

Научно-  
практический  
журнал для  
клиницистов

№ 5, 2002

**Главный редактор:**  
В.Т. Ивашкин

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

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

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

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

**Тираж:** 15 000 экз.

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

**Подписные индексы:**  
41727 – для индивидуальных подписчиков;  
41728 – для предприятий и организаций  
(по объединенному каталогу  
«Подписка-2003», том I)

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

**Для корреспонденции:**  
125284, Москва, а/я 74  
**E-mail:** rm-vesti@mtu-net.ru  
Электронная версия журнала находится  
в Интернете на веб-сайте  
<http://www.mtu-net.ru/rmvesti>

При перепечатке ссылка на журнал обязательна  
Ответственность за достоверность рекламных публикаций  
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы  
гастроэнтерологии, гепатологии»

Российская гастроэнтерологическая ассоциация  
Российское общество по изучению печени

# Клинические перспективы Гастроэнтерологии, Гепатологии

## Содержание

<i>Е.Л. Головюк</i> Возможности профилактики гепатоцеллюлярной карциномы . . . . .	2
<i>Ю.О. Шульпекова</i> Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов, применяемых в практике гастроэнтеролога . . . . .	6
<i>А.Е. Каратеев, Ю.В. Муравьев, С.Г. Раденска-Лоповок, В.А. Насонова</i> Эффективность антигеликобактерной терапии при НПВП-индуцированных гастропатиях . . . . .	12
<i>В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, Ю.С. Макаров, Ю.В. Немытин</i> Сравнительная оценка антисекреторной активности лосека МАПС, париета и нексиума у больных язвенной болезнью. . . . .	19
<i>А.А. Ильченко</i> Дисфункции билиарного тракта и их медикаментозная коррекция . . . . .	25
<i>А.А. Будзинский, М.А. Иванцова</i> Опухоли терминального отдела общего желчного протока: взгляд на проблему с точки зрения интерниста . . . . .	30
<i>Г.А. Григорьева, Н.Ю. Мешалкина, И.Б. Репина</i> Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона: диагностика и лечение осложненных форм . . . . .	34
Вести мировой гастроэнтерологии . . . . .	39
Школа клинициста . . . . .	40

УДК 616.36-004-092.36-004

## Возможности профилактики гепатоцеллюлярной карциномы

Е.Л. Головюк

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

Рост заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой в европейских странах в последние десятилетия обуславливает актуальность разработки эффективных профилактических мероприятий. Знание факторов риска позволяет выделять группу больных, требующих особого внимания, и проводить скрининг и профилактику более направленно. В слаборазвитых странах программы профилактики гепатоцеллюлярной карциномы направлены преимущественно на снижение инфицированности HBV путем иммунизации новорождённых и модернизации сельского хозяйства. В более развитых странах такая профилактика заключается в проведении мероприятий, направленных на снижение инфицированности HCV и употребления алкоголя. Данные многочисленных исследований продемонстрировали эффективность интерферонотерапии в снижении риска развития HCV-индуцированной гепатоцеллюлярной карциномы.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, профилактика первичная, вторичная, третичная.

**К**ак известно, гепатоцеллюлярная карцинома является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей человека. Среди злокачественных новообразований печени на её долю приходится 80–90%. Географическая распространенность этой опухоли значительна: в странах Западной Африки заболеваемость составляет до 100 случаев на 100 000 населения в год. В Европе этот показатель существенно ниже: 1–2 на 100 000. Наличие цирроза повышает риск развития опухоли в сотни раз: более чем в 80% случаев злокачественная трансформация наблюдается в цирротически измененной печени [1].

Результаты всех известных методов хирургического и консервативного лечения больных с гепатоцеллюлярной карциномой неудовлетворительные, затруднена ран-

няя диагностика опухоли. Все это заставляет искать методы профилактики, диапазон которых в настоящее время значительно расширился.

Профилактика злокачественной опухоли может быть предпринята на 3 уровнях [2].

- *Первичная профилактика* направлена на предупреждение инициации канцерогенного процесса путем воздействия на этиологический фактор. Это достигается за счет элиминации, уничтожения или нейтрализации канцерогена либо посредством прерывания *in vivo* конверсии пре-канцерогена в канцероген.

- *Вторичная профилактика* заключается во вмешательстве в метаболизм канцерогена путем предупреждения достижения им мишеней или взаимодействия с тканью нуклеофилов, особенно ДНК.

- *Третичная профилактика* – предупреждение прогрессирования предраковой патологии в рак.

Несомненно, первичная профилактика любого заболевания, а тем более злокачественной опухоли должна иметь приоритетное значение.

Гепатоцеллюлярная карцинома считается мультифакторным заболеванием. Среди известных факторов риска можно выделить основные и второстепенные.

**Основные факторы риска.** Тремя наиболее важными факторами риска являются хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит С и цирроз печени. Несмотря на несомненную роль цирроза в качестве ведущего фактора риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, частота возникновения опухоли зависит от его этиологии. Установлено, что ДНК HBV способна интег-

рироваться в ДНК гепатоцита. Это сопровождается хромосомными делециями и транслокациями, нарушающими нормальный рост и дифференцировку клеток (вставочный мутагенез). Носительство HCV также ассоциировано с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы. Однако РНК HCV не способна интегрироваться в геном гепатоцита, поэтому в роли вероятных механизмов канцерогенеза могут выступать как HCV-обусловленный цирроз, так и торможение вирусом апоптоза, направленного на элиминацию клеток с поврежденной ДНК [5].

В районах Центральной и Южной Африки и на Дальнем Востоке важным фактором риска выступает афлатоксин В<sub>1</sub>, вырабатываемый плесневым грибом *Aspergillus flavus*, который в условиях жаркого и влажного климата контаминирует зерно и земляные орехи. Механизм канцерогенного действия связывают с мутацией проапоптозного гена p53. Кроме того, в районах Центральной и Южной Африки в этиологии гепатоцеллюлярной карциномы имеет значение избыточное поступление с пищей железа. В Китае употребление воды из канав, водоёмов или речной воды, загрязнённой сине-зелёными морскими водорослями, которые продуцируют микроцисты (гепатотоксичные циклические пептиды), может также способствовать развитию злокачественной опухоли печени [4].

**Второстепенные факторы риска.** Развитие карциномы могут вызывать второстепенные факторы риска: прием внутрь стероидных контрацептивов, анаболические андрогенные стероиды, курение сигарет, мембранозная обструкция нижней полой вены и ряд редких наследственных метаболических болезней, среди которых наиболее важной является наследственный гемохроматоз.

## Первичная профилактика

Первичная профилактика, как отмечалось, представляет собой эффективную форму профилактики рака. Этот вид профилактики реально осуществим в отношении вирусной и химической причин гепатоцеллюлярной карциномы. Причиной гепатоцеллюлярной карциномы более чем в 80% случаев является хроническая HBV- и HCV-инфекция. В связи с этим наибольшее значение имеет профилактика вирусной инфекции, успешное проведение которой снижает заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой.

**Вирусы гепатита В и С.** Как известно, хроническая HCV-инфекция у взрослых возникает преимущественно в результате трансфузии инфицированной крови или внутривенного введения наркотиков. Поэтому особенно важны меры по предупреждению развития HCV-индуцированной гепатоцеллюлярной карциномы (иммунизация против этого вируса ещё не доступна и маловероятна ее разработка в ближайшем будущем). Несколько меньшее значение прерывание путей распространения имеет в отношении профилактики HBV-индуцированных опухолей, так как хроническая HBV-инфекция чаще встречается в раннем детстве и возникает в результате ранней перинатальной инфекции или горизонтального распространения инфекции от инфицированных сибсов либо детей, играющих вместе [13].

**Безопасные инъекции.** Важны обучение медицинского и парамедицинского персонала технике проведения безопасных инъекций и инфузий, обязательное удаление использованных игл, применение одноразовых шприцев для снижения риска инъекционного инфицирования.

**Выявление донорской крови, содержащей вирусы.** Риск заражения HBV- и HCV-инфекцией, связанный с трансфузией, может быть

ликвидирован путем выявления инфицированной донорской крови с помощью чувствительных диагностических тест-систем.

**Пассивная иммунизация.** Препараты гипериммунного  $\gamma$ -глобулина назначают для предупреждения гепатитов вирусной этиологии, но их широкое применение лимитировано высокой стоимостью. Кроме того, такая профилактика характеризуется ограниченной продолжительностью эффекта. Использование только пассивной иммунизации не предупреждает все случаи перинатальной HBV-инфекции у детей, рожденных от матерей-носителей. Перинатальное инфицирование обуславливает раннюю атаку инфекции, которая почти неизменно переходит в хроническую форму, что и определяет высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [13].

**Применение противовирусных препаратов.** Используемые противовирусные препараты обладают ограниченной эффективностью в отношении длительной эрадикации HBV и HCV у больных хроническим вирусным гепатитом и, таким образом, лишь в ограниченной степени предупреждают распространение этих вирусов. В последние годы получены доказательства, что лечение  $\alpha$ -интерфероном позволяет предупреждать развитие HCV-индуцированной гепатоцеллюлярной карциномы (подробнее см. «Третичная профилактика»).

**Использование вакцины для профилактики HBV-индуцированной гепатоцеллюлярной карциномы.** Успех в профилактике HBV-инфекции связан с открытием безопасной и эффективной вакцины против этого вируса, которая стала доступна для использования в 70-х годах. В тех географических регионах, где HBV-ассоциированная гепатоцеллюлярная карцинома является весьма распространенной опухолью, выявлено большое количество хронических носителей вируса, которые инфицируются на ранних этапах жизни. Для этих носителей очень высок риск развития

гепатоцеллюлярной карциномы [6, 13]. Следовательно, чтобы предотвратить развитие HBV-индуцированной гепатоцеллюлярной карциномы, иммунизацию необходимо проводить в раннем возрасте. В этнических китайских популяциях инфицирование происходит преимущественно в результате перинатальной передачи вируса от высокоинфицированных матерей-носителей HBeAg. Самый высокий уровень защиты достигается в случае введения первой дозы вакцины вместе с гипериммунным глобулином (в качестве пассивной профилактики) вскоре после рождения ребенка. Чернокожие дети Африки инфицируются обычно немного позже путем горизонтальной передачи вируса от недавно и, следовательно, высокоинфицированных sibсов или других детей. В таких случаях вакцина может быть введена позже и без пассивной иммунизации [6, 13].

Интересные данные получены на Тайване, где иммунизация младенцев началась в 1984 г., а к 1986 г. была проведена полная вакцинация. Спустя несколько лет среди иммунизированных детей было зарегистрировано уменьшение популяции носителей HBV с 10–15 до ~1% и снижение заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой до 60% по сравнению с неиммунизированными детьми [3].

Дальний Восток – один из двух сверхэндемичных регионов по HBV-носительству, где этот вирус выступает в качестве главного фактора риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. В Японии и некоторых государствах этого региона иммунизация против вируса гепатита В подвергается 80–90% младенцев, что способствует успешной профилактике опухоли. Вместе с тем в Центральной и Южной Африке – второй сверхэндемичной зоне по HBV-инфекции – проводят иммунизацию менее 1% младенцев.

Ведутся обширные исследования по созданию вакцины против вируса гепатита С, однако малове-

роятно, что такая вакцина станет доступной к применению в ближайшем будущем. Трудности в создании вакцины объясняются крайней степенью изменчивости структуры вируса и недостатком доказательств наличия нейтрализующих антител, вырабатываемых в ответ на присутствие вируса.

**Афлатоксин В<sub>1</sub>.** Первичная профилактика развития опухоли в результате воздействия афлатоксина В<sub>1</sub> заключается в разработке методов хранения зерновых культур в условиях жаркого и влажного климата.

**Мембранозная обструкция нижней поллой вены.** Восстановление просвета нижней поллой вены производят в раннем возрасте с помощью баллонного катетера при мембранозной обструкции или оперативным путем при обструкции, вызванной атрезией сегмента. Устранение обструкции предупреждает развитие гепатоцеллюлярной карциномы, которая при данной патологии встречается примерно в 40 % случаев [10, 12].

**Оральные стероидные контрацептивы.** В настоящее время в оральных стероидных контрацептивах содержатся крайне низкие концентрации стероидных гормонов, что способствует заметному снижению числа опухолей, связанных с приемом гормональных препаратов.

**Микроцисты.** Снабжение эндемичных сельских районов чистой водой предотвращает распространение этого канцерогенного фактора. В будущем распыление химических противогрибковых препаратов будет рассматриваться как обязательное мероприятие для очистки воды водоемов и канав.

### Вторичная профилактика

**Афлатоксин В<sub>1</sub>.** Исходная молекула афлатоксина В<sub>1</sub> не является канцерогенной, но в 1-ю фазу катаболизма она превращается в высокореактивный метаболит – афлатоксин В<sub>1</sub>-8,9-эпоксид, который по структуре напоминает кле-

точную ДНК. В норме это электрофильное соединение катаболизируется в неактивные метаболиты. При поступлении с пищей больших количеств афлатоксина или уменьшении активности ферментов, ответственных за 2-ю фазу катаболизма (эпоксидная гидролаза и глутатион-S-трансфераза), происходит аккумуляция реактивного метаболита, который становится мутагеном. Противошistosомальный препарат олтипраз стимулирует глутатион-S-трансферазу М1 и, таким образом, может быть использован для вторичной профилактики афлатоксининдуцированной карциномы (химиотерапевтический эффект продемонстрирован на экспериментальных моделях животных) [9].

### Третичная профилактика

**Цирроз печени.** Безусловно предопухолевым состоянием является цирроз печени. Известны три наиболее распространенных заболевания печени, осложняющихся развитием цирроза с высоким риском опухолевой трансформации: хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит С, алкогольная болезнь печени.

Профилактика прогрессирующего цирроза вирусной этиологии и перехода его в гепатоцеллюлярную карциному заключается в своевременном лечении вирусной инфекции. Алкоголь сам по себе не является канцерогеном, однако развитие алкогольного цирроза многократно повышает вероятность формирования гепатоцеллюлярной карциномы. Это может быть обусловлено развитием дисплазии на фоне цирроза, а также снижением активности противоопухолевой иммунной защиты. Профилактические меры заключаются в значительном уменьшении потребления алкоголя или, лучше, его исключении. Вместе с тем следует учитывать, что это сложная задача для подавляющего числа больных, прежде всего психологи-

ческая, которая должна решаться совместно с терпеливыми усилиями врача. Имеются результаты исследований, доказывающие роль злоупотребления алкоголем как независимого фактора риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. Необходимо также помнить, что онкогенный потенциал алкоголя может потенцироваться вирусной инфекцией [5].

*Использование интерферона для предупреждения гепатоцеллюлярной карциномы.* Немногочисленные исследования по установлению эффективности интерферона в профилактике злокачественной опухоли печени, развившейся на фоне HBV-инфекции, к сожалению, не увенчались успехом. Убедительных данных об эффективности терапии интерфероном больных хронической HBV-инфекцией в ка-

честве метода снижения риска опухолевой трансформации не получено.

Несколько лет назад вопрос о превентивной роли  $\alpha$ -интерферона в развитии гепатоцеллюлярной карциномы на фоне хронической HCV-инфекции являлся предметом дискуссии. В настоящее время имеются результаты многочисленных исследований, которые позволяют считать, что назначение  $\alpha$ -интерферона при хроническом вирусном гепатите С и циррозе печени этой этиологии является эффективной мерой профилактики развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Рандомизированное контролируемое исследование, включавшее относительно малое число японцев, страдающих циррозом печени, показало, что у больных, леченных  $\alpha$ -интерфероном, опу-

холь печени развивалась значительно реже, чем у нелеченых. Этот эффект не был ограничен пациентами, ответившими на лечение вирусным клиренсом.

Два крупных исследования, проведенных в Италии, не выявили роли терапии  $\alpha$ -интерфероном в качестве независимого фактора снижения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. Однако результаты других многочисленных исследований и их метаанализ доказали профилактический эффект  $\alpha$ -интерферона, продемонстрировав замедление развития опухоли на фоне превентивной терапии [8, 11].

В некоторых исследованиях профилактический эффект интерферона был ограничен пациентами, у которых была достигнута элиминация вируса вследствие лечения [7].

## Список литературы

1. *Beasley R. P., Hwang L.-Y.* Overview on the epidemiology of hepatocellular carcinoma. – In: Hollinger F. B., Lemon S. M., Margolis H. S., *Viral Hepatitis and Liver Disease.* – Baltimore: Williams & Wilkins, – 1991. – P. 532–535.
2. *Bosch F.X., Ribes J., Borrás J.* Epidemiology of primary liver cancer // *Semin. Liver Dis.* – 1999. – Vol. 19. – P. 271–286.
3. *Chang M.-N., Chen C.-J., Lai M.-S.* et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children // *New. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 1855–1859.
4. *Durr R., Caselmann W.H.* Carcinogenesis of primary liver malignancies // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2000. – Vol. 385. – P. 154–161.
5. *Farber E.* Approaches to cancer prevention: introduction and perspective // *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* – 1988. – Vol. 29. – P. 527–528.
6. *IARC Monographs on the Prevention of Carcinogenic Risks to Humans* // Lyon: IARC. – 1994. – Vol. 59. – P. 45–221.
7. *Imai Y., Kawata S., Maeda Y.* et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C // *Ann. intern. Med.* – 1998. – Vol. 129. – P. 94–99.
8. *International interferon- $\alpha$  hepatocellular carcinoma study group.* Effect of interferon- $\alpha$  on the progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1535–1539.
9. *Jacobson L.P., Zhang B.-C., Zhu Y.-R.* et al. Oltipraz chemoprevention trial in Qidong, People's Republic of China: study design and clinical outcomes // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 1997. – Vol. 6. – P. 257–265.
10. *Kew M.C., McKnight A., Hodgkinson J.* et al. The role of membranous obstruction of the inferior vena cava in the aetiology of hepatocellular carcinoma in southern African blacks // *Hepatology.* – 1989. – Vol. 10. – P. 121–125.
11. *Mazzella G., Accogli E.* et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis // *J. Hepatol.* – 1996. – Vol. 234. – P. 141–147.
12. *Simson I.M.* Membranous obstruction of the inferior vena cava and hepatocellular carcinoma in South Africa // *Gastroenterology.* – 1982. – Vol. 82. – P. 171–178.
13. *Yu S.-Z.* Primary prevention of hepatocellular carcinoma // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1995. – Vol. 10. – P. 674–682.

УДК 616.361-009-07

## Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов, применяемых в практике гастроэнтеролога

Ю.О. Шульпекова

Приведен краткий анализ происхождения болей в животе, уточняется место спазмолитических препаратов в терапии заболеваний органов пищеварения. Представлена сравнительная характеристика спазмолитических препаратов различных фармакологических групп в зависимости от механизма, силы действия и вызываемых ими побочных эффектов. Выделены группы средств, которые применяются преимущественно при острых или хронических нарушениях моторики желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** абдоминальная боль, механизмы боли, спазмолитические средства, лечение боли.

**С**пазмолитики занимают главное место в ряду препаратов, применяемых при болях в животе. Они играют важную роль в патогенетической терапии некоторых заболеваний органов пищеварения.

Боль в животе – частая причина обращения пациентов к врачу и важнейший симптом, требующий тщательного анализа. Неверно истолкованный характер болей и неправильная тактика лечения могут иметь нежелательные последствия для пациента.

В каждом случае, когда пациент предъявляет жалобы на боли, врач должен проводить дифференциальный диагноз заболеваний органов пищеварения, мочеполовой системы, болезней сердца и легких, а также различных метаболических расстройств и интоксикаций. Наиболее часто источником болей в животе служат болезни ор-

ганов пищеварения. Принципиально важно уточнить характер и происхождение этого симптома.

Абдоминальные боли можно разделить на 3 категории: висцеральные, париетальные, иррадиирующие.

Воздействие повреждающих факторов на внутренние органы отражается в появлении висцеральной боли. Болевые рецепторы полых органов желудочно-кишечного тракта локализируются в мышечной и серозной оболочках. Висцеральные болевые волокна чувствительны главным образом к механическим стимулам: натяжению брюшины, растяжению (с достаточно быстрым нарастанием внутрипросветного давления) или сильному мышечному сокращению стенки полого органа. Патологическое растяжение стенок пищеварительных органов может наблюдаться, например, при нарушении эвакуации из желудка функцио-

нального или органического характера, кишечной непроходимости, обструкции желчевыводящих путей камнем или другим инородным телом. Патологический спазм возможен при остром гастрите, энтерите, колите, функциональных нарушениях моторики желудочно-кишечного тракта.

Воспалительные изменения и ишемия также могут провоцировать появление висцеральной боли. Это происходит за счет того, что некоторые воспалительные медиаторы и биологически активные вещества способствуют снижению порога болевой чувствительности механорецепторов, возбуждаемой стимулами растяжения и сокращения.

Висцеральная боль, как правило, тупая, недостаточно отчетливо локализованная. Она возникает в эпи-, мезо- или гипогастральной области и проецируется главным образом вблизи средней линии, что объясняется двусторонней сен-

сорной иннервацией внутренних органов. Для висцеральной боли характерно сочетание с вегетативными проявлениями (потливость, тошнота, рвота, вазомоторные реакции).

Нарушение моторики выступает в качестве универсального патофизиологического механизма, присущего заболеваниям органов пищеварения различной природы. Как следствие этого висцеральная боль сопутствует основной массе заболеваний органов пищеварения.

Сократительная активность гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта достаточно сложна. На нее оказывают влияние различные факторы:

- центральные (цефалические) рефлексы;
- локальные рефлексы, вызываемые растяжением полого органа и воздействием компонентов пищи;
- гуморальные факторы.

Различают базальную (тоническую) и фазическую (перистальтическую) активность гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта.

На уровне отдельной гладкомышечной клетки существует своя «молекулярная иерархия» событий, сопровождающая мышечное сокращение (рис. 1).

**Первый этап** – деполяризация клеточной мембраны, вызванная потенциалом действия. Потенциал действия передается на гладкомышечную клетку посредством стимуляции м-холинорецепторов выделяющимся из нервных окончаний ацетилхолином; важную роль играют также нейромедиаторы тахикинины (вещество Р и вещество К).

Стимуляция ацетилхолином мускариновых рецепторов или воздействие тахикининов приводит к открытию натриевых каналов и поступлению  $\text{Na}^+$  в клетку.

К нейромедиаторам, вызывающим расслабление гладкомышечных клеток желчевыводящих путей, относятся вазоактивный кишечный пептид, оксид азота.

Эндогенные опиоидные пептиды и серотонин играют двоякую

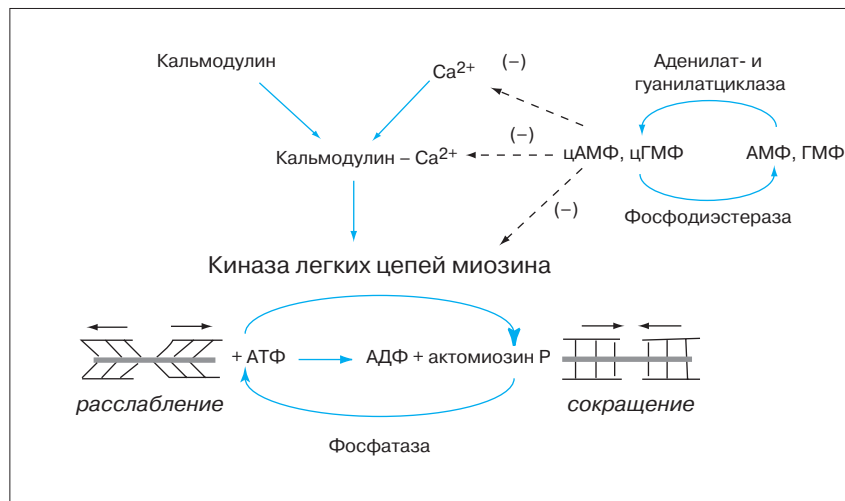


Рис. 1. Механизм сокращения гладкомышечной клетки желудочно-кишечного тракта. Ионы  $\text{Ca}^{2+}$  взаимодействуют с кальмодулином, в результате чего происходит активация киназы легких цепей миозина. Киназа отщепляет фосфорный остаток от молекулы АТФ, связанной с волокнами двигательного белка миозина, и миозин приобретает способность к взаимодействию с актином посредством установления активных молекулярных «мостиков». Молекулы  $\text{cAMP}$  и  $\text{cGMP}$  понижают содержание  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме. Фосфодиэстераза катализирует распад циклических АМФ и ГМФ до неактивных форм

роль в регуляции сократительной активности миоцитов желудочно-кишечного тракта. При стимуляции  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидных рецепторов и 5-МТ4-серотониновых рецепторов миоцитов происходит усиление, а при стимуляции  $\kappa$ -рецепторов и 5-МТ3-серотониновых рецепторов — замедление моторики пищеварительного тракта.

Ряд гуморальных факторов опосредованно поддерживает или ослабляет действие перечисленных медиаторов. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) стимулирует высвобождение вазоактивного интестинального пептида и оксида азота. Опиоиды, напротив, подавляют влияние этих факторов. Соматостатин, в свою очередь, опосредует выделение ГАМК и подавляет выделение опиоидных пептидов, усиливая таким образом действие «релаксирующих» медиаторов. Бомбесин стимулирует выброс ацетилхолина, вещества Р и вещества К.

**Второй этап** – высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из внутриклеточных резервуаров и образование комплекса кальция с кальцийсвязывающим белком кальмодулином. Раскрытие кальциевых каналов опосредовано

потенциалом действия и, как установлено, имеет тесную функциональную взаимосвязь с работой натриевой помпы.

**Третий этап** – активация комплексом кальций-кальмодулин киназы легких цепей миозина. Под действием последней происходит фосфорилирование легких цепей сократительного белка миозина и активация АТФазы актомиозина. Миозин приобретает способность к взаимодействию с другим двигательным белком — актином. Между актином и миозином устанавливаются активные «молекулярные мостики», благодаря которым волокна актина и миозина «сдвигаются» по отношению друг к другу, что приводит к укорочению клетки.

В период расслабления гладкомышечной клетки  $\text{Ca}^{2+}$  перераспределяются внутри саркоплазматического ретикулума клетки.

Определенные молекулы служат важнейшими *внутриклеточными регуляторами* сократительной активности гладкомышечных клеток различных органов: желудочно-кишечного тракта, сосудов, сердца, дыхательных путей, мочеточников, матки. Это молекулы циклических нуклеотидов — *циклический адено-*

зинмонофосфат (цАМФ) и циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ).

Циклические нуклеотиды выступают в роли вторичных внутриклеточных мессенджеров в передаче сигнала к сокращению клетки. цАМФ и цГМФ снижают содержание  $Ca^{2+}$  в цитоплазме и способствуют понижению сократительной активности клетки.

Циклические формы АМФ и ГМФ образуются из неактивных монофосфатов. Распад цАМФ и цГМФ до неактивных форм катализирует фермент *фосфодиэстераза*. Поэтому одним из условий сокращения мышечного волокна является поддержание активности фосфодиэстеразы; чтобы достичь длительного расслабления, необходимо угнетение фосфодиэстеразы.

В основе возникновения висцеральной абдоминальной боли лежат нарушения моторики, поэтому основным средством для ее купирования служат спазмолитические препараты.

Лечебный эффект спазмолитиков основан на вмешательстве в механизмы мышечного сокращения. Расслабление гладкомышечных клеток способствует снижению тонуса стенки полого органа. Уменьшение внутрипросветного давления устраняет ощущение боли.

Спазмолитики не только купируют боль, но и способствуют восстановлению пассажа содержимого полого органа. Благодаря устранению патологического спазма улучшается кровоснабжение его стенки.

Назначение спазмолитиков не сопровождается непосредственным вмешательством в механизмы болевой чувствительности. В отличие от анальгетических препаратов они не представляют существенной угрозы «стирания» симптоматики. Следует учитывать, что применение спазмолитиков противопоказано при обострении хронических воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), кишечных инфекциях и

инвазиях, протекающих с выраженной интоксикацией. В этих случаях существует угроза развития токсической дилатации кишечника.

Выделяют основные группы спазмолитиков, применяемых при висцеральных болях, источником которых служат полые органы брюшной полости.

### 1. Препараты, воздействующие на этапе проведения нервного импульса/гуморального сигнала (нейротропные спазмолитики):

- ◆ холинолитические средства:
  - атропин и его препараты;
  - синтетические холинолитики.

### 2. Препараты, воздействующие непосредственно на гладкомышечные клетки (миотропные спазмолитики):

- ◆ блокаторы натриевых каналов;
- ◆ блокаторы кальциевых каналов;
- ◆ донаторы оксида азота (нитраты);
- ◆ ингибиторы фосфодиэстеразы: производные изохинолина (папаверин, дротаверин).

### 3. Другие препараты спазмолитического действия.

## Препараты, воздействующие на этапе проведения нервного импульса/гуморального сигнала

### Холинолитические средства

*Атропин* – растительный алкалоид, содержащийся в красавке, белене, дурмане и др.; проявляет свойства антагониста м-холинорецепторов. При приеме атропина нередко наблюдаются разнообразные побочные явления, что обусловлено широтой биологических эффектов препарата и индивидуальной переносимостью. К наиболее распространенным негативным эффектам относятся: сухость во рту, мидриаз и нарушение accommodation, фотофобия, жажда, острый приступ глаукомы (при латент-

ной форме глаукомы). Симптомы существенной передозировки: головокружение, тахикардия, затруднение речи и глотания, нарушение ориентировки, спутанность сознания, возбуждение (вплоть до развития галлюцинаций), ложные позывы на мочеиспускание.

Препарат назначают преимущественно внутрь, внутримышечно, подкожно. Внутривенно атропин вводят в особых случаях (например, при отравлении холиномиметическими средствами).

Длительное назначение внутрь препаратов атропина даже в небольших дозах пациентам с нарушенной барьерной функцией кишечника и печени может способствовать хроническому нарушению зрения. При внутривенном введении атропина существует угроза внезапной смерти (рекомендуется введение вместе с прозеринном).

Атропин и экстракт белладонны, содержащий атропин, ранее широко использовались как отдельно, так и в составе комбинированных препаратов (бекарбон, беллалгин, белластезин, бепасал и пр.).

*Платифиллин* – соль алкалоида крестовника широколистного. Подобно атропину, обладает м-холинолитическими свойствами, но оказывает меньшее негативное влияние на железистую секрецию и функцию сердечно-сосудистой системы. Активность платифиллина в 5–10 раз ниже активности атропина. В соответствующих дозах платифиллин не уступает по силе терапевтическим дозам последнего. Платифиллин оказывает не только антихолинергическое, но и прямое миотропное влияние на мускулатуру кишечника. Побочные действия платифиллина: развитие судорог, одышки, снижение артериального давления (препарат вызывает возбуждение клеток спинного мозга и дыхательного центра, угнетение сосудодвигательного центра).

Назначают платифиллин парентерально; ранее широко использовался в составе комбинированных препаратов (палюфин, тепафиллин, плавефин и пр.).



В практике пользуются такими синтетическими препаратами, оказывающими периферическое холинолитическое и отчасти прямое миотропное действие, как спазмолитин, апрофен, метацин, дипрофен, ганглерон, гастроцепин. Существенным недостатком этих средств, ограничивающим их применение, является выраженное негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

В целом холинолитические препараты обладают достаточно сильным спазмолитическим эффектом. Его сочетание с выраженным антисекреторным действием определяет основную сферу применения холинолитиков: острые воспалительные заболевания желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Важно отметить, что степень релаксации зависит от предшествующего тонуса парасимпатической нервной системы.

### Миотропные спазмолитики

Миотропные спазмолитики — большая группа препаратов с различными механизмами действия, которые характеризуются прямым влиянием на гладкомышечные клетки. К сожалению, нет достаточного числа исследований, в которых бы с позиций медицины, основанной на доказательствах, проводилась сравнительная оценка эффективности различных препаратов.

### Блокаторы натриевых каналов

Действие препаратов этой группы основывается на нарушении первого этапа процесса сокращения — деполяризации мембраны гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта под влиянием потенциала действия. Наиболее известный препарат группы миотропных спазмолитиков — производное вератровой кислоты мебеверин.

В эксперименте показано, что миотропные спазмолитики снижают проницаемость мембраны глад-

комышечных клеток для внеклеточного  $\text{Na}^+$  и, кроме того, косвенно подавляют выход  $\text{K}^+$  из клетки. Результатом этого является нарушение процесса деполяризации.

При назначении миотропных спазмолитиков не наблюдается развития гипотонии желудочно-кишечного тракта. Это объясняется следующим. Клетки гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта имеют  $\alpha_1$ -адренорецепторы, которые функционально связаны с депо  $\text{Ca}^{2+}$  на клеточной мембране, постоянно пополняющимся из внеклеточной среды. Стимуляция норадреналином приводит к мобилизации  $\text{Ca}^{2+}$  из этого депо во внутриклеточное пространство и параллельно — к открытию  $\text{K}^+$ -каналов. Отток  $\text{K}^+$  из клетки сопровождается гиперполяризацией и снижением тонуса.

Миотропные спазмолитики блокируют пополнение депо внеклеточным  $\text{Ca}^{2+}$ . В таком случае, при активации  $\alpha_1$ -адренорецепторов, депо  $\text{Ca}^{2+}$  опустошается, но заполниться снова не может. Соответственно выход  $\text{K}^+$  из клетки кратковремен и постоянного ослабления гладкой мускулатуры не развивается.

Благодаря избирательности фармакологического воздействия у миотропных спазмолитиков отсутствуют нежелательные системные эффекты, присущие холиномиметикам. Однако антиспастический эффект препаратов этой группы недостаточно мощный и скорый. Миотропные спазмолитики назначают в основном при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (неязвенная диспепсия, синдром раздраженной толстой кишки), а также при вторичных спазмах, обусловленных органическим заболеванием.

### Блокаторы кальциевых каналов

Исследовали эффективность блокаторов кальциевых каналов, традиционно применяемых в кардиологии, при абдоминальных бо-

лях, обусловленных спазмом гладкой мускулатуры. Установлено, что при назначении *нифедипина* важное значение имеет правильный выбор дозы. Так, в дозе 10 мг препарат не купировал билиарные боли, а в дозе 20 мг вызывал значительное снижение давления в желчных путях. При назначении *нифедипина* высока вероятность развития артериальной гипотонии.

*Изоптин* оказался неэффективным при моторных расстройствах желудочно-кишечного тракта.

*Пинавериума бромид* селективно блокирует кальциевые каналы внешней мембраны гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта. Препарат не вызывает нежелательных кардиоваскулярных эффектов.

*Отилония бромид* оказывает спазмолитический эффект в результате нарушения процесса мобилизации  $\text{Ca}^{2+}$  из интра- и экстрацеллюлярного пространства гладкомышечных клеток кишечника без влияния на рецепторы клеточной мембраны.

### Донаторы оксида азота

Быстродействующие нитраты (нитроглицерин, нитросорбид) показали себя как наиболее эффективные препараты для купирования острых приступов боли, связанных с дисфункцией сфинктера Одди. Они также применяются для профилактики развития панкреатита как осложнения ЭРХПГ. Молекулы нитратов, взаимодействуя со специфическими рецепторами (тиольными SH-группами), образуют нитрозотиолы, стимулирующие синтез цГМФ внутри клетки. Эффект цГМФ обуславливает снижение концентрации внутриклеточного кальция и расслабление гладкомышечных клеток.

### Ингибиторы фосфодиэстеразы

Как отмечалось, ферменту фосфодиэстеразе принадлежит важная роль в регуляции мышечного

Таблица 1. Характеристика изоферментов фосфодиэстеразы

Изоферменты фосфодиэстеразы	Характеристика
I	Кальций/кальмодулин - стимулируемые
II	цГМФ - стимулируемые
III	цГМФ - ингибируемые
IV	цАМФ - чувствительные (ролипрамчувствительные)
V	цГМФ - специфичные
VI	цГМФ - специфичные (активируемые светом)
VII	цАМФ - чувствительные (ролипрамустойчивые)

сокращения. Фосфодиэстераза катализирует распад циклических нуклеотидов АМФ и ГМФ до неактивных форм. Угнетение активности фосфодиэстеразы позволяет достичь расслабления гладкомышечной клетки.

Фосфодиэстераза представлена в разных органах, тканях и клеточных компартаментах в виде различных изоферментов. В настоящее время выделены 7 типов фосфодиэстеразы, различающихся по субстратной специфичности (цАМФ или цГМФ), чувствительности к активаторам и ингибиторам (см. таблицу). Внутриклеточное распределение изоферментов обеспечивает тонкую регуляцию биологических процессов. В гладких миоцитах желудочно-кишечного тракта содержится преимущественно фосфодиэстераза IV типа.

Действие препаратов многих фармакологических групп основано на подавлении активности различных изоферментов фосфодиэс-

теразы. К ним относятся кардиотонические средства, вазодилататоры, антикоагулянты, бронхолитики, антидепрессанты.

На подавлении активности фосфодиэстеразы основан эффект таких известных и широко применяемых спазмолитиков, как *папаверин* и *дротаверина хлорид (но-шпа)*.

*Папаверин* и *дротаверин* являются производными изохинолина. Помимо подавления активности фосфодиэстеразы, эти средства обладают антагонистическими свойствами по отношению к кальмодулину. Оба препарата оказывают мощное спазмолитическое действие (рис. 2).

Различия *папаверина* и *дротаверина* достаточно существенны. *Дротаверин* отличается высокой избирательностью действия и блокирует преимущественно фосфодиэстеразу IV типа – именно тот изофермент, который содержится в гладких миоцитах органов брюшной полости. Селективность дейст-

вия *дротаверина* на гладкие миоциты желудочно-кишечного тракта в 5 раз выше, чем *папаверина*. Частота нежелательных побочных эффектов, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальная гипотония, тахикардия), при приеме *но-шпы* значительно ниже. *Дротаверин* не проникает в ЦНС, не оказывает воздействия на вегетативную нервную систему.

*Папаверин* и *дротаверин* выпускаются в формах для перорального и парентерального применения. Парентеральное введение *но-шпы* обеспечивает быстрый и сильный спазмолитический эффект, что особенно важно при развитии острых, интенсивных коликообразных болей в животе. Существенное преимущество *дротаверина* в отличие от холинолитиков – безопасность применения.

*Папаверин* и *но-шпа* идеально подходят для длительного применения с целью обеспечения долговременного спазмолитического эффекта. В гастроэнтерологии *но-шпа* показана при спастической дискинезии желчных путей, купировании болей при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, пилороспазме, синдроме раздраженной кишки, почечно-каменной болезни.

Эффективность *дротаверина* подтверждена в плацебоконтролируемых исследованиях, где оценивалось долговременное применение препарата при дискинезии сфинктера Одди. *Дротаверин* уменьшает вязкость крови, агрегацию тромбоцитов и предотвращает тромбообразование. Это свойство может оказаться полезным при лечении пациентов с ишемией кишечника.

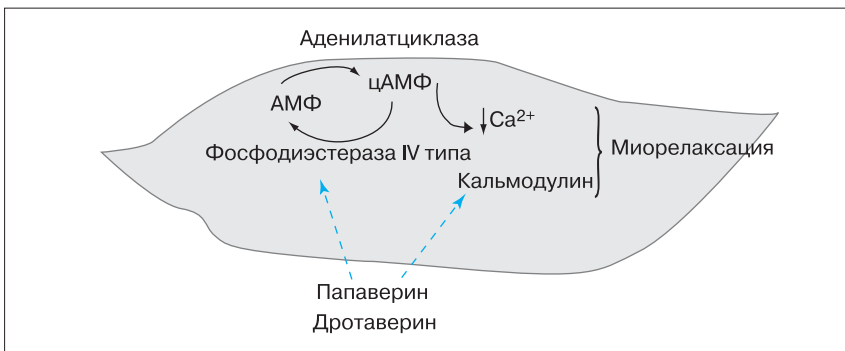


Рис. 2. Ингибиторы фосфодиэстеразы и механизм действия на гладкомышечную клетку. Папаверин и дротаверина хлорид вызывают эффективное расслабление гладкомышечных клеток, ингибируя цитоплазматический фермент фосфодиэстеразу IV типа и тем самым увеличивая концентрацию цАМФ. Кроме того, эти препараты обладают антагонистическими свойствами по отношению к кальмодулину

### Другие препараты спазмолитического действия

Среди спазмолитиков обращает на себя внимание *гимекромон*, действие которого напоминает эффект холецистокинина. *Гимекромон*

мон оказывает избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря, обеспечивает отток желчи в двенадцатиперстную кишку, снижает давление в билиарной системе. Препарат практически не оказывает влияния на гладкие миоциты другой локализации, в частности кровеносной системы и кишечной мускулатуры.

*Масло мяты перечной* (настой из листьев, настойка, вода мяты перечной) оказывает успокаивающее и спазмолитическое действие, что обусловлено эффектом содержащимся в нем ментола.

Спазмолитический потенциал присущ некоторым снотворным средствам: *фенобарбиталу*, *барбиталу-натрия*, *хлоралгидрату*.

В механизме спазмолитического действия *фенобарбитала*, которое может проявляться при приеме малых доз препарата (всего около 0,1 г снотворной дозы – 0,01–0,02 г), вероятно, играет роль его влияние на вегетативные центры ствола мозга. Спазмолитический эффект наблюдается при общем противосудорожном действии препарата. *Фенобарбитал*

можно назначать в комбинации с папаверином по 0,01–0,05 г 2–3 раза в день.

Спазмолитическое действие *хлоралгидрата* состоит в понижении возбудимости вегетативных центров и центров болевой чувствительности. Однако *хлоралгидрат* характеризуется неблагоприятными фармакологическими параметрами: малым диапазоном между терапевтической и токсической дозами, наличием местнораздражающего действия.

Нейролептик *хлорпромазин* проявляет свойства антагониста кальмодулина, оказывает выраженное расслабляющее действие на гладкие мышцы и обладает седативными свойствами. В ряде публикаций препарат рекомендуется при дисфункции сфинктера Одди. Следует отметить, что применение *хлорпромазина* ограничено частотой побочных эффектов.

Препараты, обладающие транквилизирующей и снотворной активностью, не следует применять при неясном характере абдоминальной боли, поскольку возможны искажение симптоматики и неверный выбор тактики ведения

пациента.

При бронхиальной астме используют препараты, влияющие на выработку циклических нуклеотидов. Эти препараты обладают также спазмолитической активностью. Агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов *тербуталин* и *зуфиллин* повышают содержание цАМФ в гладкомышечных клетках сфинктера Одди и вызывают его расслабление. Агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов стимулируют выработку цАМФ, тогда как аминофиллин угнетает процесс разрушения этих молекул. Представляется, что агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов и аминофиллин открывают новые возможности терапии больных с дисфункцией сфинктера Одди.

Проведение крупномасштабных клинических исследований терапевтических возможностей и «секретов» существующих спазмолитиков позволит более доказательно судить об эффективности того или иного спазмолитика в каждой конкретной ситуации, а также выработать критерии оптимального подбора препарата для каждого пациента.

## Список литературы

1. *Краткое руководство по гастроэнтерологии* / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2001.
2. Хендерсон Дж.М. Патопфизиология органов пищеварения: Пер. с англ. – М. – СПб.: Бином-Невский Диалект, 1997.
3. Шептулин А.А. Современные представления о синдроме раздраженного кишечника // Русск. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 12. – С. 4–7.
4. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Fourteenth Edition - Copyright © 1998 by The McGraw-Hill Companies, Inc., USA.
5. *Textbook for therapeutics: drug and disease management* / Ed. Eric T. Herfindal., Dick R. Gourley. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.

УДК 616.33-006.6-02:579.835.12

## Эффективность антигеликобактерной терапии при НПВП-индуцированных гастропатиях

А.Е. Каратеев, Ю.В. Муравьев, С.Г. Раденска-Лоповок, В.А. Насонова

(Институт ревматологии РАМН, Москва)

Цель исследования – изучение эффективности антигеликобактерной терапии и профилактики НПВП-индуцированных гастропатий у больных с ревматоидными заболеваниями. Основную группу составили 66 больных с ревматоидными заболеваниями (58 женщин и 8 мужчин, средний возраст  $53,6 \pm 12,6$  года): 48 – с ревматоидным артритом, 13 – с остеоартрозом, 3 – с системной красной волчанкой и по одному больному с анкилозирующим спондилоартритом и подагрическим артритом, регулярно получавших НПВП. Исследование проводили с декабря 1999 г. по май 2001 г. Все больные были рандомизированно разделены на 2 группы. Больным 1-й группы проводилась антигеликобактерная терапия: амоксициллин – 1 г/сут, кларитромицин – 0,5 г/сут в 2 приема в течение 10 дней. Вторая группа была контрольной. Заживление язвенных дефектов оценивали по результатам эзофагогастродуоденоскопии, эффективность эрадикации – при изучении биоптатов до и после эрадикации. Язвы двенадцатиперстной кишки зажили у всех больных в обеих группах, а язвы желудка – у 84 и 91,7% больных соответственно. Эрадикация *Helicobacter pylori*, по данным гистологического исследования, достигнута у 88% больных 1-й группы.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, нестероидные противовоспалительные препараты, эрадикация, язвенная болезнь, ревматоидные заболевания.

В соответствии с современными представлениями, эрадикация *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является необходимым и обязательным компонентом лечения больных с пептическими язвами двенадцатиперстной кишки и желудка. Санация слизистой оболочки желудка от данного микроорганизма – основного этиологического фактора активного хронического гастрита – позволяет значительно снизить риск рецидива язвенной болезни. Не вызывает сомнения, что курсовое применение мощных антисекреторных противоязвенных лекарственных средств и комбинации антибактериальных препаратов, эффективных в отношении *H. pylori*, могут рассмат-

риваться как наиболее рациональный подход к лечению большинства больных с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются второй после *H. pylori* важнейшей причиной развития пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки [7], а также такой клинически значимой патологии, как множественные эрозии слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Пептические язвы у больных с ревматоидными заболеваниями (РЗ), вынужденных продолжать прием НПВП (таких пациентов, к сожалению, очень много), имеют рецидивирующий характер, формируя

своеобразную НПВП-ассоциированную язвенную болезнь.

Значение инфекции *H. pylori* в развитии язв и множественных эрозий у больных, принимающих НПВП, не ясно и является до настоящего времени предметом дискуссии.

*H. pylori* обнаруживаются у большей части больных с НПВП-индуцированными гастропатиями, однако отрицательное влияние их и НПВП на слизистую оболочку желудка не может рассматриваться как синергическое. Патогенез НПВП-индуцированных гастропатий и *H. pylori*-ассоциированной пептической язвы различен, поэтому взаимодействие этих двух факторов весьма сложное. В частности,

согласно одной из гипотез, *H. pylori* как стимулятор локального синтеза простагландинов может играть роль определенного протективного фактора в отношении развития НПВП-индуцированных гастропатий и определять более высокую эффективность терапии антисекреторными противоязвенными препаратами [3–5, 9].

Вопрос о необходимости проведения классической эрадикационной терапии у больных с «лекарственными» язвами остается открытым. Классическое исследование F.K. Chan и соавт. [6] показало, что антигеликобактерная терапия способна снизить риск развития НПВП-индуцированных гастропатий. Представленные авторами данные впоследствии подверглись критике (в частности, вопрос о правомерности включения в используемую схему препаратов висмута, оказывающих, помимо антигеликобактерного действия, существенный гастропротективный эффект), но они явились «отправной точкой» для проведения новых исследований в более жестких условиях. Таким представляется европейское исследование HELP NSAID [8], в котором дана оценка эффективности эрадикации *H. pylori* как метода предупреждения рецидива НПВП-индуцированных язв и эрозий желудочно-кишечного тракта. Было показано, что частота рецидивов язв и эрозий у больных после курса антигеликобактерной терапии оказалась не ниже при продолжении приема НПВП, чем у больных, получавших только базовое противоязвенное лечение (омепразол).

В соответствии с итоговыми документами 2-го Маастрихтского соглашения (2000), НПВП-индуцированные гастропатии не являются определенным показанием к проведению эрадикации *H. pylori* [2].

В России значительная часть населения инфицирована *H. pylori*, а подходы к лечению и профилактике НПВП-индуцированных гастропатий не систематизированы.

Цель настоящего исследования — изучение эффективности антигеликобактерной терапии и профилактики НПВП-индуцированных гастропатий у больных с РЗ.

### Материалы и методы исследования

Наблюдали 66 больных с РЗ (58 женщин и 8 мужчин, средний возраст  $53,6 \pm 12,6$  года): 48 — с ревматоидным артритом (РА), 13 — с остеоартрозом (ОА), 3 — с системной красной волчанкой (СКВ) и по одному с анкилозирующим спондилоартритом (АС) и подагрическим артритом (ПодА), регулярно получавших НПВП.

Пациентов включали в исследование по мере их поступления в клинику Института ревматологии с декабря 1999 г. по май 2001 г. в связи с обострением основного заболевания. Основаниями для включения в исследование служили выявление у больных при плановом эндоскопическом исследовании язв или множественных (более 10) эрозий слизистой оболочки желудка либо двенадцатиперстной кишки и необходимость длительного приема НПВП. Критериями исключения являлись проведение комплексной антигеликобактерной терапии в анамнезе и прием ингибиторов протонной помпы на момент проведения пер-

вой эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС).

Все пациенты были разделены на 2 группы. Больным обеих групп проводили противоязвенную терапию *омепразолом* (омез, «Dr. Reddis») в дозе 40 мг/сут. Пациентам 1-й группы была назначена одна из классических комбинаций антибактериальных препаратов, оказывающих антигеликобактерное действие: *амоксциллин* — по 1 г/сут и *кларитромицин* — по 0,5 г/сут в 2 приема в течение 10 дней. Пациенты 2-й группы антигеликобактерную терапию не получали. Эта группа являлась контрольной.

Рандомизация достигалась последовательным включением пациентов в исследование через одного в 1-ю и 2-ю группу. 5 пациентов в дальнейшем отказались от приема антигеликобактерных препаратов из-за опасения развития нежелательных реакций. На одном из этапов исследования 6 больных были последовательно включены во 2-ю группу из-за возникших технических затруднений. Таким образом, число больных в 1-й и 2-й группах оказалось неодинаковым — 25 и 41 соответственно.

Основные демографические данные и клиническая характеристика больных представлены в табл. 1. В обеих группах преобладали женщины с РА, принимавшие

Таблица 1. Основные демографические показатели и клиническая характеристика больных

Показатель	Группа	
	первая (n = 25)	вторая (n = 41)
Пол (мужчины : женщины)	2 : 23	6 : 35
Средний возраст, годы	$52,6 \pm 12,9$	$54,6 \pm 12,3$
Основные диагнозы	РА (88%), ОА (8%)	РА (62,5%), ОА (27,5%)
Основной препарат из группы НПВП	Диклофенак (84,5%)	Диклофенак (82%)
Средняя доза диклофенака, мг/сут	$142,9 \pm 53,7$	$135,6 \pm 35,9$
Прием ГКС, %	48	42,5
Средняя доза ГКС*, мг	$9,1 \pm 2,8$	$12,4 \pm 7,9$
Цитотоксические препараты, %**	28	20,5
Наличие язвенного анамнеза, %	56	32,5

\* В эквиваленте преднизолона.

\*\* Преимущественно метотрексат от 5 до 15 мг в неделю.

Таблица 2. Исходная эндоскопическая картина в группах больных, %

Изменения в желудочно-кишечном тракте	Группа	
	первая	вторая
Множественные эрозии слизистой оболочки желудка	0	10
Язвы двенадцатиперстной кишки	28	30
Язвы желудка	64	55
Сочетание язв желудка и двенадцатиперстной кишки	8	5

диклофенак. Около половины больных принимали также глюкокортикоиды. Язвы в анамнезе были у большей части больных 1-й группы, однако статистически различие было недостоверным ( $p > 0,05$ ). Характер и локализация изменений, выявленных при ЭГДС, в обеих группах оказались сходными (преобладали язвы желудка), за исключением отсутствия в 1-й группе больных с эрозиями (табл. 2).

Патологические изменения в желудочно-кишечном тракте протекали бессимптомно у небольшого числа больных в обеих группах – 5 (20%) и 7 (17,3%), предъявляли жалобы на гастралгии и диспепсические явления 7 (28%) и 18 (33,3%) больных соответственно. Наиболее часто при расспросе выявляли наличие болей в эпигастриальной области, возникающих натощак (56 и 72,5% соответственно), и ощущения тяжести и переполнения в эпигастриальной области после приема пищи (72 и 75% соответственно).

Морфологические изменения слизистой оболочки желудка изучали в биоптатах антрального отдела и средней трети тела желудка гистологическими методами. *H. pylori* выявляли при окраске акридиновым оранжевым. Выраженность изменений оценивали в баллах (от 0 до 3) полуколичественным методом в соответствии с ВАШ, приведенной в приложении к Сиднейской классификации хронических гастритов [1].

Исходно морфологическая картина слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка в обеих группах не различалась. Она характеризовалась наличием умеренной или выраженной лимфоцитарной инфильтрации. Полиморфно-ядерные лейкоциты обнаружены примерно у половины больных. Инфильтрация этими клетками была несколько больше выражена в антральном отделе желудка. Таким образом, у всех больных отмечалась картина хро-

нического *H. pylori*-ассоциированного гастрита, у половины больных – активного.

Эффективность противоязвенной терапии оценивали по данным ЭГДС, которую проводили через 2 и 4 нед после начала приема омепразола. Терапия считалась эффективной при рубцевании язвы или эпителизации эрозий. Учитывали также динамику основных жалоб пациентов. Клинически эффективными считали случаи, когда значительно уменьшались либо исчезали основные симптомы патологии желудочно-кишечного тракта (по субъективным ощущениям больных).

Эффективность антигеликобактерной терапии определяли по результатам гистологического исследования биоптата слизистой оболочки антрального отдела и средней трети тела желудка.

Профилактический эффект антигеликобактерной терапии оценивали через 6 мес после окончания курса противоязвенного лечения по частоте рецидивов язв и множественных эрозий слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки.

### Результаты исследования и их обсуждение

Курс противоязвенной терапии прошли все больные 1-й группы и 40 больных 2-й группы. Одна больная из 1-й группы была выведена из исследования в связи с нарушением протокола (не явилась для проведения контрольной ЭГДС через 2 нед).

Эффективность противоязвенного лечения в обеих группах была практически одинаковой. Язвы зарубцевались через 2 нед у 72% больных 1-й группы, рубцевание язв и эпителизация эрозий отмечены у 71,8% больных 2-й группы. Через 4 нед противоязвенной терапии язвы зарубцевались у 88 и 95% больных (рис. 1), при этом рубцевание язв двенадцатиперстной кишки отмечалось у всех больных в

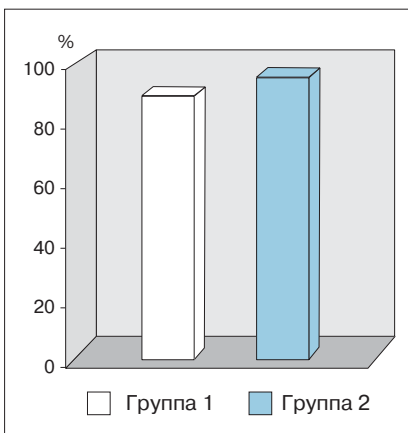


Рис. 1. Эффективность противоязвенного лечения к 4-й неделе

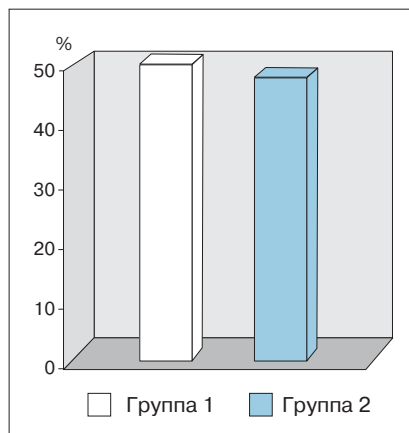


Рис. 2. Частота рецидивов язв через 6 мес

обеих группах, а язва желудка – у 84 и 91,7% больных соответственно.

Клинически противоязвенная терапия также оказалась эффективной и привела к купированию или значительному уменьшению основных жалоб у всех больных 1-й группы и 93,9% больных 2-й группы к 3–7-му дню от начала приема омеза (в среднем время достижения клинического эффекта составило  $4,8 \pm 1,8$  и  $4,8 \pm 1,6$  дня соответственно).

Эрадикация *H. pylori*, по данным гистологического исследования, была достигнута у 88% больных 1-й группы. Динамика морфологических изменений после завершения антигеликобактерной терапии характеризовалась у всех больных уменьшением выраженности инфильтрации полиморфно-ядерными лейкоцитами при сохранении выраженности лимфогистиоцитарной инфильтрации.

Частота нежелательных реакций в группах существенно различалась. У больных 1-й группы она составила 32% (у 3 больных – диарея, у 2 – ощущение тяжести в эпигастриальной области, у 1 – эритематозные высыпания на коже). Во 2-й группе частота нежелательных реакций составила 10% (у 1 больной – диарея, у 1 – ощущение тяжести в эпигастриальной области, у 1 – эритематозные высыпания на коже). Возникновение нежелательной реакции потребовало прекращения антибактериальной терапии у одной больной 1-й группы на 5-й день от начала лечения. Необходимости в прерывании приема омеза из-за нежелательных реакций не возникло.

Профилактический эффект эрадикации *H. pylori* оценивали через 6 мес по частоте рецидивов язв и эрозий у тех больных, у которых на первом этапе исследования противоязвенная терапия оказалась эффективна (22 больных 1-й группы и 38 больных 2-й группы).

Контрольное эндоскопическое исследование удалось провести 18 больным 1-й группы и 29 боль-

ным 2-й группы. Значительный процент «выпадений» больных на втором этапе исследования (18,2 и 21,1 соответственно), по всей видимости, определялся включением в исследование ряда пациентов с выраженными нарушениями функции суставов. Это не позволило больным прибыть в клинику для планового осмотра в определенные протоколом сроки (основная причина неявики). Одна пациентка 1-й группы сообщила о своем отказе от проведения повторной ЭГДС, одна пациентка 2-й группы умерла от прогрессирующей сердечной недостаточности. Причина неявики 5 больных неизвестна. Следует подчеркнуть, что не зафиксировано ни одного случая серьезных гастроудоденальных осложнений или госпитализации по причине рецидива язвы, которые явились бы причиной неявики больных.

Рецидивы язв отмечали у 9 (50%) больных 1-й группы и 14 (48,3%) больных 2-й группы (рис. 2). Характер и локализация изменений в желудочно-кишечном тракте, выявленных при рецидиве, представлены в табл. 3.

*H. pylori* обнаружены в минимальном количестве у 4 (22%) больных 1-й группы. Рецидив язвы желудка зарегистрирован у одного из этих пациентов.

При проведении гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка через 6 мес отмечена существенная положительная динамика. Наличие полиморфно-ядерных лейкоцитов выявлено в слизистой оболочке тела желудка только у 23% больных,

причем у большинства из них степень инфильтрации была выражена минимально. В антральном отделе инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами отсутствовала у всех пациентов. Выраженность лимфогистиоцитарной инфильтрации значительно снизилась. Лимфогистиоцитарная инфильтрация отсутствовала у 16% больных в области тела желудка, в антральном отделе сохранялась у всех больных, но у 54% больных была выражена минимально. Динамика изменений выраженности инфильтрации слизистой оболочки у больных после антигеликобактерной терапии через 6 мес была статистически достоверной ( $p < 0,001$ ; оценено по  $\chi^2$ ).

Следует прежде всего отметить высокую эффективность противоязвенной терапии в обеих исследуемых группах. Она объясняется использованием в качестве базовой терапии омепразола в среднетерапевтической дозе 40 мг/сут. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) в настоящее время являются, несомненно, препаратами выбора при НПВП-индуцированных гастропатиях. Они существенно превосходят по эффективности  $H_2$ -гистаминоблокаторы при язвах желудка (данная локализация поражений характерна для НПВП-индуцированных гастропатий), значительно лучше переносятся, чем мизопростол, и имеют более удобную схему применения. Омепразол в дозе 40 мг/сут позволил практически у всех больных обеих групп быстро купировать основные клинические проявления гастропатий, причем жалобы не предъявля-

Таблица 3. Эндоскопическая картина при рецидиве НПВП-индуцированных гастропатий

Изменения в желудочно-кишечном тракте	Первая группа		Вторая группа	
	абс. число	%	абс. число	%
Множественные эрозии слизистой оболочки желудка	0	0	1	7,2
Язвы двенадцатиперстной кишки	1	11	3	21,4
Язвы желудка	7	78	10	71,4
Сочетание язв желудка и двенадцатиперстной кишки	1	11	0	0

ли даже те пациенты, у которых рубцевания язв к 4-й неделе противоязвенного лечения не наступило.

Противоязвенное лечение оказалось более эффективным у больных с язвами двенадцатиперстной кишки. Все случаи неэффективности 4-недельного курса терапии отмечены у больных с язвами желудка. Небольшое число обследованных не позволяет оценить значимость подобного различия. Значительно большая частота нежелательных реакций, возникших у пациентов 1-й группы, очевидно, связана с применением антибиотиков. Переносимость собственно омепразола (2-я группа) может быть оценена как достаточно хорошая.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенного влияния антигеликобактерной терапии на эффективность лечения и профилактику рецидивов НПВП-индуцированных гастропатий. Прием комплекса антибактериальных препаратов на фоне лечения ИПП позволил добиться эрадикации *H. pylori* у большей части больных основной группы, однако это существенно не повлияло на частоту и темпы рубцевания язв как желудка, так и двенадцатиперстной кишки.

Эффективная эрадикация была достигнута на первом этапе лече-

ния. Это подтверждается не только отсутствием *H. pylori* у большинства больных основной группы через 6 мес наблюдения, но и типичными изменениями морфологической картины слизистой оболочки желудка, отмеченной за это время. У большинства пациентов наблюдались обратное развитие признаков хронического гастрита, значительное снижение его активности и выраженности, в некоторых случаях вплоть до исчезновения признаков воспаления слизистой оболочки желудка.

Рецидивы язв у больных 1-й группы возникали при отсутствии *H. pylori* и *H. pylori*-ассоциированного хронического активного гастрита, т. е. противоположно тому, что наблюдается у больных с «обычной» язвенной болезнью.

Полученные результаты согласуются с данными С. J. Hawkey и соавт. [7] и позволяют сделать вывод, что *H. pylori* и хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит являются фоном, но не этиологическими факторами развития НПВП-индуцированных гастропатий.

Представляется интересным, что основной причиной развития воспалительных изменений слизистой оболочки желудка у больных с РЗ, включенных в исследование, являлась, очевидно, инфекция *H. pylori*, а не влияние основного

патологического процесса и терапии противоревматическими препаратами. При сохранении воздействия двух последних факторов на фоне эрадикации *H. pylori* эти воспалительные изменения значительно уменьшились, по крайней мере, в дистальных отделах желудка.

## Заключение

По результатам настоящего исследования можно сделать важные для практики выводы. Проведение антигеликобактерной терапии больным с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, возникшими на фоне приема НПВП, нецелесообразно. Такое лечение не может рассматриваться как метод профилактики рецидивов данной патологии у больных с ревматоидными заболеваниями, продолжающих прием НПВП. Наиболее приемлемым для российской медицинской практики методом эффективной профилактики рецидивов НПВП-индуцированных гастропатий в настоящее время следует признать длительный (на весь курс лечения НПВП) прием ингибиторов протонной помпы в профилактической дозе (например, омепразола по 20 мг/сут).

## Список литературы

1. Аруин А.Л., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика заболеваний желудка и кишечника. — М.: Трида-Х, 1998.
2. Ивашкин В.Т., Исаков В.А. Основные положения 2-го Маастрихтского соглашения: какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, нужны в России? // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — С. 77–85.
3. Муравьев Ю.В., Роденска-Лоповок С.Г., Каратеев А.Е., Гринько А.В. *Helicobacter pylori* и НПВП-гастропатии у больных ревматоидным артритом // Росс. ревматол. — 1998. — № 3. — С. 27–29.

4. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Клин. мед. — 2000. — № 3. — С. 4–10 (часть 1); Клин. мед. — 2000. — № 4. — С. 4–9 (часть 2).
5. Chan F. K., Hawkey C. J., Lanis A.I. *Helicobacter pylori* and Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A Three-way Debate // Amer. J. Med. — 2001. — Vol. 110 (1A). — P. 55–57.
6. Chan F.K., Sung J.J., Chung S.C. et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcer // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 975–979.

7. Graham D.Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and ulcers: where we stand // Amer. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91. — P. 2800–2806.
8. Hawkey C. J., Tullasay Z., Szczepanski L. et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAID study // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 1016–1021.
9. Lazzaroni M., Bianchi Porro G. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy and *Helicobacter pylori*: the search for an Improbable Consensus // Amer. J. Med. — 2001. — Vol. 110 (1A). — P. 50–54.







УДК 615.217.24.015.23

# Сравнительная оценка антисекреторной активности лосека МАПС, париета и нексиума у больных язвенной болезнью

В.Т. Ивашкин<sup>2</sup>, А.А. Шептулин<sup>2</sup>, Ю.С. Макаров<sup>1</sup>, Ю.В. Немытин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского,  
<sup>2</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова

У 92 больных с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с помощью суточного мониторинга внутрижелудочного рН проведено сравнительное изучение антисекреторной активности лосека МАПС, париета и нексиума в 1-й день приема препаратов, а также в условиях курсового лечения на 4-й день приема. Результаты 24-часовой рН-метрии в 1-й день приема указывали на большую антисекреторную активность париета по сравнению с лосеком МАПС и нексиумом. Данные, полученные при изучении рН-грамм на 4-й день курсового приема этих препаратов, свидетельствовали о более выраженном антисекреторном эффекте париета и лосека МАПС по сравнению с нексиумом. Полученные результаты позволяют считать париет препаратом выбора при проведении базисного антисекреторного лечения и эрадикационной терапии больных язвенной болезнью.

**Ключевые слова:** антисекреторная активность, лосек МАПС, париет, нексиум, язвенная болезнь.

**Б**локаторы протонного насоса в настоящее время занимают важное место в лечении больных с гастроэнтерологическими заболеваниями. Они играют ведущую роль в курсовой и поддерживающей терапии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, являются основными базисными антисекреторными препаратами, применяющимися при обострениях язвенной болезни, входят в качестве обязательного компонента в состав основных схем эрадикационной антигеликобактерной терапии.

Накопленный опыт применения блокаторов протонного насоса различных групп (омепразол, лансопразол, пантопразол) свидетельствует, что их назначение в обычных терапевтических дозах (прежде все-

го омепразола) при кислотозависимых заболеваниях нередко оказывается недостаточно эффективным. Это вынуждает назначать данные препараты в значительно более высоких дозах [2–4]. Отсюда очевидна необходимость разработки блокаторов протонного насоса новых поколений, а также проведение сравнительной оценки антисекреторной активности различных препаратов, относящихся к этому классу лекарственных средств.

Цель исследования – сравнение антисекреторной активности эквивалентных доз трех известных блокаторов протонного насоса: препаратов фирмы «Astra Zeneca» лосека (омепразола) МАПС и нексиума (эзомеразола), а также париета (рабепразола) – препарата фирмы «Janssen-Cilag».

## Материал и методы исследования

Наблюдали 92 больных в возрасте от 19 до 64 лет с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (81 мужчина и 11 женщин). Всем больным проводили суточное мониторирование интрагастрального рН в 1-й день приема блокатора протонного насоса. В зависимости от назначенного препарата методом случайной выборки больные были разделены на 3 группы. Пациенты 1-й группы (30 мужчин и 3 женщины) получали лосек МАПС в дозе 20 мг, 2-й группы (32 мужчины и 3 женщины) – париет в дозе 20 мг, 3-й группы (19 мужчин и 5 женщин) – нексиум тоже в дозе 20 мг. Средний возраст пациентов составлял

Таблица 1. Сравнительная оценка антисекреторной активности эквивалентных доз лосека МАПС, париета и нексиума в 1-й день их приема больными разных групп

Показатель	Лосек МАПС (n=33; 1)	Париет (n=35; 2)	Нексиум (n=24; 3)	p
Резистентность, %	42,4	25,7	37,5	$p_{1,2}; p_{2,3} < 0,05$
Продолжительность антисекреторного действия, ч	$9,2 \pm 0,7$	$13,9 \pm 0,8$	$11,6 \pm 1,6$	$p_{1,2} < 0,05$
Время в течение суток с pH > 3,0	$42,5 \pm 3,9$	$60,1 \pm 3,5$	$55,9 \pm 4,4$	$p_{1,2} < 0,05$
Время в течение суток с pH > 5,0	$29,8 \pm 3,2$	$45,2 \pm 3,9$	$41,3 \pm 4,5$	$p_{1,2}; p_{1,3} < 0,05$

Таблица 2. Сравнительная оценка антисекреторного эффекта лосека МАПС, париета и нексиума на 4-й день курсового лечения

Показатель	Лосек МАПС (n=18; 1)	Париет (n=18; 2)	Нексиум (n=14; 3)	p
Резистентность, %	27,8	5,6	–	$p_{1,2}; p_{1,2} < 0,01$
Продолжительность антисекреторного действия, ч	$17,8 \pm 1,6$	$18,3 \pm 1,3$	$14,1 \pm 1,1$	$p_{1,3}; p_{2,3} < 0,05$
Время в течение суток с pH > 3,0	$82,5 \pm 5,1$	$83,2 \pm 4,2$	$62,7 \pm 4,6$	$p_{1,3}; p_{2,3} < 0,05$
Время в течение суток с pH > 5,0	$55,8 \pm 6,5$	$56,3 \pm 6,3$	$36,2 \pm 6,3$	$p_{1,3}; p_{2,3} < 0,05$

38,8±2,7; 43,4±2,3 и 42±2,5 года, длительность заболевания – 9,8±1,3; 12±1,8 и 11,4±1,6 года соответственно. У 18 больных, получавших лосек МАПС, 18 принимавших париет и 14 больных, которых лечили нексиумом, 24-часовое мониторирование интрагастрального pH проводили в условиях курсового лечения на 4-й день приема лекарственных препаратов в тех же суточных дозах.

Использовали систему для длительного непрерывного мониторирования интрагастрального pH фирмы «Synectics medical» (Швеция), состоящую из регистрирующего

устройства (дигитраппер Мк III), pH-зонда и компьютерной программы «EsopHoGRAM» для обработки полученных данных на персональном компьютере.

В процессе исследования изучали следующие показатели: наличие резистентности к лекарственному препарату (отсутствие повышения pH до 3,0 после его приема); продолжительность антисекреторного действия препарата (время, в течение которого показатели интрагастрального pH оставались больше 3,0); процент времени суток, в течение которого pH был больше 3,0 (этот уровень pH необ-

ходим для заживления язвы) и более 5,0 (такой уровень pH является оптимальным для антигеликобактерного действия); среднесуточный уровень pH.

Анализ результатов проводили на основе стандартных методов статистической обработки материалов с оценкой достоверности различий по критерию Стьюдента (t).

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты оценки антисекреторной активности препаратов в 1-й день их приема представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, в группах 1 и 3 оказалось достоверно больше больных, резистентных к 1-му приему антисекреторного препарата, чем в группе принимавших париет. Наибольшей была продолжительность антисекреторного действия париета в 1-й день приема, она превышала таковую в группе пациентов, принимавших лосек МАПС и нексиум. В группе больных, получавших париет, отмечен наибольший процент времени суток, в течение

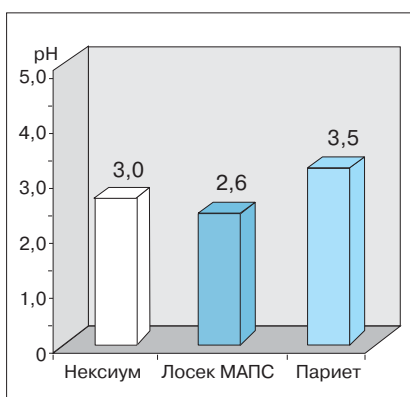


Рис. 1. Среднесуточный уровень pH после однократного приема ИПП (1-й день)

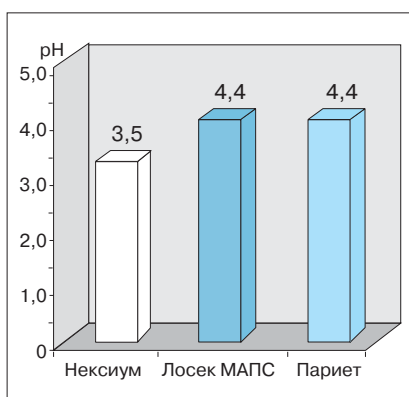


Рис. 2. Среднесуточный уровень pH при курсовом лечении ИПП (4-й день)

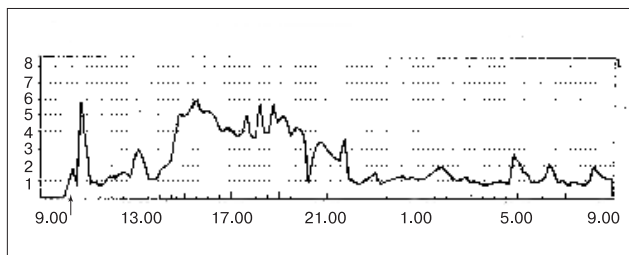


Рис. 3. pH-грамма больного Б., 51 года. Антисекреторный эффект нексиума (1-й день): латентный период – 4 ч, продолжительность действия – 6 ч 30 мин

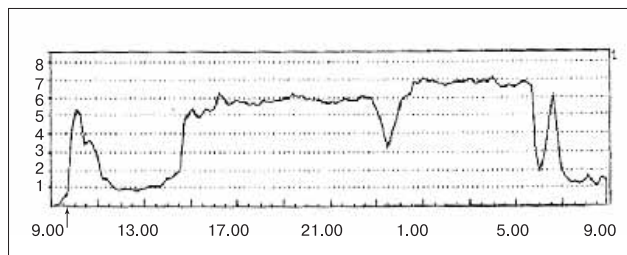


Рис. 4. pH-грамма того же больного на 4-й день лечения нексиумом: латентный период – 50 мин, продолжительность действия – 12 ч

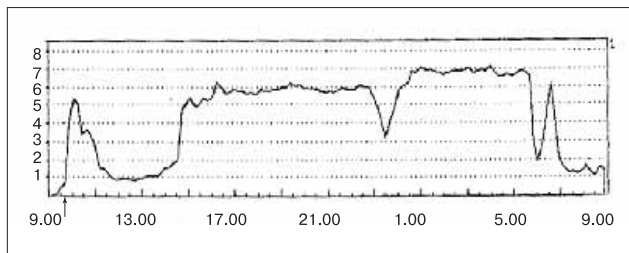


Рис. 5. pH-грамма больного Р., 23 года. Антисекреторный эффект париета (4-й день): латентный период – 5 ч, продолжительность действия – 15 ч

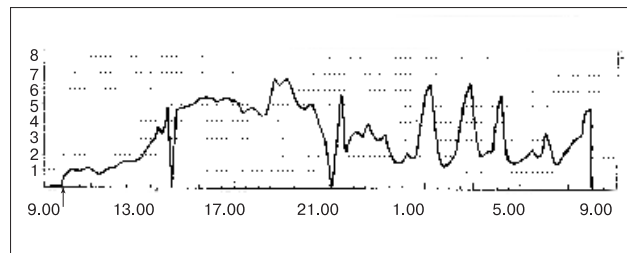


Рис. 6. pH-грамма того же больного. Антисекреторный эффект нексиума (4-й день): латентный период – 4 ч, продолжительность действия – 11 ч

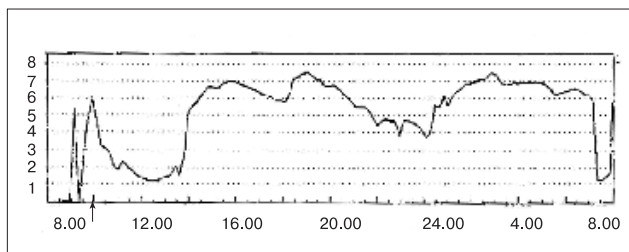


Рис. 7. pH-грамма больного Ш., 47 лет. Антисекреторный эффект лосека МАПС (4-й день): латентный период – 3 ч 20 мин, продолжительность действия – 17 ч

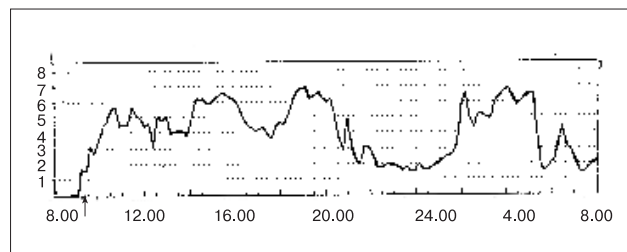


Рис. 8. pH-грамма того же больного. Антисекреторный эффект нексиума (4-й день): латентный период – 40 мин, продолжительность действия – 15 ч

которого уровень интрагастрального pH оставался выше 3 и выше 5. Уровень среднесуточного pH в 1-й день приема оказался наиболее высоким в группе больных, получавших *париет*, и существенно превышал таковой в группах, принимавших *лосек* МАПС и *нексиум* (рис. 1). Наиболее выраженными оказались различия продолжительности антисекреторного действия *париета* и *лосека* МАПС.

Результаты оценки антисекреторной активности изучавшихся препаратов на 4-й день их приема представлены в табл. 2.

Таким образом, в группе больных, получавших *лосек* МАПС, все

еще сохранялся достаточно высокий процент пациентов, резистентных к антисекреторному действию препарата. Продолжительность антисекреторного действия *париета* и *лосека* МАПС на 4-й день приема оказалась наибольшей (соответственно 18,3 и 17,8 ч) и достоверно превышала таковую *нексиума*. В 1-й и 2-й группах больных на 4-й день лечения также наибольшим был процент времени суток, в течение которого уровень pH в желудке оставался выше 3 и выше 5. Уровень среднесуточного pH при лечении *париетом* и *лосеком* МАПС достоверно превышал таковой при лечении *нексиумом* (рис. 2).

На рис. 3–8 в качестве примера представлены индивидуальные pH-граммы, полученные при суточном мониторинге интрагастрального pH на фоне приема различных блокаторов протонного насоса. Более значительной была выраженность антисекреторного действия *париета* по сравнению с *нексиумом* на 4-й день приема (см. рис. 5 и 6), причем препараты назначались в разные периоды госпитализации одному и тому же больному. Также выше оказалась активность *лосека* МАПС, чем *нексиума* (см. рис. 7 и 8).

Полученные результаты показали, что антисекреторная актив-

ность различных блокаторов протонного насоса неодинакова. Так, 1-й день приема выявил преимущества *париета* над *лосеком* МАПС и *нексиумом*, которые заключались в меньшей частоте резистентности к препарату, большей продолжительности действия, а также в большем проценте времени суток, в течение которого показатели интрагастрального pH сохранялись выше 3 и выше 5. Эти результаты подтверждают данные литературы о более выраженном антисекреторном действии *париета* по сравнению с *омепразолом* [1, 5, 6].

Результаты оценки антисекреторного эффекта изучавшихся блокаторов протонного насоса на 4-й день курсового лечения выявили пре-

имущества *париета* и *лосека* МАПС по сравнению с *нексиумом*, а именно: большая продолжительность антисекреторного действия и больший процент времени суток, в течение которого показатели pH в желудке оставались более 3 и более 5. Недостаток *лосека* МАПС по сравнению с *париетом* – сохранение значительной части больных, резистентных к действию препарата.

### Заключение

1. Сравнительная оценка показателей суточного мониторинга интрагастрального pH в 1-й день приема *лосека* МАПС, *париета* и *нексиума* свидетельствует о большей антисекреторной

активности *париета* по сравнению с *лосеком* МАПС и *нексиумом*.

2. Изучение уровня 24-часового интрагастрального pH на 4-й день курсового приема указанных блокаторов протонного насоса выявило более значительное антисекреторное действие *париета* и *лосека* МАПС, чем *нексиума*.

Более выраженный и продолжительный антисекреторный эффект *париета* по сравнению с *лосеком* МАПС и *нексиумом* позволяет рекомендовать данный препарат как для базисной антисекреторной терапии больных с обострением язвенной болезни, так и для включения в схемы эрадикации.

### Список литературы

1. Gardner J.D., Sloan S., Barth J. B. Rabeprazole vs. omeprazole: onset, duration, and magnitude of gastric antisecretory effects // 8. United European Gastroenterology Week. – Brussels, 2000. – Abstract P 43.  
2. Katz P.O., Anderson C., Khoury R., Castell D.O. Gastro-oesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1998. – Vol. 12. – P. 1231–1234.

3. Leite L.P., Johnston B.T., Just R.J., Castell D.O. Persistent acid secretion during omeprazole therapy: a study of gastric acid profiles in patients demonstrating failure of omeprazole therapy // Amer. J.Gastroenterol. – 1996. – Vol. 91. – P. 1527–1531.  
4. Nakazawa S., Namiki M., Matsuo Y. et al. Late phase II clinical trial of E3810 (rabeprazole sodium) for the treatment of gastric and duodenal ulcers: dose-finding study using a double-blind comparative method // Mod.Physician. – 1994. – Vol. 14. – P. 38–68.

5. Pantoflickova D., Darta G., Jornad P., Blum A.L. Antisecretory activity of PPIs // 8. United European Gastroenterology Week. – Brussels, 2000. – Abstract P 54.  
6. Williams M.P., Sercombe J., Hamilton M.I., Pounder R.E. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1998. – Vol. 12. – P. 1079–1089.







УДК 616.366-003.7-09

## Дисфункции билиарного тракта и их медикаментозная коррекция

А.А. Ильченко

(Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва)

Описаны клинические проявления, скрининговые и уточняющие методы диагностики нарушений функций желчного пузыря и сфинктера Одди. Выделены первичные и вторичные дисфункции билиарного тракта. На основании собственных данных приводится алгоритм лечения больных с дисфункциями билиарного тракта в амбулаторных и стационарных условиях с использованием диеты, медикаментозных средств.

**Ключевые слова:** дисфункция желчного пузыря и сфинктера Одди, диагностика, лечение, гимекромон, гепабене, силимарин, фумарин, мебеверин.

**Т**есная анатомо-функциональная взаимосвязь органов пищеварения, с одной стороны, обуславливает широкое распространение функциональных нарушений при различных заболеваниях, в том числе при билиарной патологии, с другой – является причиной многообразия клинической симптоматики, что в определенных ситуациях может создавать значительные диагностические трудности.

Применительно к билиарному тракту функциональные заболевания желчных путей можно обозначить как комплекс клинических симптомов, развившихся в результате моторно-тонических дисфункций желчного пузыря, желчных протоков и сфинктерного аппарата желчных путей.

Согласно международной классификации, вместо термина «функциональные заболевания билиарного тракта» (Римский консенсус, 1999) принят термин «дисфункциональные расстройства билиарного тракта». Независимо от этиологии выделяют два типа расст-

роений: дисфункцию желчного пузыря и дисфункцию сфинктера Одди. В Международной классификации болезней (МКБ-10) в рубрику K82.8 включена «Дискинезия пузыря протока или желчного пузыря», а в рубрику K83.4 – «Спазм сфинктера Одди».

Характер функциональных нарушений и разнообразие клинической симптоматики связаны как со сложностью анатомического строения этого отдела пищеварительной системы, так и с особенностями нейрогуморальной регуляции.

Билиарный тракт представляет собой сложную систему желчевыведения, включающую обширную сеть мелких внутривисцеральных желчных протоков, более крупные внепеченочные протоки, которые в последующем формируют правый и левый печеночные протоки, а последние сливаются в общий печеночный проток.

Желчный пузырь со сфинктером Люткенса и пузырным протоком представляют собой чрезвычайно важную анатомическую структуру, играющую ведущую роль в форми-

ровании как функциональной, так и органической патологии этого отдела билиарного тракта. В результате слияния общего печеночного протока с пузырным образуется общий желчный проток, который заканчивается билиарно-панкреатической ампулой со сфинктером Одди. Последний состоит из сфинктера общего желчного протока, сфинктера панкреатического протока и общего сфинктера ампулы (сфинктер Вестфала).

Процесс желчеобразования идет непрерывно, и суточный дебит желчи в среднем составляет 800–1500 мл, а поступление желчи происходит только в период приема пищи. Отсюда очевидна важная роль желчного пузыря и всего сфинктерного аппарата желчных путей в обеспечении нормального функционирования процессов пищеварения.

При каждом приеме пищи желчный пузырь сокращается 1–2 раза, при этом желчь поступает в просвет тонкой кишки, где вместе с другими ферментами участвует в пищеварении. Желчный пузырь

натошак содержит около 30–80 мл концентрированной желчи, однако при застое ее количество может значительно увеличиваться. Это обусловлено тем, что стенка желчного пузыря содержит эластические волокна и при билиарной гипертензии его объем может достигать 100–150 мл. У женщин желчный пузырь в состоянии функционального покоя имеет несколько больший объем, чем у мужчин, но сокращается быстрее. С возрастом сократительная функция желчного пузыря снижается.

В регуляции двигательной активности билиарной системы принимают участие парасимпатический и симпатический отделы вегетативной нервной системы, а также эндокринная система, обеспечивающие синхронизированную последовательность сокращения и расслабления желчного пузыря и сфинктерного аппарата. Ведущая роль в регуляции процессов желчевыделительной системы принадлежит гастроинтестинальным гормонам (холецистокинин-панкреозимин, гастрин, секретин, мотилин, глюкагон). Наиболее сильный эффект оказывает холецистокинин-панкреозимин (ХЦК-ПЗ) – полипептид, состоящий из 33 аминокислотных остатков и образующийся в хромоаффинных клетках двенадцатиперстной кишки, в меньшей степени в слизистых оболочках тощей и подвздошной кишки. ХЦК-ПЗ стимулирует также секреторную функцию поджелудочной железы. Наряду с сокращением желчного пузыря ХЦК-ПЗ способствует расслаблению сфинктера Одди. На мышечные волокна общего желчного протока он оказывает слабое влияние. У здорового человека ХЦК-ПЗ приводит к уменьшению объема желчного пузыря на 30–80% (пища с высоким содержанием жиров способствует уменьшению объема желчного пузыря до 80%). Различные оперативные вмешательства (холецистэктомия, ваготомия, резекция желудка) вызывают существенные нарушения функции билиарной системы.

В норме желчь в кишечник поступает только при пищеварении. Это обеспечивается резервуарной функцией желчного пузыря и его ритмическими сокращениями с последовательным расслаблением сфинктеров Люткенса и Одди. Расслабление желчного пузыря сопровождается закрытием сфинктера Одди.

Нарушения синхронности в работе желчного пузыря и сфинктерного аппарата лежат в основе дисфункции билиарного тракта и являются причиной формирования клинической симптоматики.

Дисфункции билиарного тракта в зависимости от вызвавшей их причины делят на первичные и вторичные. *Первичные дисфункции* желчного пузыря и сфинктера Одди, протекающие самостоятельно, встречаются относительно редко – в среднем в 10–15% случаев.

Значительно чаще они являются сопутствующим признаком других заболеваний органов пищеварения: поджелудочной железы, желудка и двенадцатиперстной кишки или кишечника.

*Вторичные дисфункции* билиарного тракта могут наблюдаться при гормональных расстройствах, лечении соматостатином, при синдроме предменструального напряжения, беременности, системных заболеваниях: диабете, глютеновой энтеропатии, гепатите и циррозе печени, миотонии, а также при наличии воспаления и камней в желчном пузыре.

Следует отметить, что дисфункция билиарного тракта – один из обязательных факторов, участвующих в формировании билиарного литогенеза, особенно на его начальных стадиях.

Ведущая роль в возникновении дисфункциональных расстройств билиарного тракта принадлежит психоэмоциональным факторам: психоэмоциональным перегрузкам, стрессовым ситуациям. Дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди могут быть проявлением общего невроза.

Нарушение равновесия между продукцией холецистокинина, секретина и других нейропептидов оказывает определенное влияние на сократительную функцию желчного пузыря и сфинктерный аппарат. Недостаточное образование тиреоидина, окситоцина, кортикостероидных и половых гормонов также приводит к снижению мышечного тонуса желчного пузыря и функциональным нарушениям сфинктерного аппарата.

После холецистэктомии в 70–80% случаев наблюдаются различные моторные нарушения билиарного тракта. Для большинства больных, перенесших холецистэктомию, характерна недостаточность сфинктера Одди с непрерывным истечением желчи в просвет двенадцатиперстной кишки; реже отмечается его спазм.

После ваготомии в первые 6 мес наблюдается выраженная гипотония желчных путей, желчного пузыря и сфинктера Одди. Резекция желудка с исключением из акта пищеварения части желудка и двенадцатиперстной кишки вызывает секреторные и моторно-эвакуаторные нарушения вследствие снижения продукции гормонов, в том числе ХЦК-ПЗ, мотилина. Возникшие при этом функциональные нарушения могут приобретать постоянный характер и при наличии литогенной желчи способствуют быстрому формированию желчных камней.

## Клиника

Дисфункции билиарной системы встречаются в основном у женщин, преимущественно молодого возраста, пониженного питания, астенического телосложения, с эмоционально лабильной психикой.

Клиническая симптоматика складывается из местных и общих симптомов. Общее состояние, как правило, не изменяется.

При гиперкинетической форме дисфункции желчного пузыря и/или гипертонической форме дисфункции сфинктера Одди периодически в правом подреберье появляются

коликоподобные боли с иррадиацией в спину, под правую лопатку, в правое плечо, реже в область эпигастрия, сердца. Боли усиливаются при глубоком вдохе, кратковременны и возникают обычно после погрешности в диете, приеме холодных напитков, физической нагрузке, стрессовых ситуациях, иногда ночью. В отдельных случаях причину появления болей установить не удается.

Из общих симптомов отмечают раздражительность, повышенная утомляемость, потливость, головные боли, тахикардия и другие симптомы невротического характера.

При гипокинетической и гипотонической дисфункциях билиарного тракта появляются тупые боли в правом подреберье, чувство давления, распирания, усиливающиеся после еды, при наклоне туловища. Частыми симптомами являются диспепсические расстройства в виде тошноты, горечи во рту, а также вздутие живота и запоры. При пальпации можно выявить умеренную болезненность в проекции желчного пузыря (место пересечения наружного края правой прямой мышцы живота с нижним краем печени).

Следует отметить, что первичные дисфункции билиарного тракта могут протекать с невыраженной симптоматикой, а вторичные дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди обычно имеют клинические признаки основного заболевания.

## Диагностика

Диагностика дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди основывается на приведенной клинической симптоматике, данных ультразвукового исследования и других методов исследования.

Полиморфизм клинической симптоматики дисфункции билиарного тракта бывает настолько выраженным, особенно у лиц с преобладанием невротических симптомов, что диагностика заболева-

ния может представлять достаточно сложную проблему. В подобных случаях диагноз устанавливают на основании исключения других заболеваний желчного пузыря и желчных путей.

Диагностические тесты при заболеваниях билиарного тракта можно разделить на 2 группы: скрининговые и уточняющие.

### Скрининговые методы:

- функциональные пробы печени, определение панкреатических ферментов в крови и моче;
- ультразвуковое исследование (УЗИ);
- эзофагогастродуоденоскопия.

### Уточняющие методы:

- УЗИ с оценкой функционального состояния желчного пузыря и сфинктера Одди;
- эндоскопическая ультрасонография;
- эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) с интрахоледохеальной манометрией;
- динамическая холесцинтиграфия;
- медикаментозные тесты с холецистокинином или морфином.

У больных с первичной дисфункцией желчного пузыря функциональные пробы печени, уровень содержания панкреатических ферментов в крови и моче и данные ЭГДС не имеют существенных отклонений от нормы. При дисфункции сфинктера Одди во время или вскоре после приступа может отмечаться транзиторное повышение активности аминотрансфераз и уровня панкреатических ферментов. В случае функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктерного аппарата билиарного тракта, являющихся следствием патологических изменений в печени, уровень и характер изменения показателей функциональных проб печени зависит от основного заболевания.

Одно из ведущих мест в диагностике дисфункций билиарного тракта занимает ультразвуковое исследование. Для уточнения ха-

рактера дискинетических расстройств желчного пузыря с помощью УЗИ исследуют его объем натощак и после желчегонного завтрака. Моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря считается нормальной, если его объем к 30–40-й минуте уменьшается на  $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$  от первоначального. В качестве желчегонного завтрака используют 20 г сорбита со 100 мл воды или внутривенное введение холецистокинина в дозе 20 мг/кг.

Следует отметить, что для оценки функционального состояния протоковой системы и сфинктерного аппарата УЗИ не всегда является достаточно информативным методом. Верхняя граница нормы диаметра общего желчного протока составляет 0,6 см, но обычно общий желчный проток имеет намного меньший диаметр – в среднем  $0,28 \pm 0,12$  см. У 95% пациентов диаметр нормального общего желчного протока равен 0,4 см и меньше. Из-за метеоризма, выраженной подкожной жировой клетчатки общий желчный проток визуализируется не всегда или фрагментарно.

Считается, что при дисфункции сфинктера Одди (парадоксальная его реакция или длительный спазм) после желчегонного завтрака диаметр общего желчного протока увеличивается. Однако следует отметить сложность подобной интерпретации в связи небольшим диаметром общего желчного протока, так как незначительные колебания его диаметра выявить бывает чрезвычайно трудно.

Для проведения дифференциальной диагностики между дисфункцией сфинктера Одди и механическим препятствием в дистальной части общего желчного протока применяется ЭРХПГ. Косвенными признаками повышения тонуса сфинктера Одди являются диаметр общего желчного протока более 10 мм и задержка контрастного вещества в нем более 45 мин. О дисфункции панкреатического протока свидетельствуют расширение последнего более 5 мм и

замедление эвакуации контрастного вещества из его просвета. Однако в ряде случаев ЭРПХГ технически невыполнима; кроме того, она связана с лучевой нагрузкой и побочными эффектами вследствие реакции на введение контрастного вещества.

Прямая манометрия сфинктера Одди позволяет судить о наличии билиарной гипертензии, ее степени и решать вопрос о целесообразности сфинктеротомии. Манометрическое исследование выполняют с помощью специального зонда, вводимого при чрескожной транспеченочной канюляции общего желчного протока или, наиболее часто, при ЭРПГ. Однако широкого распространения в клинической практике этот метод еще не получил.

В последние годы для изучения функционального состояния желчевыведительной системы широко применяется метод динамической холесцинтиграфии, основанный на избирательном поглощении из крови гепатоцитами и экскреции в составе желчи меченных  $^{99m}\text{Tc}$  радиофармпрепаратов (РФП). Ценность метода заключается в возможности непрерывного длительного наблюдения за процессами перераспределения РФП в гепатобилиарной системе в физиологических условиях, что позволяет косвенно судить о функциональном состоянии гепатоцитов, количественно оценить эвакуаторную способность желчного пузыря, а также выявить нарушения желчеоттока, связанные как с механическим препятствием в билиарной системе, так и со спазмом сфинктера Одди.

## Лечение

В большинстве случаев больные с дисфункцией билиарной системы могут лечиться амбулаторно. Однако при полиморфизме жалоб, конфликтных ситуациях в быту или на работе, сложности в проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями билиарной системы целесообразна

госпитализация в терапевтический стационар на 10–14 дней.

При наличии невротических расстройств показаны седативные или тонизирующие средства, препараты, нормализующие сон.

Диетотерапия занимает существенное место в лечении больных с дисфункцией билиарной системы. Общий принцип диеты – режим питания с частыми приемами небольших количеств пищи (5–6-разовое питание), что способствует регулярному опорожнению желчного пузыря и протоковой системы. Из рациона исключают алкогольные напитки, газированную воду, копченые, жирные и жареные блюда и приправы, так как они могут вызывать спазм сфинктера Одди. В диетическом рационе учитывают влияние отдельных пищевых веществ на нормализацию моторной функции желчного пузыря и желчевыводящих путей. Так, при гиперкинетическом типе дисфункции должны быть резко ограничены продукты, стимулирующие сокращение желчного пузыря: животные жиры, растительные масла, наваристые мясные, рыбные, грибные бульоны.

При гипотонии желчного пузыря больные обычно хорошо переносят некрепкие мясные бульоны, уху, сливки, сметану, растительные масла, яйца всмятку. Растительное масло назначают по одной чайной ложке 2–3 раза в день за полчаса до еды в течение 2–3 нед. Для предотвращения запоров рекомендуют продукты, способствующие опорожнению кишечника (морковь, тыква, кабачки, зелень, арбузы, дыни, чернослив, курага, апельсины, груши, мед). Выраженный эффект на моторику желчных путей оказывают отруби.

При дисфункции, обусловленной повышением тонуса сфинктеров билиарной системы, назначают спазмолитические средства, неселективные (метацин, платифиллин, баралгин и др.) и селективные  $M_1$ -холиноблокаторы (гастроцепин). Однако при приеме данной группы препаратов может наблюдаться ряд побочных эффектов: су-

хость во рту, задержка мочеиспускания, нарушение зрения, тахикардия, запоры, сонливость. Сочетание довольно низкой эффективности с широким спектром побочных действий ограничивает применение препаратов этой группы при дисфункции сфинктера Одди. Из миотропных спазмолитиков используют дротаверин (но-шпа, но-шпа форте), бенциклан (галидор), мебеверин (дюспаталин), отилония цитрат (метеоспазмил), тримебутин (дебридат).

В настоящее время в клинической практике получил распространение препарат *гимекромон* (*одестон*), оказывающий селективное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря. Одестон назначают за полчаса до еды по 200–400 мг (1–2 таблетки) 3 раза в день. Курс лечения составляет 1–3 нед. При продолжительном применении возможно развитие диареи.

Препараты указанных групп оказывают в основном спазмолитический эффект и не влияют на характер патологических изменений в печени.

В связи с этим заслуживает внимания препарат **гепабене** – комбинированный препарат растительного происхождения, состоящий из экстракта дымянки аптечной и экстракта плодов расторопши пятнистой.

*Экстракт дымянки аптечной*, содержащий алкалоид фумарин, оказывает желчегонное действие, нормализует дебит секретируемой желчи, снижает тонус сфинктера Одди.

*Экстракт плодов расторопши пятнистой* содержит силимарин – группу флавоидных соединений, включающую изомеры: силибинин, силидианин и силихристин. Силимарин оказывает гепатопротективное действие: связывает свободные радикалы в ткани печени, обладает антиоксидантной мембраностабилизирующей активностью, стимулирует синтез белка, способствует регенерации гепатоцитов, нормализуя таким образом

функцию печени при различных острых и хронических заболеваниях ее и функциональных расстройствах билиарного тракта.

**Гепабене** принимают после еды по 1 капсуле 3 раза в день. Доза может быть увеличена до 6 капсул в день (по 2 капсулы 3 раза в день). При ночных болях целесообразно принимать дополнительно 1 капсулу перед сном.

**Гепабене** показан при первичной дисфункции сфинктерного аппарата и желчного пузыря и при функциональных расстройствах, сопровождающих патологию печени: жировой дистрофии печени, хронических гепатитах и циррозе печени.

Препарат назначают при постхолецистэктомическом синдроме, сопровождающимся дисфункцией сфинктера Одди и или билиарной недостаточностью I–II степени.

Исследования последних лет показали, что **гепабене** можно назначать лицам с различными формами билиарного сладжа, протекающего как самостоятельно, так

и развившегося на фоне холестероза желчного пузыря. В течение 7–14 дней у большинства больных купируются боли и диспепсический синдром, а при лечении от 1 до 2 мес в 60–100% случаев исчезает билиарный сладж. Подобный эффект обусловлен, с одной стороны, способностью препарата нормализовывать работу сфинктерного аппарата желчных путей, а с другой – влиянием на литогенные свойства желчи в результате улучшения функции гепатоцитов.

Исследованиями, проведенными в Центральном НИИ гастроэнтерологии (Ю.Н. Орлова), установлено, что уже после двухнедельного приема **гепабене** по 1 капсуле 3 раза в день у 75% больных с гипокинезией желчного пузыря увеличивается фракция выброса в среднем на 6,7 мл.

При дисфункции желчного пузыря, обусловленной гипомоторной дискинезией, для повышения сократительной функции назначают прокинетики в течение 10–14 дней: *ци-*

*празид* – по 5–10 мг 3 раза в день, или *домперидон* – по 5–10 мг 3 раза в день за 30 мин до еды, или *метоклопрамид* – по 5–10 мг в сутки. В качестве холецистокинетических средств применяют 10–25% раствор сульфата магния по 1–2 столовые ложки 3 раза в день либо 10% раствор сорбита по 50–100 мл 2–3 раза в день за 30 мин до еды или через 1 ч после еды.

Таким образом, использование современных методов диагностики дисфункции билиарного тракта с учетом клинических особенностей течения болезни позволяет у большинства больных своевременно и точно диагностировать эту патологию.

Появление эффективных лекарственных препаратов с различным, а иногда и сочетанным механизмом действия позволяет подобрать адекватную терапию тем самым значительно улучшить самочувствие и качество жизни пациентов с функциональными нарушениями билиарного тракта.

## Список литературы

1. Биссет Р., Хан А. Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковом исследовании: Пер. с англ./ Под ред. С.И. Пиманова. – М.: Медицинская литература, 2001. – 272 с.
2. Златкина А.Р. Лечение хронических болезней органов пищеварения. – М.: Медицина, 1994. – 335 с.
3. Ильченко А.А., Орлова Ю.Н. Применение гепабене у больных хроническим холециститом. Материалы 3-го Росс. науч. фору-

- ма «Санкт-Петербург – Гастро-2001» // Гастробюллетень. – 2001. – № 2–3. – С. 39.
4. Ильченко А.А., Шibaева Л.О., Ходарев Н.Н. и др. Значение динамической холесцинтиграфии при желчнокаменной болезни // Росс. гастроэнтерол. журн. – 2000. – № 2. – С. 13–20.
5. Климов П.К. Пептиды и пищеварительная система. – Л.: Медицина, 1983. – 273 с.
6. Руководство по гастроэнтерологии Т. 2. / Под ред. Ф.И. Комарова. – М.: Медицина, – 1995.

7. Функциональные заболевания кишечника и желчевыводящих путей: вопросы классификации и терапии. Международный Бюллетень: Гастроэнтерология. – 2001. – № 5. – С. 1–4.
8. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания внепеченочных желчевыводящих путей. Диагностика и лечение / Метод. пособие для врачей. – М.: Медпрактика-М, 2001. – 31 с.
9. Leuschner U. Praxisratgeber gallenwegserkrankungen. – Bremen, 1999. – 134 s.

УДК 616.343.-006.66

## Опухоли терминального отдела общего желчного протока: взгляд на проблему с точки зрения интерниста

А.А. Будзинский, М.А. Иванцова

(Медицинский центр Центрального Банка России, Медико-санитарная часть № 31, г. Новоуральск)

В статье освещены вопросы клинической значимости опухолей терминального отдела общего желчного протока и соотношения доброкачественных и злокачественных их разновидностей. Представлены данные литературы и анализ клинической картины, рассмотрены степени желчной гипертензии в зависимости от размеров и гистологического строения опухолей. Показано, что скрининговое проведение ультразвукового исследования и дуоденоскопии приборами с боковой оптикой в группе риска (в идеале – все пациенты старше 40 лет) позволяет выявлять новообразования на ранних стадиях, эффективно оперировать современными малотравматичными эндоскопическими способами, что улучшает результаты лечения данной группы больных.

**Ключевые слова:** опухоли, общий желчный проток, ультразвуковое исследование, дуоденоскопия, биопсия, эндоскопическое удаление.

**В**орсинчатая опухоль терминального отдела общего желчного протока впервые описана Е.С. Perry в 1893 г. До начала 90-х годов прошлого столетия патология считалась экзотической. В 1962 г. В.В. Виноградов [1] упомянул о 35 случаях, обнаруженных им в мировой научной литературе. К 1980 г. было описано 72 таких наблюдения, а к 1989 г. К.У. Вуорк и соавт. добавили еще 100.

В отличие от доброкачественных опухолей рак *большого сосочка двенадцатиперстной кишки* (БСДПК) не считался редким заболеванием и составлял 0,5–1,6% от всех злокачественных новообразований и более 3% от всех опухолей пищеварительного тракта [7]. С начала 90-х годов по мере развития эндоскопической аппаратуры и повышения внимания специалистов к опухолям данной

локализации появились сведения, что доброкачественные опухоли не являются редкими. Так, С.Г. Шаповальянц [8] считает, что они встречаются у 12,2% пациентов с выполненной дуоденоскопией и прицельной биопсией БСДПК, а Ю.М. Панцырев и соавт. [4] – у 6,1%. По данным зарубежных исследователей, частота аденом, обнаруженных при вскрытиях, составляет 0,04–0,21% [9, 10, 11]. Однако клинко-эндоскопических данных о столь высокой частоте аденом в зарубежной литературе нами не обнаружено.

Клиническая значимость опухолей терминального отдела общего желчного протока определяется двумя факторами:

– локализацией их в дистальной части общего желчного протока и протока поджелудочной железы, что приводит к обструкции этих

протоков и развитию желчной и панкреатической гипертензии;

– возможность злокачественной трансформации аденом.

Значимость первого фактора не вызывает сомнений. Второй фактор не имеет определенных, по крайней мере количественных, характеристик. Действительно, методов определения точного индекса малигнизации доброкачественных аденом терминального отдела общего желчного протока не существует, хотя большинство исследователей полагают, что рак развивается именно из них.

Так, во многих работах приводится индекс малигнизации 12–23%, как и при аналогичных опухолях толстой кишки. Доказательством служит частое (до 60%) нахождение раковых клеток в тканях аденомы и, наоборот, остатков аденоматозных тканей в раковой

опухоли. Как и при новообразованиях толстой кишки, превалирование ворсинчатого компонента в их тканях увеличивает опасность злокачественной трансформации [10, 11]. Большинство исследователей придерживаются мнения, что увеличение размеров опухоли повышает риск обнаружения в ее тканях ракового компонента.

*Лечение* при опухолях терминального отдела общего желчного протока состоит в эндоскопическом и хирургическом их удалении. Эндоскопический способ, безусловно, более щадящий, после него меньше частота осложнений и летальных исходов. Однако его применение ограничено размерами новообразования и отсутствием в нем раковых изменений. При наличии последних необходимо проведение значительно более травматичного вмешательства – панкреатодуоденальной резекции.

*Диагностика* опухолей основывается прежде всего на данных дуоденоскопии и прицельной биопсии видимой части опухоли. Своевременное проведение данных исследований способствует раннему выявлению этих новообразований у больных групп риска, которых, как правило, отбирают врач-интернисты.

Наиболее полную классификацию опухолевых поражений терминального отдела общего желчного протока предложил патологоанатом А.И. Едемский [2]. Однако она громоздкая, и удобнее делить опухоли и опухолеподобные состояния на гиперпластические изменения, являющиеся обратимым состоянием, и эпителиальные опухоли – аденомы (тубулярные, villous, смешанные) и рак.

Как отмечалось, диагностика опухолей основывается прежде всего на данных дуоденоскопии и биопсии тканей (рис. 1, 2). По данным ряда исследователей, даже при прицельном заборе биопсийного материала из пораженных тканей точный диагноз при дифференци-

альной диагностике рака и аденомы не превышает 40–60% [10, 11].

В связи с этим существенную роль в определении распространения опухолевого процесса играют такие современные методы исследования, как *компьютерная томография* (КТ) и *эндосонография* (эндоУЗИ).

Таким образом, выстраивается следующий оптимизированный диагностический алгоритм:

- 1) традиционное трансабдоминальное УЗИ;
- 2) дуоденоскопия и прицельная биопсия тканей общего желчного протока – эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС);
- 3) КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ);
- 4) эндоУЗИ;
- 5) эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ);
- 6) гистологическое исследование удаленного при операции материала.

МРТ более предпочтительна для получения холангиограмм в режиме реконструкции, КТ – для определения лимфогенного метастазирования и состояния поджелудочной железы. Окончательным методом диагностики вида поражения и его местного распространения является гистологическое изучение удаленного во время операции новообразования.

Безусловно, полный набор указанных исследований доступен не каждому лечебному учреждению, поэтому можно ограничиться пунктами 1, 2, 5 и 6. Однако это сужает возможности дооперационной диагностики стадии опухолевого процесса и часто затрудняет выбор метода операции.

В Медицинском центре Центрального Банка России принят следующий алгоритм диагностики поражений терминального отдела общего желчного протока:

- в плановом порядке традиционные УЗИ и ЭГДС регулярно, 1 раз в 1–2 года проводят всем пациентам с клиническими проявле-

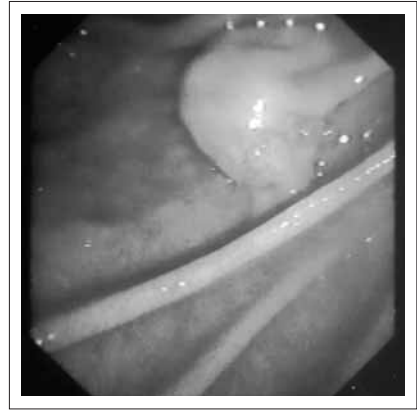


Рис. 1. Аденома терминального отдела общего желчного протока. Видны ворсинчатые изменения тканей большого сосочка двенадцатиперстной кишки в области устья, взбухание продольной складки и оттеснение сосочка книзу



Рис. 2. Тот же большой сосочек двенадцатиперстной кишки после эндоскопической папиллосфинктеротомии. Видны ворсинчато измененные ткани терминального отдела общего желчного протока, занимающие практически всю видимую часть ампулы до устья (определяется в виде щели в верхней части рассечения)

ниями болезней панкреатобилирной области;

- всем стационарным пациентам и больным группы риска, в частности с *желчнокаменной болезнью*, после перенесенной *холецистэктомии*, с выраженными воспалительно-гиперпластическими изменениями БСДПК, данные исследования проводят в эти же сроки.

УЗИ, как правило, выполняют до ЭГДС, что позволяет определить направление диагностического поиска. Кроме того, используют эндоскопические аппараты с боковой

Таблица 1. Выявленные изменения большого и малого сосочков двенадцатиперстной кишки

	Число больных
Тубулярные (железистые) аденомы	1
Тубуло-виллезные аденомы	11
Виллезные (ворсинчатые) аденомы	3
Рак	3
Аденомы малого сосочка двенадцатиперстной кишки (в сочетании с аденомой большого сосочка двенадцатиперстной кишки)	2

Таблица 2. Зависимость клинических проявлений от размера опухоли

Размеры опухоли, мм	Клинические проявления			Итого
	отсутствуют	нев्यраженные	выраженные	
До 5	1	3	0	4
5–10	4	4	2	10
Более 10	–	2	2	4
Всего...	5	9	4	18

Таблица 3. Взаимосвязь гистологического строения опухоли и ее размера

Размеры опухоли, мм	Гистологические данные				Итого
	тубулярные аденомы	тубуло-виллезные аденомы	виллезные аденомы	рак	
До 5	–	2	1	1	4
5–10	1	6	2	1	10
Более 10	–	3	–	1	4
Всего...	1	11	3	3	18

Таблица 4. Размеры опухоли и степень выраженности желчной гипертензии

Размеры опухоли	Диаметр общего желчного протока, мм				Итого
	до 8	8–10	10–15	> 15	
До 5	2	2	–	–	4
5–10	2	3	3	2	10
Более 10	–	1	2	1	4
Всего...	4	6	5	3	18

Таблица 5. Взаимосвязь гистологического строения опухоли и патологических изменений желчевыводящих путей

Состояние желчных путей	Аденома			Рак	Итого
	тубулярная	тубуло-виллезная	виллезная		
Отсутствие изменений	1	5	1	3	10
Желчнокаменная болезнь	–	4	1	–	5
ПХЭС	–	2	1	–	3
Всего...	1	11	3	3	18

оптикой, поскольку только они позволяют прицельно осмотреть двенадцатиперстную кишку и область сосочков и выявить поражения терминального отдела общего желчного протока, в том числе опухолевые, на достаточно ранних стадиях.

Всего в эндоскопическом отделении нашего Центра выполнено 17 053 эндоскопических исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта, из них 2673 (15,7%) дуоденоскопий с прицельным осмотром зоны сосочков двенадцатиперстной кишки. Опухолевые поражения выявлены у 18 (0,7%) пациентов (14 женщин и 4 мужчины).

Обнаруженные патологические изменения терминального отдела общего желчного протока были подтверждены результатами гистологических исследований, проведенных до и после операции (табл. 1). Большую часть их составили тубуло-виллезные аденомы.

Клинические проявления данных патологических состояний выявлены у 13 пациентов (табл. 2), при этом выраженные (с желтухой, панкреатитом) – у 4, незначительно выраженные (периодические незначительные боли, тяжесть и дискомфорт) – у 9. Еще у 5 пациентов заболевание протекало в субклинической форме. Патология терминального отдела общего желчного протока у них заподозрена по данным традиционного УЗИ: небольшое расширение гепатикохоледоха.

Размеры новообразований были от 3 до 15 мм. По нашим данным, существует корреляционная связь между размером опухоли и степенью выраженности клинических проявлений, хотя почти в половине случаев при опухолях размером 5–10 мм последние отсутствовали.

Интересным представляется отсутствие соответствия между размером опухоли и ее гистологическим строением в момент обнаружения (табл. 3). Это лишний раз подтверждает тот факт, что на ран-



них стадиях проявления болезни в первую очередь зависят от локализации новообразования – его возможности нарушать отток желчи и панкреатического секрета, а не от гистологической структуры.

Естественно, что увеличение размера опухоли усиливает желчную гипертензию (табл. 4), хотя и здесь нет прямой корреляционной связи.

Интересно, что состояние желчевыводящих путей влияет на частоту обнаружения новообразований, но и в этом случае не определяется прямая зависимость. Так, примерно у половины больных имелись патологические изменения в желчевыводящих путях за счет желчнокаменной болезни или ранее выполненной холецистэктомии (табл. 5), хотя во всех трех случаях рака терминального отдела общего желчного протока подобных изменений не выявлено.

Все пациенты были оперированы. Двум больным раком терминального отдела общего желчного протока без генерализации процесса выполнена панкреатодуоденальная резекция с последующим благоприятным исходом в течение 1 года и 2 лет наблюдения. У одной пациентки опухоль, обнаруженная во время биопсии терминального

отдела общего желчного протока после эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) в связи с «доброкачественным» стенозом, оказалась раком *in situ*, удаленным во время забора биоптатов. Больная наблюдается 4 года без признаков рецидива болезни.

Остальные больные оперированы эндоскопически. Им выполнены папиллэктомиа, иссечение опухоли после ЭПСТ с дуоденопанкреатическим стентированием и комбинированные операции (папиллэктомиа и ЭПСТ с коагуляцией остатков опухоли). Летальных исходов не было. Осложнения (кровотечение, панкреатит) возникли у 3 больных: у двух с опухолью больших размеров, у одного – средних. Всем больным проведена консервативная терапия.

Из приведенных данных очевидно, что чем ранее установлен диагноз опухоли, тем радикальнее и менее травматично можно прооперировать больных с подобной патологией. В связи с этим актуален вопрос о ранней диагностике. Как правило, вследствие невыраженной симптоматики в первую очередь с подобными пациентами сталкиваются интернисты.

Терапевты должны знать о

частоте рассмотренных патологических состояний, своевременно выявлять их и вовремя направлять больных в специализированные клиники.

К сожалению, в Москве из ведомственных стационаров в настоящее время лишь в 31-й городской клинической больнице имеются качественное диагностическое оборудование и значительный опыт подобных операций, выполняемых эндоскопическим путем.

## Выводы

1. Опухоли терминального отдела общего желчного протока не являются редкой патологией.

2. Ранняя диагностика их основывается на скрининговом проведении традиционного УЗИ органов брюшной полости и дуоденоскопии с прицельной биопсией БСДПК, прежде всего в группах риска (желчнокаменная болезнь, ПХЭС, выраженные воспалительно-гиперпластические изменения БСДПК и др.).

3. Эндоскопические вмешательства – оптимальный способ лечения больных с аденомами терминального отдела общего желчного протока на ранних стадиях.

## Список литературы

1. Виноградов В.В. Заболевания фатерова соска. – М., 1962. – 124 с.
2. Едемский А.И. Патологическая анатомия заболеваний большого сосочка двенадцатиперстной кишки (Вопросы этиологии, морфо- и патогенеза, классификации): Дисс. ... д-ра мед. наук. – Курск, 1987. – 379 с.
3. Назаренко П.М. Хирургическая анатомия большого дуоденального сосочка: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1969. – 18 с.
4. Панцырев Ю.М., Матросов А.Л., Орлов С.Ю. и др. Малоинвазивные эндоскопические вмешательства при доброка-

- чественных эпителиальных новообразованиях большого дуоденального сосочка // Вестн. РГМУ. – 2000. – № 3 (13). – С. 56–61.
5. Савельев В.С., Буянов В.М., Лукомский Г.И. Руководство по клинической эндоскопии. – М.: Медицина, 1985. – 544 с.
6. Чибис О.А., Гавриленко Я.В., Бахилова Н.Н., Наукин В.В. Хирургическая тактика лечения ворсинчатых аденом желудка и кишечника // Клин. хир. – 1992. – № 5. – С. 28–30.
7. Шалимов С.А. Диагностика и лечение заболеваний большого дуоденального сосочка. – Киев: Здоровье, 1985. – 149 с.
8. Шаповальянц С.Г. Роль изменений БДС в развитии панкреатобилиарной пато-

- логии // Сб. науч.-практ. конф., посвященной 90-летию со дня рождения проф. В.С. Маята. – М., 1994. – С. 202–215.
9. Beger H.G., Warshaw A.L., Buchler M.W. et al. The Pancreas. – In two Vol. – Oxford: Blackwell Science, 1998.
10. Seifert E., Schulte F., Stolte M. Adenoma and carcinoma of the Duodenum and Papilla of Vater: a Clinicopathologic Study // Amer. J. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 87, N 1. – P. 37–42.
11. Yamaguchi K., Enjoji M., Kitamura K. Endoscopic biopsy has limited accuracy in diagnosis of ampullary tumors // Gastrointest. Endoscop. – 1990. – Vol. 36, N 6. – P. 588–592.

УДК 616.345-007-085.02

## Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона: диагностика и лечение осложненных форм

Г.А. Григорьева, Н.Ю. Мешалкина, И.Б. Репина

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

Обобщены данные наблюдения 313 больных с воспалительными заболеваниями кишечника (НЯК–180, БК–133) в период с 1978 по 2001 г. Цель – выявление осложненных форм этих заболеваний и определение алгоритма лечения.

**Ключевые слова:** язвенный колит, болезнь Крона, алгоритм лечения, отдаленные исходы.

Цель исследования – выявление осложненных форм неспецифического язвенного колита (НЯК) и болезни Крона (БК) и определение алгоритма лечения.

Наблюдали 313 больных с воспалительными заболеваниями кишечника (НЯК–180, БК–133) в период с 1978 по 2001 г. У всех пациентов диагноз был подтвержден результатами эндоскопического, рентгенологического и морфологического исследований. Распределение больных по полу, возрасту и диагнозу приведено в таблице.

Из общего числа больных НЯК у 82 (45,6%) диагностировано тотальное поражение толстой кишки, у 51 (28,3%) – левостороннее;

у 47 (26,1%) пациентов в процесс были вовлечены дистальные отделы толстой кишки. По характеру течения НЯК определялся как хронический непрерывный у 39 (21,7%) больных и хронический рецидивирующий – у 133 (73,9%). Острое течение болезни отмечено у 8 (4,4%) пациентов.

При БК в 47% случаев процесс локализовался в тонкой кишке, в 13% – в толстой кишке, в 40% случаев отмечено сочетанное поражение толстой и тонкой кишки. У 9 (6,9%) больных диагностировано сочетанное поражение кишечника и верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Для определения активности НЯК использовали индекс клиниче-

ской активности (CAI) Рашмиевича. Величина CAI при легкой степени НЯК составляла от 4 до 8 баллов, при средней степени тяжести – от 8 до 15 баллов и при тяжелом течении – более 15.

Активность БК оценивали по индексу Беста: CAI менее 150 баллов подтверждал малую активность процесса, более 150 – ее умеренную выраженность. Значение индекса Беста выше 450 свидетельствовало об очень высокой активности процесса.

На основании полученных данных более чем у трети больных НЯК и БК (34,8%) установлены осложненные формы этих заболеваний. Были выявлены формы, характеризующиеся выраженными внекишеч-

Таблица. Распределение пациентов по полу, возрасту и диагнозу к окончанию периода наблюдения

Диагноз	Возраст, пол																Итого
	0–10 лет		11–20 лет		21–30 лет		31–40 лет		41–50 лет		51–60 лет		61–70 лет		71–80 лет		
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
НЯК	1	0	3	0	8	7	17	25	28	22	16	19	8	19	4	3	180
БК	0	0	0	2	25	6	17	23	16	14	9	7	6	4	1	3	133
Итого ...	1	0	3	2	33	13	34	48	44	36	25	26	14	23	5	6	313

ными проявлениями, собственно кишечными осложнениями, сочетанием внекишечных проявлений и кишечных осложнений.

**Внекишечные проявления** при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) отмечены в 25,2% случаев. Они наблюдались у 26,7% больных НЯК в возрастной группе от 31 года до 50 лет (средний возраст  $48,9 \pm 10,7$  года) и у 23,3% больных с БК в возрасте от 11 до 30 лет (средний возраст  $21,2 \pm 5,7$  года). Наибольшая доля системных проявлений приходилась на тотальные формы НЯК (87,5%) и БК с вовлечением в процесс толстой кишки (29%) или толстой и тонкой (58,1%). Характер течения НЯК при наличии системных проявлений определялся как хронический рецидивирующий (31,2%) и хронический непрерывный (68,8%).

По результатам исследований выявленные внекишечные проявления были разделены на зависимые и независимые от активности воспалительного процесса в кишечнике. Для первых было характерно появление в момент высокой активности воспалительного процесса в кишке и уменьшение их выраженности при снижении активности заболевания. Вторые не зависели от активности процесса в кишечнике и могли проявиться даже при ремиссии заболевания.

К внекишечным проявлениям, зависимым от активности процесса в кишечнике, отнесены периферические артриты, узловатая эритема, гангренозная пиодермия, эписклерит, увеит, иридоциклит.

Поражения суставов чаще наблюдались при БК: они составили 30,8% от всех внекишечных проявлений. При НЯК поражения суставов выявлены у 19,6% больных. В процессе обследования среди больных ВЗК с поражением суставов у 20 диагностированы периферические артриты. Результаты динамического наблюдения позволили выявить следующие особенности периферических артритов при ВЗК: асимметричность поражения;

вовлечение крупных и мелких суставов как нижних, так и верхних конечностей; ограниченное число вовлеченных суставов; мигрирующий характер болевого синдрома; отсутствие деструктивных изменений и деформации суставов; нормальный уровень мочевой кислоты в крови, отсутствие антинуклеарного и ревматоидного факторов.

Кожные проявления ВЗК (узловатая эритема – 6 и гангренозная пиодермия – 2) как при НЯК, так и при БК, как правило, наблюдались в периоды наиболее высокой активности процесса в кишечнике и являлись свидетельством генерализации процесса. Кожные проявления при НЯК составили 5,9%, при БК – 12,8%.

Увеит (1), эписклерит (2) и иридоциклит (1) также отмечались при высокой активности процесса в кишке и нередко сочетались с поражениями суставов и кожи. Их доля среди всех внекишечных проявлений составила 3,9% при НЯК и 5,1% – при БК. Механизм развития внекишечных проявлений при НЯК и БК не ясен. Предпринимаются попытки объяснить развитие внекишечных проявлений васкулитами, развивающимися при миграции из кишечника иммунных комплексов АГ-АТ. Недавно выдвинута концепция клеточной миграции, позволяющая объяснить многие системные проявления НЯК и БК.

Внекишечными проявлениями, которые не зависят от активности процесса в кишечнике, являются спондилоартрит и первичный склерозирующий холангит (ПСХ).

Согласно данным литературы и результатам собственных наблюдений, ремиссия ВЗК и даже проктоколэктомия не оказывают влияния на течение ПСХ [Williams S.M. et al., 1987; Weisner R.H. 1992; Schrupf E. et al., 1998].

До недавнего времени ПСХ считался редким заболеванием. С внедрением в клиническую практику эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРХПГ) частота выявления этой патологии значительно воз-

росла, и сразу внимание исследователей было привлечено к частому сочетанию ПСХ с ВЗК. Установлено, что у 70–80% пациентов с ПСХ обнаруживают также ВЗК, а у 12–15% больных, наблюдающихся по поводу ВЗК, развивается ПСХ. По мнению Ш. Шерлок, ПСХ можно расценивать как патологию, специфичную для ВЗК. Согласно современной гипотезе развития ПСХ при ВЗК, повышение проницаемости кишечного эпителия облегчает проникновение эндотоксинов и токсичных бактериальных продуктов через собственную пластинку слизистой оболочки в *v. portae* и печень с дальнейшим развитием перихолангита, нарушением экскреции желчи и поражением желчных протоков. Значит, ПСХ следует рассматривать как одно из системных проявлений НЯК и БК.

В нашем исследовании эта патология составила 58,9% от всех внекишечных проявлений. Отдаленные результаты показали, что у 37,8% пациентов ПСХ прогрессировал, а 11 больных умерли. Причинами летального исхода были печеночно-клеточная недостаточность (7), холангиокарцинома (2) и неблагоприятный исход трансплантации печени (2). Стабильное течение отмечено у 52,8%, а у 9,4% пациентов отдаленные результаты проследить не удалось.

Для диагностики ПСХ использовали биохимический, эндоскопический (ЭРХПГ) и морфологический методы. Определена их роль в выявлении ПСХ. Биохимический метод позволяет обнаружить холестаз и заподозрить заболевание до появления клинической симптоматики. ЭРХПГ способствовала диагностике ПСХ в 92,9% случаев, морфологический метод (биопсия печени) – в 36,8%. Следовательно, основным методом диагностики является ЭРХПГ. Необходимо подчеркнуть, что ПСХ может развиваться на любом этапе течения ВЗК, но у большинства больных (НЯК–80,6%, БК–76,5%) появляется в течение 5 лет от начала забо-

левания кишечника, при этом очень поражается в первый год и чаще при БК, чем при НЯК (29,4 и 19,4%, соответственно). Тотальное поражение толстой кишки при ПСХ отмечено в 86% случаев НЯК, при БК толстая кишка вовлекается в процесс в 100% случаев. Течение ПСХ не зависит от степени активности процесса в кишечнике. Выявление ПСХ по лабораторным данным на асимптомной стадии не всегда является ранней диагностикой данного заболевания, поскольку к этому времени ЭРХПГ может выявить поражение значительного числа вне- и внутрипеченочных протоков.

Кроме ПСХ, к внекишечным проявлениям, не зависящим от активности процесса в кишечнике, относятся спондилоартрит и сакроилеит. Считается, что они осложняют течение ВЗК в 30% случаев. В наших исследованиях спондилоартрит был у 2 пациентов и только у больных с БК. Из-за ограниченного количества наблюдений выявить особенности клинического течения спондилоартрита у больных с ВЗК не представлялось возможным. Требуется накопление клинических наблюдений, что позволит составить базу данных для дальнейшего изучения этого системного проявления ВЗК.

**Собственно кишечные осложнения** чаще наблюдались в группе больных с БК (28,6%), чем у больных НЯК (3,9%). Осложнения, выявленные в группе больных НЯК, отличались от тех, что наблюдались при БК. Они включали малигнизацию процесса в желудочно-кишечном тракте (5), парапроктит (1), образование стриктуры (1). У больных с БК спектр осложнений был шире: стриктуры (13), парапроктит (7), свищи (8), перфорация (7), кровотечение (5), кишечная непроходимость (4), интраабдоминальный абсцесс (2), перитонит (2), малигнизация процесса в желудочно-кишечном тракте (1).

Из числа наблюдаемых больных с БК (133) в связи с развитием осложнений оперированы

23 (17,3%) человека, трое из них дважды, один – трижды. В группе больных НЯК (180) хирургическое лечение в процессе наблюдения потребовалось в 5% случаев. Два пациента были оперированы дважды: первый раз в связи с острым течением заболевания и повторно вследствие развития рака в культе толстой кишки спустя 20 и 29 лет после первой операции. Это свидетельствует о сохраняющемся риске развития рака толстой кишки у больных, перенесших субтотальную резекцию кишечника.

Известно, что риск малигнизации при НЯК в 8 раз выше, чем в общей популяции. Крупных эпидемиологических исследований, подтверждающих повышение риска озлокачествления при БК, нет. Возможно, это объясняется небольшим сроком, прошедшим со времени первого описания БК (1932).

Таким образом, анализ результатов долгосрочного наблюдения свидетельствует, что острая форма НЯК в настоящее время встречается редко (4,4% в нашей серии наблюдений). Отмечается преобладание форм заболевания с хроническим непрерывным и хроническим рецидивирующим течением (21,7 и 73,9%, соответственно), при которых возрастает риск осложнений и прежде всего рака толстой кишки.

Наибольшее число осложнений в группе больных с БК можно объяснить трансмуральным поражением кишечника с образованием свищей и перфорации стенки. Пациенты с БК нуждаются в особом динамическом контроле, причем наблюдению подлежат как больные, находящиеся на медикаментозном лечении, так и перенесшие операции из-за возможности развития рецидива. Наблюдение за этой группой пациентов должно включать эндоскопические исследования, так как эндоскопические признаки рецидива выявляются значительно раньше развития клинических проявлений. Требуется совместное наблюдение гастроэн-

теролога и хирурга для своевременного определения необходимости хирургического лечения.

Тактика медикаментозного лечения осложненных форм ВЗК в период обострения и ремиссии разработана на основании результатов двух международных, мультицентровых, двойных, слепых, рандомизированных, контролируемых исследований и опыта 22-летнего проспективного наблюдения в группе больных НЯК и БК.

Базисная терапия осложненных форм ВЗК включала аminosалицилаты, кортикостероиды и иммуносупрессанты, которые назначали в зависимости от степени выраженности процесса в кишечнике.

Аminosалицилаты использовались при легких и среднетяжелых формах заболевания. Особенности высвобождения активного вещества в желудочно-кишечном тракте определили выбор препарата в случае различной локализации воспалительного процесса в кишечнике.

При НЯК с восходящим илеитом и БК любой локализации предпочтение отдавали препарату *пентаса* из-за способности обеспечивать постоянную концентрацию лекарства на всем протяжении желудочно-кишечного тракта.

Больным с БК толстой кишки и НЯК назначали *месалазин* в гранулах и таблетках. Эти формы препарата изучали в международном контролируемом исследовании. Результаты исследования показали, что гранулы месалазина по эффективности не уступают таблетированной форме и даже имеют ряд преимуществ: обеспечивается непрерывный пассаж гранул по желудочно-кишечному тракту, отсутствует синдром отмены, так как обеспечивается постоянный профиль высвобождения месалазина.

При БК толстой кишки и НЯК в сочетании с периферическими артритам наряду с месалазином применяли сульфасалазин, состоящий из 5-АСК и сульфамиридина, которому принадлежит ведущая роль в реализации лечебного

эффекта при артритах. В случае неэффективности 5-АСК при среднетяжелых и тяжелых формах ВЗК назначали кортикостероиды. Исследованы возможности нового синтетического глюкокортикоида *будесонида*, обладающего высокой аффинностью к глюкокортикоидным рецепторам, выраженной противовоспалительной активностью и низкой системной биодоступностью. Данные проведенного международного контролируемого исследования показали эффективность применения будесонида в суточной дозе не менее 9 мг. Препарат может быть использован при активной форме БК, рецидивах этого заболевания после хирургических вмешательств, а также при НЯК, требующем назначения стероидов.

Резистентные формы ВЗК требуют назначения иммуносупрессантов. В настоящем исследовании использовали новый иммуносупрессант *циклоsporин А* в микроэмульсионной форме (сандимун-неорал). Препарат оказывает мощное иммуносупрессивное действие и не вызывает цитотоксических эффектов. *Неорал* применяли длительно в начальной дозе 4–5 мг/кг, что позволило добиться клинической и эндоскопической ремиссии у 7 из 8 пациентов. Неэффективность лечения в одном случае была связана с недостаточной концентрацией препарата в крови у больного, ранее перенесшего обширную резекцию кишечника, что оставляет открытым вопрос о целесообразности назначения неорала в капсулах оперированным больным.

При внекишечных проявлениях, не связанных с активностью процесса в кишечнике, в комплексную терапию включали дополнительные

препараты. Так, при наличии ПСХ назначали *урсофальк* в суточной дозе 10–12 мг/кг. Использование *урсофалька* позволило стабилизировать процесс в печени и увеличить число пациентов со стабильным течением этого заболевания (36,8% в 1995 г. и 52,8% в 2001 г.). В нашей серии наблюдений трансплантация печени произведена 5 больным, из них двое умерли. Трое больных в удовлетворительном состоянии: один наблюдается 10 лет, двое других – в течение последних 2 лет.

При спондилоартрите наряду с базисной терапией применяли нестероидные противовоспалительные препараты.

Программа мероприятий в период ремиссии включала поддерживающие дозы базисных препаратов и профилактические курсы гипербарической оксигенации: 1 курс из 12 сеансов в год. Метод разработан сотрудниками межклинического отделения ГБОУ ММА им. И. М. Сеченова (д-р мед. наук В.А. Лукич, канд. мед. наук Л.В. Полякова, д-р мед. наук Г.А. Григорьева), используется в клиниках для профилактики рецидивов ВЗК с 1988 г. Отдаленные результаты свидетельствуют об эффективности применения метода, проявляющейся в уменьшении гипоксии тканей, постепенном снижении активности воспалительного процесса в кишечнике и восстановлении кишечной микрофлоры.

## ВЫВОДЫ

Осложненные формы НЯК и БК наблюдаются более чем у трети больных с этими заболеваниями. Выделяют формы, характеризующиеся выраженными внекишечными проявлениями, кишечными осложнениями, сочетанием внеки-

шечных проявлений и осложнений.

Внекишечные проявления делятся на зависящие и не зависящие от активности воспалительного процесса в кишечнике. Первые (периферические артриты, узловатая эритема, гангренозная пиодермия, эписклерит, увеит, иридоциклит) обратимы и исчезают или уменьшаются по мере снижения активности НЯК и БК. Связь вторых (первичный склерозирующий холангит и спондилоартрит) с активностью процесса в кишечнике не подтверждается.

Первичный склерозирующий холангит составляет более половины (58,9%) всех внекишечных проявлений НЯК и БК и при прогрессировании определяет неблагоприятный прогноз. Использование *урсофалька* позволяет стабилизировать процесс в печени и увеличить число пациентов со стабильным течением болезни.

Осложнения, вызванные воспалительным процессом в кишечнике, чаще встречаются при БК (28,6%), чем при НЯК (3,9%). Малигнизация процесса при НЯК составляет 2,8%, при БК – 0,8%.

Основа лечения больных с осложненными формами воспалительных заболеваний кишечника – базисная терапия, назначаемая в зависимости от степени активности и локализации процесса в кишечнике. При внекишечных проявлениях наряду с базисной терапией дополнительно используют другие лекарственные средства: например, *урсофальк* при ПСХ, НПВС – при артритах и спондилоартритах. Программа мероприятий по поддержанию ремиссии включает назначение поддерживающих доз базисных препаратов и при сохранении ремиссии – проведение ежегодных курсов ГБОУ в течение 5–6 лет.



## Может ли магнитно-резонансная холангиопанкреатография заменить диагностическую эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию?

**Н**епосредственная холангиография обычно выполняется во время эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) и является «золотым стандартом» в визуализации билиарного тракта. Однако риск возможных осложнений и высокая стоимость данного исследования диктуют необходимость поиска точного, но менее инвазивного метода визуализации. Австралийские исследователи выполнили магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) 129 пациентам с предполагаемым поражением билиарного тракта. Все пациенты успешно перенесли МРХПГ, проведенную не позднее 24 ч перед ЭРХПГ или чрескожной чреспеченочной холангиопанкреатографией (2 холангиограммы, полученные чрескожно, и 2 – хирургическим путем).

Результаты МРХПГ были интерпретированы специалистом в области гепатобилиарной визуализа-

ции. У 46 пациентов выявлен холедохолитиаз, у 12 – билиарные стриктуры. Сравнивали чувствительность, специфичность, прогностически положительное и прогностически отрицательное значения МРХПГ и ЭРХПГ для диагностики холелитиаза. Полученные характеристики оказались одинаковыми: 98, 89, 83 и 99 % соответственно. У 14 пациентов мелкие камни (диаметром 1–5 мм) были выявлены при ЭРХПГ, у 13 – при МРХПГ (чувствительность 93 %), но при этом оказалось девять ложноположительных результатов. Все 12 билиарных стриктур были диагностированы при МРХПГ (чувствительность, специфичность, прогностически положительное и отрицательное значения: 100, 99, 92 и 100 % соответственно).

Эти результаты подтверждают данные исследований, в которых МРХПГ оказалась высокочувствительным методом при диагностике камней желчных протоков и билиарных стриктур. В настоящем исследовании все девять условно

ложноположительных магнитно-резонансных холангиопанкреатограмм позволили выявить камни малых диаметров. Возможно, что некоторые, если не все, ложноположительные результаты представляли собой пропущенные при ЭРХПГ камни.

Таким образом, эти данные демонстрируют важную роль МРХПГ, схожую по значимости с эндоскопическим ультразвуковым исследованием в диагностике камней общего желчного протока. Следует учитывать, что оба метода являются операторзависимыми и доступны не во всех клиниках.

Результаты исследования позволяют сделать заключение, что всем пациентам с клиническими данными, предполагающими наличие камней в желчных протоках, необходимо проводить ЭРХПГ. У пациентов с билиарными стриктурами МРХПГ помогает визуализировать локализацию патологии и наметить план хирургического вмешательства.

Taylor A.C.F. et al. Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for noninvasive imaging on the biliary tree // *Gastrointest Endosc.* – 2002. – Jan. – Vol. 55. – P. 17–22.

## Школа клинициста

### ЗАДАЧА

Женщина 22 лет поступила в гепатологическое отделение с диагнозом «хронический гепатит неуточненной этиологии». Около 6 мес назад отметила появление повышенной утомляемости. До этого времени считала себя практически здоровой. При физикальном обследовании обнаружена умеренная гепатомегалия. Анализ крови: нормохромная анемия (эр.  $3,5 \cdot 10^{12}/л$ ; Hb 105 г/л), повышение активности трансаминаз (АЛТ–2N, АСТ–3N). Проба Кумбса отрицательная. Маркеры вирусных гепатитов В и С не обнаружены. Наркотики не употребляет, алкоголь принимает 1–2 раза в месяц.

1. Какое заболевание печени наиболее вероятно?

- А. Наследственный гемохроматоз.
- Б. Неалкогольный стеатогепатит.
- В. Аутоиммунный гепатит.
- Г. Недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина.
- Д. Болезнь Вильсона – Коновалова.

### Ответ

Д

Хронический гепатит представляет собой наиболее частый дебют болезни Вильсона – Коновалова. Дополнительными аргументами, подтверждающими данный диагноз, служат отрицательная проба Кумбса и гемолитическая анемия, патогенез которой связан с прооксидантными свойствами меди, накапливающейся в эритроцитах.

2. Какие лабораторные и инструментальные методы позволяют подтвердить предполагаемый диагноз?

### Ответ

Определение уровня сывороточного церулоплазмينا, экскреции меди с мочой, выявление кольца Кайзера–Флейшера при исследовании с помощью щелевой лампы. К подтверждающим методам, применяющимся в сложных диагностических случаях, относятся количественное исследование содержания меди в печени, тест включения изотопа меди в церуло-

плазмин, выявление мутации гена болезни Вильсона – Коновалова.

3. Какова роль биопсии печени в диагностике болезни Вильсона – Коновалова?

### Ответ

При гистологическом исследовании печени определяются неспецифические изменения. Обычно выявляются баллонная дистрофия и некрозы гепатоцитов, воспалительная инфильтрация и фиброз порталных трактов, гликогеновая инфильтрация ядер гепатоцитов. Гистохимическое исследование, направленное на идентификацию медьсодержащих веществ, позволяет определить повышенную концентрацию меди в печени. В частности, окраска роданином выявляет золотисто-коричневые включения медьсодержащего протеина на фоне голубого окрашивания ткани печени (см. фото на 1-й с. обложки).

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