

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 5, 2003

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

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

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 12 000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:
По объединенному каталогу
«Подписка-2004», том I:
41727 – для индивидуальных подписчиков;
41728 – для предприятий и организаций
82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать» на 1-е полугодие 2004 г.

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

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

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2003

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

| | |
|---|----|
| Маев И.В., Бусарова Г.А., Задорова М.Г. Поражения пищевода при ВИЧ-инфекции | 2 |
| Шептулин А.А. Современная стратегия лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни | 11 |
| Бурков С.Г., Бурдина Е.Г. Инфекция <i>Helicobacter pylori</i> с позиции практического врача | 16 |
| Рейзис А.Р. Современные проблемы вирусного гепатита С у детей и подростков | 23 |
| Калинин А.В., Логинов А.Ф., Цырик В.А. Возможности использования омитокса в терапии неосложненных форм язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки | 27 |
| Давыдов А.А., Крапивин Б.В., Орлов Д.А. Дюспаталин (мебеверин) в лечении острых заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны, протекающих с болевым синдромом | 30 |
| Вести мировой гастроэнтерологии | 34 |
| Школа клинициста | 36 |

УДК (616.98:578.828.6)-06:616.329

Поражения пищевода при ВИЧ-инфекции

И.В. Маев, Г.А. Бусарова, М.Г. Задорова

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета)

В статье освещены поражения пищевода при ВИЧ-инфекции, дана характеристика его изменений при воздействии грибами рода *Candida*, вирусами, в частности вирусом простого герпеса типа 1 и цитомегаловирусом, при туберкулезном и бактериальном эзофагитах и идиопатических поражениях. Рассмотрены отличительные признаки этих болезней, изменения пищевода опухолевой природы при ВИЧ-инфекции – саркоме Капоши и лимфоме. Изложены методы их лечения. Обсуждены морфологические, эндоскопические и рентгенологические изменения при указанных болезнях пищевода.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, инфекции пищевода, новообразования пищевода.

ВИЧ-инфекция – хроническая инфекционная болезнь, характеризующаяся прогрессирующим поражением иммунной системы, приводящим к развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) и смерти от вторичных поражений, и имеющая тенденцию к пандемическому распространению [10 11].

Этапы болезни и развивающихся при ней изменений представлены в клинической классификации, предложенной В.И. Покровским в 1989 г. (табл. 1).

У ВИЧ-инфицированных широко распространены специфические патогены, обуславливающие развитие эзофагита. Своевременная и точная диагностика эзофагеальной инфекции важна, поскольку терапия обычно высокоэффективна и приводит к исчезновению симптоматики и часто – к клиническому излечению [28].

Эзофагеальная инфекция, вызванная условно-патогенной

микрофлорой, обычно проявляется клинически, когда имеется выраженный иммунодефицит: количество CD4-лимфоцитов ниже 200 на 1 мм^3 [12].

Наиболее часто идентифицируемыми патогенами являются грибы рода *Candida*. Реже встречаются поражения, обусловленные оппортунистическими инфекциями (cyto-megalovirus – CMV, herpes simplex virus – HSV), последующие места занимают *Mycobacterium tuberculosis* и *Histoplasma capsulatum* [1]. Описаны поражения, вызванные грибами родов *Zygomycetes*, *Blastomycetes*, *Aspergillus*, вирусами Эпштейна–Барра и семейства *Parovaviridae*, бактериями (зеленящий и β -гемолитический стрептококки, *Staphylococcus* spp., лактобациллы, *Bartonella hensellae*, актиномицеты, в то числе рода *Nocardia*, и др.), простейшими и некоторыми другими патогенами [28].

Вряде случаев этиология заболеваний пищевода остается нераспознанной – так называемые ВИЧ-ас-

социированные идиопатические поражения пищевода [17, 20]. При ВИЧ-инфекции могут наблюдаться заболевания онкологической природы, в первую очередь саркома Капоши и лимфома [4].

Характерная черта ВИЧ-инфекции пищевода – полиэтиологичность развивающихся вторичных заболеваний. Поражения пищевода могут возникать в разные периоды болезни. Так, на самой ранней стадии, при так называемой острой ВИЧ-инфекции, встречаются явления эзофагита, при которых пациента беспокоят боли за грудиной, затрудненное и болезненное прохождение пищи, что сопровождается эндоскопической картиной поражения пищевода вплоть до образования язв [26], хотя поражения пищевода все-таки более характерны для поздних стадий ВИЧ-инфекции. По данным М. Pennacio и соавт. (1992), в 48% случаев поражения пищевода протекают бессимптомно.

Наиболее частый этиологиче-

Таблица 1. Классификация ВИЧ-инфекции (Покровский В.И., 1989)

I. Стадия инкубации

II. Стадия первичных проявлений
 Ф а з ы
 А – острая инфекция (моноклеозоподобный синдром)
 В – бессимптомная (латентная) инфекция
 С – генерализованная персистирующая лимфаденопатия

III. Стадия вторичных заболеваний
 Ф а з ы
 А – потеря веса менее 10% от исходной:
 поверхностные поражения кожи и слизистых оболочек грибковой, бактериальной или вирусной этиологии
 опоясывающий лишай
 В – потеря веса более 10% от исходной:
 рецидивирующие или стойкие поражения кожи, слизистых оболочек или внутренних органов грибковой, бактериальной, вирусной или протозойной этиологии
 повторный или рецидивирующий опоясывающий лишай
 необъяснимая диарея и (или) лихорадка в течение более 1 мес
 локализованная саркома Капоши
 С – кахексия:
 генерализованная инфекция различной этиологии
 внелегочный туберкулез и атипичный микобактериоз
 пневмоцистная пневмония
 кандидоз пищевода, бронхов, легких
 диссеминированная или висцеральная саркома Капоши
 поражения центральной нервной системы различной этиологии

IV. Терминальная стадия

ский агент, вызывающий заболевание пищевода у больных ВИЧ-инфекцией, – грибы рода *Candida*, прежде всего *Candida albicans*. Они вызывают поражение слизистой оболочки, которое выявляется при эндоскопии у 50–70% ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих клинические проявления

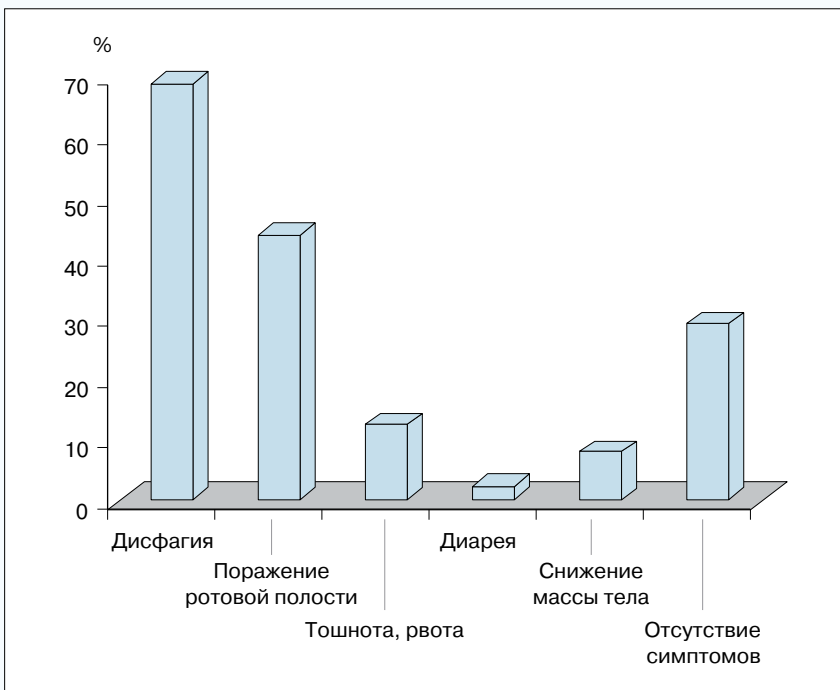
эзофагита. Из всех страдающих ВИЧ-инфекцией кандидоз пищевода наблюдается у 9,4–19,0% [3, 14]. Изменения клеточного иммунитета, в частности подавление функции лимфоцитов, наблюдаемое при ВИЧ-инфекции, приводит к колонизации микроорганизмов (типа грибов рода *Candida*) и к раз-

витию поверхностной инфекции слизистой оболочки.

Патологические проявления кандидоза пищевода разнообразны. Существует морфологическая классификация, в которой все случаи кандидоза пищевода подразделяются на три группы в зависимости от тяжести течения патологического процесса и глубины поражения его стенки:

- 1-я группа – отдельные беловатые налеты с внедрением псевдомицелия гриба между эпителиальными клетками;
- 2-я группа – пленчатые налеты, сливающиеся между собой и образующие обширные поля, при этом нити псевдомицелия прорастают и слизистую, и подслизистую оболочки;
- 3-я группа – псевдомембранные наложения, сочетающиеся с глубокими изменениями, при которых нити гриба глубоко проникают в толщу мышечной ткани [9].

Симптомы болезни практически отсутствуют у 25–30% пациентов, страдающих кандидозом пищевода. Тем не менее у большинства больных жалобы связаны с поражением желудочно-кишечного тракта.



Частота симптомов кандидозного эзофагита, % (Orlando R.S., 1996)

Таблица 2. Эндоскопическая классификация кандидозного эзофагита (Wilcox C.M., Schwartz D.A., 1996)

| |
|--|
| Степень I – рассеянные бляшки, вовлекающие менее чем 50% слизистой оболочки пищевода |
| Степень II – рассеянные бляшки, вовлекающие более чем 50% слизистой оболочки пищевода |
| Степень III – сливающиеся бляшки, циркулярно покрывающие, по крайней мере, 50% слизистой оболочки пищевода |
| Степень IV – признаки, характерные для III стадии + вторжение обильного налета в просвет пищевода, несмотря на вдувание в него воздуха |

Наиболее типичные клинические проявления кандидоза пищевода – дисфагия, несколько реже – одинофагия. Степень выраженности пищеводных симптомов колеблется от умеренного затруднения при глотании до резко выраженной боли, результатом чего являются неспособность приема пищи и развитие вторичной дегидратации.

Когда наблюдается тяжелая одинофагия, следует иметь в виду возможность других причин или коинфекции у ВИЧ-инфицированных. Гораздо реже больные могут жаловаться на загрудинные боли, не связанные с глотанием, изжогу, тошноту, иногда рвоту с выделением пленок (псевдомембран), снижение аппетита и массы тела, появление жидких фекалий со слизью (см. рисунок).

Приблизительно у $2/3$ пациентов с ВИЧ-инфекцией, имеющих пищеводный кандидоз, встречается кандидозный стоматит [3, 7, 24, 28].

Эндоскопическое исследование пищевода – наиболее чувствительный и специфический метод диагностики кандидозного эзофагита. Картина при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) характеризуется чаще всего наличием рыхлых фибриновых наложений белого или желтого цвета, легко снимающихся, под которыми обнаруживается легко ранимая и (или) отечная слизистая оболочка. Реже наблюдается катаральный и эрозивно-язвенный эзофагит. Язвы при кандидозе пищевода ВИЧ-инфицированных встречаются редко и предполагают дополнительный патологический процесс в пищеводе [28].

Существуют различные эндоскопические классификации кандидозного эзофагита, одна из них

представлена в табл. 2.

Во время эндоскопии пораженные участки слизистой оболочки могут быть подвергнуты щеточной биопсии для цитологического исследования или биопсии для гистологической диагностики. Когда эндоскопически идентифицируются язвы, многократная биопсия помогает исключить сосуществующие патологические процессы

Цитологическое исследование материала, полученного с помощью щеточной биопсии, более чувствительно, чем гистологическое исследование биоптатов, при умеренном поверхностном кандидозе (микроорганизмы могут быть вымыты с поверхности ткани при обработке биопсийного материала).

При более тяжелом кандидозном поражении пищевода наибольшее диагностическое значение имеет гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки, поскольку только гистологическое исследование демонстрирует инвазию мицелия или псевдомицелия гриба вглубь ткани пищевода [9].

На ранних стадиях кандидозного эзофагита рентгенологическое исследование пищевода с глотком бария имеет малое диагностическое значение, так как отражает лишь неспецифические изменения, общие для всех эзофагитов. При этом можно выявить набухлость складок слизистой оболочки, неровность контуров пищевода и ослабление его перистальтики.

Классические признаки кандидозного эзофагита проявляются линейными или неправильной формы дефектами наполнения с четкими краями. При тяжелом течении кандидозного эзофагита повреждение сливаются, из-за чего большие

дефекты наполнения иногда образуют скопления в виде гроздьев винограда [2], и пищевод приобретает «косматый» («ворсистый») вид, имитируя язвообразование.

Могут наблюдаться нарушение моторики и сужение просвета пищевода за счет псевдомембран. Однако нормальная рентгенологическая картина пищевода с контрастированием барием не исключает пищеводного кандидоза. Тяжелая одинофагия может ограничивать способность больного выпить барий, что препятствует использованию рентгенографии [28].

Кожные и серологические тесты малоинформативны для диагностики кандидозного эзофагита у ВИЧ-больных. Большинство авторов полагает, что невозможно однозначно интерпретировать данные серологических реакций при дефектах иммунитета.

При лечении кандидоза пищевода первоначально назначается пероральная терапия. Наиболее эффективны препараты группы азола системного действия (кетоконазол, флуконазол и итраконазол). Эти препараты, подобно другим азолам, изменяют проницаемость клеточной мембраны грибов посредством цитохром Р450-зависимого вмешательства в биосинтез эргостерола, что приводит к повреждению клетки гриба и ее смерти.

Новые триазолы (итраконазол и флуконазол) имеют большее аффинное подобие, чем имидазолы (миконазол и кетоконазол) для грибных цитохром Р450-энзимов [15]. Рекомендуемые схемы лечения представлены в табл. 3 [3].

Препараты первого ряда – кетоконазол (низорал,

Таблица 3. Лечение кандидозного эзофагита при ВИЧ-инфекции (Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., 2000)

| Основной курс лечения препаратами | | Поддерживающая терапия |
|--|--|---|
| первого ряда | резерва | |
| Кетоконазол – 0,4–0,8 г/сут перорально 14–21 день Флуконазол – 0,05–0,4 г/сут перорально или внутривенно 14–21 день | Амфотерицин В – 0,0003–0,0005 г/кг/сут внутривенно 5–7 дней Итраконазол – 0,2–0,4 г/сут перорально 14–21 день | Кетоконазол – 0,2 г/сут перорально Флуконазол – 0,05–0,2 г/сут перорально Амфотерицин В – 0,001 г/кг 1 раз в неделю внутривенно Итраконазол – 0,2 г/сут перорально |

ороназол) и флуконазол (дифлюкан, дифлазон, форкан, флюкостат – отечественный флуконазол). При неэффективности схем с применением препаратов первого ряда используются препараты резерва – итраконазол (споранокс) и амфотерицин В, которые являются более токсичными и (или) более дорогими.

Лечение кандидоза на фоне ВИЧ-инфекции, сопровождающейся иммунодефицитом и лейкопенией, – сложная задача. Наряду с антимикозной терапией актуально восстановление пула нейтрофильных лейкоцитов и их функциональной активности.

Предлагается в качестве дополнительного средства лечения кандидозной инфекции на фоне нейтропении использовать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, сокращающий дефицит миелопероксидазы в нейтрофильных лейкоцитах и усиливающий их кислородозависимую антикандидозную активность [6]. Показан хороший эффект от эндоскопического введения концентрата гранулоцитов и высокоинтенсивного импульсного лазерного излучения, улучшающих иммунные функции [5].

Вирусные поражения пищевода при ВИЧ-инфекции занимают второе место по частоте встречаемости после заболеваний пищевода, вызванных грибами рода *Candida*. Прежде всего в 10–20% случаев они обусловлены CMV, несколько реже – HSV (2–5%) [3], относящихся к группе герпетических вирусов, имеющих сходную структуру и общие антигены.

Известно около 80 герпесвирусов, из них 8 выделены у человека

[8, 11]. Все они являются ДНК-геномными внутриклеточными паразитами и распространены повсеместно. Этиологически значимые вирусы, поражающе пищевод – HSV типа 1 и CMV.

HSV типа 1 оказывает выраженное цитопатическое действие, вызывая гибель инфицированных клеток [11]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией эзофагит, обусловленный HSV, наблюдается нечасто. Он обнаружен только у 9 из 100 ВИЧ-инфицированных с эзофагеальной язвой, у 4 из которых являлся копатогеном с CMV [28].

Инфекция пищевода HSV поражает многослойный плоский эпителий слизистой оболочки пищевода. Сначала появляется пузырек, где образуется изъязвление. Пузырьки увеличиваются и сливаются, вызывая обширные повреждения. Часто слизистая оболочка, расположенная между этими повреждениями, остается нормальной.

Микроскопически в краях язв выявляются гигантские многоядерные клетки, баллонная дегенерация эпителиальных клеток, маргинация хроматина и гомогенные матовые ядра. Характерный признак инфекции HSV – эозинофильные включения – тельца Кодри типа А в ядрах клеток. Они могут занимать половину ядерного объема и представляют собой HSV [16, 28].

При поражении HSV эзофагит обычно начинается остро с внезапного приступа выраженной дисфагии, часто приводящей к неспособности проглатывать жидкую или твердую пищу [28], интенсивных болей при глотании, сильных загрудинных болей, не связанных с актом глотания, чувства жжения и саднения в пищеводе.

В дальнейшем снижается масса тела [3, 10].

При тяжелой форме могут наблюдаться системные проявления, такие, как лихорадка, ознобы. Герпес на губах и орофарингеальные язвы часто сосуществуют вместе и появляются раньше или в процессе развития инфекции пищевода. Поражение кожи наблюдается редко.

В отличие от кандидозного эзофагита у всех больных эзофагитом, вызванным HSV, имеются клинические симптомы. Осложнения наблюдаются редко: кровотечение, перфорация, рубцовые сужения пищевода, трахеоэзофагеальная фистула, диссеминация [2, 18, 24].

Эндоскопическая картина изменяется в зависимости от тяжести течения болезни. На ранних стадиях инфекции появляются пузырьки. Однако они редко выявляются, так как эндоскопическое исследование на этой стадии выполняется нечасто, к тому же везикулы хрупки и легко разрываются.

На месте пузырьков вскоре образуются обособленные друг от друга хорошо отграниченные язвы, обычно небольшие, диаметром 1–2 см. Маленькие разрозненные повреждения, покрытые экссудатом, могут имитировать кандидозный эзофагит. На поздних стадиях болезни определяется картина диффузного эзофагита со сливающимися язвами [2, 24].

При рентгенографическом исследовании обычно выявляются фокальные изъязвления на фоне нормальной слизистой оболочки, пузырьки присутствуют нечасто. Тяжелый диффузный герпес-эзофагит может приводить к ворсисто-подобному изменению слизистой

Таблица 4. Лечение герпесвирусных эзофагитов у больных с синдромом приобретенного иммунодефицита (Wilcox С.М., 1999)

| Препарат | Дозирование | Способ применения | Продолжительность | Эффективность, % |
|---|---|---------------------------|-------------------|------------------|
| <i>Эзофагит, вызванный вирусом простого герпеса</i> | | | | |
| Ацикловир | 0,4 г 5 раза в день 0,005 г/кг 3 раза в день | Перорально Внутривенно | 14 дней | > 90 |
| Валацикловир | 1 г 3 раза в день | Перорально | 14 дней | > 90 |
| Фамацикловир | 0,5 г 3 раза в день | Перорально | 14 дней | > 90 |
| Фоскарнет | 0,09 г/кг 2 раза в день | Внутривенно | 14 дней | > 95 |
| Ганцикловир | 0,005 г/кг 2 раза в день | Внутривенно | 14 дней | > 95 |
| <i>Цитомегаловирусный эзофагит</i> | | | | |
| Ганцикловир | 0,005 г/кг 2 раза в день | Внутривенно | 2–4 нед | ≈ 75 |
| Фоскарнет | 0,09 г/кг 2 раза в день | Внутривенно | 2–4 нед | ≈ 75 |

оболочки, которое похоже на кандидозный эзофагит [22].

Однако ни эндоскопическое, ни рентгенологическое исследование с барием не дает возможность дифференцировать герпес-эзофагит от кандидозного эзофагита. Диагноз основывается на цитологическом исследовании и выделении вируса или его антигена из биоптата, взятого при ЭГДС.

Материал, полученный с помощью щеточной биопсии для цитологического изучения или биопсии для гистологического исследования, должен быть взят из краев язвы, поскольку цитопатические эффекты HSV, связанные с поражением клеток плоского эпителия, лучше идентифицируются именно здесь, чем на месте грануляций в основании язвы. Оба метода в равной мере эффективны при диагностике инфекции.

Иммуногистохимическое исследование биоптатов с использованием специфических моноклональных антител к вирусу повышает вероятность подтверждения диагноза, когда вирусные цитопатические эффекты не выражены.

Культуральное вирусологическое исследование – более чувствительный метод, чем эндоскопическое и микроскопическое, и помогает установить окончательный диагноз. Серологические тесты обычно бесполезны в постановке диагноза [16, 28].

В лечении герпес-эзофагита (табл. 4) [28] используют ацикловир (зовиракс), аналог нуклеозида,

эффективный при назначении иммунодефицитным больным. При неэффективности ацикловира препаратом выбора является фоскарнет.

Валацикловир (валтрекс) – пролекарство ацикловира. Преимущество его заключается в том, что он может быть назначен 3 раза в день, а его стоимость эквивалентна цене ацикловира [28].

Фамцикловир (фамвир) – аналог гуанина. По клинической эффективности близок к валацикловиру, однако оба препарата различаются в тропности к ферментам герпесвирусов; 30% штаммов вирусов, резистентных к ацикловиру, чувствительны к фамцикловиру.

Ганцикловир наиболее эффективно подавляет репликацию герпесвирусов, но из-за высокой токсичности редко применяется в клинической практике; используется у ВИЧ-больных на поздней стадии парентерально [8].

CMV в отличие от HSV имеет более крупный ДНК-геном, возможность репликации без повреждения клетки, меньшую цитопатогенность в культуре ткани, медленную репликацию, низкую вирулентность, резкое подавление клеточного иммунитета и меньшую чувствительность к аналогам нуклеозидов [11].

Для цитомегаловирусного эзофагита при ВИЧ-инфекции характерны глубокие язвы, обычно на неизменной внешне слизистой оболочке [2]. В отличие от HSV цитопатическое действие CMV наблюдается в железистом эпите-

лии, в эндотелиальных, мезенхимальных клетках и фибробластах грануляционной ткани язвы, а не в многослойном плоском эпителии [24, 28]. Основные морфологические признаки инфекции – образование цитомегалических клеток, которые в 2–4 раза крупнее окружающих клеток, а также интерстициальная лимфогистиоцитарная инфильтрация [11].

Цитомегалические клетки часто содержат расположенные эксцентрично и окруженные светлым ореолом внутриядерные включения. Поэтому клетки напоминают «глаза совы». Иногда обнаруживаются более мелкие гранулярные цитоплазматические включения. Поскольку внешний вид этих включений часто атипичен у ВИЧ-инфицированных, для подтверждения присутствия CMV следует использовать специальные окраски, в том числе иммуногистохимические.

Методом иммунопероксидазной окраски выявляются инфицированные CMV клетки даже на ранних стадиях инфекции, когда классические клеточные изменения не могут быть обнаружены [24].

CMV-инфекция может сосуществовать с кандидозом и герпес-инфекцией у ВИЧ-больных [13]. Патогенез болезни, вызванного CMV-инфекцией, недостаточно изучен. Предполагается, что поражение слизистой оболочки вирусом является результатом ишемии, которая способствует вовлечению в процесс эндотелиальных клеток. При этом важная роль отводится цитокинам.

Клиническая картина эзофагита, вызванного CMV, характеризуется постепенным началом и проявляется тошнотой, рвотой, дисфагией, лихорадкой, диареей и потерей массы тела. При отсутствии лечения дисфагия прогрессирует [24].

Осложнения проявляются кровотечением (приблизительно у 5% больных), редко перфорацией, стриктурами или фистулами с трахеобронхиальным деревом, а также суперинфекцией (вирусной, бактериальной, микозной) [19, 28].

Эндоскопические проявления CMV-эзофагита варьируются — от мелких множественных язв до единичных гигантских язв или диффузного поверхностного эзофагита [28]. Мелкие язвы могут быть неотличимы от язвообразования, вызванного HSV, что требует проведения биопсии.

Поражение, обусловленное CMV, наиболее выражено в средней и дистальной частях пищевода. Для поздней стадии характерны большие язвы, имеющие яйцевидную или удлинненную серповидную форму, простираются на несколько сантиметров и могут осложняться кровотечением [2, 24].

Рентгенологическими признаками CMV-эзофагита, как и при поражении HSV 1 типа, являются фокальное или обширное изъязвление. У больных в стадии СПИДа эти язвы часто глубокие и могут превышать 2 см в диаметре.

Биопсия слизистой оболочки, взятой при эндоскопическом исследовании из основания язвы, с последующим гистологическим исследованием, — лучший диагностический метод идентификации цитопатического действия CMV. Цитологическое исследование образцов, взятых из пораженного участка пищевода при щеточной биопсии, недостаточно чувствительно. Вирусная культура биоптатов слизистой оболочки может быть чувствительна для диагностики. Однако она требует длительной (до 3 нед) инкубации [24] и менее

чувствительна и специфична, чем гистологическое исследование.

Серологическое исследование бесполезно в связи с высокой степенью предшествующего воздействия CMV. Диагностика цитомегаловирусного гастроинтестинального поражения у любого ВИЧ-больного подтверждается офтальмологическим исследованием из-за частого у них ретинита [28].

Для лечения CMV-эзофагита (табл. 4) требуются препараты для внутривенного введения: ганцикловир и фоскарнет. Наиболее широко используется ганцикловир, дериват ацикловира.

При испытании ганцикловира у 35 пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа и CMV-эзофагитом констатировано клиническое и эндоскопическое улучшение в 77±7% случаев. У получающих длительную терапию больных может наблюдаться клиническая и вирусологическая устойчивость. В этих ситуациях часто эффективен фоскарнет.

В рандомизированном сравнительном исследовании ганцикловира и фоскарнета у больных СПИДом с желудочно-кишечной патологией клиническое улучшение достигнуто у более чем 80% больных. Существенных различий в эффективности этих препаратов не выявлено. У больных со СПИДом частота рецидива CMV-эзофагита составляет около 50% (как при инфекции HSV) [28].

Эпидемия ВИЧ-инфекции с ростом числа случаев системного туберкулеза обусловила увеличение частоты поражения пищевода. Эзофагит вызывается обычно *Mycobacterium tuberculosis*.

Mycobacterium avium complex остается прежде всего патогеном тонкой кишки. Однако R. de Silva и соавт. сообщили о 10 случаях вовлечения в процесс пищевода у больных запущенной формой ВИЧ-инфекции [27]. При первичном туберкулезе пищевода невозможно достоверно исключить специфические поражения других органов и тканей [16]. Туберку-

лезное поражение пищевода при ВИЧ-инфекции может протекать без вовлечения в патологический процесс легких [1].

Существует несколько путей распространения туберкулезной инфекции на пищевод: контактный (при заглатывании инфицированной мокроты), лимфогенный, гематогенный и *per continuitatem* [7, 16]. Обычно туберкулезное поражение локализуется в средней трети пищевода на уровне бифуркации трахеи в результате распространения инфекции из туберкулезно измененных медиастинальных лимфатических узлов или вследствие обструкции лимфатических сосудов, часто приводящих к трахеопищеводной фистуле.

Туберкулезное поражение также может вовлекать верхнюю треть пищевода при прямом распространении туберкулезного фарингита или ларингита [28]. Различают язвенную, склеротическую и гранулематозную формы туберкулеза пищевода.

Гранулемы часто присутствуют в ткани язвы с микобактериями, идентифицируемыми при соответствующей окраске. Чаще встречается язвенная форма. Язвы имеют бугристое дно, покрытое серовато-желтым налетом и неровные возвышающиеся края. Вокруг язв нередко обнаруживаются единичные или мелкие множественные туберкулезные бугорки. Язвы могут иметь разнообразную форму и размеры, бывают единичными и множественными.

Склерозирующая (или стенозирующая) форма туберкулеза характеризуется концентрическим специфическим воспалением пищевода и околопищеводной клетчатки в сочетании с почти неизменной слизистой оболочкой. Эта форма наиболее редкая [7]. Признаками далеко зашедшего туберкулеза пищевода при ВИЧ-инфекции являются кровотечения или рубцовые изменения слизистой оболочки.

Типичное рентгенологическое проявление — изъязвление. Язвы могут быть множественными, что

воспринимается как «изъеденность» контуров пораженных участков пищевода. Однако изменения на рентгенограмме пищевода на фоне бария неспецифичны. Диагноз ставится на основании результатов исследования окрашенных мазков мокроты или культивирования бактерий [27].

При эндоскопии выявляются туберкулезные инфильтрация стенки и язвы с казеозным распадом в центре или покрытые грязно-серым налетом, окруженные милиарными бугорками.

Однако, по мнению некоторых авторов, макроскопическая картина язв или стриктур не является специфичной для диагностики туберкулеза. Для его подтверждения необходима эндоскопическая биопсия из краев повреждения: в биоптатах можно обнаружить гранулемы или кислотоустойчивые бактерии, а биопсийный материал – культивировать для подтверждения диагноза [28].

Ведущий метод лечения – химиотерапия:

- п е р в ы й этап – прием 4–5 препаратов в течение 2–3 мес;
- в т о р о й этап – поддерживающая терапия 2–3 препаратами ежедневно или через день, или 2 раза в неделю в течение 4–5 мес.

Основные химиопрепараты – изониазид, рифампицин, пирозинамид, этамбутол, стрептомицин. Однако, несмотря на лечение, при ВИЧ-инфекции туберкулезный процесс обычно прогрессирует [23].

Бактериальный эзофагит – редкая причина поражения пищевода у ВИЧ-инфицированных. Основными возбудителями бактериального эзофагита являются представители оральной микрофлоры, особенно часто грамположительные кокки, включая зеленающий стрептококк и представителей рода *Staphylococcus*, реже – грамотрицательные палочки. Диссеминация может происходить при недостаточности функции зернистых лейкоцитов или абсолютной гранулоцитопении. Благодаря последним исследованиям ВИЧ-больных

расширен этиологический спектр бактериальных эзофагитов, включающий *Bartonella hensellae* и актиномицеты, в частности рода *Nocardia* [28].

Патологические изменения пищевода при бактериальной инфекции разнообразны – от нормальной слизистой оболочки (колониализация) до язв, ассоциированных с эритемой, бляшками, псевдомембранами или кровоизлияниями. Микроскопическое исследование позволяет выявить псевдомембраны и бактериальную инвазию – поверхностную, поражающую только многослойный плоский эпителий, или более агрессивную трансмуральную с инфильтрацией кровеносных сосудов (флегмонозный эзофагит).

Актиномикоз характеризуется язвенным эзофагитом с дренажом серных гранул по свищам, идущим от полостей абсцесса, или с серными гранулами и нитевидными грамположительными бактериальными ветвлениями, видимыми в ткани, взятой при биопсии.

Имеются данные о том, актиномицеты рода *Nocardia* могут вызывать пищеводную язву при СПИДе. Эзофагит, вызванный *Bartonella hensellae*, характеризуется образованием множества узелков в пищеводе, состоящих из быстро увеличившихся капилляров, ограниченных округлыми эндотелиальными клетками.

Рентгенографическое исследование пищевода неспецифично, и для постановки диагноза бактериального эзофагита необходимы эндоскопическая биопсия и культуральное исследование. Дополнительная окраска, включая по Граму и Брауну–Хопсу (*Brown–Hopps*), может потребоваться для идентификации этиологического фактора [28].

Для лечения используются антибиотики широкого спектра действия, которые эффективны против грамположительной и грамотрицательной микрофлоры ротоглотки. Лечение других инфекций, обусловленных *Bartonella hensellae*, а также актиномикоза, нокардиоза, выявленных у этих пациентов, сход-

но с лечением этих болезней другой локализации [28].

Инфекции пищевода, вызванные простейшими, также встречаются у больных со СПИДом. У этих больных возбудителями могут быть *Pneumocystis carinii*, *Cryptosporidium parvum* и *Leishmania donovani*.

Этиология идиопатических пищеводных язв, несмотря на тщательное гистопатологическое исследование их ткани, не может быть идентифицирована. Они были найдены у 41% ВИЧ-больных с язвой пищевода в большом проспективном исследовании.

Идиопатические язвы пищевода определяются на поздних стадиях иммунодефицита, когда уровень CD4-лимфоцитов ниже 100 на 1 мм³. Размер их варьируется. Они бывают большими, глубокими, хорошо ограниченными, с подрытыми краями [24, 28]. При этом диффузный поверхностный эзофагит не наблюдается. Поверхностная кандидозная инфекция, лежащая на большом четко ограниченном повреждении с гистопатологически обнаруженной грануляционной тканью без вирусного цитопатического эффекта, облегчает диагностику идиопатических язв пищевода [28]. Существует мнение, что ВИЧ является прямой причиной этих повреждений [21].

Признаки идиопатического язвообразования в основном неразличимы от таковых CMV-эзофагита. Сосуществующие орофарингеальные афтозные язвы встречаются нечасто, несмотря на то что кандидозный стоматит распространен, особенно если больной не получает эмпирическую антимикотическую терапию. Осложнения включают кровотечение и фистулы с желудком, но не с трахеобронхиальным деревом. Эзофагеальные стриктуры редки [21, 28].

При рентгенографии пищевода на фоне бария у больных с идиопатическими язвами пищевода выявляются большие, хорошо очерченные и часто глубокие язвы [20]. Эндоскопия и биопсия считаются реша-

ющими диагностическими тестами, поскольку идиопатическое язвенное поражение пищевода – диагноз исключения. Эти язвы вариабельны по размеру и внешнему виду, а большие язвы эндоскопически неразличимы от цитомегаловирусных.

Медикаментозный эзофагит должен быть исключен анамнестически, поскольку патологические проявления по результатам пищеводных биопсий сходны.

Идиопатические язвы пищевода реагируют быстро на преднизолон или талидомид с клиническим и эндоскопическим излечением, наблюдаемым более чем у 90% пациентов [28]. Преднизолон назначают перорально по 40 мг/сут с постепенным снижением дозы, а талидомид – также перорально по 200–300 мг/сут. Продолжительность лечения – 4 нед. Возможно парентеральное применение преднизолона. Для поддержания ремиссии требуется длительная терапия.

В связи со снижением противоопухолевой резистентности при СПИДе могут развиваться новообразования в пищеводе, чаще саркома Капоши и В-клеточная лимфома.

Саркома Капоши представляет собой опухоль, растущую из эндотелия капилляра или лимфатического сосуда, поражающую в первую очередь кожу нижних конечностей. У ВИЧ-инфицированных саркома Капоши быстро диссемирует, вовлекая в патологический процесс слизистые оболочки и внутренние органы [11].

Выявлению саркомы Капоши следует уделять особое внимание,

так как у более чем 50% больных с этой патологией выявляется ВИЧ-инфекция [1]. В то же время саркома Капоши выявляется у 25–30% больных СПИДом. Ее рассматривают как своеобразный маркер ВИЧ-инфекции, когда она поражает кожный покров, пищевод, желудок, тонкую, толстую и прямую кишку [13, 25].

Вовлечение в патологический процесс желудка или кишечника встречается чаще, чем поражение пищевода. Повреждения пищевода чаще обнаруживаются случайно на секции или при эндоскопическом исследовании, так как протекают бессимптомно [10, 28].

Рентгенографически саркома Капоши – это хорошо ограниченные подслизистые повреждения, которые могут изъязвляться. При этом исследовании малые повреждения легко пропускаются. Эндоскопические признаки пищевой саркомы Капоши являются типичными и сходны с ее кожными проявлениями. Выявляются нарушения в виде пятен (небольших, до 1 см округлых плоских высыпаний) или выпуклых узелков или поражений в виде бляшек.

Эти опухоли обычно захватывают подслизистый слой. Поэтому при биопсии слизистой оболочки нужно брать пробы из более глубоко расположенной ткани. В случаях, когда опухоль становится большой и изъязвляется, может начаться кровотечение [28].

У больных ВИЧ-инфекцией, имеющих элементы саркомы Капоши на коже, особенно на слизистых оболочках, эндоскопическое исследование

желудочно-кишечного тракта следует проводить с целью выявления распространенности процесса, что может иметь решающее значение для определения тактики лечения [10]. Эффективная, относительно нетоксичная химиотерапия включает назначение доксила, липосомную форму адриамина.

В связи с профилактикой оппортунистических инфекций у больных СПИДом неходжкинская лимфома приобретает большую практическую значимость в качестве осложнения СПИДа. Лимфома относится к опухолям, во многом обусловленным иммунной недостаточностью [1].

Хотя желудочно-кишечный тракт вовлекается в патологический процесс часто, пищевод поражается редко. Повреждения выявляются рентгенографически и эндоскопически как изъязвленные полиповидные массы, часто с центральным изъязвлением, или как обширные подслизистые образования, суживающие просвет; оба походят на аденокарциному или солитарную язву.

Осложнения встречаются редко, в основном в виде кровотечения. При неходжкинских лимфомах у больных СПИДом обычно назначают мультилекарственные химиотерапевтические режимы. Хотя полная ремиссия может быть достигнута у 50% больных, средняя выживаемость в большинстве групп СПИД-ассоциированной неходжжинской лимфомы составляет менее 8 мес. Радиотерапия может быть потенциальной альтернативой в случае локальных форм

заболевания [28].

Список литературы

1. Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И., Шубина М.Э. Поражение органов пищеварения при ВИЧ-инфекции // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 1. – С. 23–28.
2. Гойял Р.К. Болезни пищевода // Внутренние болезни / Под ред. Е. Браунвальда. – М.: Медицина, 1996. – Т. 7. – С. 23–38.
3. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода // Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. – М.: Трида-Х, 2000. – 180 с.
4. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Поражения пищеварительной системы при синдроме приобретенного иммунодефицита // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2001, № 1. – С. 17–20.
5. Касаткин Н.Н. Сравнительная оценка различных методов лечения больных кандидозом пищевода: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1995. – с. 131
6. Никифорова З.Н., Шевченко В.Е., Дмитриева Н.В. и др. Влияние гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на антикандидозную активность нейтрофильных лейкоцитов больных гемобластозами при нейтропении // Инфекции и антимикроб. тер. – 2001. – № 5. – С. 141–143.
7. Тамилевичоте Д.И., Витенас А.М. Болезни пищевода и кардии. – М.: Медицина, 1986. – 224 с.
8. Хахалин Л.Н. Соловьева Е.В. Герпесвирусные заболевания человека // Клини. фармакол. тер. – 1998. – № 1. – С. 72–76.

9. Хмельницкий О.К., Аравийский Р.А., Экземпляров О.Н. Кандидоз (патологическая анатомия, химиотерапия, лечебный патоморфоз). – Л.: Медицина, 1984. – с. 199.
10. Юрин О.Г., Морозова С.В. ВИЧ-инфекция и поражения пищевода // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 1. – С. 62–66.
11. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. (Ред.) Лекции по инфекционным болезням: В 2 т. – М.: Изд. ВУНМЦ, 1999. – Том 2. – С. 72–124.
12. Baehr P.H., McDonald G.B. Esophageal infections: risk factors, presentation, diagnosis, and treatment // *Gastro-enterology*. – 1994. – Vol. 106. – P. 509–520.
13. Bonacini M., Young T., Laine L. The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection // *Arch. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 151. – P. 1567–1571.
14. Chandler F.W. Pathology of the mycoses in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) // *Curr. Topics. Med. Mycol.* – 1985. – Vol. 1. – P. 1–23.
15. Como J.A., Dismukes W.E. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy // *New Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 263–269.
16. Davis D.R. Инфекционно-воспалительные заболевания пищевода // П.П. Мак Нелли. Секреты гастроэнтерологии: Пер. с англ. – М.; СПб: ЗАО «Изд-во БИНОМ», «Невский диалект», 1998. – С. 40–46.
17. Ehrenpreis E., Bober D. Idiopathic ulcerations of the oesophagus in HIV-infected patients review // *Int. J. STD AIDS*. – 1996. – Vol. 7, N 2. – P. 77–81.
18. Erlich K.S. Herpes simplex and varicella zoster virus infection in acquired immunodeficiency syndrome // *The AIDS knowledge base*. – 1994. – P. 359–398.
19. Fenoglio-Preiser C.M., Lantz P.E., Listrom M.B. et al. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*. – New York: Raven Press, 1989. – P. 60.
20. Frager D.H., Wolf E.L., Competello L.S. et al. Squamous cell carcinoma of the esophagus in patients with the acquired immunodeficiency syndrome // *Gastrointest. Radiol.* – 1988. – Vol. 13. – P. 358–362.
21. Kotler D.P., Reka S., Orenstein J.M. et al. Chronic idiopathic esophageal ulceration in the acquired immunodeficiency syndrome: characterization and treatment with steroids // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 15. – P. 284–291.
22. Levine M.S. Radiology of esophagitis: a pattern approach // *Radiology*. – 1991. – Vol. 179, N 1. – P. 1–7.
23. Monig S., Schmidt R., Wolters U., Krug B. Tuberculosis of the esophagus // *Wien. Klin. Wschr.* – 1995. – Vol. 107, N 5. – P. 155–157.
24. Orlando R.C. (Ed.) *Esophagus and Pharynx* // *Gastroenterology and Hepatology. The Comprehensive Visual Reference*. / Ed. M. Feldman. – Vol. 5. Copyright © Electronic Press Ltd, 1996.
25. Poles M.A., McMeeking A.A., Scholes J.V., Dieterich D.T. Actinomyces infection of a cytomegalovirus esophageal ulcer in two patients with acquired immunodeficiency syndrome // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 89. – P. 1569–1574.
26. Rabeneck I., Boyko W.J., McLean D.M. et al. Unusual esophageal ulcers containing enveloped virus-like particles in homosexual men // *Gastroenterology*. – 1986. – Vol. 90. – P. 1882–1886.
27. de Silva R., Stoopack P.M., Raufman J.P. Esophageal fistulas associated with mycobacterial infection in patients at risk for AIDS // *Radiology*. – 1990. – Vol. 175. – P. 449–453.

УДК (616.33-008.17-031:611.329)-08

Современная стратегия лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

А.А. Шептулин

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

В последние десятилетия наши представления о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) эволюционировали от отношения к ГЭРБ как к безобидному комплексу жалоб до признания ее одной из наиболее клинически значимой гастроэнтерологической патологии.

Актуальность проблемы ГЭРБ определяется в первую очередь широкой распространенностью этой болезни среди населения, составляющей в развитых странах около 20% [6]. В США, например, насчитывается не менее 25 млн больных ГЭРБ [13]. Причем этот показатель скорее всего сильно занижен. Дело в том, что применительно к ГЭРБ мы имеем дело с так называемым «феноменом айсберга», когда к врачу за медицинской помощью обращается только меньшая часть больных («надводная часть айсберга»), тогда как остальные пациенты («его подводная часть») лечатся самостоятельно или пользуются советами родных и знакомых.

Значимость проблемы ГЭРБ определяется также выраженностью клинических ее симптомов, в ряду которых в последние годы привлекают к себе внимание «внепищеводные» клинические проявления (боли в области сердца, нарушения сердечного ритма, бронхообструктивный синдром и др.), требующие

нередко проведения дифференциального диагноза с органическими заболеваниями сердца и легких. Больные ГЭРБ подчас оценивают свое качество жизни хуже, чем пациенты с ишемической болезнью сердца.

При длительном течении ГЭРБ может стать причиной развития осложнений. У 2% пациентов с эрозивными формами болезни наблюдаются кровотечения, у 2–20% формируются пептические стриктуры пищевода, у 10% возникает пищевод Баррета (тонкокишечная метаплазия эпителия слизистой оболочки дистального отдела пищевода), существенно повышающий риск развития аденокарциномы пищевода.

Нередко сложности отмечаются и при лечении больных ГЭРБ. Сроки заживления эрозий пищевода достигают у многих больных 8–12 нед, а прекращение приема лекарств приводит у 60–70% пациентов к быстрому (в течение первых 3 мес) рецидиву клинических и эндоскопических проявлений болезни.

Изложенное обуславливает важность своевременного и полноценного лечения ГЭРБ, подходы к которому определяются необходимостью воздействия на ее ведущие патогенетические звенья и учетом основных форм болезни, которые выделяются в современной классификации (рис. 1) [16].

Как известно, существенное место в патогенезе ГЭРБ занимают нарушения моторики пищевода и желудка. К ним, в частности, относятся увеличение числа эпизодов спонтанного расслабления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и уменьшение его тонуса, снижение пищеводного клиренса (способности пищевода быстро эвакуировать попавшее в него в результате рефлюкса содержимое обратно в желудок), повышение внутрижелудочного давления.

Уменьшению выраженности расстройств гастроэзофагеальной моторики и устранению действия факторов, обуславливающих их возникновение, способствуют мероприятия по нормализации образа жизни и питания, рекомендуемые больным ГЭРБ. К ним относятся частое (5–6 раз в сутки) и дробное питание. Последний прием пищи должен быть не позднее чем за 3–4 ч до сна.

Необходимо исключить из пищевого рациона продукты, способствующие возникновению гастроэзофагеального рефлюкса (кофе, шоколад, жиры), отдавая предпочтение белкам, повышающим тонус НПС. Больным не рекомендуют ложиться сразу после еды.

Безусловную пользу приносит отказ больных ГЭРБ от курения и употребления алкоголя, не только вызывающих желудочно-пищевод-



Рис. 1. Современная классификация ГЭРБ

ный рефлюкс, но и неблагоприятно воздействующих на слизистую оболочку пищевода. Следует также (по возможности) избегать приема лекарственных препаратов, снижающих тонус НПС (нитраты, теофиллин, адrenomиметики, блокаторы кальциевых каналов и др.).

Гастроэзофагеальный рефлюкс провоцируют некоторые физические упражнения и определенное положение тела. Поэтому больным ГЭРБ противопоказаны поднятие тяжестей, физические упражнения, связанные с наклоном туловища и напряжением брюшного пресса. Спать следует с приподнятым (на 15–20 см) головным концом кровати. У тучных больных хороший эффект дает снижение массы тела.

В последние годы доказано значение соляной кислоты, воздействию которой на слизистую оболочку пищевода считается главным патогенетическим фактором ГЭРБ. В норме рН в пищеводе составляет 5,5–7,0. Общая продолжительность снижения рН в пищеводе менее 4 (при этих значениях рН возникают изменения, свойственные ГЭРБ) в течение суток не должна превышать 1 ч, или 5% от времени суток [17].

Установлено, что длительное снижение внутрипищеводного рН приводит к возникновению у больных клинических симптомов ГЭРБ [9, 20]. Наши собственные данные также свидетельствуют о том, что у больных ГЭРБ отмечается продолжительное (от 4 до 14,5 ч в течение

суток) снижение уровня внутрипищеводного рН < 4, составляющее 25–60% от времени суток [1].

В 1992 г. было сформулировано правило Белла, согласно которому эрозии пищевода заживают в 80–90% случаев, если удастся поддержать уровень внутрипищеводного рН выше 4 в течение суток не менее 16–22 ч [5]. Это важное положение позволяет понять, почему ингибиторы протонной помпы (ИПП) стали основными препаратами, применяемыми при лечении ГЭРБ. Лишь эти лекарственные средства по выраженности своего антисекреторного эффекта отвечают указанным требованиям, тогда как ни H_2 -блокаторы, ни холинолитики, ни тем более антациды выполнить упомянутое правило не могут.

До недавнего времени стратегия лечения больных ГЭРБ строилась на применении схем поэтапно усиливающейся (step-up) и поэтапно снижающейся (step-down) терапии [19].

При применении поэтапно усиливающейся схемы на первом этапе основное место в лечении отводилось изменению образа жизни и приему антацидных препаратов. При сохранении клинических симптомов на втором этапе назначались прокинетики (мотилиум), нормализующие моторику пищевода и желудка, или блокаторы H_2 -рецепторов гистамина. Если такая терапия оказывалась неэффективной, то на третьем этапе применялись ИПП (в особенно тяжелых случаях – в комбинации

с прокинетики или H_2 -блокаторами).

Схема поэтапно снижающейся терапии предполагала с самого начала назначение ИПП (например, больным с множественными эрозиями слизистой оболочки пищевода) с последующим переходом после достижения клинического и эндоскопического эффекта на прием H_2 -блокаторов или прокинетиков.

В настоящее время стратегия лечения больных ГЭРБ существенно изменилась. После того как результаты метаанализа работ показали, что частота заживления эрозий слизистой оболочки пищевода в течение 12 нед лечения составляет при применении ИПП около 80%, а при использовании H_2 -блокаторов лишь около 50% [8], ИПП были признаны наиболее эффективными препаратами в лечении ГЭРБ, которые должны назначаться в виде монотерапии при всех ее стадиях: неэрозивных формах ГЭРБ, эрозивном эзофагите, пищеводе Баррета [7].

Однако накопленный опыт свидетельствует о трудностях, возникающих при применении ИПП I поколения (омепразола) у больных ГЭРБ. Так, отмечено, что у $1/3$ больных ГЭРБ для достижения ожидаемого эффекта оказалось необходимым назначение омепразола в дозах (60–140 мг/сут), значительно превышающих стандартные (20 мг/сут) [15]. Даже при двойной суточной дозе омепразола (40 мг), обычно используемой в клинической практи-

ке, почти у 20% больных ГЭРБ продолжительность снижения внутрипищеводного pH менее 4 превышала 50% времени суток [12].

Почти у 70% пациентов на фоне приема омепразола сохранялись патологические ночные эпизоды гастроэзофагеального рефлюкса со снижением pH в пищеводе < 4 – «ночные прорывы соляной кислоты» («nocturnal acid breakthrough»), общая продолжительность которых превышала 1 ч [17]. Это обстоятельство остро поставило вопрос о выборе среди различных ИПП оптимального лекарственного препарата.

Причины неодинаковой эффективности ИПП (омепразола, лансопразола, пантопразола, рабепразола, эзомепразола) при лечении ГЭРБ могут быть связаны с различиями в их абсорбции, биодоступности, времени начала антисекреторного действия и метаболизме [21].

Все ИПП, за исключением париета (рабепразола), характеризуются генетически детерминированным полиморфизмом в отношении действия на изофермент системы цитохрома P450 (CYP2C19), что выражается в возможности быстрого или медленного метаболизма данных препаратов и влечет за собой изменчивость их клиренса и биодоступности, а соответственно и непостоянство антисекреторного эффекта.

Биодоступность омепразола и особенно эзомепразола (нексиума) возрастает в течение 1-й недели приема, что связано со снижением печеночного клиренса препарата при его повторном приеме.

Таким образом, максимальная биодоступность омепразола и эзомепразола достигается лишь через 5–7 дней после начала лечения [14]. Кроме того, с учетом названных особенностей фармакокинетики для всех ИПП (за исключением париета) характерно потенциальное взаимодействие с диазепамом, варфарином, фенитоином, которые метаболизируются ферментами системы цитохрома P450, хотя чаще всего оно не имеет существенного

клинического значения.

Биодоступность париета, для которого характерен неэнзиматический путь метаболизма, становится максимальной уже в 1-й день его приема, что обуславливает более быстрое достижение полного антисекреторного эффекта, чем при назначении других ИПП. Париет полностью ингибирует активность протонной помпы через 5 мин инкубации, тогда как омепразол и лансопразол – через 30 мин. Пантопразол же через 45 мин инкубации подавляет активность протонной помпы только на 50%.

Более быстрое начало антисекреторного действия париета обуславливает и его более выраженный эффект подавления кислотной продукции. Так, при применении одинаковых доз рабепразола и эзомепразола (20 мг) доля времени суток с интрагастральным pH более 4 в 1-й день приема рабепразола превысила 45%, в 1-й день приема эзомепразола – около 30% [18].

Сравнительное исследование эффективности антисекреторного действия одинаковых доз омепразола и париета (20 мг), применявшихся в течение 8 дней, показало, что уровень суточной продукции соляной кислоты в 1-й день приема париета оказался достоверно ниже, чем после приема омепразола (соответственно 331 и 640 ммоль/ч). Эта тенденция сохранялась и на 8-й день лечения [22].

Вследствие более быстрого наступления антисекреторного эффекта париета быстрее исчезают клинические симптомы при его применении. Так, в 1-й день приема 40 мг омепразола выраженная изжога отмечалась у 14% пациентов с ГЭРБ, в 1-й день приема 20 мг париета – у 8%, в первую ночь после начала приема указанных препаратов – соответственно у 16 и 6% ($p < 0,01$).

Через 3 дня после начала лечения омепразолом выраженная изжога наблюдалась у 8% больных, а у получавших париет – лишь у 2% ($p < 0,05$).

При сравнительной оценке

клинической эффективности рабепразола (20 мг), лансопразола (30 мг) и омепразола (20 мг) установлено, что рабепразол быстрее уменьшал выраженность изжоги и диспепсических расстройств, чем другие ИПП.

Наши собственные сравнительные исследования результатов суточного мониторинга внутрижелудочного pH подтвердили, что антисекреторная активность париета (рабепразола) выше, чем лосека МАПС (омепразола) и нексиума (эзомепразола) [2].

Многоцентровое открытое исследование эффективности париета в терапии эрозивно-язвенных форм ГЭРБ, проведенное в России, показало, что к концу 4-й недели лечения изжога полностью исчезала у 92% больных, у 80% пациентов эффект отмечался уже в 1-й день приема. Эндоскопическая ремиссия к концу 4-й недели лечения наблюдалась у 62% больных, к концу 8-й недели – у 84% [4].

Быстрое исчезновение клинических симптомов ГЭРБ в 1-й день приема париета (у 62% больных – днем, у 68% – вечером) отмечено также в крупном зарубежном исследовании, включавшем 2500 пациентов [11].

Нередкая ошибка, встречающаяся в клинической практике, – слишком короткий основной курс лечения больных ГЭРБ, составляющий порой лишь 4 нед.

В соответствии с современными подходами основной курс приема любого ИПП, при лечении ГЭРБ должен продолжаться не менее 8 нед.

При эрозивных формах ГЭРБ париет назначается по 20 мг/сут, при неэрозивных формах (катаральном рефлюкс-эзофагите и эндоскопически негативной форме ГЭРБ) у части больных может оказаться достаточной половинная доза препарата – 10 мг (рис. 2).

При упорном течении ГЭРБ длительность терапии может быть увеличена до 12 нед. Иногда целесообразно повышение суточной дозы ИПП (например, париета)



Рис. 2. Стратегия лечения больных различными формами ГЭРБ

до 40 мг/сут и добавление прокинетиков (мотилиума по 30–60 мг/сут). Предлагавшаяся ранее в таких случаях комбинация ИПП и H₂-блокаторов не оправдала возлагавшихся на нее надежд из-за быстро развивающейся резистентности к блокаторам H₂-рецепторов гистамина [12].

После достижения ремиссии ГЭРБ общепризнанной считается необходимость длительного (от полугода до 2 лет) ежедневного поддерживающего приема полных или половинных доз ИПП (например, париета в дозе 20 или 10 мг), препятствующего развитию рецидива болезни и пищевода Баррета.

В настоящее время изучается возможность проведения прерывистой поддерживающей терапии (в частности, при неэрозивных формах болезни) в режиме «по требованию» («on demand»), когда схема приема препарата определяется самочувствием больного [3, 13]. У многих больных с неэрозивными формами ГЭРБ достаточно поддерживающего приема ИПП не чаще 2–3 раз в неделю.

Точка зрения о возможном благоприятном влиянии инфекции

Helicobacter pylori на течение ГЭРБ не нашла своего подтверждения. Во всяком случае эффективность антисекреторных препаратов у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных больных ГЭРБ оказалась одинаковой. Ряд авторов считает целесообразной эрадикацию *H. pylori* у больных ГЭРБ при необходимости длительного применения ИПП с целью снижения риска развития атрофического фундального гастрита и рака желудка [13].

Консервативное лечение эффективно более чем у 90% больных ГЭРБ [6]. При резистентности к медикаментозной терапии и осложненном течении ГЭРБ (формировании пептических стриктур пищевода, повторных кровотечениях и др.) показано хирургическое лечение.

Все большее число хирургов предпочитает лапароскопическую фундопликацию по Ниссену, которая дает хорошие функциональные результаты (клиническое улучшение, нормализация эндоскопической картины, повышение тонуса НПС) и, кроме того, по сравнению с традиционной (открытой) фундопликацией способствует более быстрой последующей реабилитации

пациентов [13].

Важно, чтобы больных ГЭРБ оперировали в специализированных центрах, поскольку выполнение таких операций хирургами, не являющимися специалистами в области хирургии пищевода, может обусловить возникновение различных послеоперационных осложнений [6].

Больных с пищеводом Баррета лечат в целях субъективного улучшения (устранение болей и изжоги), эпителизации эрозий (благодаря длительному применению ИПП) и предупреждения развития аденокарциномы пищевода (ранней диагностике дисплазии эпителия значительно способствуют повторные ежегодные эндоскопические исследования со взятием биоптатов из 4 участков слизистой оболочки пищевода).

При обнаружении дисплазии низкой степени назначают ИПП (париет в дозе 20 мг/сут) в течение 8–12 нед с повторным гистологическим исследованием через 3 мес. При сохранении дисплазии эпителия низкой степени рекомендуется продолжить постоянный прием блокаторов протонного насо-

са с контрольным гистологическим исследованием через 3 и 6 мес. В дальнейшем эндоскопические и гистологические исследования проводят ежегодно.

При выявлении дисплазии высокой степени решается вопрос об эндоскопическом (лазерная или фотодинамическая коагуляция участков метаплазированного эпителия) или хирургическом лечении (резекция). Лазерная и фотодинамическая деструкция слизистой оболочки пищевода при синдроме Баррета может привести к восстановлению нормального многослойного плоского эпителия пищевода. Такое лечение должно сопровождаться приемом ИПП.

Новые направления в терапии ГЭРБ предусматривают:

- изучение эффективности пре-

паратов, уменьшающих число эпизодов спонтанных расслаблений НПС (в частности, к ним относят тегасерод – новый прокинетику, хорошо зарекомендовавший себя при лечении синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запоров, и баклофен – агонист γ -оксимасляной кислоты);

- оценку возможности применения при пищеводе Баррета рофеноксифа – селективного блокатора циклооксигеназы 2, уменьшающего риск развития дисплазии эпителия;

- поиск препаратов, уменьшающих висцеральную чувствительность слизистой оболочки пищевода, ответственную за симптомы ГЭРБ (чаще у женщин) при нормальном pH в пищеводе;

- разработку способов терапевтической эндоскопии [7, 13].

Перечисленные методы лечения находятся на стадии клинического испытания и пока не могут быть рекомендованы для широкого применения.

Итак, современная стратегия лечения ГЭРБ предусматривает применение ИПП. Наиболее эффективным и безопасным из них является париет. Он обеспечивает наиболее быстрое (с первых суток) наступление стойкого и длительного антисекреторного эффекта. Именно поэтому париет рекомендуется в качестве «золотого стандарта» лечения всех форм ГЭРБ. При научно обоснованном проведении основного и поддерживающего курсов лечения ГЭРБ можно достичь стойкой клинической и эндоскопической ремиссии болезни и предотвратить развитие серьезных осложнений, в

частности пищевода Баррета.

Список литературы

1. Заин Ул Абидин, Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. и др. Значение суточного мониторинга pH в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и оценке эффективности лекарственных препаратов // *Клин. мед.* – 1999. – Т. 77, № 7. – С. 39–42.
2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Кардашева С.С. Париет в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта* / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М., 2002. – С. 49–65.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Макаров Ю.С., Немытин Ю.В. Сравнительная оценка антисекреторной активности лосека МАПС, париета и нексиума у больных язвенной болезнью // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2002. – № 5. – С. 19–22.
4. Минушкин О.Н., Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. и др. Париет в России: результаты многоцентрового клинического исследования // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2000. – Т. 10, № 6. – С. 43–46.
5. Bell N.J.V., Burget D., Howden C.W. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-esophageal reflux disease // *Digestion.* – 1992. – Vol. 51, suppl. 1. – P. 59–67.
6. Brian Fennerty M. Therapies for GERD: medical, surgical or endoscopic. Which to choose? // *AGA Postgraduate Course.* – Orlando, 2003. – P. 1–20.
7. Galmiche J.P. New drug developments in gastroesophageal reflux disease // *EAGE Post-graduate Course.* – Geneva, 2002. – P. 1–12.
8. Holtmann G. The Clinical Usefulness of PPIs: Are They All The Same? (Yes) // «PPIs: Are They All the Same? – The Ultimate Debate». – An Interactive Symposium. – 10 UEGW. – Geneva, 2002. – Abstract Book. – P. 10–11.
9. Johnsson F. Symptom assesment in gastro-oesophageal reflux disease // *Guidelines for Management of Symptomatic Gastro-oesophageal Reflux Disease* / Ed. L.L. Lundell. – London, 1998. – P. 9–14.
10. Katz P.O., Anderson C., Khoury R., Castell D.O. Gastroesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 12. – P. 1231–1234.
11. Kuipers E. PPIs: Are They All The Same? // «The Art of GORD Treatment: Evolution Towards Perfection». – An Interactive Symposium. – 9. UEGW. – Amsterdam, 2001. – Abstract Book. – P. 10–11.
12. 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. Gastro-enterol.* – 1996. – Vol. 91. – P. 1527–1531.
13. Lundell L. Advances in treatment strategies for gastroesophageal reflux disease // *EAGE Postgraduate Course.* – Geneva, 2002. – P. 13–22.
14. McColl K. The Pharmacology of PPIs: Are They All The Same? (No) // «PPIs: Are They All the Same? – The Ultimate Debate». – An Interactive Symposium. – 10 UEGW. – Geneva, 2002. – Abstract Book. – P. 8–9.
15. Nakazawa S., Namiki M., Matsuo Y. et al. Late phase II clinical trial of E810 (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.
16. Quigley E.M.M. GORD: progress in clinical understanding? // «The Art of GORD Treatment: Evolution Towards Perfection». – An Interactive Symposium. – 9. UEGW. – Amsterdam, 2001. – Abstract Book. – P. 4–5.
17. Smout A.J.P.M., Akkermans L.M.A. Normal and Disturbed Motility of the Gastrointestinal Tract. – Petersfield, 1992.
18. Smout A.J.P.M. The Clinical Usefulness of PPIs: Are They All The Same? (No) // «PPIs: Are They All the Same? – The Ultimate Debate». – An Interactive Symposium. – 10. UEGW. – Geneva, 2002. – Abstract Book. – P. 10–11.
19. Tytgat G.N.J., Janssens J., Reynolds J.C., Wienbeck M. Update on the pathophysiology and management of gastro-esophageal reflux disease: the role of prokinetic therapy // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1996. – Vol. 8. – P. 603–611.
20. Van Herwaarden M.A., Smout A.P.J.M. 24-hour oesophageal pH-monitoring: how and when should it be used? // *Guidelines for Management of Symptomatic Gastro-esophageal Reflux Disease* / Ed. L.L. Lundell. – London, 1998. – P. 25–29.
21. Vigneri S., Tonini M., Scarpignato C., Savarino V. Improving opportunities for effective management of gastro-oesophageal reflux disease // *Digest. Liver Dis.* – 2001. – Vol. 33. – P. 719–729.
22. Williams M.P., Sercombe J., Hamilton M.I., Pounder R.E. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing

УДК (616.98:579.835.12)-07-085

Инфекция *Helicobacter pylori* с позиции практического врача

С.Г. Бурков, Е.Г. Бурдина

(Поликлиника № 1 Медицинского центра Управления делами Президента РФ, Москва)

Со второй половины XIX века не стихает дискуссия о возможной инфекционной природе язвенной болезни – одного из самых распространенных заболеваний органов пищеварения, поражающего от 5 до 15% населения стран мира [10].

Почти столетие доминировали идеи противников этой теории, считавших, что в столь агрессивной кислой среде, какой является желудочное содержимое, жизнедеятельность бактерий невозможна, несмотря на то что еще в 1874 г. в Германии G. Vottcher обнаружил спиралевидные бактерии в желудке собак, а в 1906 г. W. Kreiniz констатировал наличие «спирохет» в желудке человека (при аутопсии) и уже тогда установил, что они выявляются у 40% умерших [1, 25].

В 1975 г. H.W. Steer и D.G. Colin-Jones [29] выявили спиралевидные бактерии, плотно прилегавшие к клеткам, продуцировавшим слизь, в биоптатах слизистой оболочки желудка больных, и предположили их связь с образованием язв. Культуру же микроорганизма не могли выделить до 1982 г. В этом году B.J. Marshall [23] и J.R. Warren [1, 31] первыми в мире получили чистую его культуру.

Первоначально он был описан как кампилобактероподобный микроб, в последующем (1982) – как *Campylobacter pyloridis*, затем – как *Campylobacter pylori* и окончатель-

но – как *Helicobacter pylori*. В итоге была доказана связь *H. pylori* с гастритом и пептической язвой [3, 24].

Возврат к инфекционной теории был встречен с большим скептицизмом в медицинском сообществе. Однако в последние два десятилетия полностью изменился взгляд клиницистов на язвенную болезнь в целом и на ее терапию в частности. Если в прошлом лечение включало использование антацидов или препаратов, блокирующих кислотообразование, а рецидивы были весьма часты (60–80%) после окончания терапии, то сегодня антибиотики, уничтожая микроорганизм, одновременно излечивают язвенную болезнь. Доказано, что после эрадикации (уничтожения) *H. pylori* рецидивы в течение 5 лет наблюдаются у 5–10% больных, причем в результате реинфекции.

Эпидемиологическими и серологическими исследованиями показано, что *H. pylori* может быть наиболее частой хронической инфекцией, носителем которой является почти каждый второй человек [1, 20, 26]. Колонизация слизистой оболочки желудка происходит, как правило, в детстве. Имеются указания на инфицирование даже в ранний неонатальный период [19, 27], и без лечения персистенция *H. pylori* становится пожизненной.

Пути заражения инфекцией *H. pylori* хорошо известны – орально-

но-оральный. Может иметь значение и передача возбудителя через воду.

Выделено около 30 видов рода *Helicobacter*, встречающихся не только у человека, но и у мышей, собак, хомячков, обезьян, свиней, овец, диких и домашних птиц, кошек, крыс, гепардов, хорьков, норок и обнаруживаемых не только в желудке, но и желчном пузыре, кишечнике. К примеру, *H. pullorum* приводит к гастроэнтериту [16].

В зависимости от вирулентных свойств микроба и генетических особенностей макроорганизма исходы *H. pylori*-инфекции различны. На фоне носительства может развиваться острый гастрит, который нередко протекает под маской острого инфекционного заболевания и диагностируется лишь после эндоскопии по нейтрофильной инфильтрации без лимфоцитов и плазматических клеток в гастробиоптате.

При длительной персистенции инфекции формируется хронический геликобактерный активный гастрит (особая нозологическая форма), характеризующийся инфильтрацией собственной пластинки и эпителия слизистой оболочки желудка нейтрофилами (основной показатель активности, коррелирующий со степенью обсемененности и «адгезии» *H. pylori*), плазматическими клетками, Т- и В-лимфоцитами.

При прогрессировании хронического активного *H. pylori*-ассо-

Таблица 1. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и смертность населения от рака желудка в странах с невысоким социально-экономическим уровнем

| Страна | Распространенность, % | Смертность, человек на 100 000 населения |
|------------|-----------------------|--|
| Китай | 80–100 | Более 30 |
| Россия | 60–80 | » |
| Алжир | 75–95 | » |
| Коста-Рика | » | » |
| Кот-Дивуар | » | » |
| Нигерия | » | » |
| Чили | » | » |
| Эквадор | » | » |
| Япония | » | » |

Таблица 2. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и смертность населения от рака желудка в странах с высоким социально-экономическим уровнем

| Страна | Распространенность, % | Смертность, человек на 100 000 населения |
|----------------|-----------------------|--|
| Австралия | 4 | Менее 10 |
| Бельгия | 5 | » |
| Великобритания | 9 | » |
| Израиль | 15 | » |
| Канада | 13,6 | » |
| Новая Зеландия | 5 | » |
| США | 23 | » |
| Франция | 20 | » |

цированного гастрита возможно развитие язвенной болезни (до 6% инфицированных). Она развивается только при уникальном совпадении действия факторов *H. pylori* и хозяина: большая масса париетальных клеток, более высокая чувствительность рецепторного аппарата к стимуляторам секреции (гормонам и цитокинам), особая структура иммунной системы, обеспечивающей незавершенный ответ местной иммунной системы на возбудитель.

H. pylori усиливает действие факторов агрессии и существенно снижает влияние факторов защиты слизистой оболочки. При этом нарушается целостность эпителиального покрова с образованием микродефектов, повреждаются эндотелий мелких сосудов, что ухудшает микроциркуляцию и трофику, усугубляет сложный каскад секреторных дисфункций (увеличивается базальная и стимулированная кислотная продукция). У части больных прогрессирует гиперплазия G-клеток и гипергастринемия, увеличивается дефицит D-клеток.

Указанные свойства наиболее выражены у цитотоксичных штаммов *H. pylori*. Продолжительная гипергастринемия ведет к гиперплазии ECL-клеток, увеличению выработки гистамина и к последующей стойкой гиперхлоргидрии – непосредственной причине образования язвы.

Возможен и другой путь прогрессирования хронического активного геликобактерного гастрита, проходящего стадии трансформации слизистой оболочки желудка («каскад» *Correa*) от атрофического антрального гастрита с последующим распространением на тело (атрофический пангастрит) и снижением кислотопродуцирующей функции через кишечную метаплазию и дисплазию к злокачественной опухоли, что удается установить у 1/3 больных раком желудка [11].

Метаплазия эпителия слизистой оболочки желудка, обусловленная геликобактерной инфекцией, – неопухольное изменение клеточного фенотипа вследствие соматических мутаций стволовых клеток, приводящее к нарушению диффе-

ренцировки. Кишечная метаплазия подразделяется на 3 типа (полная, неполная бокаловидно-клеточная, неполная толстокишечная), которые, вероятно, различаются по гистогенезу и роли в канцерогенезе. Толстокишечная метаплазия рассматривается как фенотип наибольшего риска развития рака желудка.

Таким образом, *H. pylori* не только нарушает стройную систему клеточного обновления слизистой оболочки желудка, но и выключает ряд важных защитных механизмов. Эти обстоятельства позволяют морфологическим изменениям прогрессировать, то есть полностью реализовать «каскад» *Correa* до рака желудка.

В 1994 г. Международным агентством по изучению рака (IARC) *H. pylori* включен в список канцерогенов первого порядка, то есть имеющих безусловную связь с возникновением опухоли, что подтверждает анализ распределения эпидемиологических особенностей рака желудка в различных регионах мира.

Обнаружена прямая корреляционная связь между смертностью от рака желудка, инфицированностью населения *H. pylori* и тяжестью социально-экономических условий жизни. В целом риск заболеть раком желудка при длительной персистенции инфекции возрастает в 4–6 раз (табл. 1, 2).

Причинно-следственная связь между инфицированием *H. pylori* и развитием первичной мальтомы (MALT-лимфомы) желудка установлена в начале 90-х годов XX столетия, инфицирование диагностируется более чем у 90% больных.

Мальтома – крайнее проявление геликобактерной инфекции, выходящее за рамки естественного инфекционного процесса. У абсолютного большинства (99%) больных имеется длительный «гастроэнтерологический» анамнез (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки).

Продолжается изучение участия геликобактерной инфекции в возникновении постгастрорезекционных и постваготомических осложнений воспалительного, дистрофического, а возможно, и диспластического характера. Есть мнение, что присутствие микроорганизма в резецированном желудке зависит от характера оперативного вмешательства (наложенного анастомоза) и не зависит от возраста, пола, предшествующего заболевания (язвенная болезнь или рак желудка), времени, прошедшего после оперативного лечения.

Так, после операции по методу Бильрот-I частота выявления *H. pylori* в слизистой оболочке достигает 70,8%, по Бильрот-II – 46%, после стволовой ваготомии с гастрорезервостомией – 50% [5, 30].

В последние 10 лет многие микроорганизмы, например хламидии и микоплазмы, стали рассматриваться как возможные факторы, причастные к развитию некоторых заболеваний внутренних органов. Хотя абсолютной причинно-следственной связи между действием инфекционного фактора и конкрет-

ным проявлением болезни установить не удастся, тем не менее его участие вполне возможно.

В литературе [6, 11, 21] обсуждается вероятная связь инфекции *H. pylori* и болезней сосудов (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, первичный феномен Рейно, мигрень), аутоиммунной патологии (болезнь Шегрена, тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунный тиреоидит, идиопатическая эритема), болезней Паркинсона, кожи (хроническая идиопатическая крапивница, розовые угри, гнездная плешивость) и других и таких синдромов, как сидеропеническая анемия, задержка роста, позднее менархе, привычный аборт, синдром внезапной смерти новорожденных – sudden infant death syndrome (SIDS), сахарный диабет, печеночная энцефалопатия.

Для диагностики инфекции *H. pylori* используются инвазивные и неинвазивные методы. Согласно положениям II Маастрихтского соглашения [22] и рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации [8] диагностика должна осуществляться методами, непосредственно выявляющими *H. pylori* или продукты ее жизнедеятельности в организме больного:

– бактериологическим (посев биоптата слизистой оболочки желудка на дифференциально-диагностическую среду);

– морфологическим, являющимся «золотым» стандартом (гистологическое и цитологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка);

– с применением дыхательного (определение в выдыхаемом больным воздухе изотопов ^{14}C или ^{13}C) или уреазного тестов (определение уреазной активности в биоптате слизистой оболочки желудка).

В последние годы стала доступной практическому здравоохранению и ПЦР-диагностика, способная обнаружить фрагменты различных генов *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка и кале. В зависимости от использу-

емого праймера и особенностей метода его чувствительность варьирует в пределах 10–100 микробных тел [11].

Поскольку морфологический метод сопряжен с проведением эзофагогастродуоденоскопии, особо следует подчеркнуть необходимость строгого соблюдения правил стерилизации и дезинфекции эндоскопической аппаратуры, несоблюдение которых чревато переносом геликобактерной инфекции, снижением эффективности или неудачей антибактериальной терапии и ложноположительными результатами диагностики. Помимо механической обработки эндоскопа и его биопсийного канала, биопсийных щипцов важно применение высокоактивных дезинфектантов, обладающих вирулицидным, бактерицидным и фунгицидным действием (сайдекс, виркон).

Возможно, решит проблему более широкое внедрение в работу эндоскопических отделений моечных машин и автоматических систем для глубокого обеззараживания гибких эндоскопов не только дезинфицирующими растворами, но и ультразвуком, и озоном.

В связи со все более широким применением эндоскопической ультрасонографии в гастроэнтерологии встает вопрос о полноценной обработке эхоэндоскопов, нередко находящихся в ведении специалистов ультразвуковой диагностики.

История лечения кислотозависимых болезней насчитывает не одно десятилетие. Однако лишь с расшифровкой роли инфекции *H. pylori* в патогенезе многих из них удалось переломить ситуацию.

С сентября 2000 г. действуют рекомендации Европейского союза по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* (II Маастрихтское соглашение), утвержденные и Российской гастроэнтерологической ассоциацией [8, 22].

Обязательные показания к антигеликобактерной терапии:

- 1) язвенная болезнь желудка и

двенадцатиперстной кишки независимо от ее фазы, включая их осложненные формы;

- 2) мальтома желудка;
- 3) атрофический гастрит;
- 4) гастрит культи желудка после его резекции по поводу рака;
- 5) наличие у инфицированного прямых родственников, страдающих или оперированных по поводу рака желудка;
- 6) желание самого больного.

Перечисленные показания имеют разную степень научной обоснованности (наиболее доказанные – первые два). Важно помнить, что эрадикация *H. pylori* в целом не показана при заболеваниях, не связанных с желудочно-кишечным трактом, поскольку ее клиническая эффективность у таких больных сомнительна [11].

Терапия первой линии, с которой чаще всего имеют дело практические врачи, включает назначение ингибитора протонной помпы (или ранитидина висмута цитрата) в стандартной дозе 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки или метронидазол 500 мг 2 раза в день минимум 7 дней.

Выбор антибактериальных препаратов в антигеликобактерной терапии имеет ключевое значение, ибо именно они определяют эффективность, переносимость и стоимость лечения. Поскольку нечувствительность *H. pylori* к метронидазолу во многих регионах нашей страны достигла 50%, сочетание кларитромицина с амоксициллином признано наиболее предпочтительным.

Важнейшим фактором, влияющим на содержание рекомендаций по лечению болезней, ассоциированных с *H. pylori*, является фармакоэкономика, учитывающая структуру и финансовое состояние системы здравоохранения в конкретной стране, уровень жизни населения и другие факторы, интегральным показателем которых считается соотношение стоимость/эффективность, существен-

но отличающееся в разных странах [11].

С экономической точки зрения проблема лечения, к примеру язвенной болезни, является актуальной, поскольку годовая стоимость поддерживающей терапии антисекреторными препаратами в масштабе страны исчисляется сотнями миллионов долларов. В то же время по сравнению с поддерживающей терапией уничтожение *H. pylori* меняет само течение болезни.

Результаты долговременных наблюдений показывают, что язвенная болезнь не обостряется пока поддерживается состояние эрадикации, поэтому антигеликобактерная терапия – самый экономически обоснованный метод лечения язвенной болезни. Экономическая эффективность этого вида терапии определяется также стойким устранением симптомов сопутствующей диспепсии.

Учитывая экономическую ситуацию в России, финансовые возможности населения, оправдан вопрос о доступности терапии, соответствующей требованиям сегодняшнего дня, таких широко распространенных болезней, как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Схемы антигеликобактерной терапии на основе ингибиторов протонной помпы являются дорогостоящими, но они рентабельны [11].

Математическое моделирование показывает, что более высокие начальные затраты впоследствии окупаются, если иметь в виду затраты на лечение или предупреждение последующих рецидивов.

Выполненные в нашей стране расчеты [12] стоимости наиболее часто применяемых для эрадикационной терапии схем – омепразол (ультоп) по 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин (хиконцил) по 1 г 2 раза в сутки и кларитромицин (фромилит) по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней – доказали, что на каждый рубль, вложенный в эрадикацию, получают 7,5 рубля экономического эффекта за счет предупреждения рецидива в

течение года. Для Санкт-Петербурга уменьшение рецидивов язвенной болезни дает экономический эффект 26 млн рублей в год.

В России аптечная сеть предлагает более десятка ингибиторов протонной помпы и антибиотиков, обладающих антигеликобактерной активностью, имеющих не только разных производителей, но и существенно разные цены. Поэтому фармакоэкономические аспекты эрадикационной терапии интересны не только с научной, но и практической точки зрения.

Фармакоэкономические исследования стоимости эрадикационной терапии с применением оригинальных ингибиторов протонной помпы, проведенные в Москве [2, 6, 13, 14], убедительно доказали, что схемы на основе эзомепразола (нексиума) в сочетании с кларитромицином (фромилитом) и амоксициллином (хиконцилом) по сравнению с таковыми с применением париета и лосека имеют наибольшую эффективность при наименьшей средней стоимости курса лечения.

Одной из попыток удешевления терапии может стать разработка новых вариантов лечения с использованием медикаментозных препаратов меньшей стоимости – генериков, имеющих существенно более низкие стоимостные характеристики.

Экономичность схемы эрадикации с использованием высококачественного генерика омепразола (ультопа) [11], биоэквивалентность которого подтверждена в сертификационных лабораториях, по 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллина (хиконцила) по 1000 мг 2 раза в сутки и кларитромицина (фромилита) по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней [6] также оказалась наиболее оправданной, а препараты не вызывали нежелательных побочных явлений.

Согласно II Маастрихтским рекомендациям в части стран антигеликобактерную терапию и диагностику начинает врач общей практики (семейный врач) и лишь в случаях

затруднения должен подключаться специалист-гастроэнтеролог. Поэтому необходимо помнить, что низкая комплаентность нередко приводит к недостаточным результатам, а наличие мотивации у пациента – путь к успеху.

Следовательно, в беседе необходимо больному подробно объяснить, чего мы ожидаем в случае успеха от предложенной терапии, рекомендуемые дозы препаратов, кратность их приема, возмож-

ные побочные эффекты, важность завершения курса (не прерывать, если самочувствие улучшилось, и наоборот). Курящим пациентам следует подробно разъяснить преимущества отказа от курения.

Наиболее частый побочный эффект кларитромицина – металлический вкус во рту, о чем следует заранее предупредить больного. Неприятные ощущения в области желудка могут быть уменьшены, если лекарства принимаются

после еды. Кроме того, наличие в желудке пищи дольше задерживает в нем лекарство, и имеется большая возможность для его лечебного воздействия.

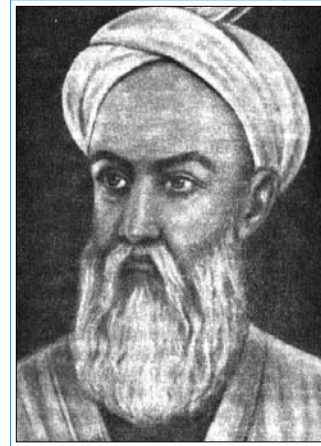
Пациент должен понять, что *H. pylori* повреждает слизистую оболочку желудка, терапия же ведет к заживлению повреждения и излечению пептической язвы.

Врач должен рассеять миф о том, что стресс привел к язве, а специальная диета или молоко имеют

решающее значение в выздоровлении [17].

Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 483 с.
2. Балашова Н.Н. Оптимизация лекарственной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 23 с.
3. Баранская Е.К. История открытия *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 4. – С. 61–66.
4. Баранская Е.К., Ивашкин В.Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 3. – С. 7–14.
5. Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н., Денисов Л.Е. и др. Резекция желудка и *Helicobacter pylori* // Кремлвская мед. – 2000. – № 1. – С. 63–65.
6. Васильев Ю.В., Звенигородская Л.А. Антигеликобактерная терапия язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*: результаты применения фромилита (кларитромицина) в тройной терапии // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2002. – № 3. – С. 35–37.
7. Домарадский И.В., Исаков В.А., Тамасаускас А.А. Внежелудочные эффекты *H. pylori*: продолжение инфекционного «ренессанса»? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – Т. 10, № 2, прил. № 10. – С. 16–22.
8. Ивашкин В.Т., Исаков В.А. Основные положения II Маастрихтского соглашения: какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, нужны в России? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 3. – С. 77–85.
9. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. – М.: Триада-Х, 1999. – 255 с.
10. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Болезни пищевода и желудка: краткое практическое руководство. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 144 с.
11. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: ИД «Медпрактика», 2003. – 412 с.
12. Карпов О.И. Фармакоэкономика язвенной болезни. Взгляд из Санкт-Петербурга // Экспер. клин. гастроэнтерол. – 2002. – № 5. – С. 79–82.
13. Подгорбунских Е.И., Маев И.В., Исаков В.А. Фромилит – обязательный компонент терапии первой линии кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 5. – С. 87–92.
14. Щекина М.И. Применение ингибиторов протонной помпы в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 23 с.
15. Borody T.G. Smoking does not contribute to duodenal ulcer relapse after *Helicobacter pylori* eradication // Amer. J. Gastroent. – 1988. – N 3. – P. 1390–1393.
16. Burneus A.P., Stanley J., Morgestern R. Gastroenteritis associated with *Helicobacter pullorum* // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 1569.
17. Chan F.K.L., Leung W.K. Peptic ulcer disease // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 933–941.
18. Graham K.S., Graham D.Y. Contemporary diagnosis and management of *H. pylori*-associated gastrointestinal diseases // Handbook in Health Care Co., a Division of AMM Co., Inc., 1998. – 142 p.
19. Gottard F., Turck D., Vincent P. *Helicobacter pylori* infection in early infancy // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 495.
20. Hunt R.H., Tytgat G.N.J. *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure 2000 // Kluwer academic publishers. Dordrecht; Boston; London, 2000. – P. 3–255.
21. Kerr J.R., Al-Khattaf A., Barson A.J., Burnie J.P. An association between sudden infant death syndrome (SIDS) and *Helicobacter pylori* // Arch. Dis. Child. – 2000. – Vol. 83. – P. 429–434.
22. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *H. pylori* infection. The Maastricht 2–2000 consensus Report // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16, N 2. – P. 167–180.
23. Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis (letter) // Lancet. – 1983. – N 2 (i). – P. 1273–1275.
24. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // Lancet. – 1984. – N 1 (i). – P. 1311–1315.
25. Modlin I.M., Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. – Schnetztor: Verlag GmbH. Konstanz, 1998. – 368 p.
26. Monmany T. Marshall's hunch // The New Yorker. – 1993. – Sept. 20. – P. 64–72.
27. Raymond J., Bargaoni K., Kalach N. et al. Isolation of *Helicobacter pylori* in a six-day-old newborn // Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 14. – P. 727–728.
28. Sonnenberg A. Peptic ulcer // J.E. Everhart, editor. Digestive diseases in the United States: epidemiology and impact [NIH publication no. 94–1447]. Washington (DC): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1994. – P. 359–408.
29. Steer H.W. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria // J. Clin. Path. – 1975. – Vol. 28. – P. 639–646.
30. Tomtitchong P., Onda M., Matsukura N. *Helicobacter pylori* infection in the remain stomach after gastrectomy: with special reference to the difference between Bilioth



АБУ АЛИ ИБН-СИНА (Авиценна)
– Ташкент – 1980 – книга III (2) – с. 65–67.

современной медицине не так много лекарственных средств, эффективность которых выдержала испытание временем. Так, большинство препаратов, используемых в настоящее время в гастроэнтерологии, имеют сравнительно короткую историю применения: в среднем не более 20 лет.

реди всего арсенала препаратов, используемых в гастроэнтерологии и гепатологии, уникальное место занимает урсодеоксихолевая кислота (УДХК). Она известна уже более 100 лет, с тех пор как была впервые обнаружена в желчи бурого медведя в 1902 г. Однако, опыт применения УДХК в медицине можно считать гораздо более давним. Ведь медвежья желчь применяется в традиционной китайской и японской медицине на протяжении многих веков. О лечебных свойствах медвежьей желчи при заболеваниях печени в своих медицинских трактатах писал еще АБУ АЛИ ИБН-СИНА (Авиценна).

официальной западной медицине УДХК, являющаяся основным компонентом медвежьей желчи, стала применяться после того, как в 1954 г. был осуществлен её искусственный синтез. Право первенства в создании лекарственного препарата, содержащего УДХК, также принадлежит не европейским, а японским ученым Т. Kanasawa и соавторам. В 1975 г. другая группа японских ученых (I. Makino и соавт.) показала, что УДХК может десатурировать желчь и растворять мелкие холестериновые желчные камни. В 1981 г. U. Leuschner и соавт. описали улучшение биохимических показателей печени при использовании УДХК, с этого времени начинается повсеместное активное изучение ее терапевтических эффектов.

является препаратом, имеющим глубоконаучный имидж. С момента выхода в свет первого клинического исследования по применению УДХК (для растворения холестериновых желчных камней) в 1975 г. и до настоящего времени опубликовано более 2500 статей о свойствах и клиническом использовании УДХК.

настоящее время в мире несколько фармацевтических компаний выпускают препараты УДХК. В России наибольшее распространение получил препарат УРСОСАН., выпускаемый чешской фармацевтической компанией «ПРО.МЕД. ЦС Прага а.о.». Препарат УДХК, производимый компанией «ПРО.МЕД. ЦС Прага а.о.», начал поступать в Россию в 1994 г., а уже в 2001 г., УРСОСАН – единственный из препаратов УДХК – вошел в десятку наиболее применяемых в России гепатопротекторов (журнал «РЕМЕДИУМ» № 9, 2001 г.).

прошел клиническую апробацию в ведущих медицинских клиниках России: клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (Москва), ЦНИИ гастроэнтерологии (Москва), Медицинском Центре Управления делами Президента РФ, клинике инфекционных болезней Российской Медицинской Академии последипломного образования (Москва), клинике инфекционных болезней Военно-медицинской Академии (Санкт-Петербург), гепатологическом центре Санкт-Петербурга, в детской клинике ЦНИИ эпидемиологии (Москва), в НИИ детской гастроэнтерологии (Нижний Новгород) и многих других клиниках России. Все клинические апробации подтвердили высокую эффективность и хорошую переносимость препарата УРСОСАН.

, как и все препараты, выпускаемые компанией «ПРО.МЕД. ЦС Прага а.о.» обладает высоким уровнем качества. Это подтверждает международный сертификат GMP и ISO 2000. В России за всю историю применения УРСОСАНА не было ни одного случая рекламации на качество УРСОСАНА (подтверждено Департаментом государственного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, письмо № 291-20/300 от 10.07.03 г.).

высоком уровне качества УРСОСАНА свидетельствуют результаты выборочного контроля, проведенного Министерством Здравоохранения РФ в рамках планового контроля качества лекарственных препаратов в Институте государственного контроля лекарственных средств (Письмо № 113-ШК от 23.01.03 г.).

соответствии с Российским законодательством, при регистрации препарата в РФ была подтверждена полная биоэквивалентность УРСОСАНА препарату УДХК, который был первым зарегистрирован в РФ (Урсофальк).

сегодня – это единственный препарат УДХК в России, который выпускается фирмой производителем на собственном высокотехнологичном производстве, что позволяет гарантировать высокий уровень качества, подтвержденный международными сертификатами GMP и ISO 2000, а также дало возможность компании «ПРО.МЕД. ЦС Прага а.о.» подать документы на оформление нового Российского Сертификата качества «Лексистемс».

аким образом, УРСОСАН – это препарат с уникальным механизмом действия (действующее вещество препарата не имеет аналогов) для патогенетической терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей, отвечающий самым высоким стандартам качества и доказавший свою эффективность в ведущих медицинских центрах России.

УДК (616.36-002.12:578.891)-053.2

Современные проблемы вирусного гепатита С у детей и подростков

А.Р. Рейзис

(Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии РАМН, Москва)

Вирусный гепатит С (ВГ С) – одна из наиболее актуальных проблем инфекционной патологии, имеющая не только медицинское, но и социальное значение. Высокая (до 70–80%) частота хронизации болезни, реальная угроза перехода ее в цирроз и рак печени, преимущественное поражение молодого трудоспособного населения и лавинообразный рост заболеваемости в последние годы определяют особое место, которое занимает инфекция HCV (hepatitis C virus) в медицине и здравоохранении.

К сожалению, ВГ С стал всевозрастающей проблемой педиатрии. Он представляет собой инфекцию с парентеральным путем передачи вируса, все чаще выявляется среди детей и подростков. Как правило, заражения, связанные с гемо- и плазматрансфузиями, отмечались до 1997 г., когда гемопрепараты в нашей стране не тестировались на HCV. В последние годы заражение ВГ С в основном связано с наркоманией, распространившейся среди подростков, а также с вошедшими в моду татуировкой и пирсингом, не всегда проводимыми в надлежащих условиях. Однако, несмотря на широкое использование одноразовых инструментов, из медицинских манипуляций в распространении ВГ С эпидемиологическую значимость сохраняют стоматологические и эндоскопические вмешательства.

Клинические проявления ВГ С чаще всего минимальны. Именно поэтому в острой стадии ВГ С обычно не выявляется и, как правило, определяется случайно при обследовании, например, перед операцией, эндоскопией и т. п. Заболевание у детей протекает первично-хронически. Многие годы оно не сопровождается манифестными симптомами, такими, как желтушность кожного покрова, увеличение селезенки, подчеркнутая венозная сеть на животе, которые появляются поздно, знаменуя переход в цирротическую фазу.

Насторожить врача и послужить поводом к обследованию на хронический гепатит С (ХГ С) должны такие симптомы, как длительное немотивированное недомогание и повышенная утомляемость, необъяснимый субфебрилитет, «печеночные звездочки», нерезко выраженные, но упорные диспепсические и абдоминальные жалобы, особенно увеличение и уплотнение печени, которое педиатры часто и необоснованно считают допустимыми у здоровых детей.

Дети и подростки многие годы наблюдаются с различными диагнозами (дискинезия желчевыводящих путей, гастродуоденит, вегетососудистая дистония и т. д.), обращаются к косметологам по поводу «звездочек». Между тем своевременный диагноз ХГ С и начало противовирусного лечения могут существенно и благоприятно повлиять на исход болезни.

но повлиять на исход болезни.

Результаты мультицентрированных международных исследований показали, что ХГ С у детей представляет собой фибротическое прогрессирующее заболевание. Более чем у половины детей при повторной пункционной биопсии печени выявляется нарастание фиброза. Основным фактором, определяющим темпы этого нарастания (в отсутствие ко-факторов гепатотоксичности, таких, как алкоголь, наркотики, сопутствующие тяжелые заболевания и нарушения обмена веществ, медикаментозная нагрузка, стрессы) – продолжительность инфекции, особенно при вирусной репликации.

Согласно результатам исследования в клинике академика РАМН В.Ф. Учайкина, из 204 детей с ХГ С у 97% через 10–13 лет обнаружено фиброзирование печени, а у 10% уже в первые 5–8 лет сформировался цирроз. Длительная спонтанная ремиссия наблюдается лишь у 8% детей. У 82% больных ХГ С протекает малосимптомно, но с длительно сохраняющейся активностью процесса (повышение активности АлАТ) и вирусной репликацией. Обнаружение РНК HCV при постановке полимеразной цепной реакции (ПЦР) должно служить основанием для диагноза ХГ-С и решения вопроса о начале противовирусного лечения.

Согласно современным представлениям, главная цель лечения

ХГ С – прекращение вирусной репликации, снижающее активность процесса, темпы фиброзирования и замедляющее переход в цирроз печени и гепатокарциному. Педиатры более ограничены в выборе противовирусных препаратов для применения у детей.

В лечении ХГ С детей с безальтернативным является использование α -интерферона (ИФН), обладающего противовирусным, иммуномодулирующим и антифибротическим действием.

Показания и противопоказания к ИФН-терапии приведены в табл. 1 и 2.

Вопрос о применении ИФН при остром ВГ С (в редких случаях, когда его удается диагностировать) по-прежнему дискутируется. Однако в последние годы гепатологи склоняются к необходимости ИФН-терапии острого ВГ С в расчете на уменьшение риска хронизации.

Принимать решение о целесообразности ИФН-терапии врач должен не только исходя из показаний и отсутствия противопоказаний, но и с учетом так называемых предикторов эффективности, то есть действия факторов, которые повышают эффективность лечения, а также шансов достичь ремиссии: полной первичной (если РНК HCV не определяется, а активность АлАТ нормализовалась в конце лечения) или полной стабильной (те же показатели сохраняются через 6–12 мес после окончания лечения).

Предикторы эффективности ИФН-терапии при ХГ С следующие:

- 1) не 1-й генотип вируса;
- 2) сравнительно малая (до 3 лет) длительность инфекции;
- 3) высокая активность аминотрансфераз (АлАТ) перед началом лечения;
- 4) низкая вирусная нагрузка (число копий РНК HCV в ПЦР менее 2 млн);
- 5) горизонтальный (в отличие от вертикального, от больной матери – новорожденному) путь переда-

Таблица 1. Показания к интерферонотерапии гепатита С у детей

Острый гепатит С
Хронический гепатит С:
Обнаружение РНК HCV в ПЦР
Активность АлАТ в 1,5–2 раза превышает норму (нормальная активность АлАТ – только индивидуальное решение в условиях клинических испытаний)
Некровоспалительные изменения и фиброз в пунктате печени

Таблица 2. Противопоказания к интерферонотерапии гепатита С у детей

Абсолютные
Психозы, эписиндромы в настоящее время и (или) в анамнезе
Выраженные нейтро- и тромбоцитопения
Декомпенсированный цирроз печени
Относительные
Возраст до 2 лет
Декомпенсированный сахарный диабет
Аутоиммунные заболевания

чи;

6) отсутствие иммуносупрессии.

Исходя из набора предикторов, уже на старте врач может составить некоторое представление о том, каковы шансы на успех ИФН-терапии и соответственно корректировать режим лечения (дозы, схемы, комбинированная терапия и т. д.).

Стандартное лечение, рекомендуемое Международным консенсусом гепатологов (Париж, 1999 г.): 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12 мес. Этот режим можно использовать у детей любого возраста начиная с 2 лет с любым генотипом вируса, кроме 1-го.

При неблагоприятном «наборе» предикторов эффективности терапия предусматривает неукоснительное повышение дозы ИФН, увеличение частоты введения (например, ежедневно в первые 2–3 мес) или назначение комбинированной противовирусной терапии (см. далее).

Важно отметить, что это лишь схемы, коррекция которых необходима на всех этапах лечения каждого ребенка индивидуально в зависимости от соотношения показателей эффективности лечения и его переносимости. Успех лечения прямо зависит от адекватности режима терапии. По данным

нашей клиники, полная клиническая ремиссия ХГ С достигается у 56–64% детей, при том что спонтанная ремиссия (без противовирусного лечения) – лишь у 0–4%.

Показатель достижения клинической ремиссии у детей значительно выше, чем у взрослых пациентов (до 20–30% успеха), что подтверждает перспективность и целесообразность ИФН-терапии детей с ХГ С. Полная стойкая ремиссия при ХГ С отмечается у 32–40% детей, получающих препараты ИФН, и у 0–3% – не получающих противовирусное лечение.

Следует подчеркнуть, что эффективность лечения детей с ХГ С существенно различается. Так, при 1b-генотипе HCV она не превышает (при монотерапии препаратами ИФН) 20–35%, а при других генотипах (например 2a, 3a) – достигает 70–80%.

Достижение полной стойкой ремиссии прямо зависит от исходной активности аминотрансфераз (57% успеха при высокой активности АлАТ против 32% – при низкой) и в обратной пропорции – от исходной вирусной нагрузки (55% – при низкой и 16% – при высокой). Но наиболее значимый фактор (после генотипа вируса), влияющий на эффективность ИФН-терапии, – давность заболевания: 64% успеха

у детей с давностью заболевания до 3 лет и 11% – более 5–10 лет.

Указанные факторы подтверждают необходимость наиболее раннего выявления ХГ С у детей и его лечения.

У 16–28% детей в течение первого полугодия после окончания ИФН-терапии может развиваться рецидив. В таких случаях терапия продлевается на 6 мес (чаще в виде комбинированного противовирусного лечения).

Итак, комбинированная противовирусная терапия является методом выбора:

- у ранее не лечившихся детей, если оценка предикторов предполагает низкую эффективность ИФН-монотерапии;
- у пациентов, которым ранее проводившееся лечение не оказалось эффективным;
- при отсутствии ответа в течение 3–6 мес или развитии рецидива.

В качестве второго противовирусного препарата у детей в возрасте старше 7 лет может применяться ремантадин (амантадин, альгирем), обладающий противовирусным действием на РНК-содержащие вирусы, прерывая транскрипцию их геномов и выход вирусных частиц из клетки. Препарат усиливает противовирусное действие ИНФ, и при ХГ С применяется только в сочетании с ним.

Дозирование ремантадина при ХГ С у детей:

- 7–11 лет – 100 мг/сут (2 таблетки);
- 12–14 лет – 150 мг/сут (3 таблетки);
- старше 14 лет – 200 мг/сут (4 таблетки).

Длительность лечения – 6 мес.

Перед началом ИФН-терапии родителям ребенка следует подробно рассказать о возможных побочных эффектах лечения. Последние тем чаще и выраженнее, чем выше доза ИФН и меньше возраст ребенка. Почти у всех детей после первых 3–5 инъекций возникает гриппоподобная реакция: повышается температура тела до 38–39°C, появляются головная

боль и ломота в суставах и мышцах и т. д. В связи с этим мы рекомендуем начинать ИФН-терапию в стационаре, а перед первыми инъекциями назначать антипиретики (парацетамол).

В дальнейшем из побочных эффектов могут наблюдаться миелосупрессия, в частности снижение уровня гемоглобина, содержания эритроцитов и особенно тромбоцитов (анализ крови следует назначать ежемесячно), снижение аппетита, похудение, усиление выпадения волос, нервозность. Все эти явления обратимы. При значительной их выраженности целесообразно снизить дозу ИФН или временно его отменить.

Комбинация ИФН с ремантадином не увеличивает опасность возникновения побочных эффектов противовирусной терапии ни качественно, ни количественно.

Эффективность комбинированной терапии существенно выше, чем ИФН-монотерапии: ППР – до 66%, а ПСР – до 58% против 26%, главным образом за счет значимого снижения частоты рецидивов с 26 до 8%.

Помимо собственно противовирусной терапии важное значение в лечении ХГ С придается применению современной патогенетической терапии. Препаратом выбора в таких случаях является урсодеооксихолевая кислота (УДХК).

УДХК (урсосан), широко применяется в лечении болезней, протекающих с манифестным холестазом (синдром Алажиля, болезнь Байлера и другие врожденные дуктопении, первичный склерозирующий холангит, муковисцидоз, желчнокаменная болезнь). Однако в последние годы стало известно, что благоприятное воздействие УДХК проявляется не только при лечении перечисленных болезней. Наряду с уменьшением холестаза (в том числе субклинического, имеющего большое значение в патогенезе хронических гепатитов, особенно ХГ С) УДХК обладает мембраностабилизирующим и гепатопротективным действием (умень-

шение токсического повреждения гепатоцитов и эпителия желчных протоков, выражающееся в снижении активности АлАТ и щелочной фосфатазы).

Кроме того, УДХК на разных уровнях блокирует патологический каскад медиаторов, запускающих апоптоз, устраняет или частично нейтрализует этот важнейший механизм прогрессирования ХГ С и способствует уменьшению фиброза, что является одной из главных целей лечения ХГ С, в том числе противовирусного.

Гипохолестеринемическое действие УДХК весьма благоприятно при ХГ С по двум причинам. Во-первых известно, что жировая инфильтрация печени – одно из важных звеньев патогенеза именно этой инфекции, особенно в случае инфицирования генотипом 3а (до 95% стеатоза).

Во-вторых, ожирение и стеатоз (см. предикторы) вдвое снижают эффективность противовирусного лечения, в том числе ИФН-терапии.

Поэтому наряду с ИФН-терапией или комбинированным противовирусным лечением назначение урсосана целесообразно при ХГ С у детей. Доза УДХК (урсосана) при ХГ С – 10–12 мг/кг/сут. Длительность курса терапии – от 3–6 до 12 мес.

По последним данным, присоединение урсосана, не обладающего собственной противовирусной активностью, к противовирусной терапии ХГ С у детей, потенцирует противовирусный эффект препаратов ИФН, повышая его с 33,0 до 56,5%. Кроме того, урсосан в 3,5 раза уменьшает частоту и выраженность побочных эффектов действия ИФН на функцию желудочно-кишечного тракта (боли в животе, анорексия, похудение) с 29 до 7,8%.

Урсосан отличается хорошей переносимостью. Его целесообразно назначать при всех формах ХГ С. Длительное применение урсосана особенно важно при лечении детей с ХГ С при выраженном ток-

сическом компоненте поражения печени (дети с онкогематологическими заболеваниями на фоне полихимиотерапии и после нее, наркоманы, токсикоманы и др.)

Несмотря на открывающиеся возможности, связанные с успехами противовирусного лечения ХГ С, нельзя не признать, что оно не обеспечивает 100% излечения,

сопряжено с необходимостью многочисленных инъекций, выраженными побочными эффектами и большими финансовыми затратами.

Методы терапии ХГ С постоянно совершенствуются, но естественно, оптимальным способом могла бы стать его профилактика. Однако вакцинопрофилактика ВГ С значительно затруднена из-за

гетерогенности и изменчивости вируса. В связи с этим вакцина против ВГ С пока не создана.

Наиболее доступный путь профилактики ХГ С – это, хотя и не очень эффективная, но необходимая работа, прежде всего санитарно-просветительная, с детьми, подростками и их родителями с целью предотвращения парен-

терального пути передачи этой инфекции.

Список литературы

1. Выставкина Г.В., Писарев А.Г., Учайкин В.Ф., Чаплыгина Г.В. Лечение урсосаном холестаза при острых и хронических вирусных гепатитах у детей // Детские инфекции. – 2002. – № 1. – С. 40–42.
2. Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов В, С и D у детей. – М., 2002. 60 с.
3. Молочкова О.В., Чередниченко Т.В., Гаспарян М.О., Чаплыгина Г.В. Течение гепатита С у детей // Детские инфекции. – 2002. – № 1 – С. 21–23.
4. Никитина Т.С., Дрондина А.К., Рейзис А.Р. и др. Первый опыт применения у детей препаратов урсодезоксихолевой кислоты при вирусных гепатитах, протекающих с холестазом // В кн. «Гепатиты В, С и D – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики». – М., 1995. – С. 87.
5. Рейзис А.Р. Терапия и профилактика хронических гепатитов В и С у детей и подростков // Современные проблемы профилактической педиатрии. – М., 2003. – С. 6–8.
6. Рейзис А.Р., Дрондина А.К., Никитина Т.С. и др. Современные гепатопротекторы в лечении вирусных гепатитов у детей // Материалы 3-й Рос. Науч.-практ. Конф. «Гепатиты В, С и D – проблемы диагностики, лечения и профилактики». – М., 1999. – С. 66–67.
7. Рейзис А.Р., Дрондина А.К., Никитина Т.С. и др. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в лечении острых и хронических вирусных гепатитов у детей // Рос. гастроэн-

- терол. журн. – 1999. – №4. – С. 44–49.
8. Рейзис А.Р., Никитина Т.С., Дрондина А.К. и др. Урсодезоксихолевая кислота как фоновая терапия заболеваний гепатобилиарной системы у детей и подростков // Рос. гастроэнтерол. журн. – 2001. – № 1. – С.
9. Терентьева Н.Н., Денисов М.Ю. Эффективность урсосана при лечении желчнокаменной болезни и гиперхолестеринемии у детей // Детская гастроэнтерология – 2000. – М., 2000. – С. 173–174.
10. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Т.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М., 2003. – 383 с.
11. Шептулин А.А. Новые данные о применении урсодезоксихолевой кислоты при лечении заболеваний печени // Gastro-enterol. hepatol. 2000. – № 4. – С. 24–25.
12. Шептулин А.А. Современная информация о желчных кислотах и стеатогепатите (NASH и ASH) // Gastroenterol. hepatol. 2000. – № 4. – С. 26–27.
13. Bennejo M.F., Buey L.G., Borque A.M. et al. Clinical significance of ducts injury (poulsen's lesions) in chronic hepatitis C (CHC) // J. Hepatology. – 2000. – Vol. 32, suppl. 2. – P. 100.
14. Burdelski M. Progressive familial obstructive cholestasis // Current science for Hospital and Practice, International Falk Workshop «Cholestatic liver diseases in children and adults» Hamburg, Jan. 25–26, 1996. – P. 3.
15. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis caused by a local bile duct defect: a case for selective gene therapy? // Current Science for Hospital and Practice, XIV International Bile Acid Meeting «Bile acid in hepatobiliary diseases-basik research and clinical application», Freiburg, okt. 22–24,

1996. – P. 3.
16. Degott C., Zafrani E.S., Callard P. et al. Histological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression // Hepatology. – 1999. – Vol. 29. – P. 1007–1012.
17. Fudgie H., Yotsuyanagi H., Morya K. et al. Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis // J. Med. Virol. – 1999 – Vol. 59 – P. 141–145.
18. Guido M., Bartolotti F., Zeo I. et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C in children // J. Hepatology. – 2001. – Vol. 34, suppl. 1.1. – S. 148 (abstr. 491).
19. Eisenburg Y. Ursodeoxycholic acid – Long-term treatment of primary biliary cirrhosis // DBI der BAY. INT. 2000. – Vol. 20. – P. 167–174.
20. Gores G.J. Mechanismus of cell injury and death in cholestasis and hepatoprotection by ursodeoxycholic acid // J. Hepatology 2000. – Vol. 32, suppl. 2. – P. 11–13.
21. Housset Ch. Biliary epithelial cell response of cholestasis // J. Hepatology. – 2000. – Vol. 32, suppl. 2. – P. 14–15.
22. Jonas M.M., Ott M.J., Nelson S.P. et al. Interferon- α treatment on chronic hepatitis C virus infection in children // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1998. – Vol. 17, N 3. – S.241–S.246.
23. Lambrecht W., Whittington P.F. Cholestatic liver diseases in children // Current Science for Hospital and Practice «Cholestatic liver diseases in children and adults», Hamburg, Jan. 25–26, 1996. – P. 2–3.
24. Nasir T., Arona H.S., Kaiser H.E. Apoptosis and pathogenesis of viral hepatitis C – an update // In Vivo. – 2002. – Vol. 14 – P. 297–300.
25. Roberts L.R., Bronk S.F., Gores G.J. Effector proteases in bile salt-induced hepatocyte apoptosis // Bile Acids in Hepatobiliary Diseases. – 1997. – P. 265–271.

УДК 616.33-002.44-085.243

Возможности использования омитокса в терапии неосложненных форм язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

А.В. Калинин, А.Ф. Логинов, В.А. Цырик

(Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко)

Язвенная болезнь (ЯБ) является важнейшей гастроэнтерологической проблемой здравоохранения. Она относится к наиболее распространенным заболеваниям, поражает людей в активном творческом возрасте, часто обуславливая временную, а нередко и стойкую потерю трудоспособности.

Считается, что 2–5% взрослого населения страдает ЯБ. Она встречается преимущественно у мужчин в возрасте до 50 лет, у городского населения регистрируется в 2–3 раза чаще, чем у сельского. Преобладает дуоденальная локализация язв над желудочной в пропорции 4:1.

Многие вопросы патогенеза, диагностики и лечения ЯБ в последние годы прояснились, но ряд их еще далек от разрешения. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки относительно нередко могут образовываться в ответ на экстремальные ulcerогенные воздействия или быть патогенетически связаны с другими заболеваниями (симптоматические гастродуоденальные язвы), терапия которых проводится по общим правилам лечения обострений ЯБ.

Все методы противоязвенного лечения можно разделить на

нефармакологические и фармакологические. К нефармакологическим методам относятся режим, диета и физиотерапия.

Диета остается важным компонентом лечения обострения ЯБ. Однако в настоящее время пересматриваются некоторые устаревшие традиции. Так, щадящие диеты № 1а и 1б при обычных обострениях болезни практически не используются. Сохраняет свое значение диета № 1. При назначении лечебного питания следует учитывать сопутствующие заболевания органов пищеварения и индивидуальную непереносимость продуктов питания, например молока.

Тем не менее основное место в лечении обострения ЯБ и симптоматических гастродуоденальных изъязвлений занимает фармакотерапия, основной эффект которой – достижение длительного снижения кислотопродукции.

До недавнего времени считалось, что все больные с выявленной гастродуоденальной язвой подлежат госпитализации. В дальнейшем были установлены отсутствие достоверного различия в сроках заживления язвы при стационарном и поликлиническом лечении и более частое возникновение ранних рецидивов язв после выписки из стационара.

Последнее обстоятельство можно объяснить резкой сменой щадящего госпитального режима на обычный, чего не бывает при амбулаторном лечении. Следовательно, больных с обострением неосложненной дуоденальной язвы целесообразно лечить преимущественно амбулаторно. Поэтому перед врачами стоит задача использовать медикаменты как эффективные, так и обладающие низким числом побочных явлений. Стоимость курсового лечения обострения ЯБ для большинства населения нашей страны также имеет большое значение.

Лекарственная терапия предполагает достижение следующих целей:

- 1) устранение боли и диспепсических проявлений;
- 2) достижение рубцевания язвы в короткие сроки;
- 3) предупреждение рецидивов.

В последние годы появились принципиально новые антисекреторные препараты, позволяющие эффективно лечить ЯБ как в составе схем антигеликобактерной терапии, так и в качестве монотерапии – ингибиторы H⁺, K⁺-АТФазы (омепразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол). Ингибируя протонный насос, они обеспечивают

Таблица 1. Динамика жалоб пациентов на фоне лечения язвенной болезни, n=29

| Жалобы | Монотерапия омитоком 40 мг/сут | | | Омитокс 40 мг/сут + антациды по требованию | | |
|--------------------------|--------------------------------|---------------------------|------------------------|--|---------------------------|------------------------|
| | До лечения, абс. число | После лечения, абс. число | Сроки купирования, сут | До лечения, абс. число | После лечения, абс. число | Сроки купирования, сут |
| «Голодные» и ночные боли | 15 | 0 | 2–5 | 7 | 0 | 2–5 |
| Боли после еды | 6 | 0 | 4–7 | 2 | 0 | 2–8 |
| Тошнота | 7 | 1 | 6–8 | 5 | 0 | 4–9 |
| Изжога | 13 | 2 | 4–10 | 7 | 0 | 3–7 |
| Болезненная пальпация | 20 | 2 | 7–16 | 7 | 1 | 6–11 |

выраженное и продолжительное подавление кислой желудочной секреции.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) действуют не на собственный рецепторный аппарат париетальной клетки, а на внутриклеточный фермент H^+ , K^+ -АТФазу. Они блокируют работу субстрата-переносчика ионов водорода из внутриклеточного пространства в просвет органа и, следовательно, снижают концентрацию соляной кислоты в желудочном содержимом.

Все ИПП являются неактивными пролекарствами избирательного действия. После перорального приема они всасываются в тонкой кишке, попадают в кровоток и транспортируются к месту действия – париетальной клетке слизистой оболочки желудка. Путем диффузии ИПП накапливаются в просвете секреторных канальцев. Здесь ИПП переходят в активную форму – сульфенамид, который связывается с SH-группами H^+ , K^+ -АТФазы. Поскольку при взаимодействии сульфенамида с SH-группами H^+ , K^+ -АТФазы образуется ковалентная связь, молекулы данного фермента ингибируются необратимо и поэтому секреция H^+ возможна лишь вследствие синтеза новых молекул H^+ , K^+ -АТФазы.

В России наиболее широкое применение нашел ИПП омепразол различных заводов-производителей. В стране зарегистрировано около 30 лекарственных средств, действующим началом которых является омепразол.

По антисекреторному эффекту омепразол обладает более выраженным действием по степени и

длительности ингибирования кислотопродукции, чем более ранние средства – блокаторы гистаминовых рецепторов 2-го типа (блокаторы H_2 -рецепторов).

Средняя доза для всех омепразолов – 20 мг 2 раза в сутки или 40 мг однократно в вечерние часы.

Омепразол способствует быстрому рубцеванию язвы: уже через 2 нед лечения достигается рубцевание дуоденальных язв у 56–60% больных, а через 4 нед – у 93–95%. Рубцевание язвы желудка отмечено через 4 нед у 69–73% больных, через 8 нед – у 91–93%. Побочные эффекты при обычных сроках применения (3–4 нед) встречаются редко, могут появляться невыраженные диспепсические расстройства, головные боли, аллергические реакции.

В клинической практике стали широко использовать новые ИПП – рабепразол (париет) и эзомепразол (нексиум), обладающие более короткими сроками латентного периода и длительным ингибированием кислотопродукции.

Тем не менее омепразол как родоначальник группы блокаторов протонной помпы сохраняет свое практическое значение как препарат монотерапии ЯБ и составной компонент антигеликобактерных схем лечения. Поэтому в нашей стране регистрируются новые представители группы омепразолов.

В Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко проведена оценка терапевтической эффективности омитокса (омепразол) 0,02 г при неосложненной форме обострения ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, опре-

деления переносимости и частоты развития возможных побочных эффектов.

Наблюдали 29 больных (3 женщины и 26 мужчин) в возрасте от 24 до 57 лет с обострением ЯБ двенадцатиперстной кишки и желудка. Их средний возраст составил $37,8 \pm 2,4$ года, длительность заболевания – $7,8 \pm 1,4$ года.

У 21 пациента диагностировано обострение ЯБ с локализацией изъязвлений в луковице двенадцатиперстной кишки, у 8 – с язвой выходного отдела желудка или малой кривизны. Размеры язвенных дефектов: двенадцатиперстной кишки – $0,9 \pm 0,4$ см, желудка – $1,5 \pm 0,5$ см. Монотерапию омитоком в суточной дозе 40 мг (по 20 мг утром и вечером) проводили 22 пациентам.

У 7 больных диагностировано наличие *Helicobacter pylori* с обсемененностью низкой степени. В ходе лечения обострения эрадикационную терапию не проводили.

Оценка эффективности лечения включала субъективные критерии, объективные данные, результаты лабораторного и эндоскопических исследований. Ее проводили путем сравнения данных первичного и заключительного клинического, лабораторного и инструментального обследований (табл. 1).

Прием омитокса как в виде монотерапии, так и с дополнением антацидами по требованию давал хороший эффект купирования болезненных симптомов и локальной болезненности в эпигастрии и пилородуоденальной зоне. Быстрее – ко 2–5-м суткам – полностью исчезали «голодные» и ночные боли, а послеобеденные при

Таблица 2. Средние сроки рубцевания язв на фоне лечения, число дней ($\bar{x} \pm m_x$)

| Терапия | Локализация язв | |
|--|-----------------|--------------------------|
| | Желудок | Двенадцатиперстная кишка |
| Омитокс 40 мг/сут | 24,3±7,5 | 19,6±4,7 |
| Омитокс 40 мг/сут + антациды по требованию | 23,9±9,7 | 18,2±4,4 |

Таблица 3. Ориентировочная стоимость курса лечения язвенной болезни ингибиторами протонной помпы [2]

| Препарат | Форма выпуска (мг), количество в упаковке | Стоимость 1 нед лечения, руб. |
|---------------------|---|-------------------------------|
| Омепразол (лосек) | 20 мг № 7 | 1063 |
| Рабепразол (париет) | 20 мг № 14 | 920 |
| Омепразол (омитокс) | 20 мг № 30 | 120 |

локализации язв в желудке длились несколько дольше (до 8 сут). Наиболее длительно сохранялась локальная болезненность (до 11–16 сут), что характерно и для других видов медикаментозной терапии.

Сроки заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки были почти одновременными при моно-

терапии омитоксом и при дополнении лечения периодическим (при рецидивах «голодных» или послеобеденных болей) приемом антацидов. При неосложненных формах язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки они значительно не отличаются от таковых при терапии ранее известными препа-

ратами омепразола (табл. 2).

Побочных явлений, типичных для ингибиторов кислотопродукции группы ИПП, в представленной группе больных ЯБ не отмечено.

Результаты исследования позволяют заключить, что по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам омитокс удовлетворяет требованиям, предъявляемым к препаратам группы омепразола, предшественникам рабепразола и эзомепразола.

Омитокс эффективно купирует болевой синдром и другие клинические проявления обострения ЯБ, а при неосложненных формах обострения и отсутствии показаний к антигеликобактерной терапии его можно рекомендовать для монотерапии и приема в амбулаторных условиях.

Сравнительная оценка фармакоэкономической эффективности лечения омитоксом и другими ИПП (табл. 3) также подтверждает целесообразность его использования в

схемах лечения обострения ЯБ.

Список литературы

1. Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии: В 3 т. / Под. ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М., 2003 – Т. 1. – С. 236–282.

2. Топчий Н.В. Необходимость оценки фармакоэкономической эффективности антигеликобактерной терапии в условиях общеврачебной (семейной) практики / Эконом. вестн. Фармации. – 2003. – № 7. –

УДК (616.36+616.37)-009.7-085.24

Дюспаталин (мебеверин) в лечении острых заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны, протекающих с болевым синдромом

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

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

Дюспаталин (мебеверин) – препарат фирмы «Solvay pharma» (Германия) – обладает выраженным антиспастическим действием. В терапевтической практике известен давно, широко и эффективно используется в большинстве стран с 1965 г. [4].

Отечественные терапевты стали применять дюспаталин для лечения абдоминальных болей сравнительно недавно. Большинство хирургов практически не знакомы с этим препаратом, обладающим двойным механизмом действия, который обеспечивает надежный антиспастический эффект и препятствует развитию атонии (прокинети́ческое действие). Высокая селективность в отношении гладкомышечной клетки желудочно-кишечного тракта и отсутствие побочных действий позволяет использовать его у самого широкого круга пациентов, в том числе и при лечении больных, имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, глаукому, аденомы предстательной железы.

Пероральное применение дюспаталина в капсуле, при отсутствии у больного рвоты, уже через 20 мин оказывает терапевтический эффект. Препарат метаболизируется в стенке кишечника и печени, в

кровь поступают нетоксичные продукты распада, не обладающие антиспастическим действием, и быстро выводятся с мочой. Поэтому нет и форм дюспаталина для парентерального использования.

Как известно, дюспаталин наиболее эффективен в лечении функциональных болезней кишечника и желчевыводящих путей, однако его можно использовать и для снятия спазма и уменьшения интенсивности болей в животе [2, 3].

С 1 сентября 2002 г. по 1 марта 2003 г. мы наблюдали эффективность действия дюспаталина в хирургическом отделении у пациентов с острыми осложнениями желчнокаменной болезни, отечной формой острого панкреатита, а также у больных, перенесших лапароскопические и традиционные операции удаления желчного пузыря, и в постэндоскопический период после транспиллярных вмешательств в целях профилактики некоторых осложнений (табл. 1).

Методика исследования больных

Помимо клинического обследования и изучения лабораторных данных всем больным при поступлении проводили ультразвуковое

исследование (УЗИ) желчевыводящих путей, определяли характер и количество конкрементов, состояние желчного пузыря, холедоха и поджелудочной железы, а также размер диаметра общего желчного протока. После УЗИ в день поступления выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с обязательным осмотром большого сосочка двенадцатиперстной кишки (фатерова соска).

Обсуждение результатов лечения больных острым холециститом до выполнения операции с включением в комплексное лечение Дюспаталина и без него

На основании наиболее часто встречающихся клинических симптомов и результатов лабораторных исследований по формуле, предложенной Г.И. Марчуком и соавт. (1978), рассчитывали суммарный клинико-лабораторный индекс тяжести течения болезни, который более точно отражает состояние пациента и позволяет более объективно сравнивать групповые результаты лечения.

Распределение больных с патологией гепатопанкреатобилиарной зоны, получавших дюспаталин, абс. число

| Характер патологии | Группы больных | |
|---|----------------|-------------|
| | опытные | контрольные |
| Острый калькулезный холецистит, деструктивная форма | 12 | 23 |
| Острый калькулезный холецистит, обтурационная форма | 22 | 18 |
| Печеночная колика | 8 | 9 |
| Механическая желтуха доброкачественного генеза | 5 | 6 |
| Острый отечный панкреатит | 6 | 8 |
| Лапароскопическая холецистэктомия, послеоперационный период | 12 | 10 |
| Транспапиллярная холецистэктомия, послеоперационный период | 6 | 6 |
| Желчеистечение после холецистэктомии | 2 | 2 |
| После эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), профилактика осложнений | 12 | 10 |
| В с е г о ... | 89 | 92 |

На рис. 1 отражена динамика течения острого обструктивного холецистита в зависимости от включения в лечение дюспаталина. Этим больным оперировали планово после стихания признаков острого воспаления.

Из данных рис. 1 видно, что

включение в комплексное лечение дюспаталина значительно улучшает течение болезни, чем у лиц контрольной группы. Интенсивность болевого синдрома уже к 3-му дню уменьшилась с 4 до 1 балла. Лечение обструктивного холецистита без применения дюспаталина затя-

гивается, тяжелая степень болевого синдрома продолжается до 5–6-го дня болезни. Только к 7-му дню у пациентов начинает стихать болевой синдром. В связи с этим становится целесообразным назначать дюспаталин у больных острым обструктивным холециститом в пред-операционный период.

Болевой синдром при деструктивной форме острого холецистита в меньшей степени обусловлен спастическим компонентом, поэтому применение миотропного спазмолитика существенно не влияет на клиническую симптоматику. Как известно, печеночная колика, обусловленная калькулезным холециститом, хорошо поддается обычной традиционной терапии. За 4 мес в хирургическое отделение поступили 17 больных с типичной печеночной коликой, составившие две группы: 9 получали традиционное лечение, а 8 – монотерапию дюспаталином. Средняя продолжительность печеночной колики у больных, которым проводили традиционное лечение, составила 8 ± 2 ч.

Из 8 пациентов с печеночной коликой 3 получили по 200 мг дюспаталина при поступлении, печеночная колика длилась 7 ± 3 ч. Таким образом, эффективность монотерапии дюспаталином в стандартной дозе сравнима с эффективностью традиционной терапии. 5 больным дюспаталин был назначен в дозе 400 мг и еще 200 мг спустя 4 ч (суммарная доза за 4 ч составила 600 мг). В результате у всех больных при-

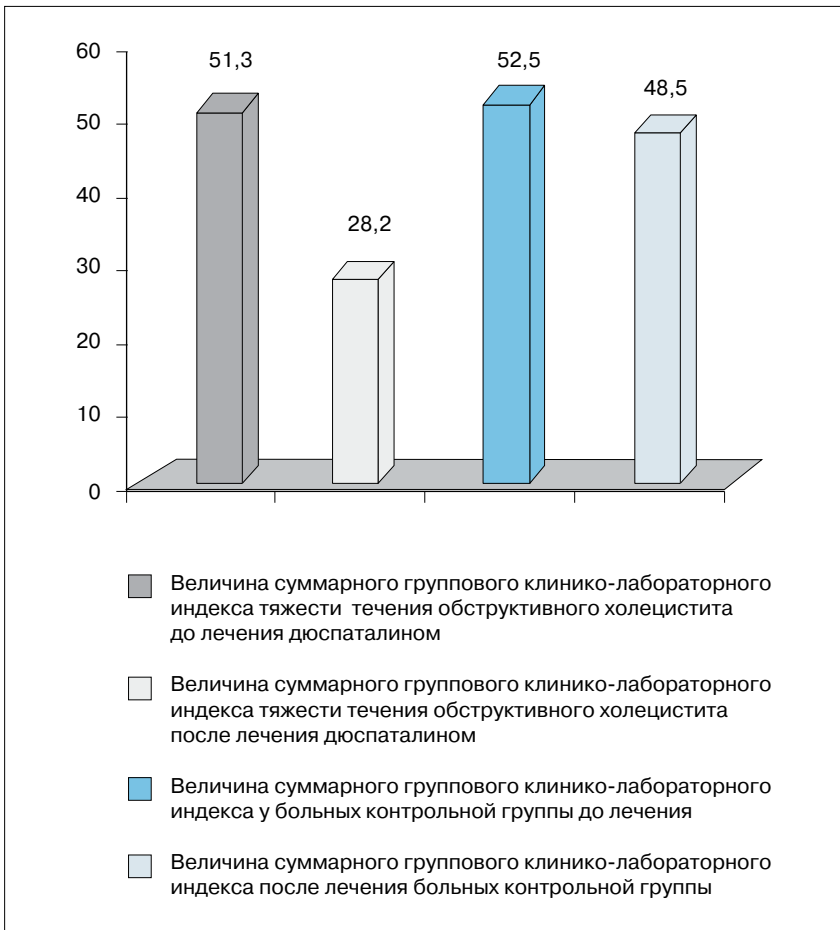


Рис. 1. Величина суммарного группового клинико-лабораторного индекса тяжести течения острого обструктивного холецистита до и после лечения дюспаталином и результаты в контрольной группе

ступ печеночной колики был купирован в течение 4 ч.

На рис. 2 представлено время ликвидации печеночной колики при трех вариантах.

Дюспаталин в дозе 400 мг/сут назначали 5 больным с механической желтухой, обусловленной холедохолитиазом, до ЭРХПГ. В силу технических причин обычно эндоскопическое исследование и устранение холедохолитиаза проводилось на 3–4-е сутки с момента поступления больного в стационар. У 3 из них к моменту исследования под влиянием дюспаталина желтуха и болевой синдром значительно уменьшились. При ЭРХПГ у них выявлены мелкие камни холедоха (менее 1 см), изменений большого сосочка двенадцатиперстной кишки в виде отека и папиллита не было. Улучшение состояния этих больных связываем со снятием спазма сфинктера Одди под влиянием дюспаталина [1].

У 2 больных обнаружены крупные камни, локализовавшиеся в ретродуоденальной части холедоха, и признаки папиллита. При таких условиях использование только дюспаталина было недостаточным. Ни у одного из 6 больных, которым дюспаталин не назначали, до эндоскопического исследования желтуха и болевой синдром не исчезли.

Поскольку у большинства больных с механической желтухой, которым был назначен дюспаталин, отмечен положительный эффект, сочли возможным при механической желтухе включить в комплекс консервативной терапии дюспаталин. Учитывая, что ЭРХПГ и эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) таят большую опасность, в первую очередь развитием постэндоскопического панкреатита, 12 больным после этих вмешательств назначали в течение 3 дней дюспаталин по 400 мг/сут. Ни у одного больного в постэндоскопический период не было болей, гиперамилазурии (гипердиастазурии) и признаков постэндоскопического

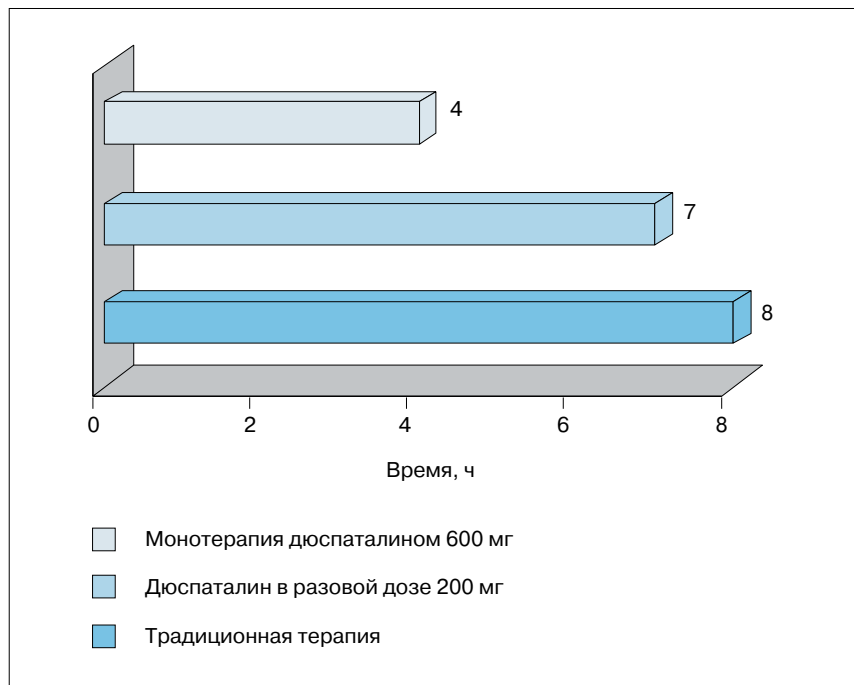


Рис. 2. Продолжительность печеночной колики в трех группах больных, ч

панкреатита. Поэтому считаем, что в комплекс обычных профилактических мероприятий после транспапиллярных вмешательств целесообразно включать дюспаталин.

Обсуждение результатов применения дюспаталина в комплексном лечении острого панкреатита и в послеоперационный период после лапароскопической и открытой холецистэктомии

По нашему опыту, эффективным оказалось назначение дюспаталина при отечной форме острого панкреатита. У 6 больных отечной формой панкреатита после назначения в комплексе консервативной терапии дюспаталина болевой синдром исчез через $3,0 \pm 0,5$ дня, а у не получавших дюспаталин – через $4,0 \pm 0,8$ дня. Это свидетельствует о том, что назначение дюспаталина при отечной форме острого панкреатита эффективно. Видимо, и при дру-

гих формах острого панкреатита целесообразно назначать дюспаталин.

На рис. 3 представлена выраженность болевого синдрома у пациентов с хроническим калькулезным холециститом после лапароскопической и транспапиллярной холецистэктомии (ЛХЭ и ТХЭ) и традиционной открытой холецистэктомии (ТОХ), получавших и не получавших в послеоперационный период дюспаталин.

У больных, оперированных лапароскопически и открыто и получавших в течение 3 сут дюспаталин по 400 мг/сут, выраженность болевого синдрома была значительно меньше, чем у пациентов, не получавших дюспаталин.

За время исследования у 2 пациентов после холецистэктомии отмечалось желчеистечение в ранний послеоперационный период. Один больной в прошлом перенес резекцию желудка по Бильрот-I, поэтому ЭРХПГ выполнить было невозможно. У второй больной с желчеистечением ЭРХПГ не проводилась из-за отсутствия в то время эндоскописта, выполнявшего эту процедуру.

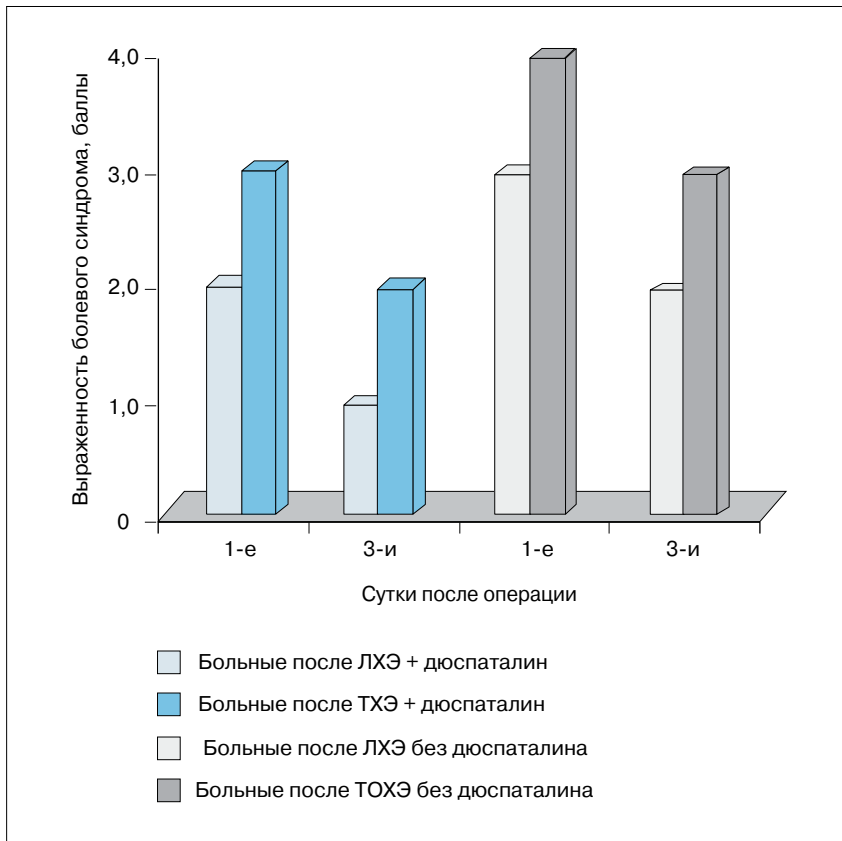


Рис. 3. Выраженность болевого синдрома в 1-е и 3-и сутки у больных после ЛХЭ и ТОХЭ

Желчеистечение у этих больных было умеренным. При УЗИ затеков и резидуальных камней холедоха не обнаружено. Желчеистечение расценено как выход желчи из ложа удаленного пузыря, и больным в комплекс консервативных мероприятий включен дюспаталин в дозе 600 мг/сут.

У одной больной желчеистечение прекратилось на 2-е сутки с момента операции, у другого больного – на 4-е сутки. Столь быструю

ликвидацию этого осложнения связываем со снятием послеоперационного спазма сфинктера Одди и ликвидацией послеоперационной гипертензии внепеченочных желчных путей.

Таким образом, оценка эффективности применения дюспаталина у пациентов с острыми заболеваниями желчевыводящих путей свидетельствует о целесообразности включения этого препарата в комплексное лечение большинства

больных с острыми заболеваниями гепатобилиарной зоны.

Выводы

1. Наиболее эффективно использование дюспаталина для купирования печеночной колики, стихания острых болей при отечной форме панкреатита и профилактики постэндоскопических осложнений при транспапиллярных вмешательствах.

2. У половины больных с obstructивной формой острого холецистита и механической желтухой, обусловленной холедохолитиазом, применение дюспаталина дает положительный эффект.

3. В послеоперационный период у больных после лапароскопической и открытой холецистэктомии без интраоперационных и послеоперационных осложнений, но имеющих болевой синдром в течение первых 3 сут, назначение дюспаталина сокращает и уменьшает выраженность болевого синдрома. У больных, которым проведены открытые операции, эффект менее выражен, так как болевой синдром обусловлен преимущественно раной передней брюшной стенки.

4. Применение дюспаталина у больных после холецистэктомии, осложнившейся наружным желчеистечением по дренажу без затеков, и с относительно удовлетворительным состоянием способствует сокращению сроков истечения желчи из ложа пузыря.

Список литературы

1. Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию // Журн. эксперимент. и клин. гастроэнтерол.

– 2002. – № 4. – С. 1–4.

2. Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Дюспаталин (мебеверин) в купировании болей при желчнокаменной болезни // Журн. эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2002. – № 3. – С. 6–8.

3. Минущин О.Н. Лечение функциональ-

ных расстройств кишечника и желчевыводящей системы, протекающей с абдоминальными болями и метеоризмом // Журн. эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2002. – № 5. – С. 18–21.

4. Boisson J.C. et al. Tolerance de la mebeverine a long term // Act. Ther. – 1987. – Vol. 16. – P. 289–292.

Связь диспепсии и скорости опорожнения желудка при синдроме раздраженной кишки

Синдром раздраженной кишки (СРК) представлен спектром функциональных расстройств пищеварительного тракта, включающих в качестве обязательного компонента нарушение моторики кишечника. В состав СРК может также входить диспепсия.

С целью оценки связи между диспепсией и замедленным опорожением желудка у больных с СРК исследовательская группа из Италии изучала моторику желудка у 146 пациентов с СРК и у 50 здоровых лиц (контроль).

У 66% пациентов с СРК отмечались симптомы диспепсии. Скорость опорожнения желудка у больных с СРК была существенно меньше, чем в контроле (33 ± 1 и $40 \pm 2\%$ в час соответственно). Это различие обуславливалось более выраженной задержкой опорожнения желудка у больных с СРК в сочетании с диспепсией ($31 \pm 1\%$ в час). У больных без диспепсии данный показатель не отличался от такового контрольной группы ($37 \pm 2\%$ в час).

Выявлена независимая ассоциация нарушения опорожнения

желудка с такими симптомами диспепсии, как ощущение тяжести в животе после еды и тошнота. Связи эпигастральной боли с нарушением эвакуации желудочного содержимого не установлено.

Авторы пришли к выводу о высокой частоте развития диспепсии у больных СРК и ее обусловленности нарушением опорожнения желудка. Наряду с этим в числе патогенетических факторов следует рассматривать также вероятную роль изменений висцеральной чувствительности у данной категории пациентов.

Stanghellini V. et al. Dyspeptic symptoms

and gastric emptying in the irritable bowel syndrome // Amer. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 2738–2743.

Сексуальная дисфункция у мужчин после открытой и лапароскопической мезоректальной эксцизии

Тотальная мезоректальная эксцизия (ТМЭ) обуславливает более низкую частоту рецидивов рака прямой кишки, чем другие оперативные вмешательства. ТМЭ выполняется как открытым, так и лапароскопическим способом.

В исследование, проведенное путем письменного и телефонного опросов, были включены пациенты, перенесшие один из указанных вариантов ТМЭ по поводу рака прямой кишки. В анкете содержались вопросы, касающиеся наличия

нарушений мочеиспускания и сексуальных расстройств.

К моменту опроса живы были 111 (64,7%) из 170 больных, из них 80 (72,1%) дали ответы на поставленные вопросы. Количество пациентов, подвергнутых открытой или лапароскопической ТМЭ, было равным в обеих группах (по 40 человек).

В группе лапароскопической ТМЭ 2 больных нуждались в длительной катетеризации мочевого пузыря. У женщин различий в частоте сексуальной дисфункции не

отмечено. Однако около половины из сексуально активных мужчин (7 из 15) в «лапароскопической» группе сообщили об импотенции или нарушении эякуляции по сравнению с таковыми только у 1 пациента из группы открытой ТМЭ ($p=0,004$). У всех больных этой группы опухоль была массивной или низко расположенной.

Таким образом, открытая ТМЭ имеет преимущества перед лапароскопической у сексуально активных мужчин вследствие более низкой частоты осложнений.

Quah H.M. et al. Bladder and sexual dysfunction following laparoscopically assisted and conventional open mesorectal resection for cancer // Brit. J. Surg. – 2002. – Vol. 89, N 12. – P. 1551–1556.

Школа клинициста

Задача

Мужчина 34 лет длительное время (5–7 лет) предъявляет жалобы на неустойчивый стул со склонностью к диарее, тянущие боли в животе неопределенной локализации, снижение аппетита, повышенную утомляемость, раздражительность. Несколько раз появлялись прожилки крови в кале.

При неоднократных клинических и биохимических анализах крови патологических сдвигов не выявлено, за исключением повышения СОЭ до 20–25 мм/ч. По данным медицинской документации, диагностированы синдром раздраженной кишки, хронический геморрой. Курсовой прием антидиарейных препаратов и анксиолитиков приводил к временному эффекту.

При объективном исследовании: кожа и слизистые оболочки обычной окраски; лимфатические узлы не увеличены; в дыхательной и сердечно-сосудистой системах патологических изменений не выявлено; живот при пальпации мягкий, чувствительный по ходу толстой кишки; печень и селезенка не увеличены.

Вопрос 1

Какие из упомянутых симптомов не характерны для функциональной патологии кишечника и требуют углубленного обследования?

- А) диарея;
- Б) кровь в кале;
- В) снижение аппетита;
- Г) утомляемость;
- Д) повышение СОЭ.

Ответ

Б, Д.

Вопрос 2

Выполнена колоноскопия с биопсией (см. фото 1 и 2 на 1-й странице обложки). Какие эндоскопические изменения толстой кишки позволяют установить диагноз болезни Крона? Какой гистологический признак для нее наиболее характерен?

Ответ

Отек и утолщение слизистой оболочки, грубые складки (рельеф «булыжной мостовой»). Множествен-

ные щелевидные язвы характерны для тяжелого течения болезни Крона с поражением толстой кишки.

Появление данных изменений обусловлено трансмуральным поражением кишечной стенки. При гистологическом исследовании можно обнаружить диффузное воспаление слизистой оболочки и подслизистого слоя и саркоидоподобные гранулемы, позволяющие отличить болезнь Крона от язвенного колита.

Вопрос 3

Какой из клинических и лабораторных признаков не учитывается при определении активности болезни Крона по индексу Беста (Crohn's disease activity index – CDAI)?

- А) количество дефекаций неоформленным калом;
- Б) абдоминальная боль;
- В) афтозный стоматит;
- Г) гематокритное число;
- Д) лейкоцитоз (нейтрофилия).

Ответ

Д.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буверов