

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

2007, № 4

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

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

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 6000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

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

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

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

Журнал входит в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК Минобразования России,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени доктора наук

Информация о журнале на веб-сайте <http://www.m-vesti.ru>
Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2007

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>Ивашкин В.Т., Галимова С.Ф., Маевская М.В.</i> Основные рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени (2007) по ведению больных хроническим гепатитом В	3
<i>Абдурахманов Д.Т.</i> Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов в лечении хронического гепатита В	10
<i>Лабия А.И., Багмет Н.Н., Ратникова Н.П. Скипенко О.Г.</i> Эволюция хирургического лечения доброкачественных стриктур внепеченочных желчных протоков	17
<i>Минушкин О.Н., Максимов В.А.</i> Некоторые спорные вопросы патогенеза и лечения хронического панкреатита	25
<i>Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шаколите Ю.Д.</i> Опыт применения лансопразола (геликола) в схемах эрадикационной терапии	32
<i>Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т., Денисов Н.Л.</i> Фитомуцил в лечении запора при синдроме раздраженного кишечника	35
Резюме диссертаций: информация из ВАК России ...	44
Школа клинициста	48

Scientific
and practical
journal
for clinicians

2007, No 4

Editor-in-chief:
V.T. Ivashkin

Production Manager:
G.G. Piskunov

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

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

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

Circulation: 6000 copies

Periodicity of the edition:
bimonthly

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

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

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

Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

Contents

<i>Ivashkin V.T., Galimova S.F., Mayevskaya M.V.</i> Main recommendations of the American association for the study of the liver (2007) on management of chronic hepatitis B patients3
<i>Abdurakhmanov D.T.</i> Nucleoside analogues and nucleotides in treatment of chronic hepatitis B10
<i>Labiya A.I., Bagmet N.N., Ratnikova N.P., Skipenko O.G.</i> Evolution of surgical treatment of benign strictures of extrahepatic bile ducts17
<i>Minushkin O.N., Maximov V.A.</i> Some issues of pathogenesis and treatment of chronic pancreatitis25
<i>Osipenko M.F., Bikbulatova Ye.A., Shakolite Yu.D.</i> Lansoprazole (helicol) application in eradication therapy modes32
<i>Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T., Denisov N.L.</i> Phytomucil in the treatment of constipation at irritable bowel syndrome35
Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission44
Tutorial for clinician48

УДК 616.36-002.12:578.891

Основные рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени (2007) по ведению больных хроническим гепатитом В

В.Т. Ивашкин, С.Ф. Галимова, М.В. Маевская

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Американской ассоциацией по изучению болезней печени разработаны и опубликованы рекомендации по ведению больных хроническим гепатитом В. Определены мероприятия для скрининга и профилактики передачи инфекции другим лицам, показания к противовирусному лечению, преимущества и недостатки каждого противовирусного препарата, длительность лечения, понятие вирусной резистентности, меры ее профилактики и преодоления. Изложены принципы ведения особых групп пациентов, например, при планируемой химиотерапии по поводу онкологических заболеваний у инфицированных вирусом гепатита В. Уделено внимание лечению пациентов с острым гепатитом В.

Ключевые слова: хронический гепатит В, наблюдение, лечение, скрининг гепатоцеллюлярной карциномы, резистентность.

Main recommendations of the American association for the study of the liver (2007) on management of chronic hepatitis B patients

V.T. Ivashkin, S.F. Galimova, M.V. Mayevskaya

The American association of the study of liver develops and publishes references on management of chronic hepatitis B patients. Steps for screening diagnostics and prophylaxes of transmission of infection to other persons, indications for antiviral treatment, advantages and disadvantages of each antiviral drug, duration of treatment, concept of viral resistance, actions for its prophylaxis are determined. Principles of management of special patient groups of are postulated, e.g. at planned chemotherapy for neoplastic diseases in hepatitis B virus infected patients. Attention is paid to the treatment of patients with acute hepatitis B.

Key words: chronic hepatitis B, observation, treatment, screening diagnostics of hepatocellular carcinoma, resistance.

Рекомендации по ведению больных хроническим гепатитом В разработаны Американской ассоциацией по изучению болезней печени и предназначены в помощь врачам и другим работникам здравоохранения, занимающимся данной проблемой.

Актуальность представленного документа связана с высокой рас-

пространенностью инфекции *вирусом гепатита В* (HBV), которая варьирует в зависимости от географической зоны и может быть *высокой* ($\geq 8\%$), *средней* (2–7%) и *низкой* ($< 2\%$).

HBV передается с кровью, перинатально, чрескожно, половым и бытовым путями (через колюще-режущие предметы). Бытовой путь ча-

сто наблюдается у детей в высокоэндемичных зонах.

HBV может длительно сохраняться во внешней среде. Риск хронизации инфекции варьирует от 90% у новорожденных от HBeAg-позитивных матерей, 25–30% у младенцев и детей до 5-летнего возраста и до 5% у взрослых.

Кто нуждается в скрининге HBV-инфекции?

В скрининге HBV-инфекции нуждаются следующие пациенты:

- 1) родившиеся в странах со средней и высокой распространенностью HBV;
- 2) родственники и сексуальные партнеры инфицированных HBV;
- 3) с указаниями в анамнезе на внутривенное введение наркотических препаратов (если они оказываются серонегативными, то нуждаются в вакцинации);
- 4) имеющие несколько сексуальных партнеров, гомосексуалисты;
- 5) лица с повышенным уровнем аминотрансфераз неустраненной этиологии;
- 6) инфицированные HCV (*hepatitis C*) и HIV (*human immunodeficiency virus*);
- 7) находящиеся на гемодиализе;
- 8) беременные.

Рекомендации инфицированным HBV для предотвращения передачи его окружающим лицам:

- инфицированные HBV должны быть информированы о путях передачи вируса;
- их сексуальные партнеры, а также неинфицированные члены семей должны быть вакцинированы;
- дети, рожденные от инфицированной HBV матери, должны получать HBIGG и быть вакцинированы сразу после рождения;
- имеющие повышенный риск инфицирования HBV должны быть протестированы на эффективность вакцинации.

Эффективность вакцинации необходимо оценивать через 9–15 мес у новорожденных, у остальных категорий вакцинированных – через 1–2 мес.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, эффективность вакцинации оценивается ежегодно.

Инфицированным HBV рекомендуется абстиненция или ограниченный прием алкоголя.

Пациенты с изолированными anti-HBcor, проживающие в низкоэндемичных регионах, без факторов риска инфицирования HBV подлежат вакцинации.

Рекомендации по обследованию лиц, инфицированных HBV:

- 1) сбор анамнеза с обязательным акцентом на наследственность – случаи *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) в семье, объективный осмотр;
- 2) лабораторные тесты крови: клинический анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов, оценкой показателей функции печени, протромбинового времени;
- 3) оценка репликации HBV: HBeAg/anti-HBe, HBV DNA;
- 4) исключение коинфекции HCV, HDV, HIV;
- 5) скрининг ГЦК – исследование концентрации *альфа-фетопротейна* (АФП), проведение *ультразвукового исследования* (УЗИ) печени;
- 6) биопсия печени для определения степени фиброза и гистологической активности гепатита.

Наблюдение пациентов, которым не проводится противовирусная терапия (HBeAg+, HBV DNA > 20 000 МЕ/мл, нормальная активность АлАТ)

- Исследование активности АлАТ 1 раз в 3–6 мес, при ее повышении – чаще.
- При активности АлАТ в пределах 1–2 N необходимо исследовать ее в течение 1–3 мес. При персистирующем повышении активности АлАТ показана биопсия печени, особенно лицам старше 40 лет. Вопрос о лечении рассматривается, если обнаружено умеренное или тяжелое воспаление или выраженный фиброз печени.
- При активности АлАТ > 2 N на протяжении 3–6 мес, HBeAg+, HBV DNA > 20 000 МЕ/мл показано лечение.

Носители HBsAg:

- Исследование активности АлАТ каждые 3 мес в течение 1 года; при ее нормальных значениях далее АлАТ исследуется 1 раз в 6–12 мес
- При АлАТ > 1–2 N рекомендуются исследование HBV DNA, а также исключение других причин заболевания печени. Биопсия печени показана при пограничных значениях или умеренном повышении активности АлАТ или HBV DNA > 20 000 МЕ/мл. Лечение рассматривается, если обнаружено умеренное или тяжелое воспаление, или выраженный фиброз печени.
- Скрининг ГЦК в соответствующей популяции.

Все больные *хроническим гепатитом В* (ХГ В) должны быть вакцинированы против гепатита А

Рекомендации по наблюдению больных ХГ В

- HBeAg-позитивные и HBeAg-негативные пациенты, соответствующие критериям, представленным в таблице, должны рассматриваться в качестве кандидатов для противовирусного лечения.

HBeAg-позитивные больные ХГ В

- HBeAg-позитивным пациентам со стойко нормальными значениями АлАТ ее активность определяется с интервалом 3–6 мес. При повышении активности АлАТ необходимо исследование HBV DNA. Определять HBeAg следует каждые 6–12 мес.
- Всем пациентам, у которых на протяжении 3–6 мес сохраняются активность АлАТ в пределах 1–2 N, HBeAg+ и HBV DNA > 20 000 МЕ/мл, а также лицам старше 40 лет с HBeAg+ и HBV DNA > 20 000 МЕ/мл показана биопсия печени. Противовирусное лечение назначается при умеренном (тяжелом) воспалении и тяжелом фиброзе печени.

- Противовирусное лечение показано пациентам, у которых в течение 3–6 мес активность АлАТ в 2 и более раза превышает норму, HBeAg⁺ и HBV DNA > 20 000 МЕ/мл.

НBeAg-негативные больные ХГ В

- HBeAg-негативным пациентам с нормальными значениями АлАТ и уровнем HBV DNA < 2000 МЕ/мл рекомендуется исследование АлАТ каждые 3 мес в течение 1 года. При подтверждении статуса «неактивного носителя» – 1 раз в 6–12 мес.

- Исследование HBV DNA и более частое исследование активности аминотрансфераз рекомендуется в случае повышения активности АлАТ или АсАТ.

Рекомендации по скринингу ГЦК

- Скрининг ГЦК с периодичностью в 6–12 мес показан лицам, имеющим высокий риск развития этой формы опухоли: азиатам-мужчинам в возрасте старше 40 лет и женщинам старше 50 лет, больным циррозом печени, лицам со случаями ГЦК в семейном анамнезе, afroамериканцам старше 20 лет и всем носителям HBV, имеющим в течение более 40 лет повышенный уровень активности АлАТ и (или) вирусную нагрузку HBV DNA > 2000 МЕ/мл.

Рекомендации по противовирусному лечению

Цель противовирусного лечения (см. таблицу) заключается в поддержании стойкого подавления репликации HBV и соответственно ремиссии хронического заболевания печени. Основная (конечная) цель лечения состоит в предотвращении развития отдаленных последствий ХГ В – цирроза печени, печеночной недостаточности и ГЦК.

Эффективность противовирусной терапии оценивается на основании динамики активности АлАТ (биохимический ответ), уровня вирусной нагрузки, исчезновения

HBeAg и (или) наступления HBeAg-сероконверсии (вирусологический ответ) и гистологических изменений в печени (гистологический ответ). Результат оценивается как на фоне лечения, так и после его окончания (стойкий ответ).

Кроме того, выделяют следующие события, которые могут наблюдаться на фоне противовирусного лечения.

1. *Рецидив репликации вируса:* повышение уровня вирусной нагрузки HBV DNA в 10 и более раз (>1 log) на фоне продолжающегося лечения после уже достигнутого вирусологического ответа (HBV DNA ниже определяемого уровня).

2. *Вирусологический рикошет:* повышение уровня вирусной нагрузки HBV DNA > 20 000 МЕ/мл или выше исходного уровня (до лечения) после достижения вирусологического ответа.

3. *Рецидив биохимической активности:* на фоне продолжающегося лечения активность АлАТ превышает верхний лимит нормы после ранее достигнутого биохимического ответа.

4. *Генотипическая резистентность:* обнаружение мутаций HBV в исследованиях *in vitro* подтвердило развитие резистентности на фоне приема аналога нуклеозидов.

5. *Фенотипическая резистентность:* в исследованиях *in vitro* подтверждено, что мутация вызывает снижение чувствительности к применяемому аналогу нуклеозидов.

В США одобрено 6 препаратов, обладающих доказанной эффективностью против HBV: *стандартный интерферон альфа, пегилированный интерферон альфа 2а, ламивудин, адефовир, энтекавир и телбивудин.*

Длительность противовирусного лечения четко определена только для препаратов интерферона альфа. При использовании аналогов нуклеозидов она может варьировать в зависимости от достигнутых целей лечения или параметров его эффективности. Лечение современными противовирусными препаратами позволяет добиться

стойкого подавления вирусной репликации HBV DNA у 50–90% HBeAg-позитивных пациентов при условии достижения HBeAg-сероконверсии.

Менее впечатляющие результаты лечения получены у HBeAg-негативных больных ХГ В. У большинства из них рецидив вирусной репликации происходит на фоне более чем одного года лечения, несмотря на вирусологический ответ.

Наиболее важная проблема лечения аналогами нуклеозидов – развитие резистентности. Вероятность появления мутантных штаммов HBV связана с несколькими факторами: с исходным уровнем вирусной нагрузки, темпами ее снижения на фоне лечения, длительностью лечения и предшествующим применением аналогов нуклеозидов. У пациентов, ранее не принимавших аналоги нуклеозидов, резистентность чаще всего развивается на фоне лечения ламивудином, наиболее редко – при использовании энтекавира. Очень важный аспект этой проблемы заключается в развитии перекрестной резистентности к другим аналогам нуклеозидов, что может ограничивать возможности лечения данного пациента в будущем.

Рациональное применение аналогов нуклеозидов – залог эффективной профилактики резистентности к данной группе препаратов. В соответствии с этим прежде всего необходимо четко выделять категории пациентов, которые не нуждаются в лечении. Это больные с минимальной активностью ХГ В, с низкой ожидаемой эффективностью лечения, особенно пациенты молодого возраста (до 30 лет). При возможности целесообразно начинать лечение наиболее эффективным препаратом, обладающим наилучшим профилем резистентности (наименьшая частота развития резистентности вируса на фоне приема лекарственного средства).

Пациент должен быть обязательно информирован врачом о строгом соблюдении режима приема препарата. Важно отметить,

Рекомендации по лечению хронического гепатита В

НВеАg	HBV DNA (ПЦР)	АлАТ	Лечение
+	> 20 000 МЕ/мл	< 2 N	Эффективность современных противовирусных препаратов низкая. Рекомендуется наблюдение. Показания к лечению рассматриваются, если повышена активность АлАТ Показания к биопсии печени: возраст старше 40 лет, персистирующее повышение активности АлАТ в пределах 1–2 N, случаи ГЦК в семье Показания к лечению: вирусная нагрузка > 20 000 МЕ/мл и умеренный (тяжелый) гепатит или тяжелый фиброз (по данным биопсии печени)
+	> 20 000 МЕ/мл	> 2 N	Наблюдение в течение 3–6 мес. В отсутствие спонтанной НВеАg-сероконверсии показано лечение. Перед началом терапии рассмотреть целесообразность проведения биопсии печени. Немедленное начало лечения показано, если имеется желтуха или декомпенсация заболевания: стандартный или пегилированный интерферон альфа, ламивудин, адефовир, энтекавир или телбивудин. Ламивудин и телбивудин менее предпочтительны из-за высокого риска резистентности Критерии отмены лечения – НВеАg-сероконверсия, появление anti-HBe Длительность лечения: стандартный интерферон альфа – 16 нед, пегилированный интерферон-альфа – 48 нед. Ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин – минимум 1 год, плюс как минимум 6 мес после НВеАg-сероконверсии. При неэффективности или противопоказаниях к назначению интерферона альфа – адефовир или энтекавир
–	> 20 000 МЕ/мл	> 2 N	Лечение может быть начато любым из 6 препаратов: интерфероном альфа, ламивудином, адефовиром, энтекавиром или телбивудином. Однако ламивудин и телбивудин менее предпочтительны из-за высокого риска развития резистентности. Критерии для отмены лечения не определены Длительность лечения – стандартный/пегилированный интерферон альфа – 1 год, аналоги нуклеозидов – более 1 года. При неэффективности или противопоказаниях к назначению интерферона альфа – адефовир или энтекавир
–	> 2000 МЕ/мл	1 – < 2N	Биопсия печени. Показания к лечению – умеренный (тяжелый) гепатит или тяжелый фиброз по данным биопсии печени
–	< 2000 МЕ/мл	< N	Динамическое наблюдение. Показания к лечению рассматриваются при повышении активности АлАТ и уровня вирусной нагрузки
+/-	Определяется	Цирроз	Компенсированный цирроз печени. Показания к лечению – HBV DNA > 2000 МЕ/мл. Лечение может проводиться ламивудином, адефовиром, энтекавиром, телбивудином. Ламивудин и телбивудин менее предпочтительны из-за высокого риска резистентности. При HBV DNA < 2000 МЕ/мл лечение показано при повышении активности АлАТ Декомпенсированный цирроз печени: лечение согласовывается с центром трансплантации. Предпочтительно ламивудин + адефовир или энтекавир
+/-	Не пределяется	Цирроз	Компенсированный цирроз печени – наблюдение Декомпенсированный цирроз печени – трансплантация печени

что по результатам клинических исследований более чем в 30% случаев рецидив вирусной репликации связан с несоблюдением пациентом режима приема препарата.

Клиническое значение резистентности заключается в возможности развития декомпенсации заболевания печени в виде печеночной недостаточности.

Ниже приведены рекомендации по ведению пациентов с ХГ В и циррозом печени, показания для начала противовирусного лечения, возможности преодоления резистентности к препаратам и их замены.

НВеАg-положительные больные ХГ В. Лечение показано, если активность АлАТ в 2 и более раз превышает норму или по результатам биопсии печени диагностирован умеренный либо тяжелый гепатит с уровнем HBV DNA >20 000 МЕ/мл.

- Начало лечения рекомендуется планировать через 3–6 мес динамического наблюдения за пациентом для исключения возможности спонтанной НВеАg-сероконверсии.

- Незамедлительное проведение противовирусной терапии показано пациентам с ХГ В, повышенной активностью АлАТ и желтухой.

- Противовирусное лечение может проводиться одним из 6 одобренных препаратов, предпочтительно пегилированным интерфероном альфа, адефовиром или энтекавиром

Пациентам со стойко нормальной или минимально повышенной активностью АлАТ (< 2 N) лечение не показано!

- Биопсия печени может рассматриваться у пациентов с минимальным повышением активности АлАТ, особенно у лиц старше 40 лет. У этой категории пациентов показаниями к лечению служат умеренное (тяжелое) воспаление

или тяжелый фиброз по результатам биопсии печени.

НВеАg-негативные больные хроническим гепатитом

Показания к лечению: активность АлАТ в 2 и более раз превышает норму, а HBV DNA > 20 000 МЕ/мл.

При вирусной нагрузке 2000–20 000 МЕ/мл и пограничных или минимально повышенных значениях активности АлАТ рассматривается вопрос о биопсии печени. Если по результатам биопсии печени выявлено умеренное (тяжелое) воспаление или тяжелый фиброз, то показано противовирусное лечение.

Противовирусное лечение может проводиться одним из 6 одобренных препаратов, предпочтительно пегилированным интерфероном альфа, адефовиром или энтекавиром в связи с длительным лечением.

Пациентам, не ответившим на лечение стандартным или пегилированным интерфероном, могут быть рекомендованы аналоги нуклеозидов, если у них есть перечисленные показания к лечению.

У пациентов с отсутствием раннего вирусологического ответа, определяемого как снижение вирусной нагрузки >2 log через 6 мес от начала терапии аналогами нуклеозидов, целесообразно заменить противовирусный препарат.

Неэффективность аналогов нуклеозидов

- В первую очередь необходимо установить, выполнял ли пациент рекомендации врача относительно режима приема препарата, если нет, то рекомендуется возобновить лечение тем же препаратом в правильном режиме.

- Для разграничения первичной неэффективности аналогов нуклеозидов и развития к ним резистентности рекомендуется проведение тестирования для исключения резистентных к аналогам нуклеозидов мутантных штаммов, осо-

бенно у пациентов, принимавших более чем один препарат данной группы.

- Все пациенты с рецидивом вирусной репликации на фоне лечения рассматриваются в качестве кандидатов для альтернативного лечения.

- Пациентам, которым противовирусное лечение было начато в отсутствие четких показаний, его можно отменить. После отмены лечения рекомендуется тщательное наблюдение. Лечение может быть возобновлено в случае выраженного обострения заболевания.

Лечение пациентов с резистентностью к ламивудину или телбивудину

- При комбинированном применении адефовира и ламивудина (или телбивудина) прием ламивудина необходимо продолжить для снижения риска обострения гепатита после его отмены, а также с целью снижения риска развития резистентности к адефовиру.

- Если применяется энтекавир, то ламивудин или телбивудин должны быть отменены, так как продолжение приема ламивудина или телбивудина может повысить риск развития резистентности к энтекавиру.

Лечение пациентов с резистентностью к адефовиру

- Пациентам, ранее не получавшим лечение другими аналогами нуклеозидов, могут быть рекомендованы ламивудин или энтекавир.

- Пациентам с резистентностью к ламивудину, у которых лечение ламивудином заменено на адефовир, может повторно назначить ламивудин. Однако длительность ответа у данной категории пациентов неизвестна и возможно появление резистентных штаммов HBV.

Лечение пациентов с резистентностью к ЭНТЕКАВИРУ

- Адефовир по результатам исследований *in vitro* обладает активностью в отношении штаммов HBV, резистентных к энтекавиру, однако клинические данные пока не отсутствуют.

У больных компенсированным циррозом печени показанием к противовирусному лечению является активность АлАТ в 2 и более раза превышающая верхнюю границу нормы или высокая вирусная нагрузка (HBV DNA > 2000 МЕ/мл) даже при нормальной или минимально повышенной активности АлАТ.

Больным декомпенсированным циррозом печени противовирусное лечение необходимо проводить незамедлительно с применением аналогов нуклеозидов, предпочтительно теми из них, которые быстро снижают вирусную нагрузку и обладают низким профилем резистентности.

В качестве стартового препарата может применяться ламивудин или адефовир. Предпочтительна их комбинация для снижения риска развития резистентности. Телбивудин может быть заменен на ламивудин, однако клинические данные, свидетельствующие о его эффективности и безопасности у больных декомпенсированным циррозом, пока отсутствуют. Таким пациентам предпочтительно назначать энтекавир, однако клинически подтвержденные данные о его эффективности и безопасности пока не получены.

Противовирусное лечение должно быть согласовано с центром трансплантации, в котором планируется пересадка печени данному больному. Назначение стандартного или пегилированного интерферона альфа не показано больным декомпенсированным циррозом печени в связи с высоким риском развития осложнений.

Пациенты, относящиеся к неактивным носителям HBsAg, не нуж-

даются в противовирусном лечении, но должны находиться под наблюдением специалиста.

Рекомендации по режиму дозирования противовирусных средств

Препараты интерферона альфа стандартного и пегилированного назначаются подкожно. Рекомендуемые для взрослых дозы стандартного интерферона альфа – 5 МЕ ежедневно или 10 МЕ 3 раза в неделю, для пегилированного интерферона альфа-2а – 180 мкг/нед. Для HBeAg-положительных больных ХГ В рекомендуемая длительность лечения как стандартным, так и пегилированным интерфероном альфа составляет 48 нед.

Ламивудин назначается перорально. Для пациентов без нарушения функции почек и коинфекции ВИЧ рекомендуемая доза – 100 мг/сут. Коррекция дозы требуется для пациентов со снижением клубочковой фильтрации < 50 мл/мин.

Адефовир назначается перорально. Для пациентов без нарушения функции почек рекомендуемая доза – 10 мг/сут. Дозы корректируются у пациентов с клубочковой фильтрацией ниже 50 мл/мин.

Энтекавир назначается перорально. Для пациентов без нарушения функции почек, не лечившихся ранее ламивудином, рекомендуемая доза – 0,5 мг/сут. Для пациентов с рефрактерностью (резистентностью) к ламивудину – 1 мг/сут. Доза корректируется у пациентов с клубочковой фильтрацией < 50 мл/мин.

Телбивудин назначается перорально. Для пациентов без нарушения функции почек рекомендуемая доза – 600 мг/сут. Коррекция дозы требуется у пациентов с клубочковой фильтрацией < 50 мл/мин.

Рекомендации по длительности лечения аналогами нуклеозидов

HBeAg-положительный ХГ В. Лечение проводится до достижения HBeAg-сероконверсии и завершается спустя как минимум 6 мес по-

сле появления anti-HBe. После окончания лечения пациент нуждается в тщательном наблюдении врача.

HBeAg-негативный ХГ В. Лечение проводится до достижения клиренса HBsAg.

Больным компенсированным циррозом печени рекомендуется длительное лечение. У HBeAg-положительных пациентов лечение может быть отменено как минимум через 6 мес после HBeAg-сероконверсии и появления anti-HBe. У HBeAg-негативных пациентов лечение может быть остановлено после исчезновения HBsAg. После отмены лечения все пациенты должны находиться под наблюдением врача для исключения рецидива репликации HBV и возможной декомпенсации цирроза печени.

Больным декомпенсированным циррозом печени и с инфицированием трансплантата после пересадки печени рекомендуется пожизненный прием противовирусных препаратов.

Рекомендации по лечению пациентов с коинфекцией HBV + HIV

- Пациентам, у которых имеются критерии лечения ХГ В, показана противовирусная терапия. Показаниями к биопсии печени служат колебания активности АлАТ в пределах 1–2 N.

- Пациентам, которым не проводится лечение по поводу ВИЧ, показано противовирусное лечение, в том числе препаратами, не обладающими эффективностью в отношении ВИЧ, – пегилированным интерфероном альфа, адефовиром или энтекавиром. Несмотря на отсутствие у телбивудина активности в отношении ВИЧ, назначение данного препарата не показано.

- Пациентам, которым планируется противовирусная терапия, предпочтительно назначать комбинации препаратов, эффективных в отношении HBV и HIV – ламивудин + тенофовир, или эмтрицитабин + тенофовир.

- Пациентам, получающим лечение против ВИЧ-инфекции, не включающее препараты эффективные в отношении HBV, могут быть рекомендованы пегилированный интерферон альфа, адефовир или энтекавир.

- При развитии резистентности к ламивудину рекомендуется добавить к лечению адефовир или тенофовир.

- При изменении схемы лечения ВИЧ-инфекции препарат, активный в отношении HBV, не следует отменять без замены его на другое лекарственное средство, эффективное в отношении HBV. Лечение продолжается до тех пор, пока не наступит сероконверсия по HBeAg и не завершится полный курс консолидирующей терапии.

Рекомендации по лечению больных ХГ В, нуждающихся в получении иммунодепрессантов или препаратов, обладающих цитотоксическим действием

- До проведения химиотерапии или назначения иммунодепрессантов пациентам, принадлежащим к группе риска, рекомендуется определение HBsAg.

- Инфицированным HBV перед началом химиотерапии онкологического заболевания или по его окончании с целью профилактики рекомендуется противовирусная терапия. Пациентам с исходной вирусной нагрузкой менее 2 000 МЕ/мл рекомендуется продолжить противовирусное лечение в течение 6 мес после окончания химиотерапии или приема иммунодепрессантов.

- Пациентам с исходно высокой вирусной нагрузкой – более 2000 МЕ/мл – длительность лечения определяется аналогично, как у пациентов, не получавших иммунодепрессанты.

- Если ожидаемая продолжительность лечения не превышает 12 мес, то рекомендуется ламивудин или телбивудин. При более

длительном лечении предпочтительно назначать адефовир или энтекавир. Ввиду способности энтекавира в более короткие сроки снижать вирусную нагрузку, чем адефовиром, назначение первого более обоснованно.

- Назначение препаратов интерферона альфа данной категории пациентам нежелательно во

избегание угнетения костномозгового кроветворения.

Рекомендации по лечению пациентов с острым гепатитом В

- Показаниями к противовирусному лечению являются фульминантный гепатит В и тяжелое затяжное течение острого гепатита В.

- Предпочтительно назначение ламивудина, телбивудина или энтекавира.

- Лечение проводится до исчезновения HBsAg. Для пациентов, которым планируется трансплантация печени, длительность лечения не определена.

- Назначение интерферона альфа противопоказано.

Использованная литература

Lok A., McMahon B. AASLD Practice guidelines Chronic Hepatitis B // Hepatology. – 2007. – Vol. 45, N 2. – P. 507–539.

Статья подготовлена при поддержке компании **«Bristol-Myers Squibb»**.

УДК (616.36-002.12:578.891)-085.27

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов в лечении хронического гепатита В

Д.Т. Абдурахманов

(Кафедра терапии и профболезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Для лечения хронического гепатита В в клинической практике широко применяются синтетические нуклеозидные/нуклеотидные аналоги. Механизм действия этих препаратов основан на структурном сходстве с естественными нуклеозидами/нуклеотидами, что позволяет им встраиваться в синтезируемую вирусом при размножении цепь ДНК и нарушать его дальнейшую сборку. В статье рассмотрены преимущества и недостатки основных лекарственных средств этой группы (ламивудина, адефовира, энтекавира и телбивудина). Обращается особое внимание на наибольшую эффективность препаратов, к которым вирус не успел выработать резистентность.

Ключевые слова: хронический гепатит В, аналоги нуклеозидов, лечение.

Nucleoside analogues and nucleotides in treatment of chronic hepatitis B

D.T. Abdurakhmanov

Synthetic nucleoside/nucleotide analogues are widely applied in the treatment of chronic hepatitis B. Mechanism of action of these drugs is based on structural resemblance to natural nucleosides/nucleotides that allows them to be built into DNA chain synthesized at virus proliferation and to break up its further assembly. Article discusses advantages and disadvantages of basic medical products of this group (lamivudine, adefovir, entecavir and telbivudine). Special attention is paid to the higher efficacy of drugs, to which the virus developed no resistance yet.

Key words: chronic hepatitis B, nucleoside analogues, treatment.

Несмотря на достигнутый прогресс в профилактике и лечении хронического гепатита В (ХГ В) в мире насчитывается около 400 млн хронически инфицированных вирусом гепатита В (HBV). У значительной части из них развиваются тяжелые поражения печени (цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома), которые приводят к гибели более 1 млн человек ежегодно [2].

В конце XX – начале XXI в. в лечении ХГ В стали применяться син-

тетические нуклеозидные (нуклеотидные) аналоги. Механизм их действия основан главным образом на структурном сходстве с естественными нуклеозидами (нуклеотидами) – «ложными медиаторами». Поэтому вместо них они встраиваются в синтезируемую вирусом при своем размножении цепь РНК или ДНК и нарушают дальнейшее построение молекулы HBV.

Наиболее широко и успешно аналоги нуклеозидов (нуклеотидов) стали впервые применяться при лечении ВИЧ-инфекции.

Ламивудин

Первым нуклеозидным аналогом, зарегистрированным для лечения ХГВ, стал ламивудин – (-)-2,3-дидезокси-3-тиацитидин. Конкурируя с цитидином, он встраивается в синтезируемую цепь ДНК и таким образом блокирует полимеразу вируса HBV (рис. 1).

Для реализации противовирусного эффекта требуется внутриклеточное фосфорилирование неактивной формы ламивудина в трифосфат. Препарат быстро всасы-

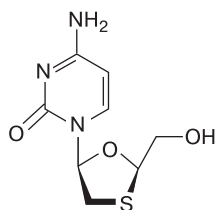


Рис. 1. Строение ламивудина

вается из *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Максимальная его сывороточная концентрация достигает через 0,5–1,5 ч. Он обладает высокой биодоступностью – более 80%.

Более 70% препарата выводится в неизменном виде с мочой в течение суток после приема внутрь. Поэтому больным с нарушением функции почек необходима коррекция дозы.

На основании клинических испытаний показано, что разовая доза 100 мг/сут достаточна для поддержания максимальной сывороточной ингибирующей концентрации. Достоинствами препарата являются относительно (в сравнении с интерфероном) низкая стоимость (курс лечения на год – 1000 \$), удобство применения и отсутствие серьезных побочных эффектов с хорошей переносимостью лечения.

При лечении ламивудином больных HBeAg-положительным ХГ В в течение 12 мес сероконверсия HBeAg наблюдалась в 17–21% случаев [2–4]. С увеличением длительности лечения до 2, 3, 4 и 5 лет частота сероконверсии повышается до 27, 40, 47 и 50% соответственно (рис. 2) [6, 15, 28, 29].

Одним из основных прогностически благоприятных факторов ответа на лечение ламивудином, как и на терапию интерфероном α, является исходный уровень активности АлАТ. При активности АлАТ менее 2 N, от 2 до 5 N и более 5 N частота сероконверсии e-антигена составляет 5, 26 и 64% соответственно [8]. Частота рецидивов у больных после сероконверсии HBeAg составляет не более 4–12% [4]. Показано, что риск ре-

цидива значительно уменьшается, если лечение ламивудином продолжается еще в течение 6 мес после наступления сероконверсии HBeAg [11]. Прекращение приема ламивудина до наступления сероконверсии e-антигена, как правило, неизбежно приводит к реактивации вирусной инфекции и рецидиву активности гепатита.

В крупном рандомизированном исследовании в Европе и Канаде, включавшем 108 больных хроническим HBeAg-негативным гепатитом В, к концу 12 мес лечения ламивудином нормализация активности АлАТ и клиренса HBV DNA сыворотки крови наблюдалась в 63% случаев, однако через 6 мес после прекращения лечения ответ сохранился только у 11% больных [42].

Аналогичные результаты отмечены в других работах, показавших, что первоначальный ответ к концу лечения (75–79%) сменялся рецидивом после отмены препарата [22, 39]. Продолжение лечения более года позволяет поддерживать нормальный уровень активности аминотрансфераз и клиренс HBV DNA у значительной части больных, но в дальнейшем этот эффект постепенно утрачивается.

Так, в ряде исследований показано, что полный ответ (вирусологический и биохимический) снижался с 81% после 1 года до 69% и 40% на 2-й и 3-й годы лечения ламивудином соответственно [3, 16].

Прогностические факторы эффективности лечения ламивудином при HBeAg-негативном гепатите В не установлены.

Применение ламивудина сопровождается улучшением клинических и биохимических показателей функций печени у больных декомпенсированным циррозом (классы В и С по классификации Чайльда–Пью), в том числе находящихся в листе ожидания трансплантации печени.

Так, в исследовании J.P. Villeuve и соавт. 35 больных декомпенсированным циррозом печени и с активной HBV-инфекцией (10 больных – класс В и 25 – класс С по Чайльде–Пью) получали 100 мг/сут ламивудина [43]. В течение 6 мес 5 больных умерли, а 7 была трансплантирована печень. У оставшихся 23 больных, получавших ламивудин более 6 мес, отмечено медленное, но значительное улучшение функциональных показателей печени. У 6 (43%) из 13 больных произошла сероконверсия HBeAg в anti-HBe. При этом у одного из них отмечен клиренс HBsAg.

Аналогичные результаты получены в трех крупных многоцентровых исследованиях с участием 133 больных декомпенсированным циррозом печени, получавших ламивудин [13]. Так, у больных, выживших в течение первых 6 мес лечения, улучшился прогноз: 2-летняя выживаемость составила около 86%.

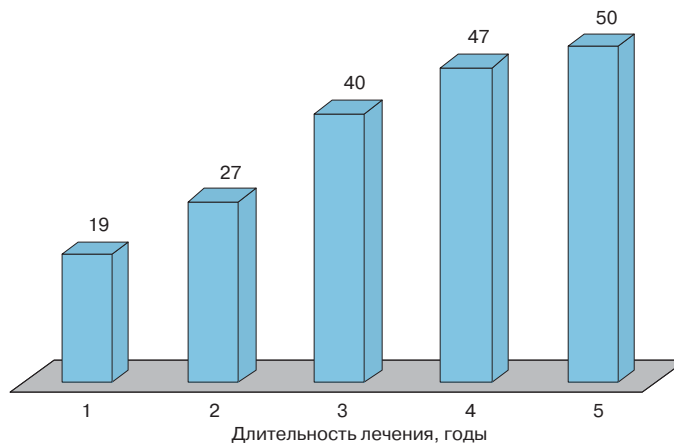


Рис. 2. Частота сероконверсии HBeAg в зависимости от длительности лечения ламивудином, %

В исследовании F.Y. Yao и соавт. [44] выживаемость 23 больных декомпенсированным циррозом печени (класс С по Чайльду–Пью), получавших ламивудин, оказалась значительно выше в сравнении с ретроспективными данными выживаемости аналогичных по возрасту, полу и тяжести больных, не получавших противовирусную терапию. У больных, получавших ламивудин, индекс Чайльда–Пью снизился в среднем на 3 балла по сравнению с его увеличением на 1 балл в контрольной группе.

Необходимость трансплантации печени составила 35% в группе, получавшей лечение, и 74% – в контрольной группе. Стабилизация и улучшение клинической картины декомпенсированного цирроза печени отмечены через 6–9 мес от начала терапии.

Наибольший эффект лечения достигается у больных с остро развившейся декомпенсацией процесса, особенно на фоне обострения или реактивации HBV-инфекции [12]. При декомпенсированном циррозе печени, когда прогнозируемая выживаемость больных не превышает года, ламивудин может рассматриваться как этап подготовки пациента к трансплантации печени.

Как известно, риск реинфицирования донорского органа с последующим развитием активного гепатита и цирроза печени и, следовательно, выживаемость трансплантата зависят главным образом от исходной активности вируса (уровня виремии) перед трансплантацией печени. Поэтому в настоящее время ламивудин рассматривается как альтернатива или дополнение к специфической иммунопрофилактике HBIG у больных с хронической HBV-инфекцией в пред- и посттрансплантационный периоды [33, 34].

Ламивудин с успехом применяется для профилактики и лечения реактивации HBV-инфекции на фоне химиотерапии [26, 32, 37].

Основная проблема, связанная с лечением ламивудином, –

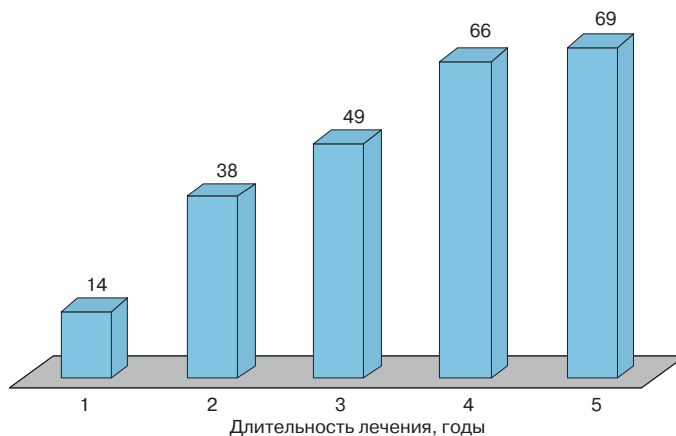


Рис. 3. Частота развития YMDD-мутаций при лечении ламивудином, %

развитие или селекция устойчивых к препарату штаммов HBV. Терапия ламивудином приводит к мутациям в Р-гене, что изменяет последовательность аминокислотных остатков в одном из участков (YMDD мотив – тирозин[Y]-метионин[M]-аспарат[D]-аспарат[D]) молекулы ДНК полимеразы вируса, которая является продуктом трансляции Р-гена. Этот участок является ключевым для фермента и отвечает за захват нуклеозидов.

Встречаются два типа мутаций: замена метионина на валин или изолейцин в позиции 204 (M204V/I) и лейцина на метионин в позиции 180 (L180M). Как показали исследования, устойчивость к терапии и реактивация инфекции обычно появляются после 7–8 мес лечения. С увеличением длительности лечения частота развития мутаций повышается (рис. 3) [1, 27].

Клинически резистентность к ламивудину проявляется повторной виремией или ее увеличением и повышением активности аминотрансфераз в ходе лечения, что может привести к тяжелому рецидиву активности печеночного процесса, в том числе с летальным исходом, особенно у больных циррозом печени.

Высокий риск развития ламивудинорезистентных штаммов вируса, устойчивых к последующей терапии другими препаратами, значительно ограничивает применение ламивудина в настоящее время.

Кроме того, появление новых препаратов с лучшим профилем резистентности и эффективностью расширили возможности и выбор тактики лечения ХГ В.

Адефовир

Адефовир дипивоксил – нуклеотидный аналог аденина – обладает широким спектром противовирусной активности и представляет собой пролекарство, которое в процессе метаболизма в организме превращается в активную форму – адефовир дифосфат (рис. 4).

Он является конкурентом аденина при построении вирусной цепи ДНК и таким образом блокирует действие ДНК полимеразы HBV и репликацию вируса. Как и ламивудин, адефовир с успехом применяется при лечении ВИЧ-инфекции. Именно это обстоятельство и послужило основанием для его применения при HBV-инфекции.

Адефовир в дозе 10 мг/сут зарегистрирован для лечения ХГ В *Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами* (FDA) США в сентябре 2002 г.

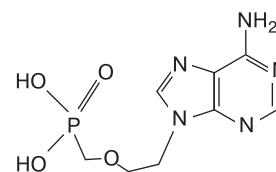


Рис. 4. Строение адефовира

Первые рандомизированные исследования показали эффективность адефовира при лечении ХГ В. Так, у больных HBeAg-положительным гепатитом В частота сероконверсии e-антигена при лечении в течение года составила 12% (по сравнению с 6% в группе плацебо), а при продолжении лечения до 1,5 лет – 23% [30]. Кроме того, на фоне лечения значительно чаще наблюдались клиренс HBV DNA, нормализация активности аминотрансфераз и улучшение гистологической картины (рис. 5).

С увеличением длительности лечения до 2 и 3 лет частота сероконверсии HBeAg возрастает до 33 и 46% соответственно [31].

При HBeAg-негативном гепатите В к концу 12-месячного курса лечения адефовиром полный (вирусологический и биохимический) ответ наблюдался почти у половины больных, а у 2/3 больных – улучшение гистологической картины (рис. 6) [18].

Сохраняется ли достигнутый ответ после окончания лечения, пока неясно, так как больные продолжают получать адефовир. Однако на фоне приема препарата в течение почти 5 лет у значительной части больных сохраняются ремиссия воспалительного процесса и уменьшение фиброза печени [17].

В настоящее время адефовир является препаратом выбора при реактивации ХГ В на фоне развития YMDD-мутантных штаммов HBV, устойчивых к ламивудину [35]. Несомненное преимущество адефовира в сравнении с ламивудином – меньшее развитие устойчивости к препарату. Частота развития мутантных штаммов N236T (замена аспарагина [N] на треонин [T] в позиции 236 D-участка ДНК полимеразы вируса) или A181V (замена аденина [A] на валин [V] в позиции 181 В-участка ДНК полимеразы вируса) составляет 29% при 5-летнем приеме препарата (рис. 7) [19].

Однако применение адефовира у больных с ламивудинорезистентными штаммами сопровождается повышенной частотой разви-

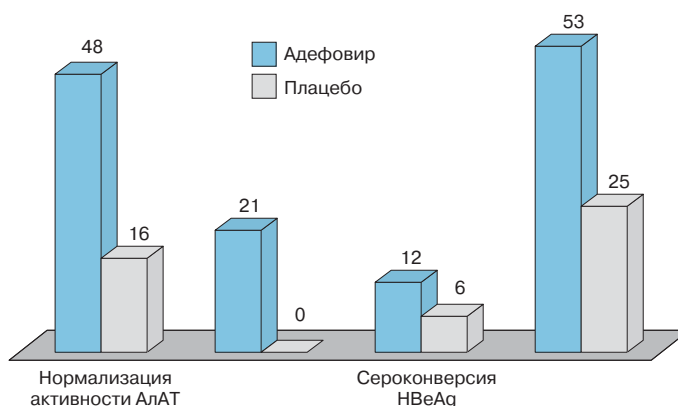


Рис. 5. Эффективность адефовира при лечении в течение 12 мес HBeAg-положительного гепатита В, %

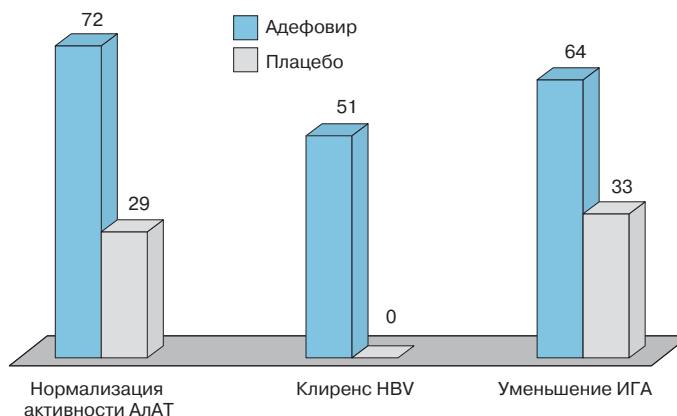


Рис. 6. Эффективность адефовира при лечении в течение 12 мес HBeAg-негативного гепатита В, %

тия резистентности к препарату – 18–38% в течение 1–3 лет лечения [7, 24, 36]. Так как адефовиринодуцированные мутантные штаммы HBV чувствительны к нему, рекомендуется при развитии резистентности к ламивудину добавлять к нему адефовир и проводить комбинированную терапию [35].

Адефовир, как и ламивудин, отличается хорошим профилем безопасности (переносимость и побочные эффекты не отличаются от таковых при приеме плацебо). Ухудшение функции почек (незначительный подъем уровня креатинина сыворотки крови) у ряда больных отмечалось при приеме больших доз препарата (30 мг/сут). В терапевтической дозе (10 мг/сут) таких изменений не наблюдалось. Тем не менее в ходе лечения необходим мониторинг уровня креатинина сыворотки крови.

Энтекавир

Энтекавир – нуклеозидный аналог гуанозина (рис. 8). Зарегистрирован FDA (США) для лечения ХГ В в марте 2005 г. Препарат выпускается в виде таблеток по 1 и 0,5 мг и сиропа для приема внутрь (1 мл содержит 0,05 мг энтекавира).

Препарат применяется по 0,5 и 1 мг/сут (у больных с исходной резистентностью к ламивудину). У больных с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации.

Как показали первые исследования, энтекавир превосходит по противовирусной эффективности адефовир и ламивудин. Так, в регистрационном исследовании у больных HBeAg-положительным гепатитом В продемонстрировано, что

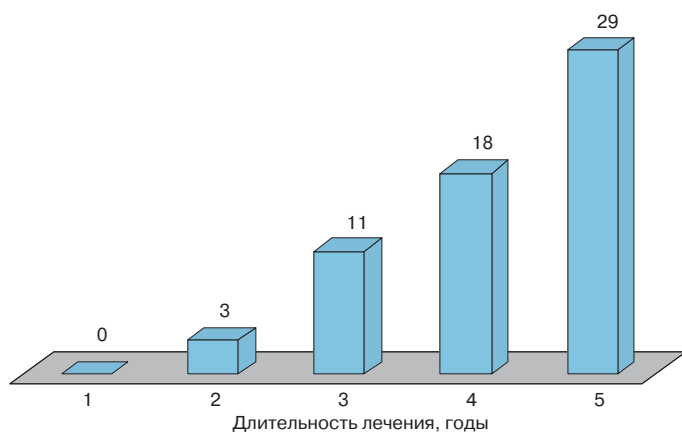


Рис. 7. Частота развития мутантных штаммов HBV при лечении адефовиром, %

энтекавир в сравнении с ламивудином (при лечении в течение года) обладает более выраженной противовирусной активностью: уровень HBV DNA снизился на 6,9 и 5,4 \log_{10} , клиренс HBV DNA (< 300 копий/мл) достигнут в 67 и 36% случаев, а сероконверсия HBeAg – в 21 и 18% соответственно [5]. С увеличением длительности лечения до 2 лет частота сероконверсии HBeAg увеличивается до 31% [14].

Более высокая эффективность энтекавира в сравнении с ламивудином (при лечении в течение года) отмечена и у больных с HBeAg-негативным гепатитом В. Так, частота клиренса HBV DNA (< 300 копий/мл), степень снижения уровня виремии и нормализации активности АлАТ составили 90 против 72%, 5,0 против 4,5 \log_{10} и 78 против 71% соответственно [23]. Предварительные результаты показывают более высокую противовирусную активность энтекавира в сравнении с адефовиром: степень снижения виремии на 24-й неделе лечения у больных

HBeAg-позитивным гепатитом В составила 6,97 и 4,84 \log_{10} соответственно [25].

Наряду с более высокой противовирусной активностью энтекавир обладает хорошим профилем резистентности. В течение 2 лет применения препарата у нелеченных ранее больных частота развития резистентных штаммов вируса не превышает 1% [10]. При 4-летнем применении энтекавира у больных с ламивудинорезистентными штаммами резистентность достигает 39% [9].

Телбивудин

Телбивудин – нуклеозидный аналог тимидина (L-деокситимидин). Зарегистрирован FDA (США) для лечения ХГ В в октябре 2006 г. и несколько ранее в ряде стран Европы (рис. 9). Применяется в дозе 600 мг/сут внутрь.

Эффективность телбивудина изучалась в крупном рандомизированном многоцентровом исследовании GLOBE с участием 1367 больных ХГ В [21]. Результаты исследова-

ования показали, что телбивудин обладает более выраженной противовирусной активностью, чем ламивудин. Так, при лечении в течение 2 лет больных HBeAg-позитивным гепатитом В показано преимущество телбивудина над ламивудином в отношении клиренса HBV DNA (56 против 39%, $p < 0,05$), степени подавления виремии (5,7 против 4,4 \log_{10} , $p < 0,05$) и сероконверсии HBeAg (30 против 25%).

У больных с исходно повышенной активностью АлАТ (> 2 N) частота сероконверсии HBeAg составила 36%. У 80% больных, получавших телбивудин, сероконверсия HBeAg сохранялась после прекращения лечения (длительность наблюдения составила в среднем 35 нед). Более высокая эффективность телбивудина по сравнению с ламивудином отмечена и при HBeAg-негативном гепатите В: частота клиренса HBV DNA и степень подавления виремии составили 82% и 5,0 \log_{10} против 57% и 4,2 \log_{10} соответственно.

Кроме того, телбивудин обладает лучшим профилем резистентности, чем ламивудин: частота развития устойчивых штаммов при лечении в течение 2 лет составила 8,6 и 21,6% у больных HBeAg-негативным и HBeAg-позитивным гепатитом В соответственно. Важно отметить, что речь идет о кумулятивной резистентности, полученной у всей популяции пациентов, которые продолжали лечение все 2 года.

Эффективность и риск развития резистентности при лечении телбивудином прямо зависит от степени подавления виремии на 24-й неделе терапии. Так, у больных HBeAg-позитивным гепатитом В с неопределяемым уровнем виремии на 24-й неделе лечения частота сероконверсии HBeAg к концу лечения составила 46%, а риск резистентности – 4% (рис. 10). У больных HBeAg-негативным гепатитом В с неопределяемым уровнем виремии на 24-й неделе лечения клиренс HBV DNA к окончанию лечения наблюдался в 88% случаях, а риск резистентности составил только 2% (рис. 11).

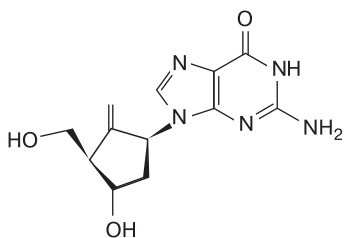


Рис. 8. Строение энтекавира

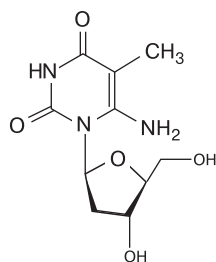


Рис. 9. Строение телбивудина

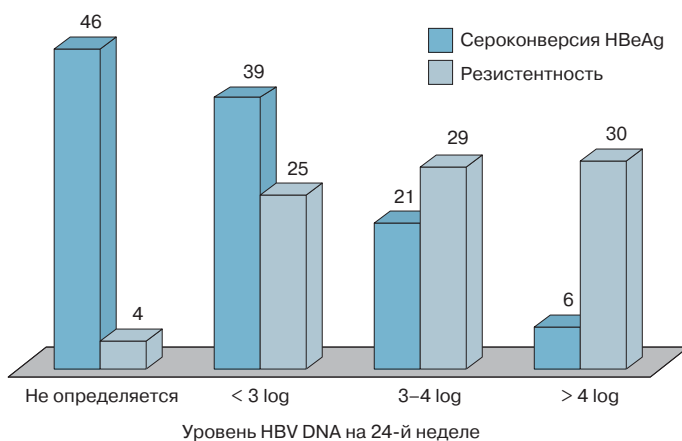


Рис. 10. Частота сероконверсии HBeAg и риск резистентности при лечении телбивудином в течение 2 лет в зависимости от уровня вирусемии на 24-й неделе лечения, %

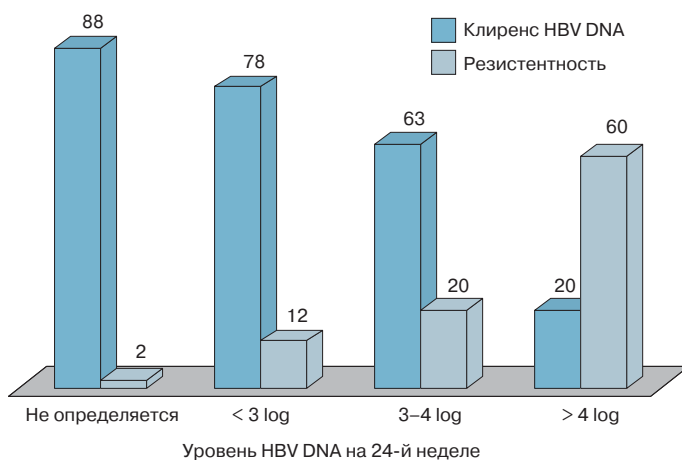


Рис. 11. Клиренс HBV и риск развития резистентности при лечении HBeAg-негативного гепатита В телбивудином в течение 2 лет в зависимости от уровня вирусемии на 24-й неделе лечения.

Поэтому максимальная эффективность и минимальный риск резистентности при лечении телбивудином отмечаются у больных с неопределяемым уровнем вирусемии

(< 300 копий/мл) на 24-й неделе лечения. При этом в исследовании GLOBE неопределяемый уровень вирусемии на 24-й неделе лечения отмечался у 45 и 80% больных с

HBeAg позитивным и негативным гепатитом В соответственно [21].

В проспективном рандомизированном исследовании у больных HBeAg-позитивным гепатитом В показано преимущество телбивудина над адефовиром: клиренс HBeAg и HBV DNA (< 300 копий/мл) составили 31 и 58% против 20 и 39% соответственно [4].

Недавно Европейская комиссия по регистрации лекарственных средств (аналог FDA) одобрила телбивудин как препарат стартовой терапии пациентов с высокой вирусной нагрузкой.

Учитывая наличие перекрестной резистентности, телбивудин не применяется при лечении ламивудинорезистентных штаммов вируса.

Таким образом, для лечения ХГ В во многих странах мира зарегистрировано 4 нуклеоз(т)идных аналога – ламивудин, адефовир, энтекавир и телбивудин. Учитывая высокий риск развития резистентных штаммов вируса, ламивудин не может быть рекомендован в качестве препарата первого ряда в большинстве случаев ХГ В.

В настоящее время изучается эффективность ряда новых нуклеоз(т)идных аналогов, в частности *прадефовира, тенофовира, эмтрицитабина и клебудина*, которые, вероятно, расширят возможности лечения ХГ В.

Список литературы

1. Atkins M., Hunt C.M., Brown N. et al. Clinical significance of YMDD mutant hepatitis B virus (HBV) in a large cohort of lamivudine-treated hepatitis B patients // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – P. 319A (abstr. 625).
2. Blumberg B.S. Hepatitis B virus, the vaccine, and the control of primary cancer of the liver // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1997. – Vol. 94. – P. 7121–7124.
3. Buti M., Cotrina M., Jardi R. et al. Two years of lamivudine therapy in anti-HBe-positive patients with chronic hepatitis B // *J. Viral Hepat.* – 2001. – Vol. 8. – P. 270–273.
4. Bzowej H., Chan H., Lai C. et al. A randomized trial of telbivudine (LdT) vs adefovir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: final

- week 52 results // Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; Oct. 27–31, 2006; Boston, Massachusetts. – Abst. 1005.
5. Chang T., Gish R., De Man R.A. et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 1001–1010.
6. Chang T.T., Lai C.L., Liaw Y.F. et al. Incremental increases in HBeAg seroconversion and continued ALT normalisation in Asian chronic HBV patients treated with lamivudine for four years (abstr.) // *Antivir. Ther.* – 2000. – Vol. 5, suppl. 1. – P. 44.
7. Chen C.H., Wang J.H., Lee C.M. et al. Virological response and incidence of adefovir resistance in lamivudine-resistant patients treated with adefovir dipivoxil // *Antivir. Ther.*

- 2006. – Vol.11, N 6. – P. 771–778.
8. Chien R.N., Liaw Y.F., Atkins M. et al. Pretherapy alanine aminotransferase level as a determinant for HBeAg seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 30. – P. 770–774.
9. Colonna R.J., Rose R.E., Pokornowski K. et al. Four year assessment of ETV resistance in nucleoside-naïve and lamivudine refractory patients // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46, suppl. 1. – A 781.
10. Colonna R.J., Rose R., Baldick C.J. et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 1656–1665.
11. Dienstag J.L., Schiff E.R., Wright T.L. et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States // *N. Engl. J.*

Med. – 1999. – Vol. 341, N 17. – P. 1256–1263.

12. Fontana R.J., Lok A.S. Lamivudine treatment in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis: for whom and when? // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 33, N 2. – P. 329–331.

13. Fontana J., Perillo R., Hann H. et al. Determinants of survival in 133 patients with decompensated chronic hepatitis B treated with lamivudine (abstr.) // Hepatology. – 2000. – Vol. 32. – P. 221A.

14. Gish R., Chang T., De Man R.A. et al. Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 week treatment in HBeAg+ chronic hepatitis B patients // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 267A.

15. Guan R., Lai C.L., Liaw Y.F. et al. Efficacy and safety of 5 years lamivudine treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol. 16, suppl. 1. – P. A60–A61.

16. Hadziyannis S.J., Papatheodoridis G.V., Dimou E. et al. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B // Hepatology. – 2000. – Vol. 32. – P. 847–851.

17. Hadziyannis S.J., Tassopoulos N.C., Chang T.T. et al. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: results after 5 years of therapy // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 754A.

18. Hadziyannis S.J., Tassopoulos N.C., Heathcote E.J. et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 800–807.

19. Hadziyannis S., Tassopoulos N., Heathcote E.J. et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, N 26. – P. 2673–2681.

20. Lai C.L., Chen R.W., Leung N.W. et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339, N 2. – P. 61–68.

21. Lai C., Gane E., Hsu C. et al. Two-year results from GLOBE trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LdT) vs lamivudine. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; Oct. 27–31, 2006; Boston, Massachusetts. – Abst. 91.

22. Lau D.Y., Khokhar F., Doo E. et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine // Hepatology. – 2000. – Vol. 32. – P. 838–844.

23. Lai C.L., Shouval D., Lok A.S. et al. Entecavir versus lamivudine for patients with

HBeAg-negative chronic hepatitis B // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 1011–1026.

24. Lee Y., Suh D., Lim Y. et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy // Hepatology. – 2006. – Vol. 43. – P. 1385–1391.

25. Leung N., Peng C-Y., Sollano J. et al. Entecavir results in greater HBV DNA reduction vs adefovir in chronically infected HBeAg(+) antiviral-naïve adults: 24 week results (E.A.R.L.Y. study) // Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; Oct. 27–31, 2006; Boston, Massachusetts. – Abstr. 982.

26. Liao C.A., Lee C.M., Wu H.C. et al. Lamivudine for treatment of hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma // Br. J. Haematol. – 2002. – Vol. 116. – P. 166–169.

27. Liaw Y.F. Management of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 17, suppl. 1. – P. 333–337.

28. Liaw Y.F., Lai C.L., Leung N.Y. et al. Two-year lamivudine therapy in chronic hepatitis B infection: results of placebo controlled multicentre study in Asia // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114. – P. 375A.

29. Liaw Y.F., Leung N.W., Chang T.T. et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 172–180.

30. Marcellin P., Chang T.T., Lim S.G. et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 808–816.

31. Marcellin P., Chang T., Lim S. et al. Increasing serologic, virologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg+ chronic hepatitis B patients // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 31A.

32. Marcello P., Fedele D.M., Giovannini D.R. et al. Efficacy of lamivudine to prevent hepatitis reactivation in hepatitis B virus infected patients treated for non-Hodgkin lymphoma // Blood. – 2002. – Vol. 99. – P. 724–725.

33. Markowitz J.S., Martin P., Conrad A.J. et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin // Hepatology. – 1998. – Vol. 28. – P. 585–589.

34. Perrillo R.P., Wright T., Rakela J. et al. A multicenter United States – Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and

after liver transplantation for chronic hepatitis B // Hepatology. – 2001. – Vol. 33, N 2. – P. 424–432.

35. Peters M.G., Hann H.W., Martin P. et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126. – P. 91–101.

36. Rapti I., Dimou E., Mitsoula P., Hadziyannis S. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B // Hepatology. – 2007. – Vol. 45, N 2. – P. 307–313.

37. Rossi G., Pelizzari A., Motta M., Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HBsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy // Br. J. Haematol. – 2001. – Vol. 115. – P. 58–62.

38. Ryu S.H., Chung Y.H., Choi M.N. et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 39. – P. 614–619.

39. Santantonio T., Mazzola M., Iacovazzi T. et al. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32, N 2. – P. 300–306.

40. Schalm S.W., Heathcote J., Cianciara J. et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial // Gut. – 2000. – Vol. 46, N 4. – P. 562–566.

41. Schiff E., Cianciara J., Kowdley K. et al. Durability of HBeAg seroconversion after lamivudine monotherapy in controlled phase II and III trials // Hepatology. – 1998. – Vol. 28. – P. 489A.

42. Tassopoulos N.C., Volpes R., Pastore G. et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (pre-core mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine precore mutant study group // Hepatology. – 1999. – Vol. 29, N 3. – P. 889–896.

43. Villeneuve J.P., Condreay L.D., Heathcote E.J. et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B // Hepatology. – 2000. – Vol. 31, N 1. – P. 207–210.

44. Yao F.Y., Terrault N.A., Freise C. et al. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B virus infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort // Hepatology. – 2001. – Vol. 34. – P. 411–417.

УДК 616.362/367-007.271-089

Эволюция хирургического лечения доброкачественных стриктур внепеченочных желчных протоков

А.И. Лабия, Н.Н. Багмет, Н.П. Ратникова, О.Г. Скипенко

(ГУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского» РАМН, Москва)

Цель исследования. Изучить изменения после хирургического лечения больных с доброкачественными стриктурами внепеченочных желчных протоков.

Материал и методы исследования. В Российском научном центре хирургии им. Б.В. Петровского РАМН изучали результаты различных методов хирургического лечения у больных с доброкачественными стриктурами внепеченочных желчных протоков за последние 27 лет – с января 1980 по декабрь 2006 г. Прооперировано 160 больных (женщин – 81,9%, мужчин – 18,1%) с доброкачественными стриктурами внепеченочных желчных протоков. У 94,4% пациентов причиной формирования стриктуры явилась интраоперационная травма. До поступления в Центр (59,4%) пациентов перенесли в других лечебных учреждениях 1–5 хирургических вмешательств. Основными их видами являлись гепатикодуоденостомия (группа 1, $n=79$) и гепатикоеюностомия (группа 2, $n=76$). С 1999 г. гепатикодуоденостомию не выполняли.

Полученные результаты. При сравнении основных интра- и послеоперационных показателей статистически достоверных различий между группами не выявлено. Хорошие и удовлетворительные отдаленные результаты в группе 1 отмечены у 68% больных, в группе 2 – у 80,5%, сроки развития рестенозов – $33,4\pm 29,3$ и $58,5\pm 32,3$ мес соответственно. Летальность составила до 1999 г. 3,2%, после 1999 г. – 0%, хорошие и удовлетворительные отдаленные результаты – 72,9 и 89,9% соответственно. За последние 20 лет улучшились результаты лечения доброкачественных стриктур внепеченочных желчных протоков. Гепатикоеюностомия представляет собой оптимальный вариант билиарной реконструкции. Она превосходит гепатикодуоденостомию по частоте хороших и удовлетворительных отдаленных результатов. При неудовлетворительных результатах рестеноз формируется в более поздние сроки. По нашему опыту, реконструктивные операции на желчных протоках целесообразно выполнять в медицинских центрах, специализирующихся в области гепатобилиарной хирургии.

Ключевые слова: доброкачественные стриктуры желчных протоков, гепатикоеюностомия, гепатикодуоденостомия.

Evolution of surgical treatment of benign strictures of extrahepatic bile ducts

A.I. Labiya, N.N. Bagmet, N.P. Ratnikova, O.G. Skipenko

Aim of investigation. Changes after surgical treatment of benign strictures of extrahepatic bile ducts.

Methods of investigation. Changes after surgical treatment of benign strictures of extrahepatic bile ducts for the last 27 years – from January 1980 to December, 2006 were studied in B.V. Petrovsky Russian scientific centre of surgery of The Russian Academy of Medical Science. Overall 160 patients (women – 81,9%, men – 18,1%) with benign strictures of extrahepatic bile ducts underwent surgery. In 94,4 % of patients stricture was caused by intrasurgical trauma. Before admission to the Center (59,4%) patients have had 1 to 5 surgical interventions in other medical institutions. Their main types were hepaticoduodenostomy (group 1, $n=79$) and hepaticojejunostomy (group 2, $n=76$). Since 1999 hepaticoduodenostomy was not carry out.

The received results. At comparison of basic intra- and postoperative scores no statistically significant differences between groups were revealed. Good and satisfactory long-term results in group 1 were obtained in 68% of patients, in group 2 – in 80,5%, terms of restenosis development were $33,4\pm 29,3$ and $58,5\pm 32,3$ months respectively. Mortality has made up before 1999 – 3,2%, after 1999 – 0%, good and satisfactory long-

term results – 72,9 and 89,9% respectively. For the last 20 years results of treatment of benign strictures of extrahepatic bile ducts have improved. Hepaticojejunostomy represents optimum choice of biliary reconstruction. It provides higher rate of good and satisfactory long-term results than hepaticoduodenostomy. At unsatisfactory results restenosis develops in later terms. By our experience, reconstructive operations on bile ducts should be carried out at specialized hepatobiliary surgical centers.

Key words: benign strictures of bile ducts, hepaticojejunostomy, hepaticoduodenostomy.

Доброкачественные стриктуры *внепеченочных желчных протоков* (ВЖП) являются, как правило, следствием травмы желчного «дерева» во время холецистэктомии [4, 10, 14, 16, 21]. В России ежегодно выполняются 60–100 тыс. холецистэктомий, в США – около 750 тыс. [6, 26]. Травмы ВЖП происходят в 0,5–1,4% случаев [7, 15, 17].

Принимая среднюю частоту травмы ВЖП за 1%, ежегодно в России от подобного осложнения страдают 600–1000 человек. У большинства из них в послеоперационный период развиваются стриктуры, нередко требующие длительного лечения, многократных лечебно-диагностических манипуляций, часто приводящих к инвалидизации пациентов.

Главные задачи лечения доброкачественных стриктур ВЖП – полноценная декомпрессия билиарной системы, по возможности – восстановление нормальной анатомии желчных протоков, профилактика вторичного поражения печени в связи с билиарной гипертензией, холангита, конкрементобразования и прежде всего *предупреждение рестенозов*.

Несмотря на широкое внедрение в билиарную хирургию малоинвазивных эндоскопических методов лечения, хирургические вмешательства у большинства таких больных остаются приоритетными операциями. Данная проблема многократно обсуждалась на различных научных съездах и конференциях, где предлагались новые подходы к ее решению.

Для достижения успехов в будущем целесообразно оценить и переосмыслить уже накопленный хирургический опыт. Эти обстоятель-

ства и послужили поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – изучение изменений в хирургическом лечении больных с доброкачественными стриктурами ВЖП за последние 27 лет, когда в *Российском научном центре хирургии (РНЦХ) им. Б.В. Петровского РАМН* вплотную стали заниматься этой патологией.

Дизайн исследования – ретроспективное компаративное моноцентровое.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на основе анализа результатов хирургического лечения 160 больных с доброкачественными стриктурами ВЖП с января 1980 по декабрь 2006 г. Мужчин было 28 (18,1%), женщин – 132 (81,9%). Их средний возраст составил $46,5 \pm 13,5$ года (варьировал от 14 до 77 лет). В возрасте от 20 до 55 лет было 69,3% больных.

Основной причиной формирования стриктуры явилась интраоперационная травма ВЖП (94,4%). Реже наблюдали воспалительные процессы в зоне ВЖП (3,8%) – панкреонекроз в анамнезе, холедохолитиаз, киста холедоха. У 1,8% больных причиной послужили нехирургические травмы живота – проникающее ножевое и огнестрельное ранения органов брюшной полости, тупая автотравма.

В группе больных, у которых причиной формирования стриктуры ВЖП явилась исключительно хирургическая травма ($n=113$), основным видом оперативного вмешательства была холецистэктомия (95,6%). На втором месте по частоте

оказались резекция печени (1,8%) и эхинококкэктомия из печени (1,8%), а на третьем – резекция желудка (0,8%).

Средняя длительность заболевания от момента первичной операции до поступления в РНЦХ составила 33,7 мес (от 0,5 до 300 мес). До поступления в РНЦХ 59,4% пациентов перенесли в других лечебных учреждениях от 1 до 5 различных хирургических вмешательств. Из них одна операция – у 68 (71,6%), 2 – у 17 (17,9%), 3 – у 7 (7,3%), 4 и более – у 3,2%.

Для диагностики доброкачественных стриктур ВЖП использовали ультразвуковое исследование органов брюшной полости (69,3%), эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (53,1%) и фистулографию – у больных с наружными желчными свищами (23,8%).

Начиная с 1995 г. для предоперационной диагностики уровня стриктуры выполняли компьютерную томографию (18,1%), а с 2002 г. – магнитно-резонансную томографию (3,8%). Помимо этого использовали такой важный метод диагностики уровня стриктуры, как интраоперационная холангиография (66,9%).

Основными видами оперативных вмешательств являлись *билиодигестивные анастомозы* – БДА (96,8%): *гепатикодуоденоанастомоз* (ГДА) – 49,4% и *гепатикоюноанастомоз* (ГЕА) – 47,4%.

Непосредственные результаты лечения оценивали на основе ретроспективного анализа архивных материалов. При изучении отдаленных результатов обрабатывали истории болезни пациентов, потребовавших повторной госпитализации в РНЦХ по поводу раз-

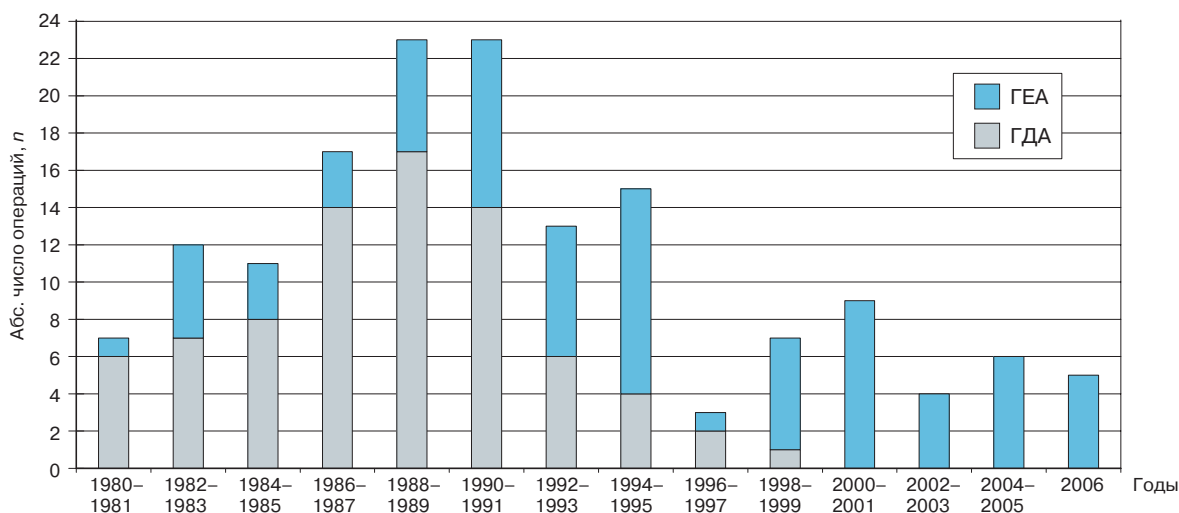


Рис. 1. Количество гепатикодуодено- и гепатикоеюностомий, выполненных в 1980–2006 гг. в РНЦ

личных состояний, связанных с лечением основного заболевания, амбулаторные карты, активно мониторировавшиеся после операции, и опрос ряда больных по телефону.

Отдаленные результаты оценивали по следующим критериями:

1) *хорошие* – у пациентов отсутствуют какие-либо симптомы, связанные с патологией желчных протоков;

2) *удовлетворительные* – имеются слабовыраженные симптомы, не требующие проведения инвазивных методов диагностики и лечения и поддающиеся консервативному лечению;

3) *плохие* – клиническая картина требует проведения инвазивных манипуляций (эндоскопических, рентгенохирургических, оперативных вмешательств).

Для учета полученных результатов была создана компьютерная база данных в программе «Excel», куда вносилась вся необходимая информация. Для статистической обработки результатов использовали параметрические критерии (Стьюдента, Фишера), сравнительный анализ переменных с помощью непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, коэффициент корреляции рангов Спирмена ρ (ρ), анализ проявляемости признака по Каплану–Майеру и сравнительный анализ по Коксу.

Цифровые данные представлены либо в виде *среднего значения \pm стандартное отклонение, диапазона значений или относительной величины (%)*. Достоверность различий принята при $p < 0,05$.

Для автоматизации обработки применен аналитический пакет программы «Excel» для Windows и «Statistica» for Windows 6,0.

Результаты исследования

За время исследования наиболее значимым изменением в сфере подходов к хирургическому лечению доброкачественных стриктур ВЖП явилось изменение соотношения числа выполненных БДА, проявившееся в постепенном отказе от использования ГДА и преимущественном выполнении ГЕА. Это обстоятельство побудило провести сравнительный анализ результатов лечения у этих групп больных (рис. 1).

В исследование вошли 79 больных, которым наложен ГДА (1-я группа), и 76 – с ГЕА (2-я группа). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности анамнеза болезни, количеству ранее оперированных пациентов и основным клинико-лабораторным показателям до операции (частота желтухи, холангита, цирроза печени, уровень общего билирубина).

Статистически достоверное отличие групп состояло в более высоком уровне активности щелочной фосфатазы до операции во 2-й группе ($1116,3 \pm 839$ Е/л против $747,5 \pm 540,8$ Е/л, $p = 0,0015$) и большей частоте наружных желчных свищей (35 против 15%, $p = 0,0043$). Кроме того, группы различались по уровню стриктур по классификации Н. Bismuth [13]. В 1-й группе преобладали низкие стриктуры: I–II типы – 53%, а во 2-й группе – высокие – III–IV типы – 65,9%, $p = 0,041$ (табл. 1).

При сравнительном изучении 8 основных интра- и послеоперационных показателей (время операции, диаметр БДА, применение каркасного дренирования, частота послеоперационных осложнений, в том числе специфических, и релапаротомий, послеоперационный койко-день, летальность) в обеих группах *не выявлено* достоверных различий (табл. 2).

При корреляционном анализе *тип анастомоза достоверно не влиял на частоту развития специфических послеоперационных осложнений*: коэффициент корреляции рангов Спирмена $\rho = -0,11$ ($p = 0,172$).

Установлена *достоверная корреляционная связь частоты специфических послеоперационных осложнений с предоперационной активностью щелочной фосфатазы*: $\rho = 0,26$ ($p = 0,001$), а также с наличием наружного желчного свища

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных с различными типами билиодигестивных анастомозов (ГДА и ГЕА)

Показатель	ГДА	ГЕА	р
Число пациентов, <i>n</i>	79	76	
Пол, муж./жен.	10/69	17/59	0,296
Возраст, лет	48,3±14,4	44,5±12,5	0,224
Анамнез, мес	33,5±31,7	31,2±28,4	0,770
Ранее оперированные больные, <i>n</i> (%)	40 (50,6)	51 (67,1)	0,063
Клинические проявления:			
желтуха, <i>n</i> (%)	59 (74)	62 (82)	0,476
холангит, <i>n</i> (%)	56 (70)	44 (57)	0,207
желчный свищ, <i>n</i> (%)	12 (15)	27 (35)	0,0043
цирроз печени, <i>n</i> (%)	2 (2,5)	2 (2,6)	0,958
Общий билирубин, мкмоль/л	49,3±38,5	65,2±63,7	0,062
Щелочная фосфатаза, Е/л	747,5±540,8	1116,3±839	0,0015
Уровень стриктуры по Н. Bismuth:			
I	21 (26,5%)	3 (3,9%)	0,041
II	21 (26,5%)	23 (30,2%)	
III	22 (27,8%)	20 (26,4%)	
IV	14 (17,8%)	30 (39,5%)	
V	1 (1,4%)	–	
	Σ=53%	Σ=34,1%	
	Σ=47%	Σ=65,9%	

($p = -0,221$, $p=0,0056$) и выполнением каркасного дренирования БДА ($p = -0,191$; $p=0,017$). У больных, имевших при поступлении в Центр наружный желчный свищ, частота специфических послеоперационных осложнений была выше (18,4 против 4,1%, $p=0,036$), чем у больных без свища. При выполнении каркасного дренирования БДА частота специфических послеоперационных осложнений составила 11,2%, без него – 4,4% ($p=0,044$).

Отдаленные результаты в группе ГДА прослежены у 43% больных,

в группе ГЕА – у 54% ($p=0,214$). Сроки мониторинга достоверно не отличались в обеих группах: 1-я – 66,1±62,9 мес, 2-я – 45,7±45,1 мес ($p=0,18$). В отдаленный послеоперационный период не отмечено достоверной разницы между группами по длительности каркасного дренирования и частоте развития рестеноза БДА: 1-я группа – 26,5%, 2-я – 19,5% ($p=0,605$).

Однако у пациентов с ГДА он развивался достоверно раньше (спустя 33,4±29,3 мес после операции), чем у больных с ГЕА

(58,5±32,3 мес, $p=0,012$). Подобной зависимости не выявлено при сравнении сроков рестеноза от момента удаления каркасного дренажа БДА (табл. 3).

Основная причина неудовлетворительных отдаленных результатов лечения – рестеноз билиодигестивного анастомоза, который развивался у 17 (10,9%) пациентов.

При сравнительном анализе по Коксу из 7 факторов, которые потенциально могли бы влиять на сроки развития рестеноза БДА (желтуха, холангит, желчный свищ,

Таблица 2. Сравнительная оценка некоторых интра- и послеоперационных показателей при различных видах билиодигестивных анастомозов (ГДА и ГЕА)

Показатель	ГДА	ГЕА	р
Время операции, мин	304±83	345±97	0,943
Диаметр анастомоза, см	1,83±0,64	1,62±0,64	0,093
Каркасное дренирование, <i>n</i> (%)	28 (35,4)	40 (52,6)	0,064
Послеоперационные осложнения, <i>n</i> (%)	6 (7,5)	12 (15,5)	0,378
Специфические послеоперационные осложнения, <i>n</i> (%)	3 (3,8)	7 (9,2)	0,560
Релапаротомия, <i>n</i> (%)	3 (3,7)	2 (2,6)	0,676
Послеоперационный койко-день	18,5±9,1	18,1±10,1	0,850
Летальность, <i>n</i> (%)	2 (2,5)	1 (1,3)	0,896

Таблица 3. Сравнительная оценка отделенных результатов при различных видах билиодигестивных анастомозов (ГДА и ГЕА)

Показатель	ГДА, n=79	ГЕА, n=76	p
Прослежено пациентов, n (%)	34 (43)	41 (54)	0,214
Прослеженность, мес (диапазон)	66,1±62,9 (11–240)	45,7±45,1 (2–192)	0,108
Длительность стояния каркасного дренажа, мес	49,0±42,9	42,0±19,4	0,51
Результаты:			
хорошие и удовлетворительные, n (%)	23 (68%)	33 (80,5%)	0,341
неудовлетворительные, n (%)	11 (32%)	8 (19,5%)	
Рестеноз, n (%)	9 (26,5%)	8 (19,5%)	0,605
Срок рестеноза, мес:			
от момента операции	33,4±29,3	58,5±32,3	0,012
от момента удаления каркасного дренажа	21,3±18,1	11,7±10,4	0,14

уровень стриктуры, первичная/повторная операция, тип анастомоза, его диаметр, каркасное дренирование), выявлено только два (рис. 2): тип анастомоза (Cox's F-Test – 2,893, p=0,018) и использование каркасного дренирования (Cox's F-Test 4,43, p=0,0034).

Начиная с 1999 г. ГДА в лечении больных с доброкачественными стриктурами ВЖП не использовался, что позволило разделить время исследования на 2 периода: до 1999 г. (1-й) и после 1999 г. (2-й). В 1980–1999 гг. выполнено 125 операций, в 1999–2006 гг. – 30 (только ГЕА). Последний летальный

исход произошел в 1991 г. (летальность в 1-й период – 3,2%). Частота послеоперационных осложнений до 1999 г. составила 10,1% (специфические – 6,2%), с 1999 г. – 23,3% (специфические – 13,3%): p = 0,157 (p=0,046).

Анализ результатов лечения в эволюционном аспекте показал, что частота хороших и удовлетворительных отдаленных результатов лечения возросла на 17% – с 72,9% (до 1999 г.) до 89,9%. Однако эта разница оказалась статистически незначительной (p=0,27).

Обсуждение результатов исследования

Лечение доброкачественных стриктур ВЖП остается актуальной проблемой гепатобилиарной хирургии. Прежде всего это связано с тем, что данная патология касается молодых пациентов трудоспособного возраста (около 70% – в возрасте от 20 до 55 лет), преимущественно женщин (81,9%). Кроме того, как правило, течение болезни длительное (от нескольких месяцев до 15–20 лет) и требует неоднократных хирургических или эндоскопических вмешательств, что не всегда заканчивается успехом [1, 5, 18, 23].

По данным литературы, частота неудовлетворительных отдаленных результатов лечения варьирует от 6 до 29% и увеличивается при высоких стриктурах (III–V типы по Н. Bismuth) и малом (менее 1 см) диаметре БДА [7, 20].

Основная причина формирования доброкачественных стриктур ВЖП – хирургическая травма во время холецистэктомии (95,6%), реже – в ходе других операций на органах брюшной полости [4, 14, 16]. В крупных исследованиях последних лет не выявляется достоверных различий в частоте этого осложнения при сравнении с тако-

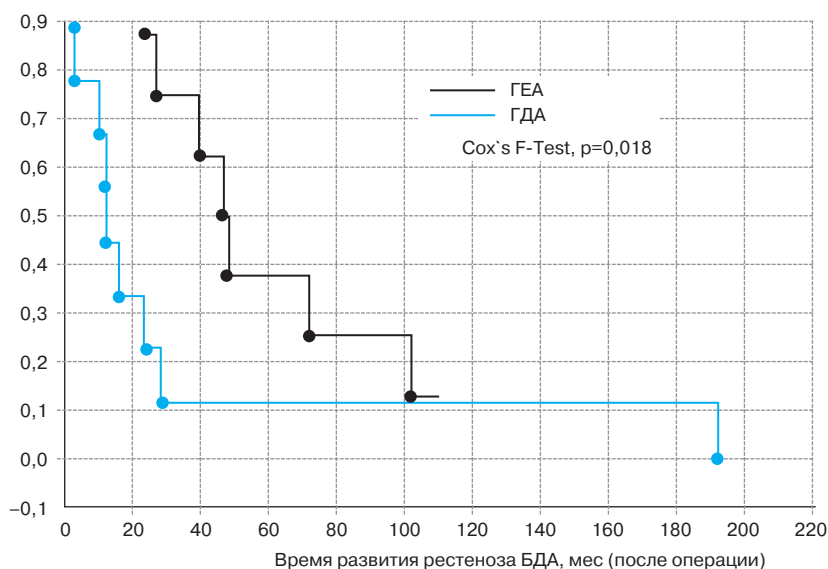


Рис. 2. Сравнительная оценка срока развития рестеноза в зависимости от типа билиодигестивного анастомоза

вой при лапароскопическом и открытом методах.

Согласно данным мультицентрового анализа результатов около 1,6 млн холецистэктомий (открытых и лапароскопически), частота повреждений желчных протоков при данной операции в настоящее время достигла своего «плато» – около 0,5% [17].

Несмотря на прогресс в сфере эндоскопических технологий, хирургическое лечение доброкачественных стриктур ВЖП остается методом выбора [29]. Основными вариантами хирургического дренирования желчных протоков являются 2 типа БДА: *гепатикодуодено-* и *гепатикоюноанастомоз*. В пользу выполнения ГДА говорят несколько аргументов: относительная техническая простота оперативного вмешательства, восстановление физиологического тока желчи, уменьшение опасности образования пептических язв желудочно-кишечного тракта, в случае рестеноза – возможность выполнения эндоскопических манипуляций [11, 20].

Недостатками подобного анастомоза являются высокая частота развития рефлюкс-холангита, чему способствует расположение открытого соустья в зоне пассажа пищи, и нередкое вовлечение в спаечный процесс двенадцатиперстной кишки, приводящее к нарушению моторики и дуоденостазу, усугубляющему рефлюкс-холангит [2].

Помимо этого при супрадуоденальном варианте ГДА формируется поданастомозный «слепой мешок», в котором может скапливаться пища как дополнительный источник инфекции, поддерживающий течение холангита. Кроме того, в случаях несостоятельности соустья дуоденальный свищ более опасен, чем тонкокишечный, при несостоятельности ГЕА на выключенной из пассажа пищи петле тонкой кишки.

По данным А.А. Шалимова и соавт., частота неудовлетворительных отдаленных результатов после ГДА достигает 10% [11].

А.Е. Борисов и соавт. предлагают ограничить использование ГДА и накладывать его только у больных с дистальными стриктурами гепатикохоледоха [1].

Главное достоинство ГЕА, превосходящее по значимости все положительные его стороны, – отсутствие рефлюкса кишечного содержимого в желчные протоки [11].

Литературные данные, касающиеся влияния факторов, ухудшающих прогноз лечения, неоднозначны. Однако большинство исследователей к ним относят: высокий уровень стриктуры, количество «неудачных» предшествующих операций, малый диаметр анастомоза, развитие специфических послеоперационных осложнений, длительность каркасного дренирования, сочетанное повреждение сосудистых и протоковых структур [9, 7, 11, 19, 24, 28, 29]. В то же время в крупном исследовании ($n = 156$), проведенном К.Д. Lilleмoe и соавт., таких зависимостей не выявлено [21].

С конца 90-х годов в РНЦХ гепатикодуоденостомия, являвшаяся основным видом хирургического вмешательства в 80-х годах, постепенно сменяется гепатикоюноностомией. В представленном исследовании группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности анамнеза, основным клинико-лабораторным показателям. Отличие между ними состояло в частоте наружных желчных свищей, предоперационной активности щелочной фосфатазы и уровню стриктур (по классификации Н. Bismuth), что не могло не отразиться на разнице ближайших и отдаленных послеоперационных показателях.

Различие между группами по уровню стриктур обусловлено, вероятнее всего, техническими особенностями анастомозов: наложение ГДА при высоких стриктурах, особенно при выраженном спаечном процессе в подпеченочном пространстве, значительно затруднено, в то время как ГЕА удается выполнить при любом типе стриктур [11].

В представленном исследовании тип анастомоза достоверно не влиял на частоту возникновения специфических послеоперационных осложнений, однако была выявлена корреляционная связь данного показателя с предоперационной активностью щелочной фосфатазы, характеризующей степень холестаза, наличием наружного желчного свища и выполнением каркасного дренирования БДА.

Наружные желчные свищи, которые чаще встречались в группе ГЕА, обеспечивают декомпрессию желчного дерева приводят к сужению диаметра желчных протоков, что затрудняет наложение широкого БДА и предрасполагает к развитию послеоперационных осложнений.

Кроме того, наружный желчный свищ – это «входные ворота» для инфицирования желчного дерева, что также способствует развитию осложнений [1]. В группе ГЕА средний уровень активности щелочной фосфатазы был выше, чем в группе ГДА. В этой же группе чаще производили каркасное дренирование БДА.

За время исследования отмечено повышение частоты специфических послеоперационных осложнений во 2-й период (с 1999 г.) с 10,1 до 23,3%, когда стали выполнять только ГЕА. В то же время эффективность борьбы с послеоперационными осложнениями во 2-й период исследования возросла, что обусловило снижение летальности с 3,2 до 0%.

Статистическая обработка этих данных не совсем корректна, так как сравниваемые группы не сопоставимы по числу наблюдений (125 против 30), поэтому их следует рассматривать как описание ситуации на данное время. Вероятнее всего, при увеличении числа наблюдений во 2-й группе разница между этими показателями не будет существенной.

Основным параметром, отражающим эффективность лечения доброкачественных стриктур ВЖП, являются *отдаленные результаты*.

В нашем исследовании они прослежены в сроки от 2 мес до 20 лет только у половины больных. В основном это связано со сменой места жительства, реже – с некомплаентностью пациентов или их родственников.

Главная причина неудовлетворительных исходов лечения – рестеноз БДА, отмеченный в 10,9% случаев. Его частота в обеих группах была одинакова. В группе с ГДА рестеноз развивался достоверно раньше, чем в группе ГЕА: 50% рестенозов в 1-й группе развивалось спустя 11 мес после операции, во 2-й – через 45 мес.

Хорошие и удовлетворительные отдаленные результаты при наложении ГЕА отмечены чаще (80,5%), чем после ГДА (68%), хотя разница была статистически недостоверна. Аналогичная тенденция отмечена при сравнении результатов двух периодов (до и после 1999 г.), когда частота положительных отдаленных результатов лечения возросла с 72,9 до 89,9%. Отсутствие достоверной статистической разницы в последнем случае можно объяснить небольшой группой ($n=30$) пациентов, оперированных после 1999 г. [25].

В целом наметившийся в последние 20 лет прогресс в хирургическом лечении доброкачественных стриктур ВЖП необходимо связы-

вать не только с широким внедрением в практику гепатикоюностомии у данной категории больных, но и с применением современного (менее реактогенного) шовного материала, эффективной антибиотикопрофилактики и терапии, малоинвазивных эндоскопических вмешательств, улучшением методов предоперационной подготовки пациентов, совершенствованием деятельности анестезиологической и реаниматологической службы.

Представленное исследование отражает общемировые тенденции в подходах к выбору вида БДА в лечении доброкачественных стриктур ВЖП. В настоящее время гепатикоюностомия на выключенной по Ру петле тонкой кишки является «золотым» стандартом [3, 7, 8, 12, 21, 27, 29, 31].

По данным L. Stewart и соавт., в неспециализированных медицинских центрах около 75% оперирующих хирургов при повреждении желчного протока во время лапароскопической холецистэктомии пытаются самостоятельно выполнить билиарную реконструкцию. Однако только в 17% наблюдений результаты оказываются удовлетворительными, поэтому важным фактором, во многом определяющим успех лечения, является выполнение реконструктивных операций в специализированных гепатоби-

лиарных отделениях, где хороших результатов достигают у 95–98% больных [22, 30, 32].

Заключение

Использование БДА при лечении доброкачественных ВЖП сопровождается относительно небольшой частотой специфических послеоперационных осложнений и невысоким уровнем летальности. В последние 20 лет улучшились отдаленные результаты лечения этой группы больных.

Согласно полученным результатам и литературным данным, в настоящее время гепатикоюностомия представляет собой оптимальный вариант билиарной реконструкции. Он может быть выполнен как при низких, так и при высоких стриктурах. Этот вид анастомоза превосходит гепатикодуоденостомию по частоте хороших и удовлетворительных отдаленных результатов, а при неудовлетворительных результатах рестеноз гепатикоюноанастомоз формируется в более поздние сроки.

Важный аспект успешного лечения доброкачественных стриктур ВЖП – выполнение реконструктивных операций в медицинских центрах, специализирующихся в области гепатобилиарной хирургии.

Список литературы

1. Борисов А.Е., Земляной В.П. и др. Первичные повреждения и рубцовые стриктуры желчных протоков // Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей: В 2 т. / Под ред. А.Е. Борисова. – СПб: Скифия, 2003. – Т. 2: Хирургия желчевыводящих путей. – С. 183–281.
2. Житникова К.С., Зюбина Е.Н. Восстановительные и реконструктивные операции на желчевыводящих протоках // Хирургия. – 1991. – № 11. – С. 24–29.
3. Кузовлев Н.Ф. Доброкачественные стенозы печеночных протоков: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990. – 51 с.
4. Малаярчук В.И., Климов А.Е. Стриктуры желчных протоков после лапароскопической холецистэктомии // Эндоскоп. хир. – 2001. – № 3. – С. 56.
5. Милонов О.Б., Мовчун А.А., Смирнов В.А. и др. Опыт повторных реконструктивных и восстановительных операций на желч-

ных путях // Хирургия. – 1988. – № 6. – С. 109–116.

6. Нечай А.И., Новиков К.В. Причины и предрасполагающие обстоятельства случайных повреждений желчных протоков при холецистэктомии и резекции желудка // Вестн. хир. – 1991. – Т. 146, № 1. – С. 15–21.

7. Ничитайло М.Е. и др. Повреждение желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии // Анн. хир. гепатол. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 30–35.

8. Олисов О.Д., Кубышкин В.А. Травма желчных протоков и ее последствия (обзор литературы) // Анн. хир. гепатол. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 113–121.

9. Тимошин А.Д. и др. Диагностика и лечение рубцовых стриктур и свищей желчных протоков // Анн. хир. гепатол. – 1998. – Т. 3, № 2. – С. 79–87.

10. Хрусталева М.В. Оперативная эндоскопия заболеваний внепеченочных желчных протоков: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 48 с.

11. Хирургия печени и желчевыводящих путей / А.А. Шалимов, С.А. Шалимов, М.Е. Ничитайло, Б.В. Доманский. – К.: Здоровье, 1993. – 512 с.

12. Шалимов А.А. и др. Рубцовые стриктуры желчных протоков: наш опыт хирургического лечения // Анн. хир. гепатол. – 2000. – Т. 5, № 1. – С. 85–89.

13. Bismuth H. et al. Biliary strictures: classification based on the principles of surgical treatment // Wld J. Surg. – 2001. – Vol. 25 (10). – P. 1241–1244.

14. Blumgart L.H. et al. Benign bile duct stricture following cholecystectomy: critical factors in management // Br. J. Surg. – 1984. – Vol. 71. – P. 836.

15. Calvete J. et al. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: myth or reality of the learning curve? // Surg. Endosc. – 2000. – Vol. 14. – P. 608–611.

16. Duane G. et al. Dilatation of biliary strictures through the afferent limb of a Roux-Y choledochojejunostomy in patients with

sclerosing cholangitis // *Wld J. Surg.* – 2001. – Vol. 25 (10). – P. 1251–1253.

17. *Flum D.R.* et al. Bile duct injury during cholecystectomy and survival in medicare beneficiaries // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290. – P. 2168–2173.

18. *Gazzaniga G.M.* et al. Surgical treatment of iatrogenic lesions of the proximal common bile duct // *Wld J. Surg.* – 2001. – Vol. 25 (10). – P. 1254–1259.

19. *Heise M.* et al. Management of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy // *Zbl Chir.* – 2003. – Vol. 128. – P. 944–951.

20. *Lillemoe K.D.* et al. Current management of benign bile duct strictures // *Adv. Surg.* – 1992. – № 25. – P. 119–174.

21. *Lillemoe K.D.* et al. Postoperative bile duct strictures: management and outcome in the 1990s // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 232 (3). – P. 430–441.

22. *Melton G.B.* et al. The current management of postoperative bile duct strictures // *Adv. Surg.* – 2002. – Vol. 36. – P. 193–221.

23. *Misra S.* et al. Percutaneous management of bile duct strictures and injuries associated with laparoscopic cholecystectomy: a decade of experience // *J. Am. Coll. Surg.* – 2004. – Vol. 198 (2). – P. 218–226.

24. *Moosa A.R.* et al. Iatrogenic injury to the bile duct: who, how, where? // *Arch. Surg.* – 1990. – Vol. 125. – P. 1028.

25. *Moraca R.J.* et al. Long-term biliary function after reconstruction of major bile duct injuries with hepaticoduodenostomy or hepaticojejunostomy // *Arch. Surg.* – 2002. – Vol. 137. – P. 889–894.

26. *Nakeeb A.* et al. Gallstones: genetics versus environment // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 235. – P. 842–849.

27. *Sawaya D.E. Jr.* et al. Iatrogenic and noniatrogenic extrahepatic biliary tract

injuries: a multi-institutional review // *Am. Surg.* – 2001. – Vol. 67 (5). – P. 473–477.

28. *Schmidt S.C.* et al. Long-term results and risk factors influencing outcome of major bile duct injuries following cholecystectomy // *Br. J. Surg.* – 2005. – Vol. 92 (1). – P. 76–82.

29. *Sicklick J.K.* et al. Surgical management of bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy. Perioperative results in 200 patients // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 241 (5). – P. 786–795.

30. *Stewart L.* et al. Bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: factors that influence the results of treatment // *Arch. Surg.* – 1995. – Vol. 130. – P. 1123–1128.

31. *Tracey J.Y.* et al. Surgical treatment of benign lesions and strictures of the bile ducts // *Chirurg.* – 2006. – Vol. 77 (4). – P. 315–324.

32. *Walsh R.M.* et al. Management of failed biliary repairs for major bile duct injuries after laparoscopic cholecystectomy // *J. Am. Coll. Surg.* – 2004. – Vol. 199 (2). – P. 192–197.

УДК 616.37-002.2-092

Некоторые спорные вопросы патогенеза и лечения хронического панкреатита

О.Н. Минушкин, В.А. Максимов

(Кафедра гастроэнтерологии ФГУ УНМЦ Управления делами Президента РФ, Межотраслевое научно-техническое объединение «Гранит»)

Цель исследования. Оценить состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы (ПЖ) у больных хроническим панкреатитом (ХП) в фазе обострения зондовым методом и по результатам изучения эластазы-1.

Материал и методы исследования. Обследованы 120 больных ХП, 63% из которых составили мужчины, 37% – женщины. Больных алкогольным панкреатитом было 69,5%, билиарнозависимым панкреатитом – 21,2%, лекарственным – 3,2%, идиопатическим – 3,3%, вирусным – 3,8%. Диагноз ХП верифицирован с помощью ультразвукового исследования ПЖ, результатов изучения активности амилазы и липазы в динамике, рентгенологических методов диагностики. Внешнесекреторная недостаточность функции ПЖ оценивалась по результатам клинических тестов (характер и объем каловых масс), активности эластазы-1 (исходно и в конце исследования), а также с помощью интрадуоденального зондирования после введения соляно-кислого метионина и последующим забором трех 20-минутных порций панкреатического сока. Амилаза в секрете определялась по Вальгемуту, бикарбонатная щелочность – методом обратного титрования по А.А. Шелагурову. Контрольная группа для настоящего исследования состояла из практически здоровых лиц в возрасте от 19 до 60 лет.

Полученные результаты. После лечения больных ХП пензиталом и креоном отмечено увеличение исходно сниженного уровня активности ферментов до уровня показателей контрольной группы и повышение концентрации бикарбонатов до субнормальных значений. Отмечены увеличение скорости и часового напряжения секреции, а также положительная тенденция к росту стимулированного дебита основных компонентов.

Ключевые слова: хронический панкреатит, поджелудочная железа, ферментные препараты, пензитал, креон.

Some issues of pathogenesis and treatment of chronic pancreatitis

O.N. Minushkin, V.A. Maximov

Aim of investigation: To estimate the state of exocrine pancreatic function in patients with relapse of chronic pancreatitis (CP) by tube method and elastase-1 test.

Methods of investigation. One hundred and twenty patients with CP were investigated: of them 63% were males, 37% – females. Of all patients 69,5% had alcoholic pancreatitis; 21,2% – biliary pancreatitis; 3,2% – drug-induced; 3,3% – idiopathic; 3,8% – viral.

The diagnosis of CP was verified by ultrasound investigation of the pancreas, repetitive assessment of amylase and lipase levels; roentgenologic diagnostics. Exocrine incompetence of the pancreas was estimated by clinical tests (character and volume of stool), elastase-1 activity (initially and at the end of the study), and by intraduodenal intubation after injection of methionine hydrochloride and subsequent aspiration of three 20-minute portions of pancreatic juice. Amylase activity was analyzed by Wohlgemuth method, bicarbonate alkalinity – by A.A. Shelagurov anatomic titration method. The control group of this study included generally healthy persons in the age of 19 to 60 years.

The received results. After treatment of CP patients by Penzital and Creon initially low levels of enzymes increased up to levels of the control group, while concentration of bicarbonates elevated to subnormal level. Increase of rate and output of secretion, and positive trend for elevation of stimulated yield of basic components was also noticed.

Key words: chronic pancreatitis, pancreas, digestive enzymes, Penzital, Creon.

Хронический панкреатит (ХП) представляет собой динамичную, плохо поддающуюся диагностике болезнь, эволюция которой определяется:

- причиной, ее вызвавшей;
- интенсивностью поддержания активности процесса;
- состоянием окружающих органов, функционально и анатомически связанных с *поджелудочной железой* (ПЖ), от которых зависят темп прогрессирования болезни, активность процесса, эффективность лечебных и профилактических мероприятий.

Патоморфологически ХП характеризуется:

- фазово-прогрессирующими сегментарными или диффузными дегенеративными или деструктивными изменениями ее экзо- или эндокринной части;
- атрофией железистых элементов (панкреоцитов) и замещением их соединительной тканью (фиброзом), интенсивность развития которого значительно определяет темп прогрессирования болезни;
- изменениями в протоковой системе ПЖ с нарушением пассажа секрета, образованием кист и конкрементов.

Функционально ХП характеризуется различной степенью нарушений экзо- и эндокринной функций. Клиническая выраженность функциональных расстройств зависит от темпа их развития (от тяжелых проявлений при быстром темпе их развития до отсутствия таковых при медленном).

Рассматривая причины развития или обострения ХП, следует отметить, что выделяют:

- болезни билиарной системы;
- патологию большого дуоденального сосочка (папиллиты, дивертикулы парафатеральной зоны, дивертикулиты, опухоли, язвы и др.);
- алкоголь;
- инфекции (в том числе и вирусные);
- метаболические: тропическое голодание, недоедание (в первую

очередь дефицит белка), старческие;

– лекарственные:

а) группа высокого риска (диуретики, аспирин, цитостатики, антиметаболиты, сульфаниламиды, наркотики, антибиотики);

б) группа возможного риска (препараты кальция, кортикостероиды, нитрофураны, метронидазол и др.);

в) группа потенциального риска (индометацин, салицилаты, некоторые антибиотики);

– редкие (гиперлипидемии, гиперпаратиреоз, сосудистые, врожденные, ожоговая болезнь, болезни соединительной ткани, травмы и др.).

Этот далеко не полный перечень причин развития ХП показывает, что два положения из них имеют отношение к повышению давления в протоковой системе (теория общего протока E. L. Оріе, 1901) и гидравлические теории (теории обструкции протоков ПЖ). Эти две причины дают в среднем около 15–20% ХП, но когда рассматривают основные принципы их лечения – мероприятия по уменьшению секреции ПЖ – являются основными. Это первое противоречие, с которым мы сталкиваемся при рассмотрении проблемы ХП.

Наиболее частый механизм прогрессирования ХП – отложение белковых преципитатов в мелких протоках ПЖ (алкогольный, голодный, в том числе и старческий, метаболический, лекарственный). Эти отложения в конечном итоге приводят к мелкокистозному перерождению ПЖ и стимулируют ее фиброз. При этом клинически в абсолютном большинстве случаев (и в значительный период болезни) ХП протекает бессимптомно или малосимптомно. Это приводит к тому, что его диагностика осуществляется поздно, как правило, на стадии внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ.

Если говорить о специфических лечебных воздействиях, то они отсутствуют, а профилактика не является основополагающим методом воздействия на ПЖ.

Наконец, третий механизм формирования ХП – недостаточно изученный – вирусный, при котором аутопереваривание не является основным механизмом прогрессирования, а основным механизмом считаются дистрофия клетки и замедление апоптоза, что ведет к прогрессированию фиброза ПЖ.

Нужно отметить, что при всех формах и вариантах патогенеза ХП заметную роль играют изменения в системе микроциркуляции, приводящие в конечном итоге к гипоксии клеток железы и повышению в них уровня цАМФ, который, в свою очередь, способствует активации транспорта Ca^{++} в клетки. В результате происходит избыточное насыщение клеток кальцием и чрезмерное накопление его в митохондриях, что ведет к разобщению окисления и фосфорилирования. Далее наступают фаза деэнергизации клеток и нарастание процессов дистрофии.

В диагностике ХП используют клиническую картину. В ней выделяют два периода:

1) начальный, который характеризуется сохранной функциональной активностью ПЖ, чередованием периодов обострений и ремиссии (в периоды обострений могут быть боли разной степени выраженности и локализации и диспепсия);

2) стадия внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ.

На первом плане в клинике выходит желудочно-кишечная диспепсия, выраженность которой зависит от степени функциональной несостоятельности ПЖ.

Осложненный вариант ХП может развиваться в любой период, и тогда в клинике на первый план выходят проявления осложнений:

- холестаз (желтушный и безжелтушный);
- реактивный гепатит;
- инфекционные осложнения (воспалительные инфильтраты, гнойный холангит, септическое состояние, реактивный плеврит, пневмония);

– редкие осложнения (подпеченочная форма портальной гипертензии, хроническая дуоденальная непроходимость, эрозивно-язвенный эзофагит, гастродуоденальные изъязвления с кровотечением, синдром Маллори–Вейсса, гипогликемические кризы, абдоминальный ишемический синдром).

В данный раздел не внесены кисты и псевдокисты, так как они являются осложнением деструктивной формы острого панкреатита, а их диагностика и выбор тактики лечения считаются прерогативой хирургов.

Говоря об осложнениях, следует подчеркнуть, что важен активный их поиск, особенно в ситуации, когда изменяется клиническая картина болезни, не находящая объяснений с обычных позиций.

Лабораторные тесты – определение активности воспалительного процесса в ПЖ

1. *Амилазный тест* – эффективность исследования амилазы зависит от времени забора исследуемого материала по отношению к началу обострения. Существует «модель» динамики активности амилазы в сыворотке крови и моче. Уровень ее и результаты зависят от того, когда проведено исследование (активность амилазы повышается в первые часы обострения ХП, достигая максимума к концу 1-х суток, оставаясь на повышенных цифрах 2-е и 3-и сутки, и на 4-е сутки нормализуется). Результаты могут быть несходными с «моделью» при осложнениях, а также в случаях алкогольных, старческих и вирусных ХП.

2. *Липазный тест* – имеет преимущество перед амилазным (активность липазы повышается с конца 4-х суток, достигая максимума на 5–6-е сутки, и удерживается на повышенных цифрах до 12 дней).

3. *Эластазный тест* (иммуноферментный метод). Его основное достоинство заключается в том, что гиперферментемия сохраняется дольше, чем при изучении активности амилазы и липазы.

4. *Воспалительные цитокины* – интерлейкин 1, 6, 8, TNF- α , PAF

(фактор активации тромбоцитов) и другие являются короткоживущими и определяют активность процесса. Длительность их циркуляции ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом.

5. *Изучение клеточного звена иммунитета* (недостаточная активность его служит причиной хронизации воспаления с преобладанием процессов пролиферации).

Выявление внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ

1. Полифекалия (> 400 г/сут).

2. Инвазивные методы (дуоденальный, протоковый с использованием секретинового, секретинхолецистокининового, секретинцерулеинового и других стимуляторов секреции). Они дают информацию не только об активности, но и о количестве секрета, что очень важно для суждения о том, какова внешнесекреторная активность ПЖ (для выбора непосредственной и перспективной терапии).

3. Неинвазивные методы:

- определение суточной стеатореи;
- дыхательный (триолеиновый и трипальмитиновый тесты);
- определение активности энзимов в кале и прочих биологических субстратах – химотрипсина, эластазы-1; эластаза-1: > 200 мкг/г кала – норма от 100 до 200 мкг/г – легкая умеренная недостаточность ПЖ, < 100 мкг/г – тяжелая степень недостаточности.

Инструментальные тесты

1. *Обзорная рентгенография* (достоверно устанавливает кальцинаты, остальные признаки носят условный характер, их отрицательный результат не исключает патологии).

2. *Ультразвуковое исследование* является основным диагностическим методом. Нужно помнить, что изменение размеров ПЖ (увеличение) на протяжении значительного периода болезни является главным признаком обострения. В протоколе исследования обяза-

тельно должны быть указаны размеры головки, тела и хвоста ПЖ, изменение ее структуры (меняется не только в течение болезни, например, уплотнение, но и в период одного обострения, которое проходит стадии отека, воспалительной инфильтрации и разрешения). При обнаружении протока ПЖ указывают размер его просвета, уровень измерения (так как он изменяется с возрастом, в течение болезни или каждого обострения).

3. *Компьютерная томография*. Ее преимущество состоит в том, что она преодолевает воздушный барьер, дает денситометрические показатели, свидетельствующие о степени фиброза, но уступает УЗИ в изучении структуры ПЖ, превосходит в поиске редких инфекционных осложнений ХП.

4. *Эндоскопическое исследование*:

- выявление изменений большого дуоденального сосочка, нисходящего колена двенадцатиперстной кишки (парафатеральные дивертикулы, воспаление, опухоли большого дуоденального сосочка);
- восходящая панкреатохолангиография (возможно с предварительным забором панкреатического сока для ферментного и цитологического исследований);
- эндоскопический осмотр протока, манометрия.

5. *Радионуклидная холецистография*. Внутривенная холангиография, которая может оказаться полезной у больных с удаленным желчным пузырем для оценки состояния общего желчного протока.

6. *Выявление опухолевых форм поражения ПЖ* (в том числе и трансформации ХП в карциному):

- исследование маркеров (СА 19-9, КЭА);
- прицельная биопсия (тонкоигольная, лапароскопическая, лапаротомическая).

Несмотря на то что диагностические возможности достаточно высоки, за пределами диагностики на протяжении значительного периода болезни остаются алкогольные пан-

креатиты (так как отложения белковых преципитатов и мелкокистозное перерождение ПЖ протекают без клинических проявлений и изменения ее размеров). И только появление кальцинатов визуализирует процесс и болезнь в целом.

Вирусные панкреатиты также протекают без клинических проявлений, изменения размеров ПЖ. Только развитие фиброза и признаков функциональной несостоятельности ПЖ позволяет добыть объективные тесты и вернуться анамнестически к истокам болезни.

Некоторые формы метаболических и лекарственных панкреатитов протекают вне рамок принятых представлений о болезни и требуют поиска тестов диагностики и изучения патогенетических аспектов этих форм ХП.

Лечение хронических панкреатитов

Несмотря на значительные успехи в расшифровке причин и патогенетических особенностей различных форм ХП, заметной трансформации процесса лечения не прослеживается. Цели консервативного лечения ХП зависят от стадии процесса. Стадия обострения мало чем отличается от острого панкреатита. Исход ее зависит от интенсивности проводимых мероприятий.

Цель лечения ХП может быть сформулирована следующим образом

1. Купирование боли, уменьшение и снятие интоксикации, которая переводит процесс из локально-органного в мультиорганно-распространенный.

2. Купирование прогрессирования отечно-интерстициальной стадии панкреатита с целью предотвращения развития «хирургических» осложнений при неосложненном и ограниченном интерстициальном панкреонекрозе.

3. Стабилизация клинической ситуации, которая достигается созданием функционального покоя

ПЖ с постепенным ее выходом к функциональным нагрузкам.

4. Лечение осложнений в острый период – несостоятельность внешне- и внутрисекреторной недостаточности функции ПЖ.

5. Лечение внешнесекреторной недостаточности в период ремиссии.

6. Реабилитация больных ХП.

Собственные данные по лечению больных ХП (умеренное и легкое обострение) с использованием ферментных препаратов

Всего исследовано 120 больных ХП: мужчин – 63%, женщин – 37%. Больных алкогольным панкреатитом было 69,5%, билиарно-зависимым – 21,2% лекарственным – 3,2% идиопатическим – 3,3%, вирусным – 3,8%.

Диагноз ХП верифицирован современным комплексом исследований (УЗИ, изучение активности амилазы и липазы в динамике, рентгенологическое исследование, отдельным больным проводилась компьютерная томография – КТ).

Внешнесекреторная недостаточность функции ПЖ оценивалась по клиническим тестам (характер стула, объем кала), по эластазе-1 (исходно и в конце исследования). У 21 больного внешнесекреторная функция изучена с помощью интрадуоденального зондирования после стимуляции соляно-кислым метионином и последующим забором трех 20-минутных порций панкреатического сока. Исследование проведено В.А. Максимовым и С.В. Бунтиным.

Всех больных разделили на 2 группы (по 60 человек). Их формирование проводилось методом случайной выборки. Первые 3 дня больные голодали. Восполнялся необходимый объем жидкости, а при необходимости – коррекция электролитного баланса и гемодинамики.

Больных 1-й группы лечили пензиталом (6000 ЕД липазы, 4500 ЕД амилазы, 300 ЕД протеазы). Доза препарата – 2 таблетки 3 раза в

день. Курс лечения – 28 дней. Коррекция дозы зависела от степени внешнесекреторной недостаточности: при умеренной – 2 таблетки 3 раза в день, при тяжелой степени – 3–4 таблетки на прием.

Исследование было сравнительным: 60 больных получали креон (40 – в составе комплексной терапии, 20 – в виде монотерапии). Исходная его доза – 10 000 ЕД 3 раза в сутки. Курс – 28 дней. Коррекцию дозы проводили в зависимости от степени внешнесекреторной недостаточности (оценивалась по тесту эластаза-1).

Внешнесекреторную функцию ПЖ изучали с помощью интрадуоденального зондирования после введения соляно-кислого метионина и последующим забором трех 20-минутных порций панкреатического сока. Зондирование проводилось дважды: до и после курса лечения ферментными препаратами. Активность амилазы в секрете определяли по Вальгемуту, бикарбонатную щелочность – методом обратного титрования по А.А. Шеллагурову.

Контрольная группа состояла из практически здоровых лиц в возрасте от 19 до 60 лет.

Результаты изучения внешнесекреторной функции ПЖ представлены в таблице.

Из данных таблицы видно, что до приема ферментных препаратов у больных ХП 1-й и 2-й групп достоверно снижались количество панкреатического сока и его качественный состав.

Оценка результатов после лечения пензиталом и креоном свидетельствовала об увеличении исходно сниженной активности ферментов до уровня показателей контрольной группы и повышение концентрации бикарбонатов до субнормальных величин. Увеличились также скорость и часовое напряжение секреции, наметилась положительная тенденция к росту стимулированного дебита основных компонентов.

Эти данные представляют значительный клинический и практиче-

Показатели внешнесекреторной функции поджелудочной железы на фоне применения креона и пензитала за 1 ч после стимуляции соляно-кислым метионином ($\bar{x} \pm m_x$)

Показатель	Контроль	До лечения		После лечения	
		Креон	Пензитал	Креон	Пензитал
Часовое напряжение сока поджелудочной железы, мл/ч	121,0±15,0	111,3±6,6	114,0±8,6	122,4±8,4	120,0±7,4
Средняя концентрация амилазы за 1 ч после стимуляции, ед./мл	622,8±57,6	726,0±25,4	754,0±27,4	622,1±29,6	602,0±29,6
Средняя концентрация бикарбонатной щелочности за 1 ч после стимуляции, ед./мл	105,0±6,0	52,3±4,8	55,3±4,8	66,7±2,5*	68,7±2,5
Дебит амилазы за 1 ч после стимуляции (мл/мин на кг массы)	7,3±1,1	5,1±0,6	5,1±0,8	7,1±1,3*	7,8±1,3*
Дебит бикарбонатов за 1 час стимуляции (ед./мин/кг)	3,1±0,6	1,7±0,6	1,1±0,4	3,7±0,5*	3,7±0,5*

* $p < 0,05$

ский интерес, так как противоречат общепринятой точке зрения, что в период обострения ХП (и острого) развивается внутрипротоковая гипертензия, которая запускает каскад реакций, формирующих разные формы воспаления ПЖ.

Трудно себе представить, чтобы в условиях воспаления и дистрофии ПЖ имелась гиперсекреция (увеличение объема и концентрации ферментов), и представленные результаты исследования подтверждают данный тезис. Возможна ли протоковая гипертензия? Да! Но только в варианте билиарнозависимого панкреатита с той или иной степенью обтурации главного панкреатического протока.

В связи с этим блокада секреции ПЖ, которая выдвигается как основное лечебное пособие, далеко не бесспорна. Нужно ли при этом улуч-

шать пассаж секрета ПЖ по протокам? Да! Но к этому имеют отношение лечебные воздействия по уменьшению внутрибрюшного, внутрикишечного давления, улучшающие его градиент и способствующие улучшению пассажа секрета ПЖ.

Среди используемых лечебных препаратов ферменты имеют заметно большее значение, так как при обострении (остром процессе) их синтез снижен, а их использование восполняет функциональную несостоятельность ПЖ и, восстанавливая пищеварение, способствует купированию, формируемых в связи с этим симптомов.

Оценка лечения ферментными препаратами представлена на рис. 1–7.

Рассмотрение представленных результатов дает сопоставимую терапевтическую эффективность пен-

зитала и креона, если фиксируется разница, то есть она в значительной степени дозозависима. Быстрее фиксируются эффекты, связанные с пищеварением (диарея, метеоризм, стеаторея, креаторея). Эти эффекты наступают, как правило, в течение недели и имеют стойкий характер. Боли купированы у половины больных на 8-й день, у значительной части уменьшились (до легко переносимых).

В процессе лечения возможен возврат болей, но они нестойкие и скорее могут быть охарактеризованы как эпизодические. Вероятность их панкреатогенного генеза сомнительна. Скорее всего они формируются дискинезией толстой кишки. Возврат диареи был связан, как правило, с недостаточностью дозы ферментных препаратов.

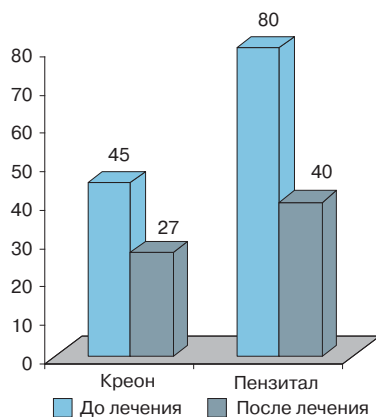


Рис. 1 Динамика болевого синдрома у больных хроническим панкреатитом до и после лечения креоном и пензиталом, %

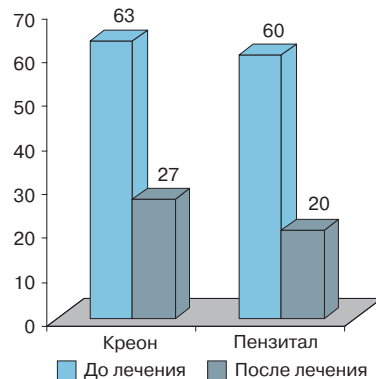


Рис. 2. Выраженность диареи у больных хроническим панкреатитом до и после лечения креоном и пензиталом, %

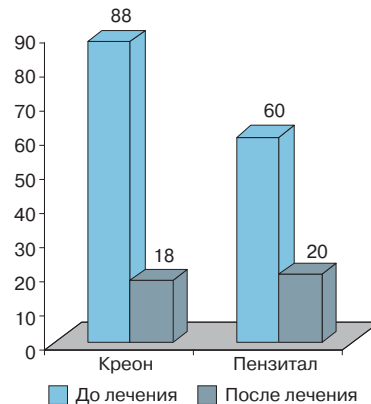


Рис. 3. Выраженность вздутия живота у больных хроническим панкреатитом до и после лечения креоном и пензиталом, %

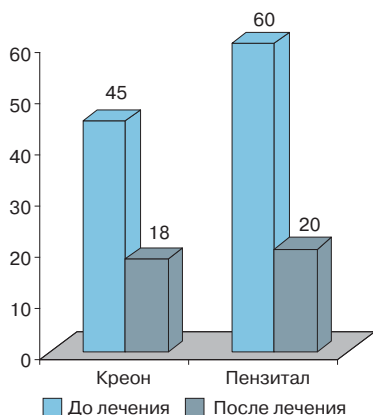


Рис. 4. Динамика креатореи за счет мышечных волокон, сохранивших поперечную исчерченность у больных хроническим панкреатитом до и после лечения креоном и пензиталом, %

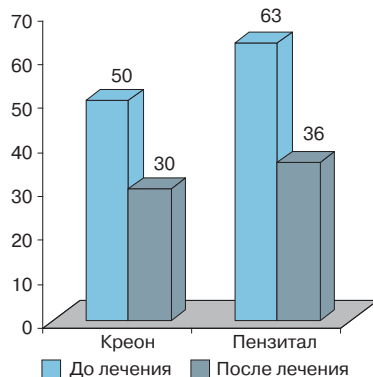


Рис. 5. Динамика креатореи за счет мышечных волокон, потерявших поперечную исчерченность у больных хроническим панкреатитом до и после лечения креоном и пензиталом, %

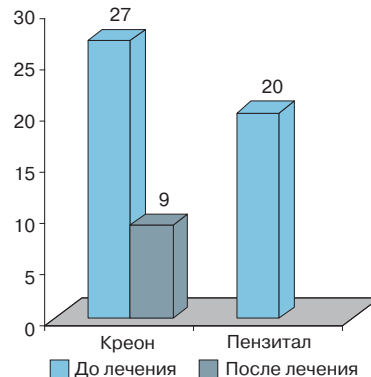


Рис. 6. Динамика стеатореи за счет нейтрального жира у больных хроническим панкреатитом до и после лечения креоном и пензиталом, %

Изучение внешнесекреторной функции ПЖ по эластазному тесту

Тест «Эластаза-1» проведен всем больным. При этом внешнесекреторная недостаточность отмечена у 76% больных в «острый» период. Показатель динамичен по мере купирования обострения. Группа со стойкой недостаточностью функции ПЖ составила 46%. Эти больные в последующем нуждались в постоянной ферментной терапии с отработкой достаточной дозы.

Для пензитала у больных с внешнесекреторной недостаточностью функции ПЖ достаточной дозой являлась:

- при умеренной – 2 таблетки 3 раза в день;
- при тяжелой – 3–4 таблетки на прием.

Для креона:

- при умеренной внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ – 2 капсулы (по 10 000 ЕД) 3 раза в день;
- при тяжелой – 1 капсула (25 000 ЕД) 3 раза в день (у части больных – 2 капсулы на прием).

В процессе терапии доза может быть уменьшена (с течением време-

ни). Критерий достаточности дозы – отсутствие кишечной диспепсии.

В свете представленных данных можно констатировать, что обострение ХП сопровождается снижением функциональной активности ПЖ. Недостаточность ее функции проявляется расстройством пищеварения, формированием диареи, метеоризма, изменением градиента давления и нарушением пассажа секрета ПЖ по протокам.

Использование ферментных препаратов восполняет панкреатическую несостоятельность, купирует расстройство пищеварения и симптомокомплекс, связанный с этим. Их использование диктуется не только и не столько созданием функционального покоя ПЖ, сколько восстановлением пищеварения, а в последующем и восстановлением функциональной активности ПЖ.

Выводы

1. Ферментные препараты должны использоваться с первых дней терапии обострения ХП.

2. Обезболивающий эффект связан с восполнением ферментной недостаточности функции ПЖ, что ведет к восстановлению пищеварения, уменьшению вздутия, вы-

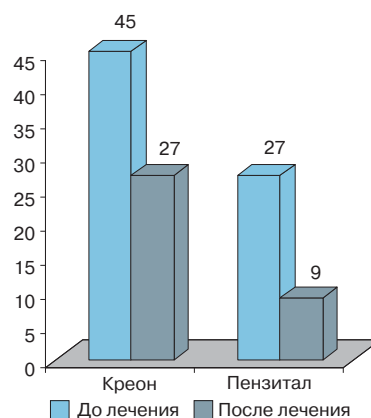


Рис. 7. Динамика повышенного содержания клетчатки у больных хроническим панкреатитом до и после лечения креоном и пензиталом, %

равниванию градиента давления и восстановлению пассажа секрета железы по протокам.

3. Пензитал и креон отвечают требованиям, предъявляемым к ферментным препаратам, хорошо переносятся как в острой фазе болезни, так и при восстановлении внешнесекреторной несостоятельности функции ПЖ.

4. В качестве теста, оценивающего внешнесекреторную функцию ПЖ, может использоваться определение эластазы-1 в кале. Тест прост в исполнении и дает репрезентативные результаты.



ПЕНЗИТАЛ

КОМПЛЕКС ФЕРМЕНТОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ЭФФЕКТИВЕН ПРИ:

- Недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы
- Хронических воспалительно-дистрофических заболеваниях желудка, кишечника, печени, желчного пузыря
- Нарушениях переваривания пищи в случае погрешностей в питании у лиц с нормальной функцией желудочно-кишечного тракта



Почему ПЕНЗИТАЛ?

- Более эффективен – содержит больше липазы – 6000 ЕД
- Безопасный при заболеваниях печени и желчного пузыря – нет компонентов желчи
- Защищен от разрушения в желудке специальной оболочкой
- Успешно применяется в ведущих клиниках России
- Доступен по цене



Липаза – 6000 ЕД, Амилаза – 4500 ЕД, Протеаза – 300 ЕД

 **SHREYA**
LIFE SCIENCES
www.shreyalife.ru

Рег. ул.: П 014636/01-2002 г.

ПЕНЗИТАЛ — ЧТОБ ЖЕЛУДОК НЕ СТРАДАЛ!

УДК 615.217.24.035

Опыт применения лансопразола (геликола) в схемах эрадикационной терапии

М.Ф. Осипенко, Е.А. Бикбулатова, Ю.Д. Шаколите

(Новосибирский государственный медицинский университет)

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность тройной схемы эрадикации первой линии на основе ингибитора протонной помпы (ИПП) лансопразола (геликола) у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*.

Материал и методы исследования. В исследовании участвовали 10 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в стадии обострения. Первичную диагностику *H. pylori* проводили при морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка (не менее 2 из антрального отдела желудка и не менее одного – из тела желудка) и мазков-отпечатков. Схема лечения включала лансопразол (геликол) по 30 мг 2 раза в сутки, кларитромицин (кларомин) по 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин (флемоксин солютаб) по 1000 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения – 14 дней. При 2-м визите (через 9–14 дней) оценивали клинические симптомы и переносимость терапии. При 3-м визите (через 4–8 нед после эрадикационной терапии) оценивали состояние слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при *фиброгастроэноскопии* (ФГДС), проявление клинических симптомов и наличие *H. pylori* (морфологическим, быстрым уреазным тестом и методом мазка-отпечатка). Отрицательной на *H. pylori*-инфекцию считали ситуацию при всех 3 отрицательных результатах. Все больные закончили терапию и прошли контрольное исследование.

Результаты исследования. По результатам контрольной ФГДС, рубцевание язвенного дефекта наступило у 100% пациентов. При контрольном исследовании тремя методами *H. pylori* не выявлен у 8 больных, у 2 он обнаружен одним из методов (у 1-го – морфологическим, у 2-го – методом мазка-отпечатка). Эффективность эрадикации составила 80%. Побочные эффекты наблюдались у 3 (30%) человек. Они оказались незначительными и не требовали уменьшения дозы или отмены препаратов. По нашему опыту, схема первой линии эрадикации *H. pylori* на основе лансопразола (геликола) является эффективной и безопасной.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрадикация *Helicobacter pylori*, лансопразол (геликол).

Lansoprazole (helicol) application in eradication therapy modes

M.F. Osipenko, Ye.A. Bikbulatova, Yu.D. Shakolite

Aim of investigation. Efficacy and safety of triple first-line eradication mode based on *proton pump inhibitor* (PPI) of lansoprazole (helicol) was studied in patients with *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer.

Methods of investigation. Original investigation included 10 patients with peptic ulcer of duodenum at the stage of relapse. Primary *H. pylori* diagnostics was carried out by morphological investigation of biopsy specimens of stomach mucosa (2 or more from the antral part of the stomach and one or more – from the body of the stomach) and smear-imprints. The mode of treatment included lansoprazole (helicol) 30 mg bid, clarithromycin (klaromin) 500 mg bid, amoxicillin (flemoxin solutab) 1000 mg bid. Duration of treatment was 14 days. At the 2-nd visit (in 9–14 days) clinical signs and tolerability of therapy were estimated. At the 3-rd visit (in 4–8 wks after eradication therapy) the state of duodenal mucosa at *flexible gastroendoscopy* (FGDS), severity of clinical signs and presence of *H. pylori* (by morphological, rapid urease test and smear-imprint method) were assessed. The patient was considered to be *H. pylori*-negative if all 3 takes were negative. All patients have completed therapy and have underwent control investigation.

The received results. By results of control FGDS, healing of ulcers was achieved at 100% of patients. At control investigation by three methods *H. pylori* was not revealed at 8 patients, at 2 it was found by one of the methods (in 1 – by morphological, in 2 – by smear-impress method). Efficacy of eradication has made 80%. Side effects were observed in 3 (30%) cases. They appeared to be insignificant and did not require decrease of dose or cancellation of therapy. According to our experience, the mode of first-line *H. pylori* eradication on the basis of lansoprazole (helicol) is effective and safe.

Key words: peptic ulcer of duodenum, *Helicobacter pylori* eradication, lansoprazole (helicol).

Геликобактериоз – одна из наиболее распространенных у человека инфекций. Открытие *Helicobacter pylori* и расшифровка его роли в патогенезе болезней органов пищеварения является эпохальным событием в гастроэнтерологии конца XX в. Именно *H. pylori* благодаря своей персистенции создает условия для хронизации воспалительного и деструктивного процессов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (ДПК), а в желудке, кроме того, может приводить к опухолевому росту. Центральным звеном в лечении данных болезней считается эрадикация *H. pylori* с применением антисекреторных и антибактериальных препаратов.

Показания к лечению определены II Маастрихтским соглашением (2000).

К «настоятельно рекомендуемым» показаниям относятся:

- язвенная болезнь ДПК или желудка (в стадии обострения или ремиссии, включая осложненную язвенную болезнь);
- мальтома желудка;
- атрофический гастрит;
- резекция желудка по поводу рака;
- эрадикация *H. pylori* у ближайших родственников больных раком желудка;
- желание пациента (после подробной консультации с врачом).

Настоятельно рекомендуемые показания расширены III Маастрихтским консенсусом (2005). К ним относятся:

- синдром диспепсии, при котором без эндоскопического обследования наиболее оправданна стратегия «test-and-treat» – исследуй и лечи, особенно в популяции с высоким распространением инфекции *H. pylori*, к которым относится и наша страна;

– длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая аспирин в низких дозах; при выявлении *H. pylori* пациенты должны быть пролечены; эрадикация инфекции предотвращает развитие язв и их

осложнений, ассоциированных с длительным приемом НПВП;

– гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), если планируется длительная терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП); эрадикация *H. pylori* не является причиной ГЭРБ и не усугубляет ее течение.

Соглашением Маастрихт-3 определены новые целесообразные показания к проведению эрадикационной терапии:

– железодефицитная анемия (в 1-й месяц после достижения эрадикации достоверно выше уровни гемоглобина, железа сыворотки крови и ферритина) [9];

– идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;

– обнаружение ДНК *H. pylori* в атеросклеротических бляшках коронарных артерий у 17,3% больных позволило в ряде случаев рекомендовать им эрадикационную терапию [6].

Благодаря расширению показаний к лечению указанных больных эрадикационная терапия стала еще более актуальной. При *H. pylori*-ассоциированных болезнях по-прежнему основной является комбинированная (трех- и четырехкомпонентная) терапия.

Терапия первой линии включает назначение ИПП, кларитромицина по 500 мг 2 раза в сутки и амоксицилина по 1000 мг или метронидазола по 500 мг 2 раза в сутки.

Терапия второй линии – квадритерапия: ИПП, коллоидный субцитрат висмута по 120 мг 4 раза в сутки, тетрациклин по 500 мг 4 раза в сутки и метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки.

Несмотря на рекомендации Маастрихтского соглашения, реально более доступна схема первой линии, включающая ИПП, кларитромицин и амоксициллин. Применение схемы, в которую входит метронидазол (ИПП, метронидазол, кларитромицин), ограничено в России из-за высокой резистентности штаммов *H. pylori* к производным нитроимидазола в результате

широкого их использования для лечения протозойных инфекций.

Резистентность *H. pylori* в некоторых регионах России колеблется от 30 до 70%, а эффективность эрадикации снижается до 65–69%. Использование квадритерапии ограничено из-за трудности достижения комплаенса с пациентом вследствие частого приема большого количества таблеток.

Обязательный компонент любой схемы эрадикации – ИПП. Одной из причин неудачной эрадикации при прочих равных условиях является недостаточный антисекреторный эффект ИПП. Выраженное увеличение внутрижелудочного pH позволяет *H. pylori* достигать фазы роста и становиться более чувствительным к антибактериальным средствам, воздействующим на делящиеся формы. ИПП увеличивают стабильность и продолжительность действия антибиотиков при эрадикации. У ИПП нет «феномена усталости рецепторов». Побочные явления редки (2,5%), а также отсутствует зависимость от табакокурения и пола. Нет системности антисекреторного влияния на пищеварительные железы.

Цель настоящего исследования

– изучение эффективности и безопасности тройной схемы эрадикации первой линии на основе ИПП лансопризола (геликола) при язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*.

Задачи исследования:

- 1) оценить сроки купирования клинических симптомов и эффективность эрадикации *H. pylori*;
- 2) оценить переносимость и безопасность препаратов.

Материал и методы исследования

Для исследования отобраны 10 пациентов с язвенной болезнью ДПК в стадии обострения. Из них 3 (30%) женщины и 7 (70%) мужчин. Их средний возраст – 39,3±15,6 года. У 9 больных при фиброгастр-

родуоденоскопии (ФГДС) выявлены одиночные язвы ДПК диаметром 4–10 мм, у одного пациента – две «зеркальные» язвы луковицы. Средняя длительность болезни – $6,6 \pm 4,5$ года. Ранее никому из пациентов эрадикационную терапию не проводили.

Дизайн исследования. Пациентов включали в опыт после эндоскопического исследования. Критерий включения: язвенная болезнь ДПК и положительный тест на *H. pylori*.

Первичную диагностику *H. pylori* проводили при морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка (не менее двух из антрального отдела желудка и не менее одного – из тела желудка) мазков-отпечатков.

При первом визите оценивали клинические симптомы: наличие и интенсивность синдрома диспепсии, после чего пациентам назначали эрадикационную терапию.

Схема лечения включала: лансопразол (геликол) по 30 мг 2 раза в сутки, кларитромицин (кларомин) по 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин (флемоксин солютаб) по 1000 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения составила 14 дней.

Поскольку согласно положению Маастрихт-3 более эффективна 14-дневная терапия, чем 7-дневная (на 12%), все пациенты вели индивидуальные дневники, где отмечали наличие и интенсивность клинических симптомов и переносимость терапии.

При втором визите (через 14 дней) оценивали проявление клинических симптомов и побочные эффекты.

При третьем визите (через

4–8 нед после эрадикационной терапии) оценивали состояние слизистой оболочки ДПК при ФГДС, клинические симптомы и наличие *H. pylori*.

Наличие *H. pylori* оценивали тремя методами: морфологическим, быстрым уреазным тестом и методом мазка-отпечатка. Отрицательной на *H. pylori*-инфекцию считали ситуацию при всех отрицательных результатах.

Результаты исследования и их обсуждение

Все 10 больных закончили терапию и прошли контрольное исследование. Основным клиническим симптом – абдоминальные боли – при первом визите был у 9 (90%) пациентов. Через 14 дней дискомфорт в животе оставался у 1 больного.

По результатам контрольной ФГДС, рубцевание язвенного дефекта наступило у всех пациентов (100%). При контрольном исследовании всеми тремя методами *H. pylori* не выявлен у 8 больных, у 2 он выявлен одним из методов (в одном случае – морфологическим методом, в другом – методом мазка-отпечатка). Эффективность эрадикации составила 80%.

Побочные эффекты наблюдались у 3 (30%) больных:

- тошнота в течение 2 дней – у 1;
- диарея непродолжительная до 2 дней – у 1;
- изжога в течение 3 дней – у 1.

Побочные эффекты были незначительными и не требовали уменьшения дозы или отмены препарата. Диарея при лечении макролидами чаще всего связана с проки-

нетическим эффектом данной группы антибиотиков.

Таким образом, по нашему опыту, схема первой линии эрадикации *H. pylori* на основе лансопразола (геликола) является эффективной и безопасной.

В последних исследованиях выявлена зависимость между инфицированием *H. pylori* и частотой различными заболеваниями не только пищеварительного тракта, но и других органов и систем.

Так, артериальное давление выше у инфицированных *H. pylori* [3]. Уровень инфицированности достоверно выше у пациентов с лингвальной гипералгезией, глосситом и гингивитом [2]. Больные хроническим бронхитом имеют более высокий уровень инфицированности *H. pylori*, чем прочие лица в популяции. Распространенность *H. pylori* выше у больных бронхиальной астмой, чем у прочего населения. В этой группе лиц преобладают «агрессивные» штаммы *H. pylori* [5].

Инфицирование *H. pylori* повышает риск образования аденомы толстой кишки в 1,6 раза, аденокарциномы толстой кишки – в 1,8 раза [4]. В биоптате из среднего уха методом полимеразной цепной реакции ДНК *H. pylori* обнаружена у 7,3% больных средним отитом [7]. Развитие тошноты и рвоты в период беременности также связывают *H. pylori*-инфекцией [8].

Таким образом, активное лечение пациентов с *H. pylori* эффективными и безопасными схемами, возможно, избавит человечество в будущем не только от ряда болезней органов пищеварения, но и от некоторой распространенной патологии других органов и систем или ограничит их распространенность.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т. и др. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни: Пособие для врачей. – М., 2003. – 30 с.
2. Adler I., Denninghoff V.C., Alvarez M.I. et al. // *Helicobacter*. – 2005. – Vol. 10, N 4. – P. 312–317.
3. Donovan R.H., Athene L., Liam M. et al. // *BMJ*. – 2001. – Vol. 323. – P. 264–265.
4. Fujimori S., Kishida T., Kobayashi T.J. // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 40, N 9. – P. 887–893.
5. Jun Z.J., Lei Y., Shimizu Y. et al. // *Exp. Med.* – 2005. – Vol. 207, N 4. – P. 287–291.
6. Kaplan M., Yavuz S.S., Cinar B. // *Int. J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 21. – P. 321–329.
7. Kutluhan A., Yurttas V., Akarca U.S. et al. // *Otol. Neurotol.* – 2005. – Vol. 26, N 6. – P. 1125–1127.
8. Penney D.S. // *J. Midwifery. Wom. Health.* – 2005. – Vol. 34. – P. 32–39.
9. Valiyaveetil A.N., Hamide A., Bobby Z., Krishnan R. Effect of anti-*Helicobacter pylori* therapy on outcome of iron-deficiency anemia: A randomized, controlled study // *Indian J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 24. – P. 155–157.

УДК 616.345-008.6-06:616.34-009.11-085.24

Фитомуцил в лечении запора при синдроме раздраженного кишечника

Ю.О. Шульпекова, В.Т. Ивашкин, Н.Л. Денисов*

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

* ГУ «Северо-Западный окружной медицинский центр Росздрава РФ», Санкт-Петербург)

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность фитомуцила в лечении пациентов, страдающих синдромом раздраженной толстой кишки с преобладанием запоров.

Материал и методы исследования. В открытое проспективное исследование были включены 50 пациентов с верифицированным диагнозом синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запора: 15 (30%) мужчин и 35 (70%) женщин в возрасте от 19 до 60 лет (средний возраст – 44,6±1,7 года). Дозу фитомуцила подбирали исходя из величины индекса массы тела и переносимости препарата. В период исследования его доза варьировала от 12 до 24 г/сут. Продолжительность исследования – 4 нед. Оценивались динамика основных симптомов и характера стула (по визуальной аналоговой шкале), показатели выраженности депрессии (по шкалам Гамильтона и Бэка), качество жизни (по шкале MOS SF-36), результаты анализа кала. Переносимость оценивалась по данным респонса больных, общего и биохимического анализов крови. Лечение по протоколу завершили 46 пациентов.

Полученные результаты. На фоне 4-недельной терапии фитомуцилом достоверно уменьшилась выраженность основных симптомов болезни, нормализовалась частота стула, улучшились показатели по шкалам Гамильтона и Бэка, качество жизни. Ухудшения показателей общего и биохимического анализов крови и анализа кала не отмечено. Переносимость препарата охарактеризована как отличная у 72% пациентов, хорошая – у 24%. В 2 случаях наблюдались побочные эффекты, возможно, связанные с приемом фитомуцила и послужившие поводом для отмены препарата.

Ключевые слова: синдром раздраженной толстой кишки, запоры, объемные слабительные средства на основе подорожника.

Phytomucil in the treatment of constipation at irritable bowel syndrome

Yu.O. Shulpekova, V.T. Ivashkin, N.L. Denisov

Aim of investigation. Efficacy and safety of *phytomucil* in treatment of patients, with irritable bowel syndrome with constipation predominance was estimated.

Methods of investigation. Fifty patients with verified diagnosis of irritable bowel syndrome with domination of constipation have been included in the open prospective study: 15 (30%) men and 35 (70%) women in the age of 19 to 60 years (middle age – 44,6±1,7 year). Phytomucil dose was adjusted according to the body mass index and tolerability of the drug. During the study the dose of the drug varied from 12 to 24 g/day. Period of investigation was 4 wks. Changes of main clinical signs and stool consistency (by visual analog scale), scores of depression severity (by Hamilton and Beck scales), quality of life (by MOS SF-36 scale), results of stool test were estimated. Tolerability was assessed by interviewing of patients, total and biochemical blood tests. Treatment according to the protocol was completed by 46 patients.

The received results. On the background of 4-week phytomucil treatment the severity of basic signs of disease has significantly decreased, frequency of defecations was normalized, Hamilton and Beck scores, quality of life have improved. No deteriorations of parameters of total and biochemical blood tests and stool test were detected. Tolerability of the drug was reported as excellent by 72% of patients, good – by 24%. In 2 cases side effects, probably related to intake of phytomucil, were observed that required cancellation of the drug.

Key words: irritable bowel syndrome, constipation, plantain-based volumetric laxatives.

Запор – симптом, характеризующий нарушение опорожнения кишечника, проявляющееся увеличением интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической нормой, либо затруднением самого процесса дефекации даже при нормальной периодичности стула.

Главные клинические критерии запора:

- два акта дефекации и менее в неделю;
- натуживание, занимающее не менее 25% времени дефекации;
- плотная (в виде комочков) консистенция кала;
- чувство неполного опорожнения кишечника.

В основе развития запора можно выделить 3 основных патогенетических механизма, встречающихся изолированно или в сочетании:

- 1) недостаточное содержание пищевых волокон в рационе и пониженное содержание воды в кале;
- 2) замедленный транзит каловых масс по толстой кишке, что может наблюдаться на фоне снижения силы пропульсивных сокращений кишечника высокой спастической активности;
- 3) непосредственное нарушение процесса дефекации.

Для первых 2 типов нарушений характерен редкий стул. При недостаточном потреблении пищевых волокон и жидкости, особенно в сочетании с высокой спастической активностью толстой кишки, кал становится более плотным и нередко имеет форму комочков («овечий кал»). При изолированном снижении пропульсивной активности, например вследствие нарушения иннервации и кровоснабжения кишечника или миопатии, частота стула снижена. Однако кал содержит достаточное количество воды и даже может быть оформленным.

При специальных исследованиях (изучение характера и скорости пассажа бария и рентгеноконтрастных меток, радиофармпрепара-

та по толстой кишке) можно получить подтверждение того, что пропульсивная перистальтика замедлена либо имеется повышенная активность циркулярной перистальтики, характерная для дивертикулярной болезни кишечника и синдрома раздраженного кишечника (СРК) с преобладанием запора.

При патологических изменениях в аноректальной зоне нарушается процесс дефекации. Для запора этого типа характерны длительные натуживания при выраженных позывах на дефекацию, необходимость «ручного вспоможения» при дефекации, чувство неполного опорожнения прямой кишки. Подобные нарушения наблюдаются при врожденном аганглиозе (болезни Гиршпрунга), опущении и диссинергии тазового дна, выпадении (пролапсе) прямой кишки.

Так, при опущении тазового дна нарушается способность анального сфинктера к расслаблению. При диссинергии тазового дна нарушено расслабление аноректальной мышцы, регулирующей в момент дефекации прохождение каловых масс по прямой кишке. Пальцевое исследование прямой кишки в момент натуживания, рентгеновская дефекография, манометрия и электромиография сфинктеров помогают установить причину запора.

Безусловно, при обследовании пациентов, страдающих запором, необходимо исключить опухоль толстой кишки. Это особенно важно у пациентов старше 45 лет, а также при «симптомах тревоги»: запора, появившегося и прогрессирующего в последние месяцы, немотивированного похудения, анемии, повышения СОЭ, положительной реакции кала на скрытую кровь и др.

При определении тактики лечения запора важно учитывать причину и тип нарушений опорожнения толстой кишки. Чаще запор имеет характер хронического – более 3 мес. Основные причины хронического запора представлены в табл. 1.

Однако нередко в практике встречается эпизодический запор, возникающий в связи с изменениями условий жизни, ограниченной подвижностью, режимом питания и приемом жидкости, влиянием стрессовых факторов.

В целом подход к лечению хронического запора должен быть ступенчатым, с постепенным переходом от назначения пищевых волокон как наиболее физиологических средств, увеличивающих объем внутрикишечного содержимого и стимулирующего пропульсивные сокращения кишечника, к приему средств осмотического, стимулирующего и смягчительного действия. Общий подход к лечению запора представлен на рис. 1.

Функциональным запором обозначают состояние, при котором с помощью доступных методов исследования не удается выявить каких-либо структурных или метаболических нарушений, послуживших причиной нарушения стула.

Диагноз функционального запора правомерен, если у больного можно выявить два или более симптома, регистрирующихся по меньшей мере 12 нед (не обязательно последовательных) в последний год:

- менее 3 дефекаций в неделю;
- натуживание более $1/4$ времени дефекации;
- комковатый или плотный кал более чем в $1/4$ дефекаций;
- ощущение неполного опорожнения прямой кишки более чем в $1/4$ дефекаций;
- ощущение препятствия в аноректальной области более чем в $1/4$ дефекаций;
- необходимость вспомогательных мер более чем в $1/4$ дефекаций: пальцевого удаления кала, поддержки тазового дна.

Функциональный запор в сочетании с такими симптомами, как боль, чувство дискомфорта в животе, при отсутствии органических и метаболических изменений удовлетворяет диагнозу «СРК с преобладанием запора».

Поскольку распространенность СРК в экономически разви-

Таблица 1. Наиболее часто встречающиеся заболевания и состояния, сопровождающиеся хроническим запором

Связанные разновидности запора	Заболевания и состояния
С образом жизни	Недостаточное употребление пищевых волокон Малый объем принимаемой пищи и жидкости Низкая физическая активность
С воздействием внешних факторов	Побочное действие лекарственных препаратов (ятрогенные запоры) Токсические воздействия
С эндокринными и метаболическими нарушениями	Гипотиреоз Гиперкальциемия Порфирия Амилоидоз
С влиянием неврологических факторов	Паркинсонизм Рассеянный склероз Нарушения функций спинного мозга Нарушения парасимпатической иннервации из крестцового сплетения Автономная нейропатия при сахарном диабете (синдром кишечной псевдообструкции)
С действием психогенных факторов	Депрессия Анорексия Навязчивые идеи «внутренней чистоты»
С гастроэнтерологическими заболеваниями	Нарушение кишечной проходимости в результате стриктуры, обструкции опухолью или инородным телом, внешнего сдавления (спаечная болезнь) Врожденный агангиоз (болезнь Гиршпрунга) Долихосигма, мегаколон Миопатии, нейропатии различного генеза Системная склеродермия с поражением кишечника СРК (вариант с преобладанием запоров) Глистная инвазия
С патологией аноректальной зоны	Стеноз анального канала Слабость тазового дна, опущение промежности Диссинергия тазового дна Ректоцеле больших размеров Пролапс прямой кишки Язва прямой кишки

тых странах достаточно высока, перед врачами остро стоит проблема выбора безопасного и эффективного метода коррекции стула у таких больных.

Для длительного лечения СРК с преобладанием запора наиболее пригодны препараты, увеличивающие объем кишечного содержимого, изготовленные на основе растительных волокон, «мягко» нормализующие стул.

С точки зрения эффективности и безопасности в предшествующих исследованиях (*уровень доказательности А*) хорошо зарекомендовали себя препараты на основе семян подорожника, в состав которых входят иридоидный гликозид аукубин, большое количество полисахаридов и растительных муцинов.

Семена и семенная шелуха подорожника набухают в просвете кишечника, увеличивают объем его содержимого и размягчают каловые массы. Аукубин гидролизуетсся с образованием глюкозы и аукубингина, активизирующего перистальтику. Растительные муцины облегчают продвижение каловых масс по толстой кишке.

После приема препаратов на основе семян подорожника опорожнение кишечника наступает через 6–8 ч.

Другие аспекты лечебного воздействия пищевых волокон на кишечник включают.

- уменьшение продолжительности контакта клеток кишечного эпителия с токсичными и канцерогенными компонентами содержимого кишечника благодаря слабительному и обволакивающему действию;
- связывание канцерогенов, прежде всего продуктов распада желчных кислот, благодаря высокой сорбционной способности;
- стимуляцию образования бутировой кислоты, подавляющей рост опухолевых клеток;
- «поставку» фитиновой кислоты и фитатов, имеющих важное значение в иммунной противоопухолевой защите организма;



Рис. 1. Ступенчатый подход к лечению хронического запора

– нормализацию состава кишечной микрофлоры благодаря «поставке» питательных субстратов.

Фитомуцил (*Phytomucil Diet formula*®) – лекарственная форма на основе двух растительных компонентов. В его состав входят компоненты шелухи семян подорожника блошного (*Psyllium Husk / Plantago Psyllium*, синоним – *Plantago asiatica*) и сливы домашней (*Prune Powder / Prunus domestica*).

Химический состав фитомуцила: гликозид аукубин, муцины – производные полисахаридов маннана и крахмала, алкалоиды плантагонин, индикаин, индикамин и другие, полисахариды, флавоноиды, жирное масло, горечи, дубильные вещества, витамины С, А, К, Р и группы В (В₁, В₂ и В₃), пектины, инвертный сахар, антоцианидины, белки, минеральные соли.

Фитомуцил выпускается в форме порошка, расфасованного в пакетики по 6 г – 30 пакетиков в упаковке.

Как и другие препараты на основе семян подорожника, фитомуцил обладает свойствами объемного слабительного с обволакивающим и противовоспалительным действием, способствует выведению холестерина с калом.

Шелуха семян подорожника блошного содержит гидрофильные волокна, которые за счет удержания воды способствуют увеличению объема кишечного содержимого и его размягчению, нормализуют эвакуаторную функцию кишечника. Она не оказывает раздражающего действия, не абсорбируется и не вызывает привыкания.

Слива домашняя обладает вяжущим, мягким слабительным и мочегонным действием. Благодаря содержанию естественных фитонцидов и ферментов оказывает антисептическое действие в просвете кишечника и улучшает пищеварение, стимулирует кишечную перистальтику.

Основные показания к применению фитомуцила:

– СРК с преобладанием запора;

– запор при беременности;
– функциональные и «привычные» запоры, в том числе при гинекологических заболеваниях;
– дивертикулярная болезнь кишечника;
– геморрой или трещины заднего прохода;
– подагра.

Противопоказания к приему фитомуцила: индивидуальная непереносимость компонентов, острые воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, кишечная непроходимость.

Способ применения и дозы фитомуцила: по 1–4 пакетика (6–24 г) в день во время еды. Содержимое пакетика предварительно размещается в стакане воды. Рекомендуется запить стаканом чистой негазированной воды. Продолжительность лечения не регламентируется. При необходимости препарат можно принимать длительное время.

В сентябре–ноябре 2006 г. на базе ФГУ «СЗОМЦ Росздрава» проведено открытое клиническое исследование эффективности и безопасности фитомуцила у пациентов с синдромом раздраженной толстой кишки с преобладанием запоров.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность препарата «Фитомуцил» в лечении пациентов, страдающих синдромом раздраженной толстой кишки с преобладанием запоров.

Материал и методы исследования

В исследование включены пациенты обоего пола в возрасте от 18 лет до 60 лет, страдавшие синдромом раздраженной толстой кишки с преобладанием запоров. При отборе больных для исключения органической патологии толстой кишки проводились подробное физикальное исследование, общий и биохимический анализы крови, анализ кала, эндоскопическое исследование кишки (колоноскопия или сигмоскопия). Объем выборки пациентов – 50 человек.

В качестве основных критериев исключения рассматривали:

– непереносимость компонентов фитомуцила;
– острые воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта;
– кишечную непроходимость;
– показатель *индекса массы тела* (ИМТ) более 40 кг/см²;
– тяжелую патологию сердечно-сосудистой системы;
– злоупотребление алкоголем;
– психиатрическую патологию;
– инсулинозависимый сахарный диабет;
– нарушения глотания.

Согласно протоколу предусматривалось, что в процессе лечения фитомуцилом пациенты воздерживаются от приема других средств лечения СРК с запором, таких, как дюспаталин, мукофальк и другие препараты подорожника, ондансетрон, алосетрон, тегасерод, антагонисты холецистокинина (локсиглумид), пищевые добавки и растительные препараты, содержащие элеутерококк, пажитник, имбирь, кудзу, женьшень и другие препараты, относящиеся к тем же фармакологическим группам.

Если пациент принимал подобные лекарства, рассматривался вопрос о возможности проведения 2-недельного периода «отмывки» перед назначением фитомуцила.

Фитомуцил применяли в виде монотерапии. Его дозу подбирали исходя из величины ИМТ и оценки переносимости препарата (табл. 2). Фитомуцил назначали 1–2 раза в день во время приема пищи. Продолжительность лечения – 4 нед.

В процессе исследования предусматривались 3 визита пациентов: исходный и через 2 и 4 нед после начала лечения. При каждом визите проводили подробное физикальное обследование, включавшее регистрацию антропометрических показателей (рост, массу и ИМТ), оценивали состояние дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной и нервной систем.

Таблица 2. Схема титрования доз фитомуцила, г/сут

ИМТ, кг/м ²	Переносимость	Неделя		
		0	1–2-я	3–4-я
ИМТ < 20	Отличная	Скрининг и подбор дозы	6	12
20 ≤ ИМТ ≤ 35			12	24
ИМТ < 20	Хорошая		6	12
20 < ИМТ < 35			12	24
ИМТ < 20	Удовлетворительная		6	6
20 < ИМТ < 35			12	12
ИМТ < 20	Неудовлетворительная		6	Отмена
20 < ИМТ < 35			12	Отмена

Кроме того, оценивали выраженность симптомов по *визуальной аналоговой шкале* (ВАШ) для боли и метеоризма, количество дефекаций, консистенцию кала, степень страдания пациента от боли в животе, метеоризм и нарушения стула – по 10-балльной шкале. Для оценки выраженности депрессии применяли шкалу Гамильтона, а для оценки качества жизни – шкалу MOS SF-36.

При 1-м и 3-м визитах проводили общий и биохимический анализы крови, включавшие оценку содержания эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, активности сывороточных аминотрансфераз, уровня общего билирубина, общего белка, креатинина, глюкозы и электролитов. Проводилось также копрологическое исследование.

Через 2 и 4 нед лечения оценивали эффективность и переносимость применяемой дозы фитомуцила.

Клиническая оценка эффективности включала анализ изменений показателей нескольких опросников, применяемых для характеристики основных симптомов болезни, эмоционального состояния и качества жизни больных:

- показателей, характеризующих частоту дефекации, консистенцию кала;
- 10-балльной ВАШ для оценки боли и метеоризма, страдания пациента от боли в животе, метеоризма и нарушений стула;

- шкалы Гамильтона для оценки депрессии;

- шкалы оценки качества жизни (MOS SF-36);

- шкалы Бэка для оценки эмоционального состояния.

При улучшении показателей этих шкал результат лечения расценивался как положительный.

Переносимость препарата оценили как *отличную* (нет указаний на какие-либо побочные эффекты), *хорошую* (пациент сам не сообщал о побочных эффектах, но при тщательном опросе выявлялись нежелательные явления в виде незначительного вздутия живота), *удовлетворительную* (пациент сам сообщал о легких нарушениях в виде вздутия живота или нежелательного учащения стула), *неудовлетворительную* (пациент сообщал о непереносимости препарата, выражавшейся в виде кожной сыпи, выраженного вздутия живота, диареи и др.).

Проверялось соответствие применяемой пациентом дозы назначенной (*комплаентность*). За пациентами, у которых был отменен препарат, наблюдали до конца исследования.

Статистическую обработку данных проводили с применением программы «Statistica V5.5A» для персонального компьютера. Средние величины сравнивали с расчетом критерия *t* Стьюдента и оценкой его значимости *p*. Соответствующие показатели в разные сроки лечения сравнивали с помощью

рангового критерия Вилкоксона (с оценкой достоверности различий *p_W*).

Результаты исследования

В исследовании участвовали 50 пациентов – 15 (30%) мужчин и 35 (70%) женщин в возрасте от 19 до 60 лет (средний возраст – 44,6±1,7 года). Их обследовали согласно требованиям протокола. Лечение по протоколу завершили 46 больных.

Выбыли из исследования по истечении 2 нед лечения 2 пациента в связи с тем, что переносимость терапии ими была расценена как неудовлетворительная; 2 пациента выбыли в тот же срок в связи со сменой места жительства (невозможность наблюдения).

Клиническая характеристика больных. У пациентов имелись жалобы, характерные для СРК, с преобладанием запора: боли в животе, вздутие, изменение частоты стула и консистенции кала. Характер изменений дефекации и стула у пациентов в начале исследования представлен в табл. 3.

Выраженность основных симптомов оценивали с использованием ВАШ. На рис. 2–4 представлено соотношение между выраженностью боли в животе, вздутия, нарушения стула и выраженностью страдания больных от этих проявлений. Несмотря на умеренную выраженность болей в животе (большинство оценило их интенсивность в 2–4 балла), степень страдания от боли явно превышала степень страдания от метеоризма и нарушения стула.

При сборе анамнеза в качестве сопутствующих болезней у пациентов установлены: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия II функционального класса – у 1 (2%) больного, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 1 (2%), хронический гастродуоденит – у 17 (34%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения – у 2 (4%), дис-

Таблица 3. Характер изменений дефекации и стула у пациентов в начале исследования

Показатель	Доля больных, абс. число (%)
ИМТ, кг/см ² :	
< 20	0 (0)
> 20 < 35	50 (100)
Количество дефекаций в неделю:	
1–2	7 (14)
2–3	20 (40)
более 3	23 (46)
Консистенция кала:	
жидкий	1 (2)
полуоформленный	6 (12)
оформленный	13 (26)
твердый	30 (60)
Неотложные позывы на дефекацию:	
нет	33 (66)
редко	16 (32)
часто	1 (2)

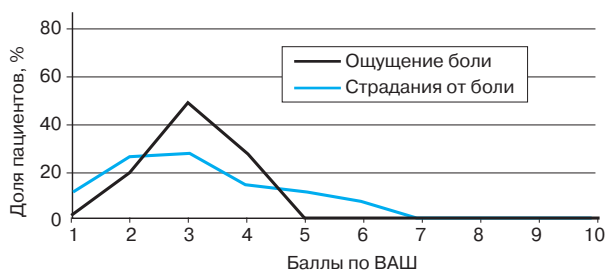


Рис. 2. Оценка выраженности боли и страдания от боли пациентами по ВАШ в начале исследования

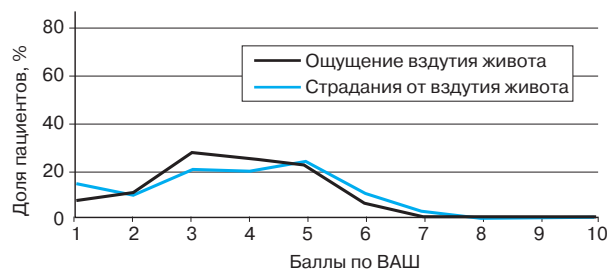


Рис. 3. Оценка выраженности вздутия живота и страдания от вздутия пациентами по ВАШ в начале исследования

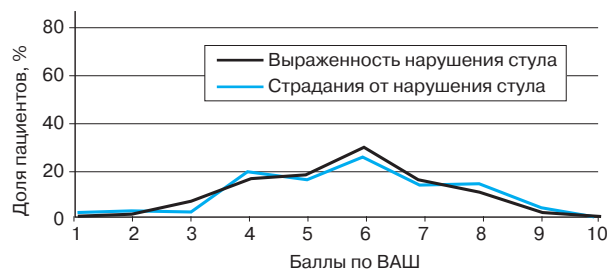


Рис. 4. Оценка пациентами выраженности нарушения стула и страдания от нарушения стула по ВАШ в начале исследования

кинезия желчевыводящих путей – у 2 (4%), хронический панкреатит вне обострения – у 10 (20%), хронический холецистит вне обострения – у 3 (6%), хронический пиелонефрит вне обострения – у 2 (4%).

При подробном физикальном обследовании не выявлено патологических изменений функций дыхательной, сердечно-сосудистой, выделительной и нервной систем.

При общем и биохимическом анализе крови патологических отклонений не выявлено. При анализе кала у 13 (26%) пациентов выявлена слизь. Других патологических примесей и признаков мальабсорбции не обнаружено.

Эндоскопическое исследование толстой кишки проведено всем пациентам при отборе по критериям включения: 35 (70%) больным – колоноскопия, 15 (30%) – сигмокопия. В 5 (10%) случаях выявлены признаки очагового поверхностного колита и в 3 (6%) – очагового поверхностного проктосигмоидита. При гистологическом исследовании: минимальная активность воспаления. В остальных 42 случаях слизистая оболочка толстой кишки оказалась неизменной. У 10 (20%) пациентов имелся геморрой вне обострения.

До начала лечения фитомуцилом заполняли шкалы Бэка, Гамильтона и MOS SF-36. Средние по группе результаты представлены на рис. 5–7.

Максимальные значения наблюдались в показателях общей утомляемости и желудочно-кишечных жалоб. У большинства больных (37, или 74%) общая сумма баллов по шкале Гамильтона варьировала от 1 до 7, что соответствует норме, у 13 (26%) достигала 8–13 (соответствует легкой депрессии).

Показатель *общего здоровья* (GH) оказался достоверно ниже нормальных значений.

У 35 (70%) больных общая сумма баллов по шкале Бэка варьировала от 1 до 9 и не достигала значений, характерных для мягких депрессивных расстройств. У 14 (28%) пациентов общий результат тести-

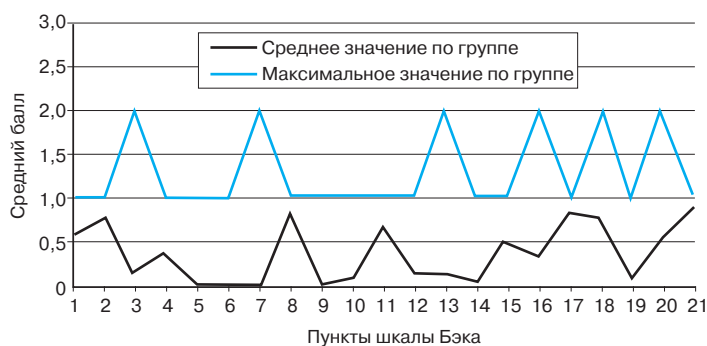


Рис. 5. Средние показатели по шкале Бэка (до начала терапии)

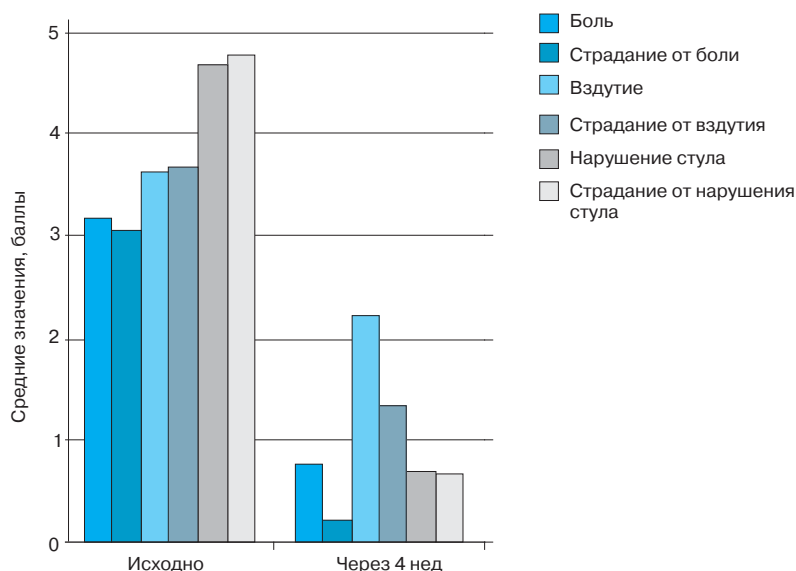


Рис. 6. Средние по группе показатели ВАШ до начала терапии и через 4 нед лечения

рования составил 10–14 (соответствует мягкой степени депрессии). Лишь у одного пациента общий результат показал 18 баллов (депрессия от мягкой до умеренной степени); у него отмечались самый редкий стул (1 раз в неделю), наихудшие показатели по шкале ВАШ и один из наиболее высоких показателей по шкале Гамильтона.

Динамика показателей ВАШ в процессе лечения. По истечении 4 нед лечения фитомуцилом у всех пациентов возросла частота стула. У 21 (42%) больного стул стал ежедневным, у 22 (44%) – 5–6 раз в неделю, у 2 (4%) – 4 раза в неделю. Лишь у одного пациента, у которого исходная частота стула составляла 1 раз в 7–10 дней, на фоне терапии дефекация происходила 2–3 раза в неделю. Все пациенты

отметили, что консистенция кала сохраняется оформленной или полуюформленной. Кала плотной или жидкой консистенции не отмечалось.

По завершении 4-недельного курса терапии фитомуцилом достоверно уменьшились выраженность болей, вздутие живота, нарушения стула и степень страдания пациентов от этих проявлений как в среднем по группе, так и при попарном сравнении показателей до и после лечения – $p_w < 0,05$ (рис. 6).

Динамика показателей шкалы Гамильтона в процессе лечения. В момент окончания 4-недельного курса лечения установлено достоверное снижение суммарного показателя по шкале у каждого пациента ($p_w < 0,05$), так что практически все значения оказались в пре-

делах нормы. Только у одного больного общий показатель по шкале превысил допустимую границу нормы в 7 баллов и составил 8 баллов (до лечения – 9).

Динамика показателей шкалы оценки качества жизни MOS SF-36 в процессе лечения. При сравнении результатов тестирования по шкале MOS SF-36 через 2 нед лечения с исходными показателями достоверных различий не выявлено.

К моменту окончания лечения повысились значения всех показателей, характеризующих физическое и психическое здоровье. При попарном сравнении параметров шкалы на фоне лечения установлено, что повышение (улучшение) показателей *болевой чувствительности* (BP), *жизнеспособности* (VT), *социального функционирования* (SF) было достоверным ($p_w < 0,05$). Существенно повысились также показатели *физического и психического здоровья* (PCS, MCS) – $p_w < 0,05$ (рис. 7).

Динамика показателей шкалы Бэка в процессе лечения. По истечении 4 нед лечения достоверно снизился суммарный показатель по шкале у каждого пациента ($p_w < 0,05$), так что практически все значения оказались в пределах нормы. Только у одного больного после 4-недельной терапии фитомуцилом общий показатель по шкале превысил допустимую границу нормы в 9 баллов и составил 11 баллов (до лечения – 12 баллов).

Динамика лабораторных показателей в процессе лечения. В ходе исследования существенно не изменились показатели общего и биохимического анализов крови ($p > 0,05$).

По данным копрологического исследования, значимо уменьшилась доля пациентов, у которых выявлялись слизь и мыло в кале. Патологических примесей и признаков мальабсорбции не выявлено.

Сопутствующая терапия. За 2 нед до включения в исследование и в процессе лечения фитомуцилом пациенты не получали сопутствующую

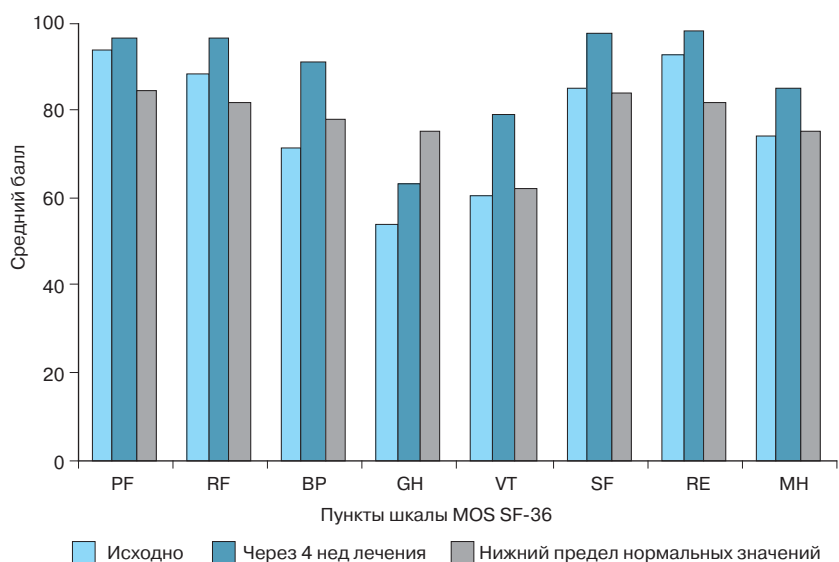


Рис. 7. Средние показатели по пунктам шкалы MOS SF-36 через 4 нед лечения (n=46) в сравнении с исходными данными (n=50) и нормальными показателями

щей терапии препаратами, воздействующими на моторику кишечника или обладающими слабительным действием.

Анализ нежелательных явлений.

В процессе лечения у 2 больных наблюдались нежелательные явления (предполагалась возможная связь с лечением), в связи с чем этим пациентам лечение фитомуцилом отменили через 2 нед его приема:

- у одной пациентки 49 лет на 10-й день лечения появились умеренно выраженные суставные боли, разрешившиеся на 8-й день самостоятельно; дополнительных назначений не делали;

- у второй пациентки 52 лет на 13-й день терапии появилось выраженное вздутие живота, разрешившееся самостоятельно на 4-й день (спустя 3 дня после отмены фитомуцила); дополнительных назначений не делали.

Этих больных продолжали наблюдать после отмены препарата. Развития других нежелательных явлений у них не отмечено. У остальных пациентов нежелательные явления не зарегистрированы.

Переносимость препарата.

Две (4%) пациентки, которым лечение отменили через 2 нед от начала приема препарата, охарактеризовали переносимость фитомуцила как *неудовлетворительную*, 36 (72%) – свидетельствовали об *отличной*, а 12 (24%) – о *хорошей* переносимости препарата через 2 и через 4 нед лечения.

ризовали переносимость фитомуцила как *неудовлетворительную*, 36 (72%) – свидетельствовали об *отличной*, а 12 (24%) – о *хорошей* переносимости препарата через 2 и через 4 нед лечения.

Обсуждение результатов исследования

В настоящем исследовании оценивались эффективность и безопасность применения фитомуцила в лечении синдрома раздраженной толстой кишки с преобладанием запора. В процессе 4-недельного курса лечения фитомуцилом отчетливо проявился его положительный эффект: нормализовались частота стула, консистенция кала, уменьшилась выраженность таких симптомов, как боль в животе и его вздутие.

При оценке выраженности депрессии по шкале Гамильтона в процессе 4-недельной терапии достоверно снизился суммарный показатель, что характеризовало положительное влияние терапии на психоэмоциональное состояние больных. Сходные результаты получены при анализе показателей шкалы Бэка.

Динамика показателей шкалы оценки качества жизни свидетельствует о достоверном улучшении таких показателей, как жизнеспособность, ощущение дискомфорта от физической боли, ролевого функционирования и суммарных показателей физического и психического здоровья. Это свидетельствует об опосредованном положительном влиянии лечения на общее самочувствие и работоспособность и подтверждает хорошую переносимость фитомуцила.

При сравнении результатов общего и биохимического анализов крови в начале и по окончании терапии существенных изменений не отмечено, что указывает, в частности, на отсутствие у препарата негативного влияния на белковый и электролитный обмен, функциональное состояние печени и почек.

По данным копрологического исследования, существенно сократилось число больных с примесью слизи и мыла в кале, что косвенно указывает на улучшение перистальтики толстой кишки и снижение раздражающих на нее влияний.

В качестве нежелательных явлений на фоне лечения зарегистрированы артралгии и вздутие живота. Частота нежелательных явлений в процессе 4-недельного лечения не превышала 4%. Они имели преходящий характер, были выражены умеренно и разрешились самостоятельно. Назначения дополнительной терапии не требовались.

Предсказуемым побочным эффектом появилось вздутие живота у одной больной, что можно объяснить содержанием растительных волокон в составе препарата. Связь нежелательных явлений с вводимыми препаратами оценивалась как возможная, в связи с чем фитомуцил отменили.

В целом подавляющее число больных указывало на отличную и хорошую переносимость фитомуцила.

Результаты нашего исследования свидетельствуют об эффектив-

ности и безопасности препарата «Фитомуцил» в лечении пациентов, страдающих синдромом раздраженной толстой кишки с преобладанием запоров.

Выводы

1. Фитомуцил представляет собой эффективное средство лечения больных с синдромом раздра-

женной толстой кишки с преобладанием запоров. Его применение в течение 4 нед у подавляющего большинства пациентов сопровождается нормализацией частоты дефекации, улучшением консистенции кала, уменьшением боли и вздутия живота.

2. Лечение запора при СРК фитомуцилом способствует уменьшению выраженности депрессивных

реакций, связанных с проявлениями болезни, и повышение качества жизни пациентов, что объективно подтверждено данными специальных оценочных шкал.

3. Фитомуцил характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой побочных эффектов.

Список литературы

1. Гребенев А.Л., Мягкова Л.П. Болезни кишечника (современные достижения в диагностике и терапии). – М.: Медицина, 1994. – 400 с.
2. Кукес В.Г. (Ред.) Клиническая фармакология. – М.: Изд-во ММА им. И.М. Сеченова, 1991. – 444 с.
3. Рабдиль О.С. Фармакология в гастроэнтерологии. – М.: Медицина, 1991. – 416 с.
4. Румянцев В.Г., Косачева Т.А., Коровкина Е.А. Дифференцированное лечение запоров // Фарматека. – 2004. – Т. 90, № 13. – С. 1–6.
5. Фисенко В.П. Фармакология Гутталакса // Врач. – 2000. – № 6. – С. 30.
6. Хаммад Е.В., Григорьева Г.А. Анализ причин хронических запоров, результаты лечения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2000. – Т. 10, № 4. – С. 84–87.
7. Шемеровский К.А. Рекомендации по диагностике и лечению запора (K59.0 по МКБ-10). – СПб: Изд. Комитета по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга, 2002.
8. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А. Механизмы развития запоров и методы их лечения // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2003. – № 3. – С. 25–32.
9. Bianchi P., Pezuoli G. // Clin. Gen. Surg. & Surg. Ther. [Univ. Modena] – Modena. Doc. No U665 – 0146. 1965 (Отчет о клиническом испытании).
10. Ciula U., Zodoli C., Rognoni V. Fatebenesorelle-Ciceri Agnesi. – Milan. – Doc. No U665 – 0147. 1965 (Отчет о клиническом испытании).
11. Damjanov I., Linder J. (Ed.) Anderson's pathology. – 10 th ed. – USA: Mosby, 1996. – 2905 p.
12. Lasfargues G. Clinical report on DA 1773. Drops from the Laboratories Boehringer Ingelheim. 1976.09.20.
13. Siegers C.P., von Hertzberg-Lottin E., Otte M., Schneider B. Anthranoid laxative abuse-a risk for colorectal cancer? // Gut. – 1993. – Vol. 34, N 8. – P. 1099–1101.
14. Stendal C. Practical guide to gastrointestinal function testing. – Blackwell science Ltd, 1998.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Е.В. Белова – **Эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки: некоторые аспекты патогенеза и дифференцированной терапии.**

Цель работы – уточнение роли психоэмоциональных и вегетативных механизмов в патогенезе *эрозивного гастрита* (ЭГ) и *эрозивного дуоденита* (ЭД), оценка их значимости в возникновении различных типов *эрозий* (Э) и разработка патогенетически обоснованной терапии с учетом функции этих механизмов.

Обследованы 370 больных ЭГ, 130 – ЭД. Наряду с общеклиническими проводилось комплексное исследование функционального состояния желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), вегетативного статуса, особенностей *микродоциркуляции* (МЦ), липидного и гормонального профиля крови.

Обнаружено, что при эндоскопическом обследовании больных с патологией пищеварительной системы Э желудка выявлены у 12% из них, Э ДПК – у 16,5%. В 54% случаев Э были острыми, в 46% – хроническими, в 32% – рецидивирующими. У 65% больных ЭД и 55% – ЭГ обнаружена *геликобактерная инфекция*, частота выявления которой была значительно выше при хронических и рецидивирующих Э. Показана роль *Helicobacter pylori* в повышении активности кислотной продукции, переходе слизеобразования на низкоэффективный путь синтеза, возникновении двигательных нарушений желудка и морфологической перестройке, что приводит к нарушению агрессивно-протективного баланса в гастродуоденальной зоне.

У 86,5% больных с Э желудка и ДПК нарушалась антродуоденальная координация, проявлявшаяся дуоденогастральным рефлюксом. Наибольшая интенсивность дуоденогастрального заброса была характерна для хронических и рецидивирующих Э. Желчные кислоты, входящие в состав рефлюксата, оказывают детергентное действие на слизистый гель, разрушают факторы неспецифической иммунной защиты и способствуют морфологической перестройке слизистой оболочки желудка, являясь таким образом самостоятельным фактором патогенеза.

Нарушения МЦ сопровождались повышением ее конъюнктивного индекса при ЭД на 60%, при ЭГ – на 71% за счет как внутрисосудистого и сосудистого, так и внесосудистого звеньев. Установлены особенности, степень и характер нарушений МЦ при различных формах Э.

Учитывая причастность нарушений МЦ, охватывающих сосудистые и внутрисосудистые звенья, к патогенезу хронических и рецидивирующих эрозий, а внесосудистых и сосудистых звеньев – к патогенезу острых и впервые выявленных, пациентам с Э желудка и ДПК рекомендовано исследовать МЦ методом биомикроскопии конъюнктивы глазного яблока для определения прогноза течения ЭГ и ЭД.

У больных ЭД достоверно повышались уровни липопротеидов и триглицеридов крови на 16 и 31%

соответственно, у больных ЭГ – на 25 и 39% соответственно. Подчеркнуто, что гиперлипидемия, являясь одним из патогенетических звеньев формирования Э, негативно влияет на агрессивно-протективный баланс, способствует повышению кислотной продукции и синтеза функционально незрелых компонентов слизистого геля, что, в свою очередь, создает условия для рецидивирования Э.

У больных с Э гастродуоденальной зоны имелись психологические и характерологические особенности.

Характерологический портрет отличался тенденцией к интравертированию в сочетании с высоким уровнем невротизма. Психологический статус характеризовался возрастанием уровней личностной тревожности на 9,6 и 2,5% и реактивной тревожности на 21,3 и 14,0% соответственно для ЭГ и ЭД, которые в сочетании с интравертированностью и высоким невротизмом, с одной стороны, усиливают кислотопродуцирующую функцию желудка и интенсивность дуоденогастрального рефлюкса. С другой стороны, в условиях высокой тревожности, интравертирования и высокого невротизма нарушается МЦ, увеличиваются уровни липидов и гормонов стрессовой реакции в крови, что усугубляет нарушение баланса действия пато- и саногенетических факторов и приводит к образованию хронических и рецидивирующих Э.

Таким образом, в комплексном обследовании больных с эрозивным поражением гастродуоденальной слизистой оболочки наряду с традиционными методами диагностики необходимо исследовать психологический статус по уровню личностной и реактивной тревожности. Его данные можно использовать для подбора соответствующей терапии.

Нарушение вегетативного статуса наблюдалось у 68% больных ЭГ и у 63% – ЭД, вегетативного обеспечения – у 42 и 49%, вегетативной реактивности – у 68 и 84% соответственно, что свидетельствует о явлении вегетоза. У пациентов с хроническими и рецидивирующими Э чаще преобладала функция парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Показано, что вегетоз усиливает влияние таких факторов агрессии, как кислотная продукция и дуоденогастральный рефлюкс, влияет на липидный и гормональный обмен, МЦ и уровень активности циклаз. Установлена прямая зависимость между деятельностью симпатического отдела вегетативной нервной системы и уровнем цАМФ.

Нейрогуморальные нарушения были представлены гиперкортизолиемией, гипергастринемией и гиперинсулинемией. Уровни кортизола и инсулина увеличивались с ростом содержания олигосвязанных силовых кислот на 135 и 79% соответственно. Влияние кортизолиемии на агрессивно-протективный баланс потенцируется через нарушение МЦ и гиперлипидемию. Наиболее значимо уровни данных гормонов повышались у больных с хроническими и множественными Э.

При ЭД уровень цАМФ возрастал на 92%, цГМФ – на 21%, при

ЭД – на 64 и 42% соответственно. Хронические единичные и рецидивирующие Э сопровождались преобладающим ростом содержания цГМФ, острые множественные и впервые выявленные Э – цАМФ. Установлено, что обе циклазы изменяются антагонистично и обе стимулирующе действуют на кислотопродуцирующие клетки. Наряду с этим уровень цАМФ находится в прямой зависимости от концентрации кортизола и гастринина, а уровень цГМФ – от содержания инсулина.

Благодаря применению грандаксина и просульпина в составе комплексной терапии при Э гастродуоденальной зоны достигался выраженный терапевтический эффект, проявлявшийся исчезновением или уменьшением болевого синдрома у 85,6% больных, получавших грандаксин, и у 96,2% – просульпин. При комплексной терапии исчезали диспепсические синдромы и значительно раньше эпителизировались Э у 95% больных, принимавших грандаксин, и у 93% – получавших просульпин.

Важное следствие терапии с использованием грандаксина и просульпина – улучшение вегетативного и психологического статуса, снижение кислотопродуцирующей функции и интенсивности дуоденогастрального рефлюкса, улучшение слизеобразующей функции и неспецифической иммунной защиты, нормализация уровней гормонов и липидов в крови и улучшение МЦ. В целом это приводило к повышению протективного потенциала слизистой оболочки желудка и ДПК.

По мнению автора, применение 50 мг грандаксина 2 раза в день в течение 10 сут (в составе комплексной терапии) показано

пациентам с эрозивным поражением гастродуоденальной зоны, имеющим высокий уровень тревоги, дисфункцию вегетативной нервной системы с преобладанием симпатического тонуса и нарушением вегетативного обеспечения и вегетативной реактивности, а 50 мг просульпина при той же схеме приема – пациентам с высоким уровнем тревоги, нарушением деятельности вегетативной нервной системы с преобладанием парасимпатического тонуса и нарушением вегетативного обеспечения и вегетативной реактивности, а также с функциональными нарушениями органов гастродуоденальной зоны, сопровождающимися дуоденогастральным рефлюксом.

Оценивались отдаленные результаты лечения. У 3,2% больных, получавших грандаксин, рецидив Э гастродуоденальной зоны наступил через год. У пациентов, принимавших просульпин, рецидива не наблюдалось. В группе сравнения рецидивирование Э имело место в 7,5% случаев. Трансформации острых эрозий в хронические не отмечено, в 64% случаев рецидивировали хронические Э.

Диссертация на соискание *ученой степени доктора медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия».

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **Я.М. Вахрушев.**

Дата защиты: 22.09.2006 на заседании диссертационного совета Д 850.002.01 при Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии.

М.Е. Дорофеевков – Распространенность и особенности клинической картины желчнокаменной болезни у населения г. Москвы (клинико-эпидемиологическое исследование).

Цель исследования – изучение распространенности и особенностей клинической картины желчнокаменной болезни (ЖКБ) у взрослого населения Москвы.

Методом случайной выборки одномоментно обследовали жителей, проживавших в жилом доме типовой постройки Юго-Востоchnого административного округа (ЮВАО) г. Москвы. В исследовании участвовали 404 человека в возрасте от 16 до 89 лет. Разработанный тест-опросник был адаптирован для ЖКБ на основе анкеты Медицинского университета ЕGE в модификации ЦНИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Все обследуемые лица подлежали анкетированию по тест-опроснику. В нем содержались вопросы об основных симптомах заболевания, выраженности боли с оценкой по визуально-аналоговой шкале (4 балла – очень сильная боль, 3 балла – сильная боль, 2 балла – умеренная боль, 1 балл – слабая боль, 0 баллов – отсутствие боли), информированности о заболевании желчного пузыря, наследственной отягощенности по ЖКБ, проводимом лечении и его эффективности. Воспроизводимость определялась методом повторных тестов на 30 пациентах.

Исследование проводили дважды с интервалом в 1 мес (с помощью оценки корреляции между исследованиями). Коэффициент корреляции составил 0,85, что свидетельствовало о сильной степени корреляционной связи.

Исследование включало 3 этапа: 1-й – анкетирование, 2-й – *ультразвуковое исследование* (УЗИ) органов гепатобилиарной зоны, 3-й – определение показателей биохимических функций печени и метаболизма липидов в сыворотке крови, качественного и количественного содержания желчных кислот в желчи. У 30 обследуемых с различными стадиями ЖКБ в сыворотке крови определяли *холестерин* (ХС), *липопротеиды высокой и низкой плотности* (ЛПВП и ЛПНП) и *триг-*

лицериды (ТГ). У 17 больных с наличием сладжа в пузырной желчи проводили количественное и качественное определение спектра желчных кислот в пузырной желчи методом тонкослойной хроматографии на силикагеле в модификации Л.В. Крюковой; у них же определяли сократительную функцию желчного пузыря.

Использовалась классификация ЖКБ, предложенная А.А. Ильченко (2002): I стадия – билиарный сладж, II стадия – образование конкрементов, III стадия – хронический рецидивирующий калькулезный холецистит, IV стадия – наличие осложнений.

При скрининговом УЗИ взрослого населения Москвы ЖКБ выявили у 152 (37,6%) пациентов из 404 обследованных. Распространенность ЖКБ в Москве среди мужчин составила 26%, среди женщин – 47% [1:1,8]. I стадию ЖКБ обнаружили у 69 (45,4%), II – у 13 (8,5%), III – у 67 (44,1%), IV – у 3 (2%) больных.

ЖКБ обнаружили впервые у 77 (19%) пациентов. Увеличение частоты ЖКБ у женщин наблюдается с 29 лет, у мужчин – с 48 лет. Максимальная распространенность ЖКБ у мужчин и женщин регистрировалась в возрасте старше 60 лет соответственно у 43 и 67%.

Клиническая картина на различных стадиях ЖКБ весьма вариабельна. Для I стадии болезни характерны диспепсические проявления (68%) и умеренная боль в 1–2 балла (оценка по визуально-аналоговой шкале) – у 29 и 14% пациентов соответственно.

На II стадии ЖКБ наряду с преобладающим диспепсическим синдромом (46%) 14% больных, отмечали боль в 1–2 балла и 31% – в 3–4 балла.

При III стадии ЖКБ боль в 1 балл регистрировалась у 19%, в 2 балла – у 40%, в 3 балла – у 4% и в 4 балла – у 12% пациентов. Диспепсические симптомы обнаружены у 25% больных. С ЖКБ IV стадии было выявлено 3 больных, 2 из них – с диспепсическим синдромом, 1 – с болью в 2 балла.

У 24,3% обследуемого населения отмечалось латентное течение ЖКБ.

В биохимических показателях функциональных проб печени достоверно значимых отклонений не найдено. Выявлено повышение концентрации общего ХС и ЛПНП ($p < 0,05$). Установлены гетерогенные изменения в содержании фракций желчных кислот и ХС в пузырной порции дуоденальной желчи у больных с билиарным сладжем (I стадия болезни).

К факторам риска ЖКБ относятся женский пол, возраст, наследственная отягощенность и избыточная масса тела (у женщин).

Причинами поздней диагностики являются недооценка симптомов пациентом (25%), малосимптомное течение (29%) и отсутствие у врача настороженности (46%).

С целью совершенствования диагностики ЖКБ, в том числе на ранней стадии, целесообразно проведение скринингового УЗИ населения Москвы независимо от характера жалоб. Необходимо введение УЗИ в перечень стандартов обязательных методов исследования при диспансеризации взрослого населения города. Пациенты с билиарным сладжем требуют диспансерного наблюдения из-за возможности развития ЖКБ.

Выполнение рекомендаций будет способствовать своевременному выявлению ЖКБ, в том числе на ранней ее стадии, и проведению дифференцированной адекватной терапии больным, составляющим группу риска.

Диссертация на соискание *ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Научный руководитель: доктор медицинских наук Г.В. Сухарева.

Дата защиты: 24.11.2006 на заседании диссертационного совета Д 850.002. 01 при Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

С.Ю. Милованова – Характеристика хронического гепатита С, протекающего с криоглобулинемией.

Цель работы – установить особенности клинической и морфологической картины хронического гепатита С (ХГ С), сопровождающегося криоглобулинемией, для улучшения его диагностики, оценки прогноза и определения тактики лечения.

Обследованы 510 больных с хронической инфекцией *hepatitis C virus* (HCV). Содержание криоглобулинов в сыворотке крови определяли по классическому методу Pellicano. Проводилось также морфологическое исследование биоптатов печени ($n=63$) и почек ($n=5$), полученных при чрескожной биопсии.

Частота выявления криоглобулинемии составила 34,7%. Больные ХГ С при криоглобулинемии характеризуются более высоким средним гистологическим индексом склероза и более частым развитием *цирроза печени* (ЦП), чем пациенты без криоглобулинемии, сравнимые по полу, возрасту, длительности течения болезни, показателям лабораторной и гистологической активности печеночного процесса. У больных ХГ С с криоглобулинемией достоверно чаще отмечались внепеченочные поражения и иммунологические изменения – повышение активности ревматоидного фактора, уровня IgM, снижение общей гемолитической активности комплемента, реже выявлялись антинуклеарные антитела.

В спектре внепеченочных проявлений у больных ХГ С с криоглобулинемией преобладали криоглобулинемический васкулит – поражение сосудов кожи (34,4%), суставов (39,1%), почек (26,6%), периферической нервной системы (31,3%), слюнных желез (31,3%), желудочно-кишечного тракта (12,5%), легких (6,3%) и синдром Рейно (28,1%). Такие проявления, в том числе поражение почек, наблюдались и у больных без криоглобулинемии, но с меньшей частотой.

У больных ХГ С с криоглобулинемией частота и выраженность сосудистой пурпуры, тяжелых форм гломерулонефрита (с нефротическим и остроснефритическим синдромами, быстро прогрессирующего гломерулонефрита), сенсорно-моторной полинейропатии, повышение уровней ревматоидного фактора и IgM, значительное снижение (вплоть до неопределяемой) гемолитической активности комплемента прямо коррелировали с величиной криокрита ($> 5\%$).

При многофакторном регрессионном анализе показателей (клинических, лабораторных, морфологических) установлено, что факторами неблагоприятного прогноза у больных ХГ С с криоглобулинемией являются возраст старше 40 лет, женский пол, криокрит более 5% и ЦП. Персистирующая криоглобулинемия при ХГ С явля-

ется показанием к противовирусной терапии в целях профилактики тяжелых клинических проявлений васкулита, особенно поражения почек.

Методом выбора при лечении больных ХГ С с криоглобулинемией можно считать комбинацию интерферона и рибавирина, оказывающих противовирусное и антипролиферативное действие. При криоглобулинемическом васкулите с тяжелым поражением почек целесообразно назначать иммуносупрессивную терапию кортикостероидами и цитостатиками в сочетании с плазмаферезом (для удаления избытка криоглобулинов и снижения вирусной массы), а затем противовирусные препараты.

Диссертация на соискание *ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России.

Научный руководитель: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **Н.А. Мухин**.

Дата защиты: 20.06.2005 на заседании диссертационного совета Д 208.040.05 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России.

Школа клинициста

Мужчина 71 года на протяжении более 30 лет страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ДПК). Диагноз подтверждался рентгенологически, 12 лет назад однократно выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), при которой были выявлены язва луковицы ДПК и эрозивный дуоденит.

Обострения возникали ежегодно, преимущественно весной и осенью. Во время обострений по рекомендации врача или самостоятельно принимал антациды, H_2 -блокаторы, а в последние годы – омепразол. Около 2 лет назад проведена 7-дневная эрадикационная терапия омепразолом, метронидазолом и тетрациклином.

Вопрос 1

Какие основные ошибки были допущены в тактике ведения пациента?

Ответ

Так как 90–95% язв ДПК ассоциированы с инфекцией *Helicobacter pylori*, во всех случаях показаны определение этого возбудителя с помощью стандартных методов и проведение курса эрадикации препаратами первой линии

(ингибитор протонной помпы + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол).

Назначение тетрациклина целесообразно только в составе квадротерапии.

Около 2 мес назад у пациента появились новые жалобы: почти постоянная тошнота, ежедневная рвота съеденной накануне пищей, тяжесть в эпигастральной области. За указанный период похудел на 8 кг.

Вопрос 2

Развитие какого осложнения язвенной болезни следует предположить в первую очередь?:

- А) рак желудка;
- Б) рак ДПК;
- В) пенетрация язвы в поджелудочную железу;
- Г) стеноз привратника или ДПК;
- Д) перивисцерит.

Ответ

Г.
Появление указанных жалоб у больного с многолетним течением язвенной болезни чаще всего обусловлено рубцовым стенозом выходного отдела желудка или

ДПК. Вместе с тем необходимо также принимать во внимание возможность развития злокачественного стеноза.

Выполнена ЭГДС: в постбульбарном отделе выявлено рубцовое сужение просвета ДПК, за которое провести эндоскоп не представилось возможным (см. рисунок на 1-й стороне обложки).

При гистологическом исследовании биоптатов опухолевые клетки не обнаружены.

Вопрос 3

На основании каких признаков можно отличить функциональный стеноз от органического?

Ответ

Если на фоне адекватной антисекреторной терапии симптомы исчезают или их выраженность значительно уменьшается, то, вероятно, нарушение пассажа пищи было обусловлено воспалительным отеком слизистой оболочки.

Однако в рассматриваемом случае против функционального характера стеноза свидетельствуют впервые появившиеся симптомы, их стойкость и выраженность.

Пациент подлежит хирургическому лечению.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буеверов