие в 1985–2002 гг. 414 пациентов. Результаты мета-анализа показали, что благодаря стандартной интерферонотерапии значительно улучшаются показатели стойкого вирусологического ответа. Кроме того, лечение было безопасно. У пациентов с желту-

хой серьезные побочные явления не развивались. По всей видимости, более эффективной схемой терапии является ежедневное назначение интерферона альфа. Кроме того, авторы рекомендуют применять индукционные дозы интерферона альфа для лечения острой HCV-инфекции [20].

В качестве дополнительного примера можно привести результаты исследования E. Jaeckel и соавт. [17], использовавших 5 млн МЕ интерферона альфа ежедневно в течение 4 нед. В последующем интерферон альфа назначали по 5 млн МЕ 3 раза в неделю на протяжении 20 нед. При этом устойчивый вирусологический ответ наблюдался у всех пациентов, включенных в исследование.

В опорных исследованиях было показано, что отсрочка терапии в острую фазу на 2–4 мес от начала заболевания позволяет избежать лечения у тех пациентов, которые выздоравливают спонтанно, и не влияет на показатели хронизации гепатита [3, 12, 23]. Эти данные подтверждены результатами мета-анализов [1, 20].

C. Camma и соавт. полагают, что задержка начала терапии на 60 дней с момента появления симптомов не снижает эффективность лечения и не способствует переходу острой фазы в хроническую [20].

Вопрос начала лечения острого гепатита С, безусловно, является ключевым. Назначать ли противовирусную терапию сразу при появлении симптомов заболевания или отложить лечение на указываемые сроки? Представляется целесообразным учитывать вес спектр индивидуальных особенностей пациента, генотип вируса, исходный уровень вирусной нагрузки, симптомы болезни и т. д.

T. Santantonio и соавт. [26] полагают, что показатели хронизации выше у «асимптомных» пациентов. Следовательно, отсрочка терапии у подобных больных, возможно, будет повышать, пусть даже и незначительно, риск перехода острого процесса в хронический. С другой стороны, интересные данные получили H. Hofer и соавт. [11, 14], свидетельствующие о том, что у большей части иктеричных пациентов с острым гепатитом С происходит спонтанная элиминация вируса в первый месяц от начала болезни.

Существует множество противоречивых данных об эффективности интерферона альфа при первом и непервом генотипах вируса и исходно низкой вирусной нагрузке. Так, S. Fucui и соавт. полагают, что монотерапия интерфероном наиболее успешна при непервом генотипе вируса и низкой вирусемии [3, 10, 16, 23]. В то же время другие авторы указывают, что генотип и вирусная нагрузка не влияют на эффективность интерферонотерапии пациентов с острым гепатитом С [8, 13, 17, 32].

В литературе встречаются лишь единичные работы, оценивающие эффективность комбинированной терапии интерфероном и рибавирином и не позволяющие интерпретировать их и определить целесообразность применения этого нуклеозидного аналога. Небольшой опыт применения пегелированных интерферонов для лечения острой фазы HCV-инфекции позволяет считать этот препарат вполне приемлемым для лечения больных в острую фазу. Однако исследования сравнительной эффективности стандартных и пегелированных интерферонов не проводились.

Таким образом, исходя из данных литературы можно сделать следующие выводы.

В о - п е р в ы х, диагностика острой фазы HCV-инфекции все еще представляет собой актуальную проблему, особенно в асимптомных и субклинических случаях. Возможно, что единственным критерием диагноза могут служить данные скрининговых исследований, позволяющих выявить сероконверсию у пациентов в группах риска.

В о - в т о р ы х, отсрочка терапии минимум на 2 мес (в ряде работ – до 4 мес) от начала болезни не влияет на эффективность лечения и позволяет избежать его у пациентов, выздоравливающих спонтанно.

Учитывая высокую стоимость лечения интерфероном альфа и побочные его действия, данные результаты представляются существенными и практически значимыми. Однако, по всей видимости, отсрочка лечения приемлема только у «симптоматических» пациентов или в случае, когда точно известен момент заражения. У многих «асимптомных» пациентов задержка в лечении может привести к хронизации инфекции.

В - т р е т ь е х, режим терапии острого гепатита С четко не определен, несмотря на анализ такого большого числа исследований. Тем не менее показано, что ежедневное использование высоких доз интерферона альфа (5–6 млн МЕ) в течение одного месяца в качестве инициального курса с последующим переходом на трехразовое введение в неделю на протяжении 8–12 нед является наиболее эффективным и оптимальным вариантом лечения острой HCV-инфекции.

Список литературы

1. Alberti A., Benvegnu L. // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38, suppl. – P. S104–S118.
2. Alberti A., Boccardo S., Vario A. et al. Therapy of acute hepatitis C // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. S195–S200.

3. Alberti A., Chemello L., Belussi F. et al. Outcome of acute hepatitis C and role of alpha interferon therapy // K.S.II Nishioka, T. Oda et al., eds. Viral hepatitis and liver disease. – Tokyo: Springer, 1994. – P. 604.
4. Alter M.J., Kruszon-Moran D., Gao F. et al. The prevalence of hepatitis C virus infec-

- tion in the United States, 1988 through 1994 // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 556–562.
5. Alter M.J., Mast E.E. Epidemiology of viral hepatitis in the United States // Gastroenterol. Clin. North. Amer. – 1994. – Vol. 23. – P. 427–435.

6. *Bartenschlager R., Ahlborn-Laake L., Mous J.* et al. Nonstructural protein 3 of the hepatitis C virus encodes a serine-type proteinase required for cleavage at the NS3/4 and NS4/5 junctions // *J. Virol.* – 1993. – Vol. 67. – P. 3835–3844.
7. *Bartenschlager R.* The NS3/4A proteinase of the hepatitis C virus: unravelling structure and function of an unusual enzyme and a prime target for antiviral therapy // *J. Viral. Hepat.* – 1999. – Vol. 6. – P. 165–181.
8. *Delwaide J., Bourgeois N., Gerard C.* et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b prevents chronicity // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 30. – P. 264A.
9. *Farci P., Alter H.J., Wang D.* et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis // *New Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 98–104.
10. *Fucui S., Tohyama H., Iwabuchi S.* et al. Interferon therapy for acute hepatitis C: changes in serum markers associated with HCV and clinical effects // *Nippon Rinsho.* – 1994. – Vol. 52. – P. 1847–1851.
11. *Gerlach J.T., Diepolder H.M., Zachoval R.* et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125. – P. 80–88.
12. *Gerlach J.T., Zachoval R., Gruener N.H.* et al. Acute hepatitis C: natural course and response to antiviral treatment // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 34. – P. 341–345.
13. *Gursoy M., Gur G., Arslan H.* et al. Interferon therapy in haemodialysis patients with acute hepatitis C virus infection and factors that predict response to treatment // *J. Viral. Hepat.* – 2001. – Vol. 8. – P. 70–77.
14. *Hofer H., Watkins-Riedel T., Janata O.* et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. – P. 60–64.
15. *Hollinger F.B., Purcell R.H., Gerin J.L.* et al. *Viral Hepatitis.* – Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
16. *Hwang S.J., Lee S.D., Chan C.Y.* et al. A randomized controlled trial of recombinant interferon alpha-2b in the treatment of Chinese patients with acute post-transfusion hepatitis C // *J. Hepatol.* – 1994. – Vol. 21. – P. 831–836.
17. *Jaeckel E., Cornberg M., Wedemeyer H.* et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1452–1457.
18. *Koff R.S., Wu G.Y.* Chronic viral hepatitis: Diagnosis and Therapeutic. – Humana Press, 2001.
19. *Lampertico P., Rumi M., Romeo R.* et al. A multicenter randomized controlled trial of recombinant interferon alpha-2b in patients with acute transfusion-associated hepatitis C // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 19. – P. 19–22.
20. *Licata A., Bona D.D., Camma C.* et al. When and how to treat acute hepatitis C? // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 39. – P. 1056–1062.
21. *Lindenbach B.D., Rice C.M.* Flaviviridae: The viruses and their replication. *Fields Virology.* – 4th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – P. 991–1042.
22. *Neddermann P., Clementi A., De F.R.* Hyperphosphorylation of the hepatitis C virus NS5A protein requires an active NS3 protease, NS4A, NS4B and NS5A encoded on the same polyprotein // *J. Virol.* – 1999. – Vol. 73. – P. 9984–9991.
23. *Ohnishi K., Nomura F., Nakano M.* Interferon therapy for acute post-transfusion non-A, non-B hepatitis: response with respect to anti-hepatitis C virus antibody status // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 86. – P. 1041–1049.
24. *Ommata M., Tacano S.* A randomized controlled trial of interferon beta treatment for acute hepatitis C. – Tokyo: Springer, 1994. – P. 601–603.
25. *Poynard T., Leroy V., Cohard M.* et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 24. – P. 778–789.
26. *Santantonio T., Sinisi E., Guastadisegni A.* et al. Natural course of acute hepatitis C: a long-term prospective study // *Dig. Liv. Dis.* – 2003. – Vol. 35. – P. 104–113.
27. *Tassopoulos N.C., Koutelou M.G., Papatheodoridis G.* et al. Recombinant human interferon alpha-2b treatment for acute non-A, non-B hepatitis // *Gut.* – 1993. – Vol. 34. – P. S130–S132.
28. *Thiele D.L.* Viral hepatitis and acute liver failure // *Acute Liver Failure / W.M. Lee, R. Williams.* – Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1997. – P. 10–18.
29. *Thimme R., Oldach D., Chang K.M.* et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection // *J. Exp. Med.* – 2001. – Vol. 194. – P. 1395–1406.
30. *Viladomiu L., Genesca J., Esteban J.I.* et al. Interferon-alpha in acute posttransfusion hepatitis C: a randomized, controlled trial // *Hepatology.* – 1992. – Vol. 15. – P. 767–769.
31. *Villano S.A., Vlahov D., Nelson K.E.* et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 29. – P. 908–914.
32. *Vogel W.* Treatment of acute hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 31, suppl. 1. – P. 189–192.

УДК (616.36-002.12:578.891)-055.1-06

Латентная HBV-инфекция у молодых мужчин, больных хроническим гепатитом С

С.Н. Бацких¹, И.Н. Хвостункова¹, В.А. Исаков², Т.В. Павлова²¹Главный военный клинический госпиталь Внутренних войск МВД РФ, г. Реутов Московской области,²Московский областной научно-исследовательский клинический институт, Москва)

С целью выявления латентной HBV-инфекции у больных хроническим гепатитом С обследованы 80 мужчин ($M\bar{x}$ возраста – 20 лет) с anti-HCV, не имевших HBsAg. Из них 51 (64%) в прошлом употреблял наркотики внутривенно, у 32 (40%) обнаружены anti-HBc (в том числе у 13 в комбинации с anti-HBe, у 9 – с anti-HBs, у 3 – с anti-HBe и anti-HBs). У 13 (16%) больных идентифицирована ДНК HBV (у 1 – в сыворотке крови, у 12 – в биоптате печени). Существенных различий в биохимических показателях крови, морфологической картине и степени активности процесса в печени у больных гепатитом С в сочетании с латентной HBV-инфекцией и без нее не отмечено.

Ключевые слова: гепатит, вирусы гепатита В и С, биопсия, полимеразная цепная реакция.

В России у молодых людей, особенно у мужчин, в последнее десятилетие наблюдается бурный рост числа острых и хронических заболеваний печени (ХЗП) вирусной этиологии [1].

К современным особенностям вирусных гепатитов в нашей стране помимо преобладания числа больных молодого возраста можно отнести частое заражение вирусами гепатита при употреблении наркотиков, преимущественно бессимптомное течение заболевания и увеличение доли инфицированных сразу несколькими возбудителями.

Очевидно, что из всех вариантов микст-гепатитов наибольшее практическое значение имеет комбинация вирусов гепатита В (HBV) и С (HCV), поскольку оба возбудителя могут вызывать прогрессирующее ХЗП, обладают канцерогенными свойствами и широко распространены в популяции. Вследствие сходных путей передачи коинфекция

HBV и HCV не является редкостью.

Литературные данные, касающиеся естественного течения сочетанной HBV+HCV-инфекции противоречивы. Одни авторы указывают на феномен вирусной интерференции, проявляющийся взаимным ингибированием вирусных геномов [9, 13, 17], другие – на взаимное усиление патогенного действия HBV и HCV при их сочетании, что ускоряет прогрессирование патологического процесса в печени и чаще приводит к тяжелым последствиям, чем при моноинфекции [7, 10, 12].

В связи с тем, что при микст-гепатите (B+C) HCV может ингибировать репликацию HBV, приводя к снижению уровня виремии HBV и клиренсу не только HBeAg, но и HBsAg, антитела к ядерному антигену HBV (anti-HBc) часто служат единственным маркером, указывающим на контакт организма в прошлом с HBV.

HBV-инфекцию, характеризующуюся наличием HBV ДНК в орга-

низме при отсутствии в крови HBsAg, называют латентной (скрытой) [8]. Принимая во внимание тот факт, что рутинное скрининговое обследование на HBV-инфекцию в России ограничивается определением в крови HBsAg, латентная HBV-инфекция у больных гепатитом С часто может оставаться нераспознанной.

При HBsAg-негативной HBV-инфекции наблюдается низкий уровень вирусной репликации [3]. Обычно он не превышает 10^4 копий/мл [19]. Это значительно ниже, чем при ее HBsAg-позитивном варианте [4, 5].

Установлено также, что HBV ДНК у HBsAg-негативных пациентов чаще выявляется не в сыворотке крови, а в ткани печени [4, 5], что, очевидно, обусловлено, с одной стороны, высокой гепатотропностью вируса, а с другой, – его слабой репликативной активностью.

Частота обнаружения anti-HBc у пациентов с хронической HCV-

Результаты определения эффективности серологических маркеров HBV в диагностике латентной HBV-инфекции, %

Показатель	Anti-HBc	Anti-HBe	Anti-HBs
Чувствительность	100,0	46,2	30,8
Специфичность	71,6	86,5	85,0
Прогностичность результата:			
положительного	40,6	37,5	25,0
отрицательного	100,0	90,1	88,3

инфекцией может достигать 50–55% [2, 15], а HBV ДНК – 22–87% [6, 11, 14, 18].

Влияние скрытой HBV-инфекции на течение хронической HCV-инфекции до конца не ясно. Одна часть исследователей указывает на то, что при HCV- и скрытой HBV-коинфекции наблюдаются худшие лабораторные показатели и гистологическая картина в печени [11, 18], более высокая частота развития цирроза [6] и более низкий ответ на противовирусную терапию [6, 11, 20]; другая часть это не подтверждает [14–16].

Основная цель нашего исследования – установление распространенности латентной HBV-инфекции у больных хроническим гепатитом С молодого возраста, определение значимости различных серологических маркеров в диагностике латентной HBV-инфекции, изучение влияния латентной HBV-инфекции у

больных хроническим вирусным гепатитом С на активность воспалительного процесса в печени.

Материал и методы исследования

Материал исследования составили результаты клинических, биохимических, вирусологических, морфологических и инструментальных исследований 80 пациентов, впервые направленных в Главный военный клинический госпиталь Внутренних войск МВД России с подозрением на хроническое заболевание печени.

Все пациенты – военнослужащие-мужчины в возрасте от 18 до 50 лет. Медиана (Mē) возраста составила 20 лет, интерквартильный размах (LQ, UQ) – 19–22 года. Большинство (89%) составляли военнослужащие, проходившие службу по призыву.

Помимо клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови (с определением активности гепатоспецифичных ферментов), исследования крови на антитела к ВИЧ и проведения реакции Вассермана, выявляли серологические маркеры HBV (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, anti-HBc IgM), антитела к HBV и HDV. Кроме того проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости и пункционную биопсию печени, вирусологическое исследование крови и ткани печени методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с идентификацией ДНК HBV и РНК HCV и HGV.

Пункционную биопсию печени выполнили всем пациентам. Образцы ткани печени длиной не менее 2 см фиксировали в 10% рас-

творе формалина и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону (на эластические волокна). При морфологическом исследовании биоптатов печени степень активности процесса определяли в соответствии с полуколичественным индексом гистологической активности по R.G. Knodell с оценкой в баллах разных компонентов повреждения.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft, Inc., 2000, USA). С его помощью проводили мультивариантный анализ полученных показателей.

Для сравнения групп по количественным признакам применяли U-критерий Манна-Уитни, по качественным признакам – критерии χ^2 (К. Пирсона) и Фишера. Различия между несколькими группами показателей изучали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA). Полученные различия считали достоверными при значениях $p \leq 0,05$, а при использовании методов непараметрической статистики в ряде случаев и при $p \leq 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение

Опытную группу составили 32 пациента, у которых помимо антител к HCV обнаружили антитела к ядерному антигену HBV (anti-HBc). В контрольную группу отобрали 48 обследованных, имевших антитела к HCV без маркеров HBV.

При сборе эпидемиологического анамнеза установлено, что 51 (64%) человек в прошлом употреблял наркотики внутривенно. На

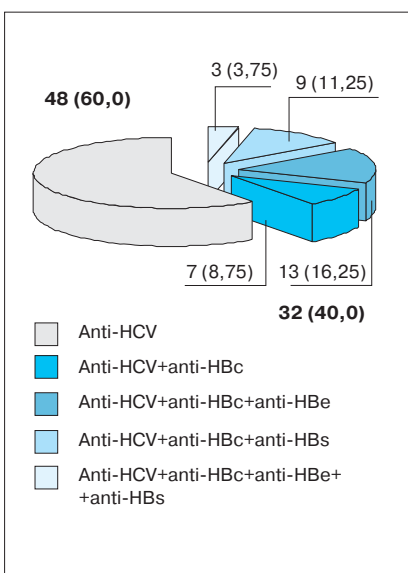


Рис. 1. Частота серологических маркеров HBV у пациентов с anti-HCV, абс. число (%)

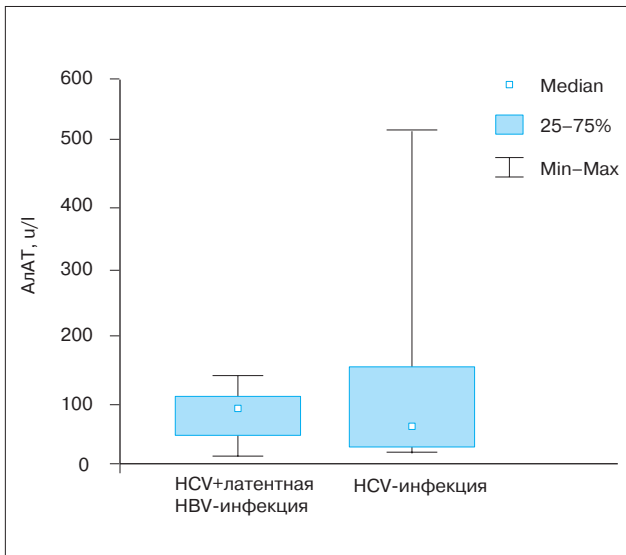


Рис. 2. Сравнение активности АлАТ у пациентов с моноинфекцией HCV и сочетанной (HCV + латентная HBV) инфекцией

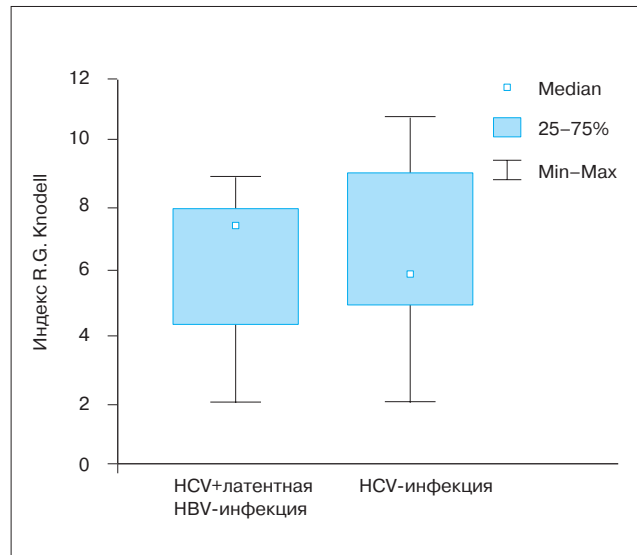


Рис. 3. Сравнение значений индекса R.G. Knodell у пациентов с моноинфекцией HCV и сочетанной (HCV + латентная HBV) инфекцией

парентеральное употребление наркотиков в анамнезе из пациентов опытной группы указали 24 обследованных из 32 (75%), а в контрольной группе – 27 из 48 (56%).

Сравнение относительной частоты в группах показало, что пациенты, имевшие при иммуноферментном анализе (ИФА) сыворотки крови маркеры сразу двух вирусов гепатита (В и С), достоверно чаще ($p=0,044$) указывали на употребление наркотиков в анамнезе, чем обследованные, имевшие только антитела к HCV.

Как видно из данных рис. 1, из 32 человек, имевших помимо антител HCV антитела к ядерному антигену HBV, у 13 anti-HBc выявлялись в комбинации с anti-HBe, у 9 – с anti-HBs, у 3 – с anti-HBe и anti-HBs.

При вирусологическом исследовании методом ПЦР пациентов, имевших только anti-HCV, у 25 обнаружена РНК HCV, у 4 – РНК HGV, у 14 – РНК HCV и HGV выявлена одновременно, у 5 вирусы не обнаружены.

При исследовании методом ПЦР 32 пациентов опытной группы (имевших антитела к HCV в сочетании с маркерами HBV) у 13 обнаружена ДНК HBV: у 3 – изолированно, у 6 – в сочетании с HCV, у 2 – в сочетании с HGV, у 2 в со-

четании с HCV и HGV, то есть 13 пациентов имели латентную HBV-инфекцию.

Диагностический подход с исследованием методом ПЦР на наличие ДНК HBV не только сыворотки крови, но и ткани печени оказался высокоинформативным. Детекция HBV ДНК в биоптате печени у anti-HCV-позитивных пациентов с маркерами HBV позволила значительно повысить точность диагностики HBV-инфекции. В 12 случаях из 13 HBV ДНК обнаружена только при исследовании ткани печени.

Анализ эффективности серологических маркеров HBV в диагностике латентной HBV-инфекции под-

твердил, что наиболее чувствительными, имеющими наибольшую прогностическую ценность, являются антитела к ядерному антигену HBV (см. таблицу).

Для того чтобы выяснить, как латентная HBV-инфекция влияла на биохимические показатели и гистологическую картину в печени у больных хроническим гепатитом С, мы сравнили результаты биохимического и морфологического исследования у пациентов опытной и контрольной групп. Однако, как видно из данных рис. 2 и 3, статистически значимых различий ни в активности сывороточных аминотрансфераз ($p=0,75$), ни в степени активности

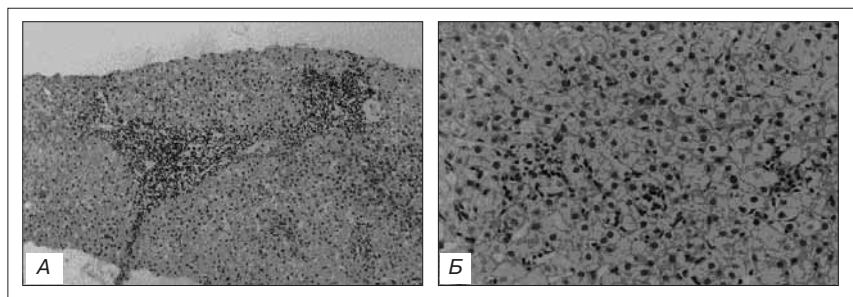


Рис. 4. Хронический вирусный гепатит С с латентной вирусной инфекцией HBV: anti-HCV+; HCV RNA+; HBsAg-; anti-HBc+; HBV DNA (сыворотка) -; HBV DNA (биоптат печени) +. Индекс гистологической активности – 8 баллов. А – портальные тракты с выраженной лимфоидной инфильтрацией и фиброзом, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. Б – внутридольковая очаговая лимфоидная инфильтрация, встречаются отдельные двуядерные гепатоциты, окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$

процесса в печени, определенной по R.G. Knodell ($p=0,76$), гепатитом, этиологически связанным с моноинфекцией HCV, и сочетанной (HCV+латентная HBV) инфекцией не отмечено.

Возможно, отсутствие влияния латентной HBV-инфекции на течение хронического гепатита С обусловлено молодым возрастом и малой длительностью болезни у наших пациентов.

В качестве примера приводим описание одного из больных хроническим гепатитом С в сочетании с латентной HBV-инфекцией.

Рядовой М., 19 лет, призван на военную службу в декабре 2000 г. Поступил в госпиталь для стационарного обследования через год – 25 декабря 2001 г. Предъявлял жалобы на эпизодическую тяжесть в правом подреберье.

В анамнезе: парентеральное употребление наркотиков 3 года назад. Острого гепатита не было.

При объективном осмотре патологических изменений не выявлено.

Биохимический анализ крови: повышение активности АлАТ до 2,5 норм (113 у/л).

При ИФА сыворотки крови: HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBc IgM не обнаружены, выявлены anti-HBc, anti-HBe и anti-HCV.

Методом ПЦР в сыворотке крови идентифицирована РНК HCV. В ткани печени обнаружены РНК HCV и ДНК HBV.

Результаты морфологического исследования биоптата представлены на рис. 4: изменения, несмотря на латентную HBV-инфекцию, сходны с гистологической картиной, обнаруживаемой у пациентов с хроническим гепатитом С.

Выводы

1. У 40% молодых пациентов с хроническим гепатитом С могут иметься anti-HBc, у 16% – латентная HBV-инфекция.

2. Отсутствие HBsAg и ДНК HBV в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С не исключает у них латентной HBV-инфекции. Один из критериев, позволяющих заподозрить ее в таких случаях, – наличие антител к ядерному антигену HBV (anti-HBc).

3. Латентная HBV-инфекция не приводит к увеличению активности патологического процесса в печени при хроническом гепатите С у молодых мужчин.

4. Определение ДНК HBV в биоптате печени лиц, имеющих anti-HBc, повышает точность диагностики латентной HBV-инфекции.

Список литературы

1. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: Изд. ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 384 с.

2. Brechot C., Jaffredo F., Lagorce D. et al. Impact of HBV, HCV and GB-C/HDV on hepatocellular carcinoma in Europe: results of a European concerted action // J. Hepatology. – 1998. – Vol. 29. – P. 173–183.

3. Brechot C., Thiers V., Kremsdorf D. et al. Persistent hepatitis B virus: clinically significant or purely occult // Hepatology. – 2001. – Vol. 34. – P. 194–203.

4. Cabrerizo M., Bartolome J., Caramelo C. et al. Molecular analysis of hepatitis B virus DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells from hepatitis B surface antigen-negative cases // Hepatology. – 2000. – Vol. 32. – P. 116–123.

5. Cacciola I., Pollicino T., Squadrito G. et al. Quantification of intrahepatic hepatitis B virus (HBV) DNA in patients with chronic HBV infection // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 507–512.

6. Cacciola I., Pollicino T., Squadrito G. et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 22–26.

7. Chiaramonte M., Stroffolini T., Vian A. et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis // Cancer. – 1999. – Vol. 85. – P. 2132–2137.

8. Conjeevaram H.S., Lok A.S. Occult hepatitis B virus infection: A hidden menace // Hepatology. – 2001. – Vol. 34. – P. 204–207.

9. Crespo J., Lozano J.L., Carte B. et al. Viral replication in patients with concomitant hepatitis B and C virus infections // Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 16. – P. 445–451.

10. Crespo J., Lozano J.L., de la Cruz F. et al. Prevalence and significance of hepatitis C viremia in chronic active hepatitis B // Amer. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89. – P. 1147–1151.

11. Fukuda R., Ishimura N., Niigaki M. et al. Serologically silent hepatitis B virus coinfection in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver disease: clinical and virological significance // J. Med. Virol. – 1999. – Vol. 58. – P. 201–207.

12. Ishikawa T., Ichida T., Yamagiwa S. et al. High viral loads, serum alanine aminotransferase and gender are predictive factors for the development of hepatocellular carcinoma from viral compensated liver cirrhosis // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol. 16. – P. 1274–1281.

13. Jardi R., Rodriguez F., Buti M. et al. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference // Hepatology. – 2001. – Vol. 34. – P. 404–410.

14. Kazemi-Shirazi L., Petermann D., Muller C. Hepatitis B virus DNA in sera and liver tissue of HBsAg negative patients with chronic hepatitis C // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 33. – P. 785–790.

15. Khan M.H., Farrell G.C., Byth K. et al. Which patients with hepatitis C develop liver complication // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 513–520.

16. Liaw Y.F., Chien R.N., Lin S.M. et al. Response of patients with dual hepatitis B virus and C virus infection to interferon therapy // J. Interferon Cytokine Res. – 1997. – Vol. 17. – P. 449–452.

17. Tsuji H., Shimomura H., Fujio K. et al. Relationship of serum markers of hepatitis B and C virus replication in coinfecting patients // Acta Med. Okayama. – 1998. – Vol. 52. – P. 113–118.

18. Uchida T., Kaneita Y., Gotoh K. et al. Hepatitis C virus is frequently coinfecting with serum marker-negative hepatitis B virus: probable replication promotion of the former by the latter as demonstrated by in vitro cotransfection // J. Med. Virol. – 1997. – Vol. 52. – P. 399–405.

19. Weinberger K.M., Bauer T., Bohm S., Jilg W. High genetic variability of the group-specific a-determinant of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and the corresponding fragment of the viral polymerase in chronic virus carriers lacking detectable HBsAg in serum // J. General Virol. – 2000. – Vol. 81. – P. 1165–1174.

20. Zignego A.L., Fontana R., Puliti S. et al. Impaired response to alpha interferon in patients with an inapparent hepatitis and hepatitis C virus coinfection // Arch. Virol. – 1997. – Vol. 142. – P. 535–544.

УДК 616.33-002.44-072.1

Выбор метода эндоскопического пособия в комплексном лечении язвенной болезни

Б.В. Крапивин, А.А. Давыдов, Д.А. Орлов

(Кафедра хирургии с курсом эндоскопии и эндоскопической хирургии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, Москва)

Терапевтическое лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) – первая линия эрадикационного лечения – успешно лишь у 57–64% больных. Поэтому многим больным показано комплексное лечение, включающее эндоскопическое пособие. Результаты применения эндоскопического пособия в сочетании с лекарственным лечением больных ЯБДК оказались значительно лучше, чем только после одного медикаментозного лечения.

Ключевые слова: язвенная болезнь, эндоскопия, сочетанное эндоскопическое и медикаментозное лечение.

В публикациях последних лет даются восторженные отзывы об успехах медикаментозного лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) по современным схемам [1, 3, 5–10].

Однако математический анализ лечения ЯБДК показывает, что успех тройной эрадикационной терапии первой линии обеспечивает эффект у 78,6% больных, у 21,4% он безуспешен [10]. Почти у четверти больных ЯБДК не удается добиться положительного эффекта при применении первой линии эрадикационного лечения. Сообщается и о более низких показателях эффективности лечения по схеме первой линии 2-го Маастрихтского консенсуса, например, у 57–64% больных ЯБДК [14, 15].

По нашему мнению, у многих больных ЯБДК для достижения полного успеха целесообразно сочетать медикаментозную терапию с различными видами эндоскопического пособия.

Различают следующие методы эндоскопического пособия в комплексном лечении язвенной болезни:

– механическое воздействие – скисывание краев язвы биопсионными щипцами или щеткой, эндоклипирование сосуда в язве, эндолигирование;

– химическое воздействие – орошение язвенного дефекта 96% спиртом, 1% растворами нитрата серебра (ляпис), полуторахлористого железа, аминокaproновой кислоты и другими растворами;

– физическое воздействие – тепловая терапия (орошение язвы горячей или ледяной водой), низкоэнергетическим лазерным лучом, коагуляция краев язвы, аргоноплазменная коагуляция аппаратом АРЦ-300 фирмы «Ербе», электрокоагуляция в струе раствора хлористого натрия, то есть гидродиатермокоагуляция, эндоскопический дерматопарамидный электрофорез (лидаза, димексид, химотрипсин, метилурацил, метронидазол и др.) и

применение аппарата «Сугитрон» фирмы «Элман Интернешнл» (США), работающего бесконтактным радиоволновым способом;

– медикаментозное местное воздействие – включает инъекции в периульцерозную зону репарантов, склерозантов, раствора глюкозы, аскорбиновой кислоты, прокоагулянтов, орошение иммобилизованными ферментами, залуковичные новокаиновые блокады, нанесение пленок, масляных аппликаций облепиховым маслом, маслом «Кызыл-май» и другими, клеем МК-8 с помощью катетера или эндоскопической насадки к безыгольному инъектору БИ-18 и др.

Эндоскопическое пособие в комплексном терапевтическом лечении язвенной болезни проведено 1095 больным. Использовали обкальвание язвы растворами *актовегина* у 203 пациентов, *солкосерила* – у 234, *спленопитом* – у 54, эндоскопическую медикаментозную блокаду *кислотопродуцирующей зоны желудка* (ЭМБКЗЖ) + об-

Показания к эндоскопической медикаментозной блокаде кислотопродуцирующей зоны желудка

Тип секреции	Клиническая форма течения ЯБДК	
	Неосложненная	Компенсированный стеноз
Нормальный	ЭМБКЗЖ показана	ЭМБКЗЖ возможна в сочетании с эндоскопической дилатацией привратника
Астенический	»	»
Возбудимый	»	»
Инертный	ЭМБКЗЖ нецелесообразна	
Тормозной	»	

кальвание язвенного дефекта растворами репарантов – у 572, облечение язвы *низкоэнергетическим красным лазером* – у 32.

Эндоскопическое пособие проводили инъекционным медикаментозным способом. Язвенный дефект обкалывали раствором актовегина в среднем $3,0 \pm 0,6$ раза. Эндоскопические сеансы обкалывания проводили через день. Стихание болевого синдрома наблюдалось у всех больных уже после первого сеанса. Продолжительность лечения составила 18 ± 3 дня, в контрольной группе – 21 ± 4 дня.

Среднее количество эндоскопических сеансов в группе, где использовали солкосерил, приходящееся на одного больного, составило $4,0 \pm 1,2$. Результаты терапии практически не отличались от таковых при использовании актовегина, что неудивительно, поскольку растворы актовегина и солкосерила – один и тот же препарат, только выпускаются разными фирмами.

Наиболее эффективным, по нашему мнению, оказалось обкалывание язвенного дефекта спленопитом – иммуномодулятором, полученным из свиной селезенки. Этот препарат разработан в НИИ трансплантологии и искусственных органов, апробирован и разрешен к клиническому применению 19 апреля 2001 г. У подавляющего большинства больных, у которых размер язвы не превышал 0,8–1,5 см, язвенные дефекты эпителизировались в течение недели.

В последнее десятилетие для подавления кислотопродукции использовали ЭМБКЗЖ в сочетании с обкалыванием язвенного дефекта различными препаратами. Боль-

шинство авторов [2, 4, 11–13], применявшее ЭМБКЗЖ, определяет основные критерии для выполнения блокады следующим образом:

- а) отсутствие эффекта консервативного лечения;
- б) повышенная кислотность желудка;
- в) сохраненные моторно-эвакуаторная функции желудка и двенадцатиперстной кишки.

В таблице представлены наши данные о целесообразности ЭМБКЗЖ, основанные на опыте ваготомии в лечении ЯБДК.

При алкоголизации мелких нервных сплетений и ганглиев в подслизистом слое происходит нечто, подобное изменениям после выполнения различных видов ваготомии. Введение этанола зарекомендовало себя как оптимальное средство ЭМБКЗЖ [11, 13 и др.]. Для ЭМБКЗЖ могут также использоваться другие вещества и их смеси. Так, в последнее время получила распространение 35% спирт-лидокаин-атропиновая смесь – 30–35 мл [11]. Возможны и другие варианты смеси, например, только спирт-лидокаиновая или спирт-новокаиновая смесь, спирт-новокаиновая смесь + 2% раствор NaCl.

Наша методика ЭМБКЗЖ заключалась в следующем.

После диагностической фиброгастродуоденоскопии и установления локализации дуоденальной язвы, ее размеров и определения присутствия геликобактерной инфекции проводили хромоэндоскопию водным раствором конго красного, определяли границу антрального отдела и обкалывали язвенный дефект растворами различных препаратов. Чаще ис-

пользовали актовегин и солкосерил. Затем выполняли инфильтрацию 30–80 мл спирт-новокаиновой смесью с помощью эндоскопической иглы фирмы «Olympus» (Япония) или фирмы «Аксиома» (Санкт-Петербург).

Смесь готовили непосредственно перед процедурой из равных частей 35% этанола и 1% раствора новокаина. Общий объем вводимой смеси не превышал 70–80 мл, то есть доза новокаина не превышала высшую разовую дозу для взрослых.

Смесь вводили по малой кривизне из 6–9 парных инъекций по передней и задней стенкам желудка на расстоянии 3–4 см друг от друга. В результате образовавшиеся округлой формы инфильтраты сливались друг с другом. В конечном итоге они составляли сплошной единый подслизистый инфильтрат от угла желудка до кардии. Затем циркулярно в области пищеводно-желудочного сегмента, обычно из четырех точек, вводили 4–5 мл смеси.

Далее смесь вводили и по передней, и по задней стенкам свода желудка из 4–6 точек, создавая инфильтративное кольцо и в области свода. Эта инфильтрация сливалась с циркулярной инфильтрацией в области пищеводно-кардиального сегмента.

Считаем обязательным выполнение этой части блокады, поскольку данные литературы и собственный опыт открытых и лапароскопических ваготомий, а также наши патологоанатомические исследования, проведенные в начале выполнения лапароскопической ваготомии, свидетельствовали о

большой вариабельности ветвления блуждающего нерва, наличии «криминальных» передних и задних кардиальных веточек Грасси и редко встречающихся веточек Розетти по большой кривизне.

Прием жидкости и пищи разрешали уже через 3–4 ч. Контрольное эндоскопическое исследование с рН-метрией или хромогастроскопией, как правило, выполняли через неделю. Ранний результат ЭМБКЗЖ отмечался по характеру окрашивания.

Если выявлялось сплошное черное окрашивание, то результат признавали отрицательным и проводили рН-метрию. При выявлении в теле рН 0,5–1,5 и отсутствии ощелачивающего эффекта в антральной зоне (рН 1,5–1,9) блокаду не повторяли. Очаговое окрашивание по малой кривизне или в области дна свидетельствовало о некачественной ЭМБКЗЖ. В этих случаях блокаду повторяли главным образом для предотвращения кислотопродукции в зонах очаговых окрашиваний. Контрольные исследования выполняли преимущественно в целях определения размеров язвы и степени ее заживления на 14–15-й день.

Следует отметить, что ЭМБКЗЖ, являясь медикаментозной ваготомией, противопоставлена антацидной лекарственной те-

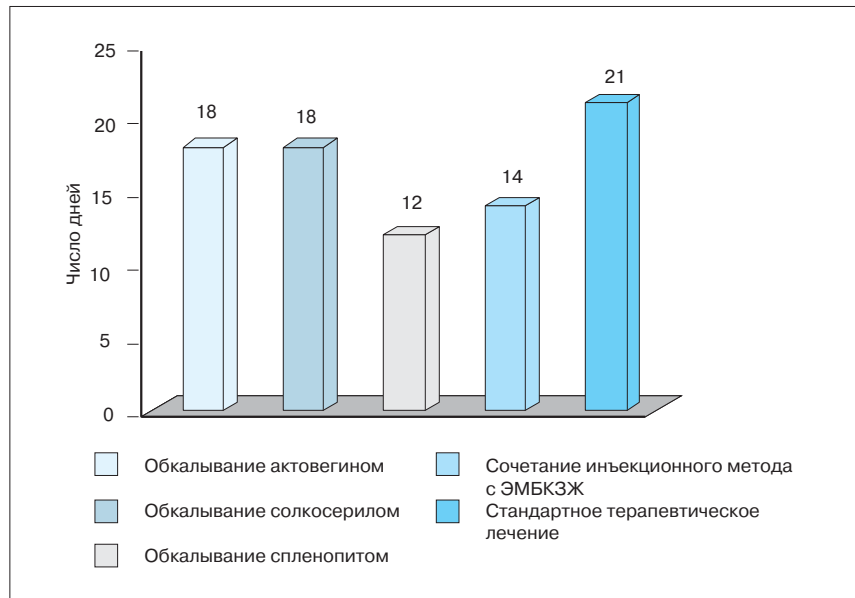


Рис. 1. Продолжительность наличия язвенного дефекта слизистой оболочки в зависимости от вида эндоскопического пособия

рапии. Ее применение особенно показано при дефиците фармакологических антацидов, а также амбулаторно у малоимущих больных.

На рис. 1 представлена продолжительность существования открытого язвенного дефекта в зависимости от вида эндоскопического пособия.

Благодаря эндоскопическому пособию в комплексном лечении неосложненной язвенной болезни значительно улучшились результаты терапии и сократились ее сроки. Наши наблюдения (рис. 2) показыва-

ли, что *лучшие результаты* получены при сочетании инъекционного метода с ЭМБКЗЖ.

Обкалывание новым иммуномодулятором спленопитом у всех больных дало *отличный результат*.

Обкалывание язвенного дефекта актовегином и спленопитом дали практически *одинаковые результаты*.

При применении инъекционного метода, как и всех инвазивных методов, возможны осложнения. На рис. 3 представлены характер и частота (в %) осложнений при инъекционном эндоскопическом пособии.

Из данных рис. 3 видно, что грозное осложнение, каким является некроз краев язвы в местах инъекций растворов актовегина и солкосерила, наблюдалось редко. Наиболее частым осложнением, но существенно не влиявшим на результат лечения, была боль при введении актовегина или солкосерила. И лишь инъекция актовегина фирмы «Ферейн» сопровождалась у 4 больных

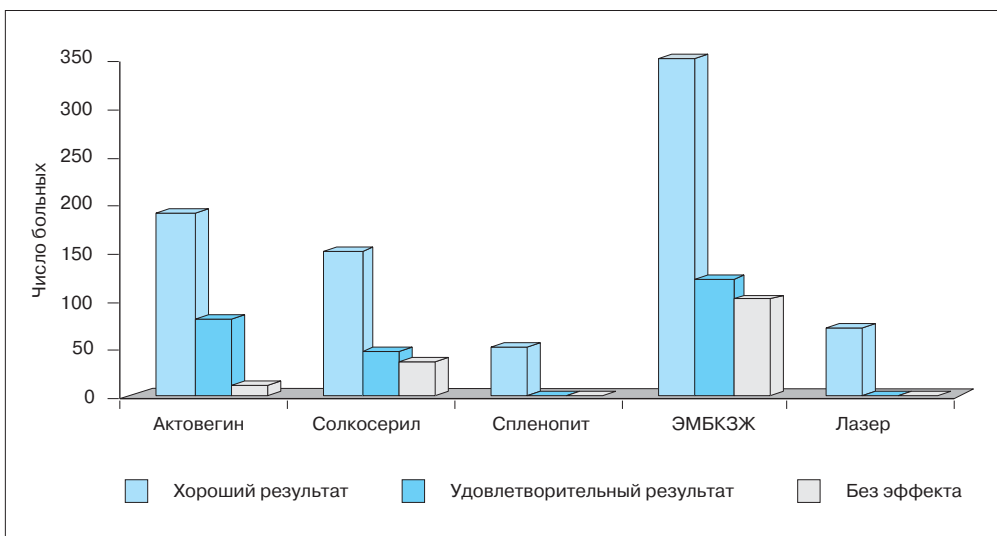


Рис. 2. Результаты лечения больных с неосложненной язвенной болезнью при использовании различных видов эндоскопического пособия

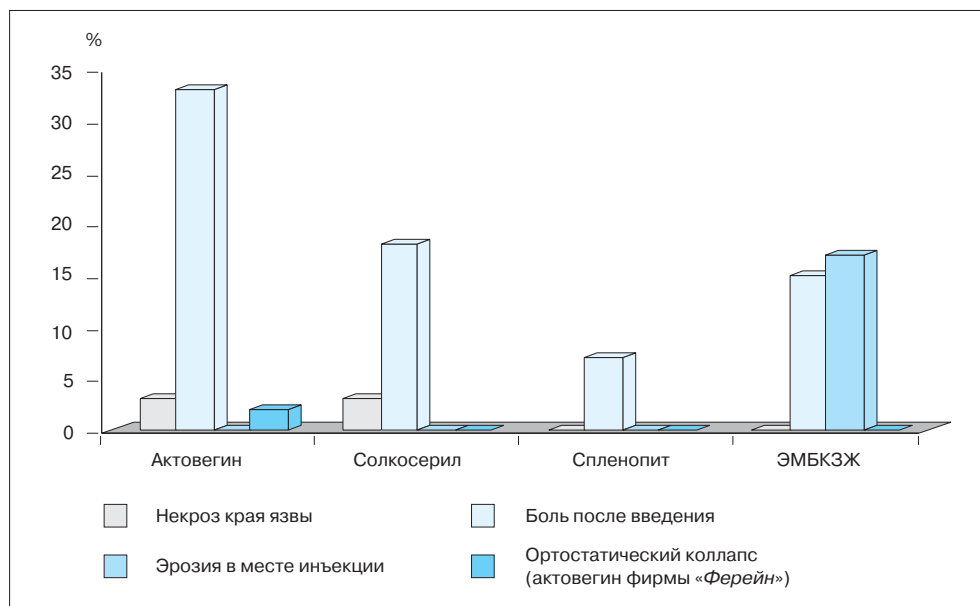


Рис. 3. Характер и частота осложнений, возникших при применении инъекционного метода

резкими болями и ортостатическим коллапсом. Поэтому в последующем мы отказались от использования актовегина, выпускаемого этой фирмой.

На основании изложенного нами разработаны показания к эндоскопическому пособию в комплексном медикаментозном лечении:

1) первично выявленная язва двенадцатиперстной кишки размерами более 0,8–1,0 см в диаметре при отсутствии антисекреторного и эрадикационного эффектов после 7-дневного курса терапии первой линии;

2) обострение хронической ЯБДК при любом размере язвы у больных при отсутствии антисекреторного и эрадикационного эффектов;

3) обострение хронически рецидивирующей ЯБДК при длительном существовании язвы и независимо от результатов антисекреторной и эрадикационной терапии;

4) ЯБДК после недавно перенесенного гастродуоденального кро-

вотечения при отсутствии показаний к плановому хирургическому лечению или отказе больного от плановой операции;

5) молодые пациенты или больные в возрасте до 60 лет с несложненной язвой желудка; пожилым и больным старческого возраста с язвой желудка эндоскопическое пособие не проводили.

Отдаленные результаты лечения в последние 3 года изучены у 134 больных, лечившихся сочетанием эндоскопического пособия с медикаментозным лечением, и 67 больных – только медикаментозно. В обеих группах медикаментозную терапию проводили в соответствии с Маастрихтским-2 консенсусом (2000) по протоколу «ингибитор протонной помпы + кларитромицин + амоксициллин». Иногда использовали *ранитидин* и *метронидазол*.

Группы оценивали с учетом принятых в мировой практике показателя ИТТ (*intention to treat*), показывающего отношение числа излечен-

ных от геликобактерной инфекции больных к общему числу начавших лечение (в %).

Показатель РР (*per protocol*) – процентное отношение числа вылечившихся больных к числу тех, кто прошел лечение в полном объеме в строгом соответствии с протоколом Маастрихтского-2 консенсуса (2000). РР, как правило, всегда больше ИТТ.

В первой группе через год рецидив наступил у 5,6% больных (ИТТ=87, РР=93), на второй год – у 12,8% (ИТТ=79, РР=83), на третий год – у 23% (ИТТ=72, РР=78).

Во второй группе больных, лечившихся только медикаментозно, в первый год рецидив наступил у 18% (ИТТ=83, РР=91), на второй год – у 29,1% (ИТТ=66, РР=72), на третий год – у 38,8% (ИТТ=64, РР=70). Эти данные убедительно свидетельствуют о преимуществе сочетанного метода лечения.

Однако ИТТ и РР в обеих группах больных имели тенденцию к уменьшению, что свидетельствовало о снижении эффективности антисекреторной и эрадикационной терапии. Количество резистентных больных увеличивалось в обеих группах. Однако в основной группе эта тенденция была менее выражена.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают, что сочетанное медикаментозное лечение с эндоскопическим пособием, проведенное по показаниям, позволяет добиться лучших результатов.

Список литературы

1. Васильев Ю.В. Антацидные препараты в современной терапии заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Гастроэнтерология. – 2003. – № 2. – С. 3–7.

2. Галлингер Ю.И., Федоров Е.Д. Эндоскопическая медикаментозная блокада кислотопродуцирующей зоны желудка в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Тез. докл. съезда хирургов, Белоруссия. – Витебск, 1985. – С. 34–35.

3. Григорьев П.Я. Адекватное медикаментозное лечение больных язвенной болезнью // Московский мед. журн. – 2001. – № 1. – С. 22–23.

4. Ивашкин В.Т., Исаков В.А., Лапина Т.Л. Какие рекомендации по лечению за-

болеваний, ассоциированных с *H. pylori*, нужны в России? Анализ основных положений Маастрихтского соглашения 2. – М., 2000. – 28 с.

5. Ивашкин В.Т. и др. Место антацидов в современной терапии язвенной болезни // РМЖ. – 2002. – № 4, прил. – С. 42–46.

6. Лапина Т.Л. Современный подход к лечению кислотозависимых и *H. pylori*-ассоциированных заболеваний // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – № 1. – С. 21–26.

7. Лапина Т.Л. Безопасность ингибиторов протонной помпы // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2002. – № 6. – С. 16–20.

8. Лапина Т.Л. Гастроэнтерология ново-

го века: проблемы диагностики // Тер. арх. – 2001. – Т. 73, № 8. – С. 33–36.

9. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний // Гастроэнтерология. – 2003. – № 2. – С. 7–10.

10. Приманов С.И., Попов С.А., Макаренко Е.В. Метаанализ эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* по протоколу «омепразол–кларитромицин–амоксциллин» // Гастроэнтерология. – 2003. – № 2. – С. 11–13.

11. Тоестев В.К. Результаты применения эндоскопического метода снижения желудочной секреции в лечении больных дуоденальной язвой // Эндоскоп. хир. – 1998. – № 1. – С. 53.

12. Федоров Е.Д. О возможности при-

менения эндоскопической блокады кислотопродуцирующей зоны желудка в лечении рецидивов язвенной болезни после операций на желудке и ваготомии // Диагностика и лечение постваготомических осложнений. – М., 1987. – С. 94–98.

13. Шишкин М.Ф., Трофимов В.А. Опыт применения эндоскопической медикаментозной блокады кислотопродуцирующей зоны желудка в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Эндоскоп. хир. – 1997. – № 2. – С. 13.

14. Bigard M.A., Delchier J.C., Riachi G. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1998. – Vol. 12. – P. 383–388.

15. Wong B.C., Wong W.M., Yee Y.K. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13. – P. 289–295.

УДК 616.36-004.4-06-085.277.3

Фармакоэкономическая эффективность длительного применения дюфалака при циррозе печени, осложненном печеночной энцефалопатией

О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская, Н.А. Елизарова

(Учебно-научный центр Медицинского центра Управления делами Президента РФ, кафедра гастроэнтерологии, Москва)

Введение

Печеночная энцефалопатия (ПЭП) при циррозе печени (ЦП) развивается вследствие детоксикационной несостоятельности клеток печени и портосистемного сброса токсичных метаболитов из кишки в общий кровоток. Она появляется сразу при формировании ЦП и возникновении портальной гипертензии [6, 7]. ПЭП, в том числе и латентная, считается одной из основных причин преждевременного прекращения трудовой деятельности и досрочного выхода на пенсию в связи с нетрудоспособностью пациентов с ЦП [3].

Хронические заболевания печени более выражено влияют на психическое состояние больного, его социальную адаптацию, чем на физическое состояние. Это обстоятельство подтверждает и отсутствие во многих случаях корреляции тяжести психоэмоционального состояния пациента с выраженностью ЦП по шкале Child-Pugh [7]. ПЭП, в том числе и латентная, является независимым и самостоятельным фактором, негативно влияющим на качество жизни пациентов, обуславливающим необходи-

мость их неоднократного стационарного лечения и наблюдения.

Для уменьшения выраженности клинических проявлений ПЭП применяются различные препараты, действие которых направлено на уменьшение степени портальной гипертензии, продукции нейротоксинов в кишке, связывание их в сыворотке крови, улучшение детоксикационной функции печени и др. [1, 5, 7].

В наших исследованиях 30 больных ЦП с ПЭП латентной и I стадиями показано, что *длительная терапия дюфалаком* в поддерживающих дозах позволяет приостановить прогрессирование ПЭП и в итоге уменьшить количество госпитализаций, необходимых для лечения, и сохранить пациентам трудоспособность. То есть длительное лечение является социально и экономически важным.

В настоящем исследовании оценивались фармакоэкономическая эффективность и преимущества длительного лечения ПЭП дюфалаком в поддерживающих дозах у больных ЦП с ПЭП латентной и I стадиями. Согласно поставленной цели были сформулированы задачи исследования:

1) оценить стоимость стационарного и амбулаторного лечения;

2) оценить частоту госпитализации в год и затраты на диагностические тесты у больных ЦП с ПЭП, принимавших и не принимавших дюфалак в качестве поддерживающего лечения.

Кроме того, оценивали продолжительность стационарного лечения и сроки наступления клинического улучшения у пациентов, которым назначали или не назначали дюфалак.

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач изучили результаты лечения 3 групп больных ЦП с латентной, I и II стадиями ПЭП.

В 1-ю группу вошли 30 пациентов, которые после проведенного в полном объеме стационарного лечения длительно получали дюфалак в поддерживающей дозе (15 и 30 мл/сут).

Во 2-ю группу были включены 53 пациента, принимавшие дюфалак в стационаре без поддерживающего лечения.

Таблица 1. Средняя стоимость лекарственных препаратов и диагностических тестов*

Препарат, диагностический тест	Количество	Стоимость, руб.
Силимар	0,1 г, n=30	55
Верошпирон	25 мг, n=20	60
Дюфалак	500 мл, 1 флакон	320
Внутривенная инфузия	n=1, система для инфузии + раствор	130
УЗИ органов брюшной полости	n=1	440
ЭГДС	n=1	370
Биохимический анализ крови	n=1	500
Общий анализ кала	n=1	130
Койко-день	n=1	630

* Приведены средние цены на лекарства в аптеках Москвы на конец 2003 г. (октябрь–ноябрь), средняя стоимость услуг и койко-дней в рамках добровольного медицинского страхования (усредненные данные для ЦКБ Гражданской авиации, ЦКБ МПС РФ и других стационаров).

Таблица 2. Результаты изучения стоимости лабораторно-инструментального обследования больных ЦП с ПЭП на фоне длительного применения дюфалака, n=30

Наименование измерения	УЗИ органов брюшной полости	ЭГДС	Биохимический анализ крови	Общий анализ кала	Итого
Количество исследований в год*	2	1	2	2	–
Стоимость исследований в год, руб.	880	370	1000	260	2510

* С учетом 1 госпитализации в год.

Таблица 3. Результаты изучения стоимости лабораторно-инструментального обследования больных ЦП с ПЭП при отсутствии поддерживающего лечения дюфалаком, n=53

Наименование измерения	УЗИ органов брюшной полости	ЭГДС	Биохимический анализ крови	Общий анализ кала	Итого
Количество исследований в год*	3,9	1,9	5,3	4,1	–
Стоимость исследований в год, руб.	1716	703	2650	533	5602

* С учетом в среднем 2,3 госпитализации в год.

В 3-ю группу вошли 20 пациентов, которым дюфалак не назначали ни стационарно, ни амбулаторно.

Все данные для 1-й и 3-й групп больных получены в результате собственных наблюдений, для 2-й группы – определены средние значения за год при изучении архива последних 3 лет.

Наблюдение пациентов и изучение архивных данных проходило на базе отделения гастроэнтерологии Городской клинической больницы № 51 (Москва).

Средний возраст пациентов в 1-й группе составил 51,7±6,3 года, длительность заболевания – 5,6±2,5 года, соотношение числа мужчин и женщин – 2,7:1. Во 2-й

группе средний возраст составил 49,6±7,5 года, длительность заболевания – 4,7±3,1 года, соотношение числа мужчин и женщин – 3:1. В 3-й группе средний возраст составил 50,2±5,7 года, длительность заболевания – 4,3±3,9 года, соотношение числа мужчин и женщин – 2,3:1.

Таким образом, группы больных были сопоставимы по полу, возрасту и длительности течения ЦП. В работе не учитывали результаты лечения больных ЦП с ПЭП III и IV стадиями, которые принимали дюфалак в больших дозах, в том числе и в клизмах.

Диагноз ЦП верифицирован благодаря применению современных лабораторно-инструментальных методов исследования – обще-

клинических, биохимических, вирусологических, ультрасонографических, эндоскопических и др. Стадии ПЭП определяли в соответствии с классификацией, принятой Международной ассоциацией по изучению болезней печени (Брайтон, 1992), с учетом стандартизации терминологии, диагностических критериев, прогноза заболеваний и др., а также посредством психометрического тестирования и изучения содержания уровня короткоцепочечных жирных кислот в сыворотке крови [3, 4, 8].

Кроме того, оценивали быстроту достижения клинического улучшения в результате терапии во всех 3 группах, частоту госпитализации и продолжительность стацио-

нарного лечения в год, частоту применения и стоимость диагностических процедур (инструментальных и лабораторных), объем, длительность и стоимость лечения (стационарного и амбулаторного) больных ЦП с ПЭП 1-й и 2-й группах.

Стоимость лекарственных препаратов, диагностических тестов и стационарного обслуживания – средние в Москве на конец 2003 г. в рамках добровольного медицинского страхования (приведены средние данные ряда стационаров, табл. 1).

В качестве необходимых диагностических мероприятий всем больным ЦП с ПЭП при поступлении проводили: *ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с определением размеров и структуры печени, поджелудочной железы, желчного пузыря, селезенки, почек, диаметра селезеночной и воротной вен* исходно и на фоне лечения, *эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС)* для оценки степени варикозного расширения вен нижней трети пищевода (исходно), биохимическое исследование крови с оценкой содержания в сыворотке общего белка, альбумина, холестерина, общего билирубина, активности *аспарагиновой (АсАТ) и аланиновой аминотрансфераз (АлАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ)* исходно и на фоне лечения, а также общий анализ крови (исходно и по показаниям на фоне лечения).

Учитывали среднее количество диагностических тестов, проводившихся одному пациенту в год. Дополнительные лабораторные и инструментальные исследования и консультации специалистов, выполнявшиеся в целях диагностики и мониторинга сопутствующих заболеваний, не учитывали.

В условиях стационара пациентам проводили комплексное лечение, включавшее дезинтоксикационную инфузионную терапию (по показаниям), назначение гепатопротекторов (наиболее часто использовали силимар по 2 таблетки

3 раза в день), блокаторов альдостерона (чаще верошпирон по 50 мг/сут).

Дюфалак по 60 мл/сут на 2–3 приема в рамках стационарного лечения получали только пациенты 1-й и 2-й групп.

Расчет средней стоимости терапии основывался на средних дозах препаратов, назначавшихся одному пациенту в год. Дополнительные лекарственные средства для лечения сопутствующей патологии не учитывали.

Амбулаторно всем пациентам рекомендовали продолжить прием верошпирона и гепатопротекторов. Дюфалак принимали только пациенты 1-й группы (с латентной ПЭП – по 15 мл/сут, с I стадией ПЭП – по 30 мл/сут, учитывали среднюю дозу 22 мл).

Результаты исследования и их обсуждение

Проанализировали среднегодовое количество госпитализаций пациентов 1-й и 2-й групп и продолжительность стационарного лечения больных всех 3 групп.

Так, в 1-й группе пациентов, амбулаторно принимавших дюфалак в поддерживающих дозах ежедневно, не требовалось более одной госпитализации в год на срок 25–35 дней (в среднем – 30 дней). Во 2-й группе пациентов госпитализировали по медицинским показаниям в среднем 2,3 раза в год (приведены средние данные за 3 года). Средняя продолжительность нахождения в стационаре составила 31 день (от 27 до 35 дней). В 3-й группе больных длительность стационарного лечения была более продолжительной и составила в среднем 37 дней (35–39 дней).

Следует отметить, что клинический эффект, проявлявшийся в уменьшении выраженности астеносиндромов, сокращении времени выполнения психометрического теста, достигнут значительно быстрее у больных, принимавших

Таблица 4. Результаты изучения средней стоимости стационарного и амбулаторного лечения больных ЦП с ПЭП на фоне длительного применения дюфалака, n=30

Лечение	Наименование измерения	Инфузионная терапия**	Гепатопротекторы, таблетки	Верошпирон, таблетки	Дюфалак, мл	Итого
Стационарное, 30 дней*	Количество*	5,1	180	60	1260	–
	Стоимость, руб.	663	330	180	806	1979
Амбулаторное, 336 дней	Количество*	–	360***	672	7392	–
	Стоимость, руб.	–	660	2016	4731	7407

* С учетом 1 госпитализации в год.

** Включает внутривенные вливания растворов глюкозы и электролитов, гемодеза и т. д., учитывается среднее количество процедур за год.

*** Амбулаторно терапия гепатопротекторами проводилась в среднем по 30 дней 2 раза в год.

в стационаре дюфалак (в среднем на 7–12-й день лечения), чем у пациентов 3-й группы, не принимавших дюфалак (в среднем на 17–19-й день лечения).

Кроме того, благодаря включению дюфалака в комплекс базисного лечения сократилась продолжительность нахождения больных в стационаре в среднем на 6 дней (19%).

Таким образом, включение в схему лечения больных ЦП с ПЭП дюфалака способствует более быстрому достижению клинического эффекта (в отношении ПЭП) и сокращению продолжительности стационарного лечения.

В дальнейшем проанализировали преимущества пролонгированного лечения дюфалаком в поддерживающих дозах по сравнению только с приемом его в стационаре (группы 1-я и 2-я).

Затраты на стационарное обслуживание без учета издержек на обследование и лечение составили около 18 900 руб. в 1-й группе больных и 44 919 руб. во 2-й.

Итак, затраты на стационарное обслуживание пациентов 2-й группы оказались выше, чем пациентов 1-й группы в 2,4 раза и обусловлены прежде всего большей частотой госпитализации.

Отдельно проанализирована годовая стоимость диагностических тестов в обеих группах. Из данных табл. 2 и 3 следует, что средняя стоимость обследования пациентов 1-й группы составила 2510 руб. по сравнению с 5602 руб., затраченными на обследование пациентов 2-й группы (с учетом 2,3 госпитализации в год).

Также проанализированы материальные затраты на амбулаторное и стационарное лечение (стоимость лекарственных средств) пациентов обеих групп с учетом частоты госпитализации (табл. 4, 5).

Для пациентов 1-й группы, длительно принимавших дюфалак, средняя стоимость стационарного лечения составила 1979 руб. в год, амбулаторного – 7407 руб. Всего

затраты на медикаменты составили 9386 руб. в год.

Для пациентов 2-й группы средняя стоимость стационарного лечения составила 4649 руб. в год, амбулаторного – 2430 руб. Всего затраты на медикаменты составили 7079 руб. в год.

Из данных табл. 4 и 5 видно, что затраты на стационарное лечение больше во 2-й группе больных, не получавших поддерживающего лечения дюфалаком, а на амбулаторное лечение – в 1-й группе пациентов, длительно принимавших дюфалак. В целом материальные затраты на лекарственные препараты в 1,3 раза выше в группе больных, длительно получавших дюфалак в поддерживающих дозах.

Суммируя среднюю стоимость стационарного обслуживания, лекарственных препаратов и диагностических исследований, затраты на амбулаторное и стационарное лечение пациентов 1-й и 2-й групп составили 30 796 и 57 600 рублей в год соответственно (с учетом частоты госпитализации).

Таким образом, материальные затраты на медицинское обслуживание, включающее стационарное и амбулаторное лечение больных ЦП с ПЭП и постоянно принимающих дюфалак в поддерживающих дозах, в 1,8 раза меньше по сравнению со средствами, затраченными на лечение больных, получающих дюфалак только при стационарном лечении.

В исследовании не учитывали затраты на оплату листов нетрудоспособности, которые значительно увеличивают общие материальные расходы пациентов с большей частотой госпитализации (2-я группа).

Итак, несмотря на большие (в 1,3 раза) затраты на приобретение лекарств в 1-й группе больных, общая годовая стоимость обследования и лечения больных ЦП с ПЭП в 1,8 раза меньше по сравнению с таковой у пациентов, не принимавших амбулаторно дюфалак. Эта разница в первую очередь обусловлена уменьшением частоты

Таблица 5. Результаты изучения средней стоимости стационарного и амбулаторного лечения больных ЦП с ПЭП, не получавших поддерживающей терапии дюфалаком, n=53

Лечение	Наименование измерения	Инфузионная терапия**	Гепатопротекторы, таблетки	Верошпирон, таблетки	Дюфалак, мл	Итого
Стационарное, 71 день*	Количество*	12,2	426	142	2900	-
	Стоимость, руб.	1586	781	426	1856	4649
Амбулаторное, 295 дней	Количество*	-	360***	590	-	-
	Стоимость, руб.	-	660	1770	-	2430

* С учетом в среднем 2, 3 госпитализации в год.

** Включает внутривенные вливания растворов глюкозы и электролитов, гемодеза и т. д., учитывается среднее количество процедур за год.

*** Амбулаторно терапия гепатопротекторами проводилась в среднем по 30 дней 2 раза в год.

ты госпитализации в год этих пациентов. А если учесть, что в среднем за год госпитализируются около 30–50 больных ЦП с ПЭП (в один стационар), то экономическое преимущество длительного применения дюфалака для профилактики прогрессирования ПЭП становится еще более очевидным.

В связи с изложенным важно отметить, что для оценки преимуществ одного варианта лечения перед другим наиболее информативны не реальная стоимость обследования и лечения (которая зависит от динамики рынка медицинских услуг), а коэффициент отношения стоимости одного варианта лечения к другому. В нашем случае он составил 1,8.

Список литературы

1. Дюфалак (лактолоза): Науч. монография. – М.: Изд. «Солвей Фарма».
2. Латентная печеночная энцефалопатия при хронической печеночной недостаточности // Международный бюл.: Гастроэнтерол. – 2002. – № 8. – С. 1–4.
3. *Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Елизарова Н.А.* Короткоцепочечные жирные кислоты в диагностике печеночной энцефалопатии и оценке эффективности препарата лактулозы (дюфалака) // Клини-

Выводы

1. Включение в схему стационарного лечения больных ЦП с ПЭП дюфалака способствует более быстрому достижению клинического эффекта в отношении ПЭП и сокращению продолжительности стационарного лечения в среднем на 19%.

2. Длительный амбулаторный прием дюфалака в поддерживающей дозе позволяет почти в 2 раза уменьшить число госпитализаций в год для стационарного лечения больных ЦП с ПЭП в связи с ее прогрессированием.

3. Затраты на приобретение лекарственных препаратов выше в группе пациентов, длительно при-

нимающих дюфалак в качестве поддерживающего лечения. На проведение диагностических тестов и стационарное обслуживание они выше в группе больных, получающих дюфалак только стационарно.

4. Общая стоимость обследования и лечения больных ЦП с ПЭП, получающих поддерживающее лечение дюфалаком, в 1,8 раза ниже, чем тех, кому не назначали дюфалак в качестве пролонгированного лечения, что обусловлено прежде всего уменьшением частоты необходимой госпитализации.

фармакол. тер. – 2001. – Т. 10, № 5. – С. 9–13.

4. *Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Иконников Н.С.* Метаболиты кишечной микрофлоры и печеночная энцефалопатия: использование в диагностике, прогнозировании течения и оценке лечения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 4. – С. 33–40.

5. *Надинская М.Ю.* Латентная печеночная энцефалопатия: как помочь пациенту // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – № 1. – С. 10–16.

6. *Подымова С.Д.* Гепатогенная энцефалопатия // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1997. – Т. 7, № 1. – С. 88–92.

7. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Печеночная энцефалопатия // Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. *З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.* – М.: ГЕОТАР Медицина, 1999. – С. 100–119.

8. Diseases of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and prognosis / Ed. com. *C.M. Leeve et al.* – New York: Raven Press, 1994. – 205 p.

УДК 615.243.4.036.8

Оценка эффективности пензитала в лечении хронического панкреатита

Е.А. Джанашия, А.В. Калинин

(Кафедра гастроэнтерологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва)

Ведущими симптомами в клинической картине хронического панкреатита (ХП) являются боли и признаки недостаточности экскреторной функции поджелудочной железы (ПЖ) – диарея, полифекалия, стеаторея и снижение массы тела.

Основное показание к использованию ферментных средств – нарушение переваривания и всасывания пищевых веществ (синдром мальдигестии и мальабсорбции). Наиболее частая причина этих расстройств – ХП. При его обострениях повышается давление в протоках ПЖ, что ведет к развитию болевого синдрома.

Для купирования боли при обострении ХП могут быть использованы панкреатические ферменты. Их обезболивающее действие связано с тем, что попадание ферментов ПЖ, прежде всего трипсина, в двенадцатиперстную кишку приводит к разрушению регуляторных белков – рилизинг-пептидов секретина и холецистокинина. При разрушении этих белков экзогенными ферментами прекращается высвобождение соответствующих гормонов и снижается панкреатическая секреция. Благодаря этому уменьшается давление в протоках и паренхиме ПЖ и купируется болевой синдром.

Мировая фармацевтическая промышленность выпускает множество ферментных препаратов в виде таблеток, порошка и капсул. Они отличаются друг от друга до-

зой содержащихся в них пищеварительных ферментов и различными добавками.

Однако для лечения ХП традиционно используется простой панкреатин, соответствующий таким требованиям, как наличие энтеросолюбивой оболочки, защищающей от инактивации соляной кислотой, достаточно высокое содержание липазы и трипсина. При лечении ХП с болевым синдромом следует отдавать предпочтение традиционным таблеткам панкреатина, так как капсулированные препараты не успевают активироваться в двенадцатиперстной кишке – основном месте выработки регуляторных пептидов ПЖ. Одним из таких препаратов является *пензитал*.

Цель нашего исследования – оценка возможности *пензитала* в комплексной терапии ХП.

Критерии включения больных в исследование

1. Больные ХП, у которых имелись болевой синдром, диспепсические явления, диарея, полифекалия, стеаторея и потеря массы тела.
2. ХП подтвержденный:
 - жалобами пациента;
 - данными анамнеза;
 - болезненностью при поверхностной пальпации верхних отделов живота;
 - выявленными при лабораторных исследованиях нарушениями (гиперамилазурия, стеаторея);

– результатами *ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) ПЖ* (изменения контуров, размеров и плотности ПЖ, наличие кальцификатов в ПЖ);

– изменениями большого сосочка двенадцатиперстной кишки (фатерова соска) или наличием дивертикула в этой зоне при гастроуденоскопии.

3. Мужчины и женщины в возрасте 18–60 лет.

4. Пациенты, давшие согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения больных из исследования

1. Тяжелые сопутствующие болезни: психоневрологические, системы кровообращения, легких, почек, печени и др.
2. Повышенная чувствительность к *пензиталу*.
3. Беременность, лактация.
4. Необходимость в приеме препаратов железа или антацидов, содержащих кальция карбонат и магния гидроксид.
6. Острый панкреатит.
7. Отказ больных от участия в исследовании.

Материал и методы исследования

Наблюдали 30 больных ХП, из них 9 женщин и 21 мужчину. Возраст пациентов – от 18 до 60 лет,

Таблица 1. Динамика жалоб, предъявляемых пациентами, на фоне терапии пензиталом, абс. число (%)

Жалобы, баллы	До лечения	Через 1 нед	Через 2 нед	Через 4 нед
Боли в эпигастральной области, правом и левом подреберьях				
0	–	3 (10)	16 (53)	25 (83)
1	5 (17)	9 (30)	10 (33)	4 (14)
2	22 (73)	16 (53)	4 (14)	1 (3)
3	3 (10)	2 (7)	–	–
Опоясывающие боли				
0	12 (40)	20 (67)	27 (90)	30 (100)
1	10 (33)	9 (30)	2 (7)	0
2	8 (27)	1 (3)	1 (3)	0
3	–	–	–	–
Метеоризм				
0	11 (37)	14 (47)	18 (60)	27 (90)
1	15 (50)	13 (43)	9 (30)	1 (3)
2	4 (13)	3 (10)	3 (10)	2 (7)
3	–	–	–	–
Слабо оформленные фекалии				
0	9 (30)	21 (70)	26 (86)	27 (90)
1	14 (47)	4 (13)	2 (7)	2 (7)
2	7 (23)	5 (17)	2 (7)	1 (3)
3	–	–	–	–
Стеаторея				
0	19 (63)	22 (73)	26 (87)	28 (94)
1	6 (20)	5 (17)	3 (10)	1 (3)
2	5 (17)	3 (10)	1 (3)	1 (3)
3	–	–	–	–

средний – $42,0 \pm 2,3$ года. Длительность заболевания – $9,8 \pm 1,3$ года. У 15 больных установлена алкогольная этиология ХП, у 10 – желчнокаменная болезнь. У 5 пациентов выявить этиологию ХП не удалось.

При УЗИ у 5 больных выявлены кальцификаты и уплотнение паренхимы ПЖ, у 1 – кистозные изменения в головке.

Больные получали пензитал в стандартной дозе – по 2 таблетки 3 раза в день во время еды.

Оценка эффективности лечения включала субъективные, объективные, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Основные симптомы ХП (боли, диспепсические расстройства) оценивались пациентом в динамике по их выраженности в баллах от 0 до 3 с применением аналоговой шкалы, в соответствии с которой 0 баллов – *симптомов нет*, 1 балл – *симптом слабо выражен*, 2 балла – *симптом умеренно выражен*, 3 балла – *симптом резко выражен*. По такой же схеме оценивали побочные эффекты.

Для оценки структурных изменений использовали методы визуализации органа (УЗИ, КТ), функционального состояния ПЖ – нейтральный жир и мышечные волокна в копрограмме, уровень активности амилазы в моче. Иммуноферментным методом определяли уровень активности эластазы-1 в кале.

Результаты оценивали на основании сравнения данных первичного, промежуточного и заключительного клинического, лабораторного и инструментального исследований.

По окончании испытания давали субъективную оценку клинической эффективности препарата пациентом и врачом по шкале: *высокоэффективный, эффективный, малоэффективный, неэффективный*.

Исходно у больных определяли уровень активности амилазы в крови и моче. Капрограмму проводили для выявления нейтральных жиров и жирных кислот. Кроме того, определяли активность эластазы-1 в кале.

Статистическую обработку результатов клинических, лаборатор-

ных и инструментальных исследований выполняли на компьютере IBM в полуавтоматическом режиме с использованием стандартного пакета программ «MS Excel» методами вариационной статистики с учетом значений критерия *t* Стьюдента. Статистический анализ индивидуальной динамики каждого пациента выполняли разностным методом.

Результаты исследования

Динамика жалоб, предъявляемых пациентами до, во время и после лечения, представлена в табл. 1.

До начала лечения различные жалобы предъявляли все (100%) пациенты: на боли в эпигастральной области или правом и левом подреберьях, чаще после еды или через несколько часов после приема пищи. У 18 (60%) больных имелись опоясывающие боли, 19 (63%) предъявляли жалобы на метеоризм. У 21 (70%) пациентов отме-

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии пензиталом, абс. число (%)

Показатель	До лечения	Через 1 нед	Через 2 нед	Через 4 нед
Нейтральный жир в кале	12 (36)	9 (30)	8 (27)	1 (3)
Жирные кислоты в кале	12 (36)	8 (27)	5 (17)	1 (3)
Пониженная активность человеческой панкреатической эластазы-1 в кале (ниже 200 мкг Е 1/г кала)	10 (33)	–	–	–
Повышение активности амилазы в сыворотке крови	–	–	–	–
Повышение активности амилазы в моче	3 (10)	–	–	–

Таблица 3. Оценка эффективности лечения пензиталом, абс. число (%)

Оценка	Высокая	Эффективная	Малозффективная	Неэффективная
Больным	10 (33)	14 (47)	3 (10)	3 (10)
Врачом	7 (23)	16 (54)	4 (13)	3 (10)

чался слабо оформленный кал, у 11 (37%) – стеаторея.

После лечения через 4 нед боли в животе прошли у 25 (83%) пациентов, у 2 (7%) – стали возникать реже, у 3 (13%) – болевой синдром не изменился. Метеоризм прошел у 16 (84%) больных, у 3 (16%) стал менее выраженным. Слабо оформленные фекалии стали нормальными у 18 (86%) из 21 пациента. Из 11 больных, отмечавших стеаторею, улучшение наступило у 9 (82%).

Изменение лабораторных показателей на фоне терапии пензиталом представлено в табл. 2.

При копрологическом исследовании нейтральный жир и жирные кислоты выявлены у 12 пациентов с ХП. После лечения пензиталом через 4 нед у 11 (92%) пациентов стеаторея в кале исчезла.

У 10 (33%) больных снизилась активность эластазы в кале, что может свидетельствовать об экзокринной недостаточности ПЖ.

Повышение активности амилазы в крови не отмечено ни у одного пациента. У 3 пациентов повышенная активность амилазы в моче

нормализовалась после первой недели лечения.

Общую оценку эффективности препарата давали отдельно больной и врач (табл. 3).

Пациенты оценили пензитал как эффективный препарат в 80% случаев, курирующие врачи – в 77%.

Обсуждение результатов исследования

Результаты исследования показали, что на фоне лечения пензиталом болевой синдром купирован или значительно уменьшился у 83% больных ХП, снизилось содержание нейтрального жира и жирных кислот в копрограмме. На фоне лечения больные субъективно стали чувствовать себя лучше, уменьшились жалобы на метеоризм, в 81% случаев нормализовались консистенция испражнений и частота стула.

Обращает на себя внимание результаты исследования активности эластазы-1 в кале. Снижение этого показателя наблюдалось чаще у больных с выраженным болевым синдромом. Учитывая, что бо-

левой синдром купирован либо значительно уменьшился в 83% случаев, пензитал следует считать эффективным при экзокринной недостаточности ПЖ.

Итак, больные и курирующие врачи оценили пензитал как эффективный препарат при лечении ХП.

Выводы

1. В ходе исследования отмечена высокая терапевтическая эффективность пензитала: при ХП в 83% боли прекратились или значительно уменьшились.

2. При ХП с экзокринной недостаточностью ПЖ лечение пензиталом оказалось эффективным: болевой синдром купировался, уменьшилась стеаторея.

3. При клинической апробации пензитала выявлена хорошая его переносимость. Побочных эффектов у больных ХП не наблюдалось.

4. Пензитал как средство с хорошей переносимостью можно рекомендовать для включения в комплексную терапию больных ХП.

УДК (616.36-06:616.12-008.331.1)-085.225.2

Клиническое исследование эффективности и безопасности даприла (лизиноприла) при патологии печени и сопутствующей артериальной гипертензии

О.М. Драпкина, М.В. Маевская, О.Н. Корнеева, Д.А. Тутнов, В.Т. Ивашкин

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

Даприл (лизиноприл) – единственный пролонгированный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, которому для проявления эффекта после всасывания не требуется предварительной биоактивации в печени. Он поступает в организм в активной форме, не биотрансформируется в печени и выводится через почки в неизменном виде. Поэтому возможно применение данного препарата при нарушениях функции печени. Кроме того, при применении лизиноприла отсутствует взаимодействие на уровне печени с лекарственными веществами и алкоголем.

В статье представлены результаты клинического исследования эффективности даприла (лизиноприла) в лечении артериальной гипертензии и сопутствующей патологии печени.

Ключевые слова: печень, даприл, гепатит, артериальная гипертензия.

Введение

По статистике Всемирной организации здравоохранения, 30% взрослого населения Земли страдает теми или иными болезнями печени. Эти данные в полной мере относятся и к больным *артериальной гипертензией* (АГ), поскольку в практике лечения применяются гипотензивные средства, требующие биотрансформации в печени. В связи с этим становится особенно актуальным использование антигипертензивных препаратов, не метаболизирующихся в печени и не ухудшающих ее функционального состояния.

Несомненно, что систематическое лечение АГ уменьшает частоту осложнений сердечно-сосудистых

заболеваний. Так, *диастолическое артериальное давление* (ДАД) ниже исходных значений 90–105 мм рт. ст. снижает риск возникновения инсульта на 35–40%, а ишемической болезни сердца – на 15–20%.

При назначении гипотензивной терапии следует учитывать не только индивидуальную реакцию на препарат и его переносимость, поражение органов-мишеней, возраст больного, влияние некоторых социальных факторов, но и сопутствующие заболевания.

С появлением ингибиторов *ангиотензинпревращающего фермента* (АПФ) принципиально изменилось лечение больных с сердечной патологией. Применение в клинике ингибиторов АПФ началось в середине 70-х годов про-

шлого века с использования *каптоприла* в лечении АГ. С тех пор создано множество препаратов данной группы (более 30 наименований), различающихся по химической структуре и особенностям фармакокинетики.

Даприл (лизиноприл) – антигипертензивный препарат из группы ингибиторов АПФ с пролонгированным действием. Как известно, антигипертензивное действие ингибиторов АПФ основано на способности уменьшать образование ангиотензина II. Благодаря этому устраняется сосудосуживающее действие, снижается выработка альдостерона и антидиуретического гормона и, как следствие, уменьшается задержка натрия и воды в организме и сосудистой стенке, по-

давляется прямой митогенный эффект ангиотензина II, а следовательно, предотвращается и снижается степень уже имеющейся гипертрофии и гиперплазии гладкомышечного слоя сосудов и миокарда.

Блокада АПФ вызывает также накопление брадикинина – мощного эндогенного сосудорасширяющего фактора и, как следствие, способствует образованию оксида азота, усиливающего сосудорасширяющее действие ингибиторов АПФ.

Лизиноприл – единственный пролонгированный ингибитор АПФ, который для проявления эффекта после всасывания не требует предварительной биоактивации в печени. Он поступает в организм в активной форме и выводится через почки в неизменном виде. Поэтому возможно применение данного препарата у пациентов с нарушениями функции печени. Кроме того, при использовании лизиноприла отсутствует его взаимодействие в печени с лекарственными веществами и алкоголем.

Даприл (лизиноприл) – предпочтительное средство комбинированной терапии с сердечными гликозидами, антикоагулянтными и антиаритмическими препаратами. Не связываясь с белками плазмы крови, он не изменяет фармакокинетику других препаратов.

Надежный контроль гемодинамики обеспечивается однократным приемом препарата и сохраняются на протяжении 24 ч (прием 1 раз в сутки), что способствует высокому комплаенсу. Преимущества даприла особенно привлекательны для его назначения больным с патологией печени.

Для оценки клинической эффективности даприла (лизиноприла) в лечении АГ у больных с сопутствующей патологией печени нами проведено настоящее исследование.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 25 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с АГ и со-

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Критерий	Значения
Возраст, лет ($\bar{x} \pm m_x$)	54,3 ± 1,5
Пол, мужчины/женщины, абс. число	10/15
Исходное АД, мм рт. ст. ($\bar{x} \pm m_x$)	
систолическое	165,0 ± 2,9
диастолическое	96,4 ± 2,1
Алкогольная болезнь печени, абс. число	5
Вирусный гепатит, абс. число	4
Аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, абс. число	6
Неалкогольный стеатогепатит, абс. число	10
Терапия индапамидом, абс. число/%	7/28

путствующей патологией печени (табл. 1).

Критериями включения в исследование являлись:

- больные АГ I–II степени;
- сопутствующее заболевание печени вирусной и (или) алкогольной, аутоиммунной этиологии;
- *систолическое АД (САД)* – 140–180 мм рт. ст., *ДАД* – 90–110 мм рт. ст.

В исследование не включали больных нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда или с нарушением мозгового кровообращения в течение последних 3 мес, с дисфункцией почек, вторичной артериальной гипертензией, с противопоказаниями к применению ингибиторов АПФ (индивидуальная непереносимость, выраженный кашель, аллергические реакции), а также женщин в период беременности и лактации.

Пациентов наблюдали 12 нед. По плану предусматривались 4 визита: 1-й – скрининг/рандомизация, 2-й – 1-я неделя, 3-й – 8-я неделя, 4-й – финальный.

Всем больным до и во время исследования назначали медикаментозную терапию в целях улучшения функции печени при сопутствующих ее заболеваниях. За 7 сут до исследования отменяли антигипертензивную терапию.

Во время исследования пациенты принимали *даприл (монотерапия)* или *в комбинации* с другими антигипертензивными препаратами, в частности с *индапамидом*. Проводили исходное контрольное

обследование, включавшее измерение АД, частоты сердечных сокращений, скрининг анализов крови – клинический и биохимический (с определением уровня общего билирубина, активности АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы и *γ-глутамилтранспептидазы* – ГГП, липидного профиля, белковых фракций), электро- и эхокардиографию (конечный диастолический размер, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, массу миокарда левого желудочка рассчитывали по стандартным методикам).

После окончания исходного контрольного обследования всем больным назначали даприл на 12 нед. Начальная доза – 5 мг /сут с последующим ее титрованием с целью достижения «целевой» дозы – 20 мг/сут. Схема титрования дозы была следующей: во 2-й визит ее увеличивали до 10 мг/сут, в 3-й визит – до 20 мг/сут. При значении САД выше 90 мм рт. ст. во 2-й визит дополнительно назначали 2,5 мг индапамида.

Критериями прекращения титрования дозы даприла являлись:

- достижение максимальной «целевой» его дозы 20 мг/сут;
- снижение САД до 120 мм рт. ст., ДАД – до 80 мм рт. ст.;
- развитие клинически значимой гипотонической реакции на терапию ингибиторами АПФ;
- возникновение других побочных реакций – кашля, крапивницы, гиперкалиемии, повышение уровня креатинина крови и т. п.

Таблица 2. Динамика артериального давления у больных артериальной гипертензией и с сопутствующей патологией печени при применении даприла, мм рт. ст. ($\bar{x} \pm m_x$)

Артериальное давление	До лечения	Через 1 нед	Через 8 нед	Через 12 нед
Систолическое	165,0±2,9	144,4±1,7	132,2±1,9	129,0±1,7
Диастолическое	96,4±2,1	90,0±1,8	82,4±1,4	81,0±1,0

Дозу титрировали под контролем АД, ЭКГ, ЭхоКГ, результатов биохимического исследования крови, а при необходимости – *с точного мониторинга артериального давления (СМАД)*.

В конце 12-й недели всем пациентам повторяли обследование в полном объеме.

Дополнительно оценивали переносимость препарата по следующим критериям:

- *отличная* – отсутствие побочных реакций;
- *хорошая* – побочные реакции выявляли только с помощью активного специального опроса;
- *удовлетворительная* – побочные реакции описывал сам больной;
- *неудовлетворительная* – побочные реакции потребовали отказа от лечения.

Полученные данные обрабатывали методом корреляционного анализа с использованием критерия *t* Стьюдента (представлены в виде $\bar{x} \pm m_x$).

Результаты исследования и их обсуждение

Из числа пациентов, участвовавших в исследовании, максимальная «целевая» доза даприла 20 мг/сут достигнута у 20 (80%). У 5 (20%) пациентов «целевая» доза даприла была 10 мг/сут в связи с развитием клинически значимых гипотонических реакций и снижением АД до 120/80 мм рт. ст. и ниже в сроки до 12 нед. Других побочных реакций, таких, как гиперкалиемия, повышение уровня креатинина крови, кашель, крапивница и т. п., не отмечалось. Случаев отмены даприла не было.

Отличная переносимость даприла зарегистрирована у 76% больных, *хорошая* – у 24%. Крат-

ность применения даприла (1 раз в сутки) позволила добиться 100% комплаенса у пациентов.

Монотерапия оказалась эффективной у 72% больных: АД нормализовалось у 5 (20%) больных при применении 10 мг/сут даприла и у 13 (52%) – 20 мг/сут. Дополнительное назначение индапамида потребовалось 28% больных.

По данным измерения АД, исходное САД составило 165,0±2,9 мм рт. ст., ДАД – 96,4±2,1 мм рт. ст. Гипотензивный эффект с продолжительностью лечения увеличивался (табл. 2). На 12-й неделе САД снизилось на 21,8%, среднесуточное ДАД – на 16% ($p < 0,05$).

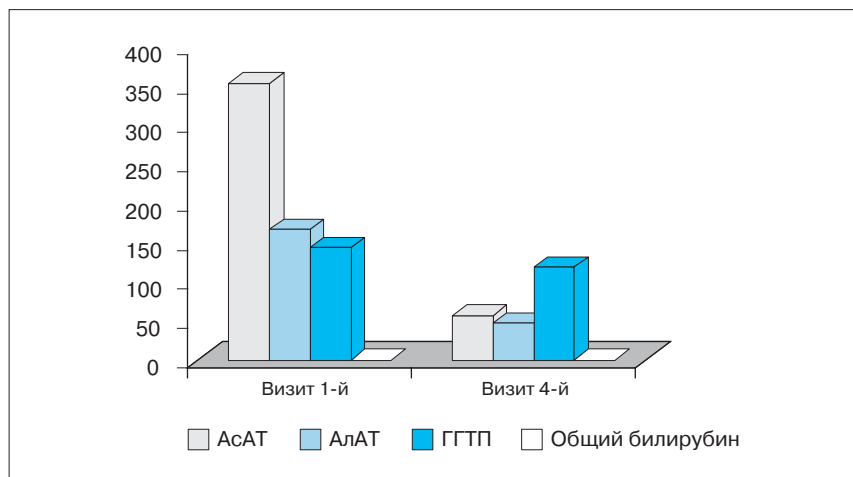
Таким образом, применение даприла в дозе 18,00±1,11 мг в течение 12 нед способствовало нормализации АД у больных АГ. Включение в комплекс терапии 2,5 мг/сут индапамида позволило достичь желаемого снижения ДАД менее 90 мм рт. ст. у 6 больных. Выраженный антигипертензивный эффект достигнут практически при полном отсутствии побочных реакций.

В соответствии с критериями эффективности лечения, по данным СМАД, степень снижения средне-

дневного АД через 3 мес применения даприла была наибольшей и соответствовала нормальному среднесуточному АД – ниже 135/85 мм рт. ст. Среднее ДАД за сутки, день и ночь после лечения также соответствовало нормальным значениям для каждого периода.

Если говорить об АД в утренние часы, то для его оценки существуют несколько показателей: систолическое, диастолическое и максимальное АД, время утреннего пика для САД и ДАД, максимальная частота сердечных сокращений. Все эти показатели, особенно пик САД, который снижался на 42%, уменьшались. Это важно, поскольку с 6 ч утра до 12 ч дня приходится около 50% случаев инфаркта миокарда и большая часть инсультов.

Современные подходы к лечению АГ предполагают выбор лекарственного препарата, способного обеспечить адекватный контроль в течение 24 ч. Это обуславливает важность длительного измерения АД как метода оценки качества антигипертензивной терапии. Показано, что не только абсолютные значения АД, но и длительность его повышения в течение су-



Динамика активности печеночных ферментов (ед/л) и уровня общего билирубина (мкмоль/л)

ток являются важными факторами риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

При СМАД эффективность антигипертензивных препаратов оценивали не только по степени снижения АД, но и по динамике показателей «нагрузки давлением». К концу наблюдения индекс времени (ИВ) уменьшился ($p < 0,05$) и достиг за сутки для САД $35,55 \pm 4,06\%$, а для ДАД достоверно снизился до нормального уровня – $21,99 \pm 3,74\%$.

В период наблюдения препарат не влиял на частоту сердечных сокращений: до начала терапии она составляла $78,92 \pm 2,01$ в 1 минуту, через 12 нед лечения – $74,10 \pm 1,58$.

Поскольку целью данного клинического исследования являлись эффективность и безопасность применения даприла при сопутствующей патологии печени, оцени-

вали также воздействие препарата на ее функцию. Почти у всех больных, включенных в исследование, были повышены активность аминотрансфераз, ГТПП и уровень общего билирубина (см. рисунок). Одновременно с назначением гипотензивных препаратов проводили коррекцию и восстановление функции печени.

Исходя из полученных результатов достоверно выявлено, что благодаря своим свойствам и фармакологическому действию даприл является нейтральным по отношению к печени и не ухудшает ее функциональные возможности.

Выводы

1. Применение даприла (лизиноприла) в дозе $18,00 \pm 1,11$ мг/сут в течение 12 нед показало высокую гипотензивную актив-

ность и не вызывало побочных реакций, требовавших его отмены.

2. Даприл (лизиноприл) обеспечивает адекватный контроль АД в течение суток. Его антигипертензивный эффект сохраняется и в ранние утренние часы.

3. Выраженное гипотензивное действие лизиноприла в сочетании с уменьшением показателей «нагрузки давлением» способствует снижению риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

4. Даприл (лизиноприл) является нейтральным по отношению к функции печени и не влияет на активность аминотрансфераз и уровень общего билирубина.

5. При заболеваниях печени предпочтительнее назначать даприл (лизиноприл).

Комплаенс в исследовании составил 100%.

Список литературы

1. Александров А.А. АПФ-ингибиторы: возраст клинического совершеннолетия // В мире лекарств. – 1998. – № 1. – С. 21.
2. Ольбинская Л.И., Андрушишина Т.Б., Захарова В.Л. Антигипертензивная эффективность по данным суточного мониторирования АД, безопасность и влияние на морфофункциональные показатели сердца ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эднита у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 1997. – № 9. – С. 26–29.
3. Хвостова Э.Б. Клиническая эффективность ингибитора АПФ лизиноприла у больных сердечно-сосудистыми заболева-

- ниями // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 18 (137). – С. 742–746.
4. Chen Y.T., Wang Y., Radford M.J., Krumholz H.M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor dosages in elderly patients with heart failure // Amer. Heart J. – 2001. – Vol. 141. – P. 410–417.
5. Chodoff L. Lisinopril: a new ACE inhibitor for the treatment of hypertension and congestive heart failure // Mt Sinai J. Med. – 1990. – Vol. 57. – P. 169–171.
6. Fabris B., Chen B., Pupie V. et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue // J. cardiovasc. Pharmacol. – 1990. – Vol. 15, suppl. – P. 6–13.
7. Garrison J.C., Jackson E.K. Renin and angiotensin // J.C. Hardman, L.E. Limbred.

Goodman and Gilman's pharmacologic basis of therapeutics. – 9th ed. – N.Y.: McGraw-Hill, 1996. – P. 733–758.

8. Lisinopril. Mosby's GenRx – The complete reference for generic and brand drugs. – 9th ed. – St. Louis: Mosby, Inc, 1999. – 198 p.
9. Perlini S., Muiasan M.L., Cuspidi C. et al. Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 678–683.
10. Williams G.H. Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension // New Engl. J. Med. – 1988. – Vol. 319. – P. 1517–1525.

Школа клинициста

Задача

Мужчина 63 лет госпитализирован в хирургическое отделение городской больницы с предварительным диагнозом «гнойный перитонит». При поступлении жаловался на умеренные боли в животе неопределенной локализации, повышение температуры тела до 38° С, неустойчивый стул. Указанные жалобы появились 4 дня назад с тенденцией к медленному нарастанию интенсивности.

При объективном исследовании определяются мышечная защита, более выраженная в гипогастрии, и симптомы раздражения брюшины.

При сборе анамнеза установлено, что пациент на протяжении 15 лет страдает запором.

Вопрос 1

Какое заболевание вероятнее всего привело к развитию перитонита?:

- А) неспецифический язвенный колит;
- Б) дивертикулез толстой кишки;
- В) острый аппендицит;
- Г) ишемический колит;
- Д) рак толстой кишки.

Ответ

Б.

Появление клинических симптомов раздражения брюшины у пожилого человека, страдающего запором, заставляет в первую очередь заподозрить *перфорацию дивертикула толстой кишки*. Косвенно в пользу этого предположения свидетельствует относительно медленная динамика симптоматики.

Вопрос 2

Какой из перечисленных факторов не ассоциирован с повышенной частотой развития дивертикулеза толстой кишки?:

- А) мужской пол;
- Б) пожилой возраст;
- В) недостаток пищевых волокон в рационе;
- Г) хронический запор;
- Д) синдромы дисплазии соединительной ткани.

Ответ

А.

По данным большинства литературных источников, дивертикулярная болезнь одинаково часто наблюдается у мужчин и женщин, хотя и с некоторыми различиями в возрастных группах.

С целью уточнения диагноза больному выполнены колоноско-

пия (рис. 1) и компьютерная томография (рис. 2 на 1-й стороне обложки).

Вопрос 3

Какие патологические изменения выявлены в процессе этих исследований?

Ответ

При колоноскопии обнаружены множественные устья дивертикулов на протяжении почти всей толстой кишки. Благодаря данному исследованию исключены другие болезни, которые могут вызывать сходную клиническую симптоматику: язвенный и ишемический колиты, опухоль и т. д.

При компьютерной томографии выявлены признаки перфорации дивертикулов с формированием тазовых абсцессов (обозначены стрелками).

Вопрос 4

Как называется сочетание дивертикулеза толстой кишки с желчнокаменной болезнью и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы?

Ответ

Триада Сейнта (Saint).

Подготовил кандидат медицинских наук **А.О. Буверов**