

Научно-  
практический  
журнал для  
клиницистов

2007, № 5

**Главный редактор:**  
В.Т. Ивашкин

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

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

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

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

**Тираж:** 6000 экз.

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

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

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

**Для корреспонденции:**  
125284, Москва, а/я 74

**E-mail:** mvinfo@m-vesti.ru

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

Информация о журнале на веб-сайте <http://www.m-vesti.ru>

Переписка материалов только с разрешения главного  
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций  
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы  
гастроэнтерологии, гепатологии», 2007

Российская гастроэнтерологическая ассоциация  
Российское общество по изучению печени

# Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

## Содержание

<i>Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Сторожаков Г.И., Ющук Н.Д., Амбалов Ю.М., Блохина Н.П., Виноградова Е.Н., Гейвандова Н.И., Горбаков В.В., Егоров А.Г., Жданов К.В., Закиров И.Г., Ивкова А.Н., Корочкина О.В., Кушлинский Н.Е., Кузнецова А.В., Макарова М.В., Лазебник Л.Б., Лопаткина Т.Н., Любимова Н.В., Маевская М.В., Малов И.В., Морозов В.Г., Никитин И.Г., Николаева Н.Н., Постникова Т.Н., Романенко О.М., Рузаева Л.А., Сахарова Е.Г.</i>	
<b>Безопасность и эффективность комбинированной терапии хронического гепатита С</b> . . . . .	3
<i>Буеверов А.О.</i>	
<b>Лекарственный гепатит: если препарат нельзя отменить</b> . . . . .	13
<i>Успенский Ю.П., Пахомова И.Г.</i>	
<b>Синдром абдоминальной боли в гастроэнтерологической практике (Анализ проблемы)</b> . . . . .	21
<i>Минушкин О.Н., Зверков И.В., Ардатская М.Д., Володин Д.В., Топчий Т.Б., Иванова Е.В., Сафронов А.М., Осин В.Л.</i>	
<b>Применение нормазе в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с <i>Helicobacter pylori</i></b> . . . . .	32
<i>Полуэктова Е.А., Юрманова Е.Н., Шептулин А.А.</i>	
<b>Патогенетические основы лекарственной терапии больных с синдромом раздраженного кишечника</b> . . . . .	37
<b>Резюме диссертаций: информация из ВАК России</b> . . . . .	40
<b>Школа клинициста</b> . . . . .	48

Scientific  
and practical  
journal  
for clinicians

2007, No 5

**Editor-in-chief:**  
V.T. Ivashkin

**Production Manager:**  
G.G. Piskunov

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

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

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

**Circulation:** 6000 copies

**Periodicity of the edition:**  
bimonthly

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

**For the correspondence:**  
125284, Moscow, p.o. 74  
E-mail: rm-vesti@mtu-net.ru

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

# Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

## Contents

*Ivashkin V.T., Lobzin Yu.V., Storozhakov G.I., Yuschuk N.D., Ambalov Yu.M., Blokhina N.P., Vinogradova Ye.N., Geyvandova N.I., Gorbakov V.V., Yegorov A.G., Zhdanov K.V., Zakirov I.G., Ivkova A.N., Korochkina O.V., Kushlinsky N.Ye., Kuznetsova A.V., Makarova M.V., Lazebnik L.B., Lopatkina T.N., Lyubimova N.V., Mayevskaya M.V., Malov I.V., Morozov V.G., Nikitin I.G., Nikolayeva N.N., Postnikova T.N., Romanenko O.M., Ruzayeva L.A., Sakharova Ye.G.*

**Safety and efficacy of chronic hepatitis C combined therapy . . . . .3**

*Buyeverov A.O.*  
**Drug-induced hepatitis: if the drug cannot be cancelled . . . .13**

*Uspensky Ju. P., Pachomova I.G.*  
**Syndrome abdominalis pains in gastroenterological to an expert (the Analysis of a problem) . . . . .21**

*Minushkin O.N., Zverkov I.V., Ardatskaya M.D., Volodin D.V., Topchy T.B., Ivanova Ye.V., Safronov A.M., Osin V.L.*  
**Application of Normase in complex treatment of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer of duodenum . . . . .32**

*Poluektova Ye.A., Yurmanova Ye.N., Sheptulin A.A.*  
**Pathogenic bases of pharmacological therapy of irritable bowel syndrome . . . . .37**

**Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission . . . . .40**

**Tutorial for clinician . . . . .48**

УДК (616.36-002.12:578.891)-085

# Безопасность и эффективность комбинированной терапии хронического гепатита С

В.Т. Ивашкин, Ю.В. Лобзин, Г.И. Сторожаков, Н.Д. Ющук, Ю.М. Амбалов, Н.П. Блохина, Е.Н. Виноградова, Н.И. Гейвандова, В.В. Горбаков, А.Г. Егоров, К.В. Жданов, И.Г. Закиров, А.Н. Ивкова, О.В. Корочкина, Н.Е. Кушлинский, А.В. Кузнецова, М.В. Макарова, Л.Б. Лазебник, Т.Н. Лопаткина, Н.В. Любимова, М.В. Маевская, И.В. Малов, В.Г. Морозов, И.Г. Никитин, Н.Н. Николаева, Т.Н. Постникова, О.М. Романенко, Л.А. Рузаева, Е.Г. Сахарова

**Цель исследования.** Изучение безопасности, переносимости и эффективности комбинированной терапии рибавирином и интерфероном альфа-2а с последующей заменой его на пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа) у пациентов с *хроническим гепатитом С* (ХГ С).

**Материал и методы.** Открытое несравнительное исследование IV фазы проводится в 37 клинических центрах России. В настоящем промежуточном анализе использованы данные 860 пациентов с ХГ С, разделенных по генотипу и наличию цирроза печени. Они получали лечение по схемам: группа А – комбинированная терапия интерфероном альфа-2а (3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно) и рибавирином по 800 мг/сут, группа В – комбинированная терапия пэгинтерфероном альфа-2а (40 кДа) по 180 мкг 1 раз в неделю подкожно и рибавирином по 1000–1200 мг/сут. Группу комбинированной терапии составили пациенты, переведенные из группы А на 12-й и 24-й неделях при отсутствии ответа на лечение.

**Результаты исследования.** Получены следующие показатели эффективности терапии по устойчивой вирусологической ремиссии: в группе А с 1-м генотипом HCV – у 39,6 и 67,7% пациентов не 1-го генотипа HCV; в группе В с 1-м и не 1-м генотипами HCV-инфекции – у 55,9 и 81,0% пациентов соответственно; в группе комбинированной терапии – у 81,8% с не 1-м генотипом HCV и у 39,4% – с 1-м генотипом HCV-инфекции. Нормализация активности аминотрансфераз отмечалась в группе А у 58,6% пациентов, в группе В – у 61,1% и 50,0% – в группе комбинированной терапии. Нежелательные явления в процессе лечения отмечены у 63,5% пациентов. Среди них преобладали нежелательные явления общего характера (гипертермия, общая слабость, гриппоподобные симптомы, реакции в месте инъекции и др.), которые отмечены у 56,7% больных. Отклонения результатов лабораторных исследований и физикальных измерений обнаруживались почти в 20% случаев. Патологические изменения встречались у 14,8% пациентов, психические расстройства – у 13,7%. Противовирусную терапию прекратили 2 пациента в связи с развитием серьезных нежелательных явлений. Результаты промежуточного анализа данного исследования подтвердили высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность применения комбинированной терапии пэгинтерферона альфа-2а (40 кДа) и рибавирина у пациентов с ХГ С.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, рибавирин, пэгинтерферон альфа-2а.

## Safety and efficacy of chronic hepatitis C combined therapy

V.T. Ivashkin, Yu.V. Lobzin, G.I. Storozhakov, N.D. Yuschuk, Yu.M. Ambalov, N.P. Blokhina, Ye.N. Vinogradova, N.I. Geyvandova, V.V. Gorbakov, A.G. Yegorov, K.V. Zhdanov, I.G. Zakirov, A.N. Ivkova, O.V. Korochkina, N.Ye. Kushlinsky, A.V. Kuznetsova, M.V. Makarova, L.B. Lazebnik, T.N. Lopatkina, N.V. Lyubimova, M.V. Mayevskaya, I.V. Malov, V.G. Morozov, I.G. Nikitin, N.N. Nikolayeva, T.N. Postnikova, O.M. Romanenko, L.A. Ruzayeva, Ye.G. Sakharova

**Aim of investigation.** Assessment of safety, tolerability and efficacy of combined therapy by ribavirin and interferon alpha-2a followed by pegylated interferon alpha-2a (40 kDa) in patients with *chronic hepatitis C* (CHC).

**Methods.** The open non-comparative study of IV phase is carried out at 37 clinical centers of Russia. In this intervening analysis data of 860 patients with CHC, subdivided by genotype and presence of liver cirrhosis were utilize. Patients received treatment under following modes: group A – combined therapy by interferon alpha-2a (3 million ME 3 times a week subcutaneously) and ribavirin 800 mg/day, group B – combined therapy by pegylated interferon alpha-2a (40 kDa) 180 mkg once per week subcutaneously and ribavirin 1000–1200 mg/day. Combined therapy group included patients, shifted from the group A on 12-th and 24-th weeks at the absence of treatment response.

**Study results.** The following results of treatment efficacy for achieving sustained virologic remission were obtained: in group A: 39,6% of patients with 1st HCV genotype and 67,7% of patients with non-1st genotype HCV; in group B with 1st and non-1st HCV-infection genotypes – in 55,9 and 81,0% of patients respectively; in group of combined therapy – in 81,8% with non-1st HCV genotype and in 39,4% – with 1-st HCV-infection genotype. Normalization of aminotransferases activity was revealed in group A – in 58,6% of patients, in group B – in 61,1% and in the group of combined therapy – 50,0% respectively.

The undesirable effects during treatment were registered in 63,5% of patients. Among them the undesirable phenomena of general type (hyperthermia, general weakness, influenza-like signs, local reactions in injection site, etc.) prevailed, and were found in 56,7% of patients. Disorders in the data of laboratory tests and physical signs were discovered almost in 20% of cases. Pathological changes were recognized in 14,8% of patients, psychological disorders – in 13,7%. Antiviral therapy was stopped by 2 patients due to development of serious side effects. Results of intervening analysis in the original study have confirmed high efficacy, good tolerability and safety of combined therapy of pegylated interferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin at CHC patients.

**Key words:** chronic hepatitis C, ribavirin, pegylated interferon alpha-2a.

**Б**олезни печени – одна из наиболее актуальных проблем внутренних болезней, что связано с их широкой распространенностью, тяжестью течения и высокой летальностью. Среди различных причин утраты трудоспособности у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта они занимают первое место.

Наибольшую значимость представляют гепатиты с парентеральным путем передачи вируса из-за непрерывно растущей заболеваемости населения и высокой степени хронизации процесса. По имеющимся данным, в настоящее время во всем мире *вирусом гепатита С* (HCV) инфицированы 170–200 млн человек [2, 20].

По данным ВОЗ, глобальная распространенность гепатита С оценивается в среднем как 3% [2],

при этом Россия входит в число стран с самым высоким уровнем заболеваемости гепатитом С. В настоящее время заболеваемость острым гепатитом С составляет примерно 35 000 случаев в год.

В связи с высокой степенью хронизации к 2015 г. ожидается 4-кратное увеличение числа лиц с хронической HCV-инфекцией [1]. В индустриальных странах этот вирус в 70% случаев является причиной развития *хронического гепатита С* (ХГС), в 40% – терминальной стадии цирроза печени, в 60% – гепатоцеллюлярной карциномы. Трансплантация печени в 30% случаев обусловлена развитием осложнений гепатита С (фульминантной печеночной недостаточностью или циррозом печени вирусной этиологии) [2, 3].

Источниками заражения гепатитом С являются больные острыми и хроническими формами HCV-инфекции, особенно при отсутствии желтухи, бессимптомном или малосимптомном течении, когда они не попадают в поле зрения врачей. Часто врачам приходится сталкиваться с комбинированной патологией: хронический гепатит С в сочетании с алкоголизмом, хроническим вирусным гепатитом В, ВИЧ-инфекцией, опухолевыми заболеваниями, терминальной почечной недостаточностью. В каждом случае имеются определенные особенности течения и терапии больных с сочетанной патологией. Однако ключевой механизм развития гепатита С остается схожим – повторяющееся повреждение печеночной ткани приводит к разви-

тию фиброза, исходом которого является цирроз.

HCV демонстрирует высокую степень вариабельности и классифицируется на 6 генотипов и подразделением на подтипы [6, 11]. В настоящее время HCV-инфекция 1-го генотипа является основной причиной вирусного гепатита С (40–80% случаев). В США и Европе преобладают генотипы 1a и 1b, тогда как генотипы 2 и 3 встречаются реже [6].

Многие годы предпринимались попытки лечения гепатита С. Следует отметить, что *интерферон альфа-2a* был первым препаратом с доказанной биологической активностью в отношении HCV-инфекции, утвержденным для терапии ХГ С. Однако эффективность интерферона альфа-2a в лечении ХГ С остается неудовлетворительной: в общей популяции больных ХГ С монотерапия дает только 15–20% стойкой ремиссии [11].

Установлена зависимость эффективности терапии ХГ С от некоторых клинических и биологических характеристик вируса и больного. Так, ответ на терапию интерфероном альфа-2a у больных, инфицированных 1-м генотипом HCV, отмечается значительно ниже, чем у больных, инфицированных генотипами 2 и 3.

Существует также зависимость эффективности терапии ХГ С от степени вирусной нагрузки: больные с концентрацией HCV РНК ( $> 2 \times 10^6$  копий/мл) дают при лечении интерфероном альфа-2a меньший процент стабильной ремиссии, чем пациенты с исходно низкими вирусными титрами ( $< 2 \times 10^6$  копий/мл).

Кроме того, больные с HCV-инфекцией и циррозом печени имеют существенно более низкую частоту ремиссий, чем при отсутствии цирроза [8]. Одной из причин такого ответа на интерферон является короткий период его полувыведения (примерно 8 ч), что ведет к резким колебаниям концентрации препарата в крови пациентов в процессе терапии [21].

Исследования вирусной кинетики указывают, что HCV-инфекция характеризуется высокой скоростью репликации и периодом полужизни в сыворотке, равным всего нескольким часам [15, 24]. У пациентов, получающих интерферон альфа-2a 3 раза в неделю, отмечается перемежающееся возрастание вирусной нагрузки в дни, когда препарат не вводится [12].

Благодаря ковалентному присоединению разветвленной цепи полиэтиленгликоля молекулярной массой 40 кДа к интерферону альфа-2a создан новый препарат – *пэгинтерферон альфа-2a* (40 кДа), *пегасис* (Ф. Хоффманн-Ля Рош), который обладает большей эффективностью за счет замедленного всасывания, более медленной скорости клиренса и более продолжительным периодом полувыведения, чем интерферон альфа-2a [16, 22].

Постоянно высокие концентрации пэгинтерферона альфа-2a 40 кДа (*пегасис*, «Ф. Хоффманн-Ля Рош») в крови [4] обеспечили длительный, а главное постоянный противовирусный эффект в отношении HCV-инфекции. Поэтому *пегасис*, который вводится 1 раз в неделю, имеет явное преимущество перед существующими аналогами.

Данные многочисленных клинических исследований доказали преимущество комбинированной терапии интерфероном альфа-2a и рибавирином по сравнению с монотерапией интерфероном. Необходимо отметить, что выбор длительности лечения зависит от генотипа HCV и вирусной нагрузки. Результаты клинических исследований продемонстрировали, что больные, инфицированные вирусом 1-го генотипа и с высокой концентрацией HCV РНК ( $> 2 \times 10^6$  копий/мл), лучше реагировали на 48-недельный курс комбинированной терапии, чем на 24-недельный. Однако у больных с низким исходным уровнем HCV РНК ( $< 2 \times 10^6$  копий/мл), инфицированных вирусами других генотипов или генотипом 1, достоверных различий меж-

ду группами с разной длительностью терапии не выявлено [5].

В настоящее время согласно рекомендациям Международного консенсуса *Европейской ассоциации по изучению печени* (EASL) длительность терапии зависит от генотипа и степени вирусной нагрузки [7].

Наше исследование было запланировано с целью получения дополнительных данных о безопасности, переносимости и эффективности комбинаций рибавирина с интерфероном альфа-2a с последующей заменой его на пэгинтерферон альфа-2a (40 кДа) у пациентов с ХГ С.

## Материал и методы исследования

Данное открытое несравнительное исследование IV фазы проводится с июня 2002 г. в 37 клинических центрах Российской Федерации. Исследование и процедура подписания информированного согласия проходят в соответствии с этическими нормами, определенными *Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации*, а также с соблюдением правил GCP (*Good Clinical Practice* – надлежащая клиническая практика) и законов РФ. Протокол исследования одобрен этическим комитетом каждого центра. Все больные дали письменное информированное согласие до включения в исследование.

### Критерии включения

В исследовании включаются мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом ХГ С, ранее не получавшие интерферон со следующими характеристиками:

- положительные результаты определения суммарных антител анти-HCV;
- уровень HCV РНК более 2000 копий/мл, определение методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР);
- активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) в сыворотке



крови выше верхней границы нормы при двух определениях в течение предшествующих 6 мес; пациенты с нормальной активностью АлАТ также включались в исследование, при наличии, по мнению лечащего врача, клинически обоснованных показаний для антивирусной терапии;

– данные биопсии печени, свидетельствующие о ХГ С без цирроза или с компенсированным циррозом (класс А по клинической классификации Child–Pugh); при невозможности выполнения биопсии печени по какой-либо причине или при отказе больного от данной процедуры пациента включали в исследование по усмотрению лечащего врача.

#### Критерии исключения:

- нейтропения (число нейтрофилов менее 1500 в 1 мкл);
- тромбоцитопения (число тромбоцитов менее 90 000 в 1 мкл);
- повышение концентрации креатинина в сыворотке более чем 1,5 раза по отношению к верхней границе нормы;
- концентрация сывороточного альфа-фетопротеина выше 25 нг/мл (кроме пациентов, не имеющих признаков опухоли при проведении ультразвукового исследования);
- коинфицирование HAV и HBV;
- декомпенсация заболевания печени или других органов;
- перенесенная трансплантация;
- злокачественные новообразования;
- тяжелое заболевание сердца или хроническое заболевание легких;
- аутоиммунные заболевания (за исключением компенсированной патологии щитовидной железы);
- психические заболевания;
- судорожные расстройства;
- тяжелая ретинопатия;
- употребление наркотиков и алкоголя;
- нежелание использовать методы контрацепции.

#### Дизайн исследования

В настоящем промежуточном анализе использованы данные 860 больных ХГ С, включенных в исследование и закончивших его в момент проведения анализа.

Исходно всем пациентам назначались следующие комбинации препаратов: *рибавирин + интерферон альфа-2а* и *рибавирин + пегилированный интерферон альфа-2а* (40 кДА).

Исследование включало стадию скрининга, периоды активного лечения и наблюдения.

Стадия скрининга начиналась за 56 дней до приема первой дозы исследуемого препарата. Проводимое обследование должно было установить, соответствовал ли пациент критериям включения (исключения). Оно заключалось в основном в изучении показателей, используемых для оценки безопасности.

После включения в исследование больные получали минимум 12-недельный курс терапии в *группе А* или *группе В*. На случай непереносимости исследуемого препарата были даны рекомендации по коррекции дозы.

Исследование завершал период наблюдения, который составлял 24 нед для всех больных. Пациенты были разделены на группы: по генотипу и наличию цирроза печени.

В *группу А* вошли больные с любым генотипом.

*Группу В* составили только больные с 1-м генотипом HCV и (или) компенсированным циррозом печени. Больные с другими генотипами HCV также могли быть распределены в *группу В* с 1-й недели лечения, если не ожидался положительный эффект от комбинированной терапии рибавирином и интерфероном альфа-2а или могли быть переведены из *группы А* на 12-й и 24-й неделях лечения при отсутствии ответа на терапию.

Больные, включенные в исследование и распределенные на группы, как представлено на рис. 1, получали лечение по следующим схемам:

1) *А* – комбинированная терапия рибавирином и интерфероном альфа-2а в течение не менее 12 и не более 48 нед с последующим 24-недельным периодом наблюдения без лечения; в случае положительного качественного анализа на HCV РНК на 24-й неделе больных переводили в *группу В* или лечение прекращалось;

2) *В* – комбинированная терапия рибавирином и пегинтерфероном альфа-2а (40 кДА) в течение 36 или 24 нед с последующим 24-недельным периодом наблюдения без лечения; решение вопроса о переводе больных в *группу В* принималось после оценки эффективности (качественная оценка HCV РНК) и безопасности лечения в *группе А* соответственно на 12-й или 24-й неделе терапии.

После начала приема исследуемых препаратов больные приходили на обследование на 2, 4, 8, 12, 16, 24, 36 и 48-й неделях периода лечения. После завершения лечения они наблюдались через 4, 12 и 24 нед.

#### Препараты

##### Рибавирин

Пациентам с HCV 1-го генотипа рибавирин назначался внутрь. Суточная доза определялась в зависимости от массы тела больного:

- пациенты массой тела менее 75 кг получали 1000 мг/сут, разделив дозу препарата на 2 приема – 400 мг утром и 600 мг вечером

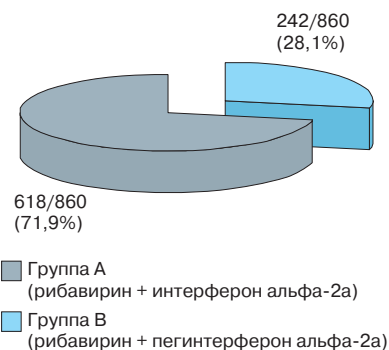


Рис. 1. Распределение пациентов по группам до начала терапии

в течение не менее 12 и не более 48 нед;

– пациенты массой тела 75 кг и более получали 1200 мг/сут, разделив дозу препарата на 2 приема – 600 мг утром и 600 мг вечером в течение не менее 12 и не более 48 нед.

Пациенты с любым другим генотипом HCV получали 800 мг/сут рибавирина, разделив дозу препарата на 2 приема – 400 мг утром и 400 мг вечером в течение не менее 12 и не более 48 нед.

### Интерферон альфа-2а

Больным группы А интерферон альфа-2а вводился подкожно по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение не менее 12 и не более 48 нед. Для большего удобства пациентов и соблюдения условий протокола был рекомендован роферон-пен.

### Пегилированный интерферон альфа-2а (40 кДа)

Больные в группе В получали пэгинтерферон альфа-2а 40 кДа (пегасис) в дозе 180 мкг в 1 мл раствора подкожно один раз в неделю в течение не менее 12 и не более 48 нед. Больные сами могли ввести исследуемый препарат, за исключением 1-й дозы, которая вводилась в клинике под наблюдением медицинского персонала.

Если качественный анализ на HCV РНК на 24-й неделе был положительным, лечение прекращалось. Продолжение лечения пэгинтерфероном альфа-2а 40 кДа могло быть оправданно у пациентов с сопутствующим циррозом печени в целях возможного улучшения ее гистологической картины.

### Общая характеристика больных

При промежуточном анализе оценивали данные 860 больных: 624 (72,6%) мужчин и 236 (27,4%) женщин. Анализ общих характеристик больных при распределении их по группам в соответствии с основными критериями отбора (гено-

Таблица 1. Распределение больных хроническим гепатитом С по полу

Пол	Общая популяция		Группа А		Группа В		Комбинированная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Мужчины	624	72,6	411	72,4	175	71,9	38	73,1
Женщины	236	27,4	155	27,6	67	28,1	14	26,9

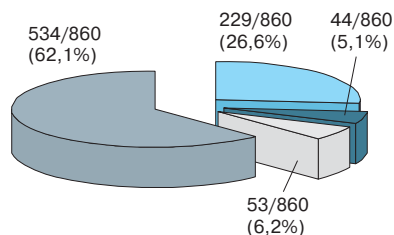
Таблица 2. Возраст и индекс массы тела обследованных пациентов, M±SD

Характеристика	Общая популяция, n=860	Группа А, n=566	Группа В, n=242	Комбинированная группа, n=52
Возраст	32,6±10,0	31,5±9,6	34,4±10,5	36,5±9,2
Индекс массы тела (ИМТ)	24,7±3,8	24,4±3,7	25,0±4,1	25,5±3,2

тип HCV и наличие цирроза печени) не выявил каких-либо различий по возрасту и индексу массы тела (табл. 1, 2).

Необходимо отметить, что при промежуточном анализе было выявлено, что 53 (6,2%) из 860 больных принимали исследуемые препараты менее 12 нед. Это послужило основанием для исключения из последующего анализа их данных, и оценка эффективности комбинированной терапии ХГ С проводилась по трем группам без учета больных, выбывших из исследования на раннем этапе (рис. 2).

В соответствии с данными табл. 3 общая популяция была пропорционально представлена больными с HCV-инфекцией 1-го и не 1-го генотипов, которые затем в разном соотношении распределялись по группам терапии.



- Группа А (рибавирин + интерферон альфа-2а)
- Группа В (рибавирин + пегинтерферон альфа-2а)
- Комбинированная группа
- Исключены из исследования

Рис. 2. Распределение больных хроническим гепатитом С для оценки эффективности терапии

В табл. 3 приведены также результаты стандартного обследования больных, подтверждающего ХГ С. К ним относятся уровень вирусной нагрузки HCV РНК в сыворотке крови по итогам ПЦР-анализа, оценка выраженности фиброза и наличия цирроза при пункционной биопсии печени, а также цитологиза по результатам определения активности аминотрансфераз сыворотки крови.

### Методы

Все основные критерии оценки эффективности являются стандартными, применяемыми в клинических исследованиях с участием больных ХГ С. Критерии эффективности описаны в литературе, а их надежность и точность считаются доказанными. Оценка параметров безопасности производилась в соответствии с правилами стандарта клинических исследований GCP.

**Полимеразная цепная реакция (ПЦР):** качественное и количественное определение HCV РНК в сыворотке крови больных ХГ С.

**Определение генотипа HCV** проводилось на основе стандартной автоматизированной методики, позволяющей определять 6 основных типов вируса и их подтипов.

**Индекс фиброза** оценивался после морфологического исследования печеночных биоптатов по шкале METAVIR, используемой ев-

Таблица 3. Основная характеристика больных разных терапевтических групп

Характеристика	Общая популяция		Группа А		Группа В		Комбинированная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Генотип HCV								
Нет данных	16	2,1	14	2,6	2	0,9	–	–
1-й генотип	393	49,1	217	40,6	143	62,4	33	75,0
Не 1-й генотип	398	48,8	303	56,7	84	36,7	11	25,0
В с е г о ...	807	100,0	534	100,0	229	100,0	44	100,0
Количественный анализ на HCV РНК								
Нет данных	26	3,4	21	3,9	5	2,2	–	–
Высокая вирусная нагрузка	457	56,2	288	53,9	134	58,5	35	79,5
Невысокая вирусная нагрузка	324	40,5	225	42,1	90	39,3	9	20,5
В с е г о ...	807	100,0	534	100,0	229	100,0	44	100,0
Степень фиброза (индекс фиброзной активности)								
Нет данных	443	55,7	279	52,2	144	62,9	20	45,5
Фиброза нет (0)	75	9,1	55	10,3	15	6,6	5	11,4
Слабый фиброз (1)	171	20,9	120	22,5	40	17,5	11	25,0
Умеренный фиброз (2)	79	9,5	52	9,7	21	9,2	6	13,6
Выраженный фиброз (3)	39	4,8	28	5,2	9	3,9	2	4,5
В с е г о ...	807	100,0	534	100,0	229	100,0	44	100,0
Результаты биопсии печени (цирроз)								
Нет данных	389	49,0	243	45,5	129	56,3	17	38,6
Нет	397	48,4	276	51,7	95	41,5	26	59,1
Есть	21	2,7	15	2,8	5	2,2	1	2,3
В с е г о ...	807	100,0	534	100,0	229	100,0	44	100,0
Активность АлАТ								
Нет данных	15	1,9	11	2,1	3	1,3	1	2,3
Норма	147	18,2	100	18,7	42	18,3	5	11,4
До 2 N	254	31,5	171	32,0	65	28,4	18	40,9
От 2 до 4 N	243	30,1	152	28,5	76	33,2	15	34,1
От 4 до 6 N	91	11,3	60	11,2	27	11,8	4	9,1
> 6 N	57	7,1	40	7,5	16	7,0	1	2,3
В с е г о ...	807	100,0	534	100,0	229	100,0	44	100,0

ропейскими клиницистами и морфологами.

Статистический анализ выполнялся с использованием статистического пакета SAS® (версия 8.02, SAS институт, США). Все статистические тесты были проведены для двусторонней гипотезы.

Для описания количественных переменных использовались следующие статистические характеристики: среднее значение, стандартное отклонение, медиана, квартили, экстремальные значения. Для описания качественных переменных использовались частоты и проценты. Динамика переменных эф-

фективности и безопасности была представлена относительно исходного уровня, в качестве которого использовались данные второго визита.

### Результаты исследования

#### Анализ безопасности комбинированной терапии ХГ С

Оценка безопасности и переносимости исследуемых препаратов проводилась на основе анализа

развития нежелательных явлений с учетом их характера и выраженности у больных ХГ С в процессе лечения независимо от его длительности.

Как следует из данных табл. 4, в процессе лечения у 562 из 860 больных, что составило 65,3%, были зарегистрированы нежелательные явления на разных его этапах, которые носили одиночный или комплексный характер.

Среди всех зарегистрированных побочных эффектов преобладали нежелательные явления общего характера (гипертермия, общая слабость, гриппоподобные симптомы, местные реакции в мес-



Таблица 4. Распределение нежелательных явлений по системам органов при лечении хронического гепатита С

Характеристика	Общая группа		Группа А		Группа В		Комбинированная группа	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Общее количество пациентов	860	100,0	566	100,0	242	100,0	52	100,0
Не зарегистрировано	298	34,7	218	38,5	64	26,4	16	30,8
Хотя бы один признак	562	65,3	348	61,5	178	73,6	36	69,2
Нарушение общего состояния	488	56,7	314	55,5	144	59,5	30	57,7
Изменение лабораторных показателей	170	19,8	90	15,9	66	27,3	14	26,9
Кожа и подкожная клетчатка	127	14,8	72	12,7	41	16,9	14	26,9
Психические расстройства	118	13,7	72	12,7	43	17,8	3	5,8
Нарушения функции нервной системы	68	7,9	39	6,9	27	11,2	2	3,8
Нарушения функции желудочно-кишечного тракта	68	7,9	30	5,3	34	14,0	4	7,7
Мышечно-суставные нарушения	64	7,4	34	6,0	24	9,9	6	11,5
Побочные эффекты со стороны кроветворной и лимфатической систем	55	6,4	27	4,8	23	9,5	5	9,6
Гепатобилиарные нарушения	38	4,4	29	5,1	7	2,9	2	3,8
Инфекционные и паразитарные	18	2,1	5	0,9	9	3,7	4	7,7
Легкие и грудной комплекс	17	2,0	9	1,6	6	2,5	2	3,8
Эндокринные	11	1,3	4	0,7	6	2,5	1	1,9
Кардиологические нарушения	9	1	7	1,2	2	0,8	0	0
Репродуктивная система	7	0,8	4	0,7	3	1,2	0	0
Со стороны глаз	4	0,5	1	0,2	3	1,2	0	0
Сосудистые нарушения	2	0,2	1	0,2	1	0,4	0	0
Нарушение метаболизма	2	0,2	2	0,4	0	0	0	0
Со стороны иммунной системы	1	0,1	0	0	1	0,4	0	0
Новообразования	1	0,1	1	0,2	0	0	0	0
Мочевыводящая система	1	0,1	0	0	0	0	1	1,9

те инъекции и др.), которые были выявлены у 488 (56,7%) из 860 больных. Отклонения результатов лабораторных исследований и физических измерений обнаруживались почти в 20% случаев – у 170 из 860 больных. Патологические изменения кожи (14,8%) и психические расстройства (13,7%) также встречались чаще по сравнению с остальными выявленными нарушениями, распространенность которых была существенно ниже (от 0,1 до 7,9%).

За период исследования зарегистрированы 3 случая системных нежелательных явлений, таких, как астения и обострение хронического панкреатита (дважды у одного пациента) у 2 пациентов, по поводу которых они были госпитализированы.

Предполагаемая причина данных явлений заключалась в приеме

рибавирина. Однако в первом случае лечение продолжалось без изменения его режима, а связи нарушения состояния больного с приемом препарата установлено не было. В двух других случаях (обострение хронического панкреатита) оба препарата (группа терапии В) были отменены, их прием и введение прекращены, зарегистрирована связь нежелательного явления с приемом препарата. Указанные нежелательные явления разрешились улучшением состояния пациентов и их выпиской из стационара.

Следует отметить, что при анализе характера и частоты развития нежелательных явлений не выявлено существенных различий между группами больных, получавших рибавирин с интерфероном альфа-2а, – группа А и рибавирин с пэгинтерфероном альфа-2а (40 кДА) – группа В. В целом преждевремен-

но из исследования было по причине развития нежелательного явления небольшое число больных (24 из 860), что составило 2,8%.

### Анализ эффективности комбинированной терапии ХГ С

Как уже отмечалось, в популяцию по оценке эффективности исследуемых препаратов были включены 807 (93,8%) из 860 пациентов, получавших терапию не менее 12 нед, которые составили следующие анализируемые группы:

- группа терапии А: пациенты, принимавшие в ходе исследования только терапию А – 66,1%;
- группа терапии В: больные, принимавшие в ходе исследования только терапию В – (28,4%);
- комбинированная группа: больные, принимавшие в начале

исследования терапию А не менее 12 нед, а при завершении исследования, но не ранее 24 нед лечения, принимавшие терапию В – 5,5%.

Анализ эффективности также был проведен по популяции раннего вирусологического ответа. Группы больных в данной популяции были сформированы в зависимости от получаемой терапии:

– больные, получавшие в течение первых 12 нед исследования только терапию А (вне зависимости от лечения, получаемого впоследствии) – 71,6% ;

– больные, получавшие в течение первых 12 нед исследования только терапию В (вне зависимости от лечения, получаемого впоследствии) – 28,4%.

Критериями эффективности в исследовании являлись уровень вирусной РНК и активности АлАТ и АсАТ. Кроме того, выделялись переменные эффективности:

1) первичная переменная эффективности: устойчивая вирусологическая ремиссия – отрицательный качественный анализ на HCV РНК через 24 нед после завершения периода лечения;

2) вторичная переменная эффективности: ранний вирусологический ответ – отрицательный качественный анализ на HCV РНК через 12 нед терапии;

3) биохимический ответ в момент завершения периода наблюдения – нормализация активности АлАТ через 24 нед после завершения периода лечения.

Анализ эффективности комбинированной терапии ХГ С в соответствии с данными вирусологических и биохимических исследований представлен на рис. 3 и 4.

Как следует из данных рис. 3, устойчивая вирусологическая ремиссия, которая оценивалась по результатам обследования больных через 24 нед после завершения периода лечения, была достигнута у 301 из 534 больных в группе терапии А, что составило 56,4%, у 150 (65,5%) из 229 – в группе В и у 22 (50,0%) из 44 – в комбинированной группе.

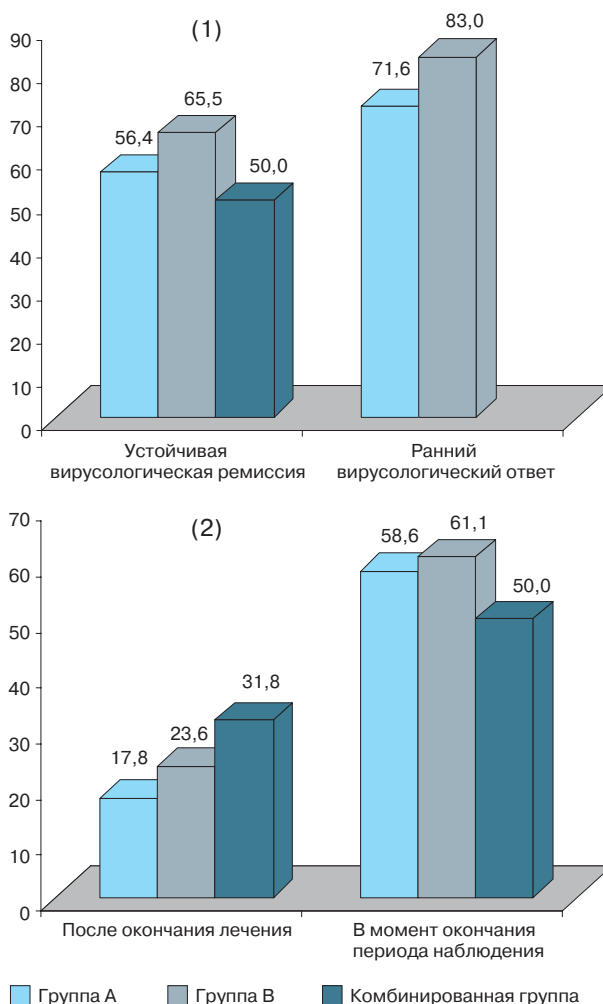


Рис. 3. Оценка эффективности терапии по данным вирусологического (1) и биохимического (2) анализов, %

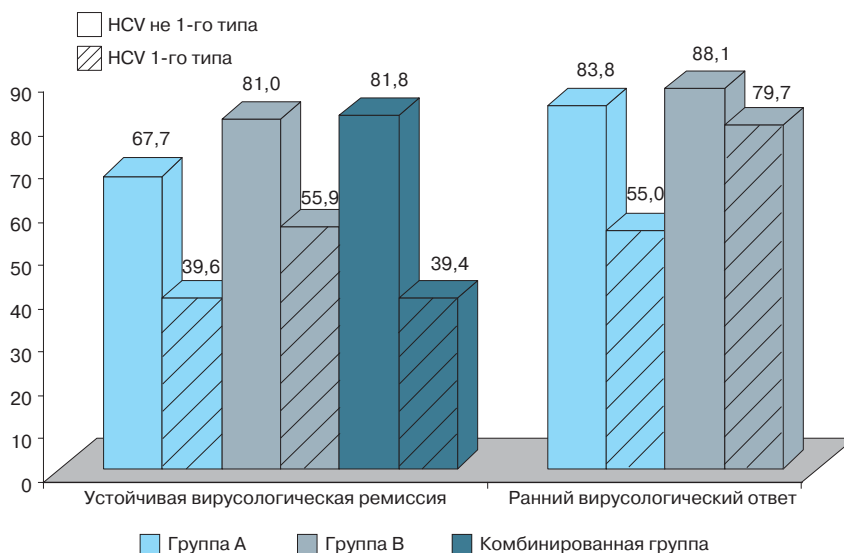


Рис. 4. Оценка эффективности терапии по данным вирусологического анализа в зависимости от генотипа HCV, %

При дополнительном анализе установлено, что при завершении исследования у больных с HCV-инфекцией не 1-го генотипа устойчивая вирусологическая ремиссия развивалась чаще, чем при HCV-инфекции 1-го генотипа (рис. 4).

Так, среди пациентов группы А с 1-м генотипом HCV устойчивая вирусологическая ремиссия наблюдалась у 86 (39,6%) из 217 больных, тогда как при HCV не 1-го генотипа – у 205 (67,7%) из 303. Среди пациентов группы В с 1-м и не 1-м генотипами HCV-инфекции наблюдалась такая же картина: устойчивая вирусологическая ремиссия достигнута у 80 (55,9%) из 143 и у 68 (81,0%) из 84 больных соответственно.

В группе комбинированной терапии при достижении устойчивой вирусологической ремиссии отмечалось такое же преобладание эффекта при HCV-инфекции не 1-го генотипа – в 9 (81,8%) из 11 наблюдений по сравнению с больными HCV-инфекции 1-го генотипа – в 13 (39,4%) из 33.

Анализ эффективности комбинированной терапии больных ХГ С по раннему вирусологическому ответу, который оценивался через 12 нед лечения в группах А и В, представлен на рис. 3.

В группе терапии А ранний вирусологический ответ был получен у 415 (71,6%) из 578 больных. Причем при HCV-инфекции не 1-го генотипа он также развивался чаще – у 264 (83,8%) из 315 больных, чем при HCV 1-го генотипа – в 138 (55,0%) из 251 наблюдений (рис. 4).

В группе В ранний вирусологический ответ получен у большего числа больных (у 190 из 229), что соответствовало 83,0%. При этом при HCV-инфекции не 1-го генотипа ранний вирусологический ответ отмечен у 74 (88,1%) из 84 больных. При HCV 1-го генотипа он был несколько меньше и составил 79,7%.

Результаты оценки эффективности терапии с учетом данных биохимических исследований сыворотки крови больных ХГ С свидетельст-

вовали о том, что снижение проявлений синдрома цитолиза наблюдалось в момент окончания наблюдения. Биохимический ответ в момент окончания периода наблюдения, т. е. через 24 нед после завершения лечения, был выраженным и выявлялся в большинстве случаев. Нормализация активности аминотрансфераз была зарегистрирована в группе А у 313 (58,6%) из 534 больных, в группе терапии В – у 140 (61,1%) из 229 и в комбинированной группе – у 22 (50,0%) из 44 (50,0%).

### Обсуждение результатов исследования

В результате промежуточного анализа установлено, что у больных ХГ С отмечался положительный эффект в соответствии со всеми используемыми критериями его оценки. Следует отметить, что назначение пэгинтерферона альфа-2а (40 кДа) в комбинации с рибавирином сопровождалось достоверным повышением частоты устойчивой вирусологической ремиссии, раннего, а также биохимического ответов по сравнению с применением комбинации рибавирина и интерферона альфа-2а.

Повышение эффективности пэгинтерферона альфа-2а 40 (кДа), состоящего из интерферона альфа-2а и присоединенного к нему разветвленного полиэтиленгликоля молекулярной массой 40 кДа, может быть обусловлено улучшенной фармакокинетикой этого препарата [22]. Показатели вирусологической ремиссии в ответ на применение пэгинтерферона альфа-2а (40 кДа) были аналогичны описанным ранее для комбинированной терапии интерфероном альфа и рибавирином в течение 48 нед [13, 14, 17].

В ранее проведенных исследованиях комбинированная терапия интерфероном-альфа и рибавирином сопровождалась более высокой частотой ремиссии к концу лечения, чем при монотерапии ин-

терфероном. В нашем исследовании частота первичной и вторичных переменных эффективности в группе пэгинтерферона альфа-2а (40 кДа) была выше, чем у больных, получавших немодифицированный интерферон альфа-2а.

Дополнительным преимуществом пегилированного интерферона альфа-2а (40 кДа) является то, что данный препарат назначается один раз в неделю. Необходимо также отметить его более длительный и сильный противовирусный эффект, что позволяет применять данный препарат даже у пациентов с продвинутым фиброзом и циррозом печени.

В связи с усовершенствованием метода терапии гепатита С появляется возможность лечения пациентов, которые не ответили на предыдущую терапию. Положительные эффекты пэгинтерферона альфа-2а (40 кДа) выявлены у пациентов, у которых ранее терапия интерфероном альфа-2а и рибавирином была неэффективной.

Пациенты с хронической HCV-инфекцией и выраженным поражением печени обычно плохо поддаются лечению интерферонами [9, 10, 18, 19]. В настоящем исследовании установлено, что при хронической HCV-инфекции, осложненной компенсированным циррозом, применение пэгинтерферона альфа-2а (40 кДа) сопровождается более высокой частотой вирусологического и биохимического ответов, чем лечение немодифицированным интерфероном альфа-2а.

Данные литературы и полученные результаты указывают на то, что пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа) проявляет большую эффективность, возможно, за счет более выраженного иммунного ответа и устранения пула инфицированных клеток у больных вирусным гепатитом С.

Следует отметить, что наши результаты аналогичны полученным в крупном исследовании у больных хронической HCV-инфекцией, не обязательно осложненной циррозом, которых лечили пегилирован-

ным интерфероном альфа-2а (40 кДа) [23]. В этом исследовании у инфицированных HCV генотипом 1 лечение пэгинтерфероном альфа-2а (40 кДа) сопровождалось развитием стойкой вирусологической ремиссии: у 61% у больных с 1 генотипом и высокой вирусной нагрузкой и у 52,6% – при низкой вирусной нагрузке; при лечении немодифицированным интерфероном стойкая вирусологическая ремиссия также практически не различалась – 36,0 и 43,6% случаев соответственно.

При лечении пэгинтерфероном альфа-2а (40 кДа) стойкая вирусологическая ремиссия отмечалась у 60% больных циррозом печени

(HCV 1-го генотипа), тогда как эффективность лечения простыми интерферонами больных ХГ С, осложненным циррозом, была гораздо ниже. Данные результаты еще раз подтверждают необходимость лечения больных HCV-инфекцией и циррозом печени.

Кроме того, результаты многих исследований показали, что подобная терапия улучшает прогноз у этих пациентов за счет снижения вирусной нагрузки, замедления темпов развития фиброза и перехода его в цирроз [5].

В целом пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа) хорошо переносился, а лабораторные нарушения и нежелательные явления при его исполь-

зовании были типичными для терапии немодифицированным интерфероном.

Анемия, нейтропения и тромбоцитопения в обеих терапевтических группах развивались редко. Выбыла из исследования преждевременно по причине развития нежелательного явления небольшая часть больных ХГ С (24 из 860), что составило 2,8%.

В заключение следует отметить, что комбинация пэгинтерферона альфа-2а (40 кДа) с рибавирином обладает установленным профилем безопасности и предоставляет максимальный шанс излечения от HCV-инфекции.

## Список литературы

1. Гепатит С: консенсус 2002. Национальный институт здоровья (США). Вирусные гепатиты (достижения и перспективы) // Информ. бюл. – 2002. – № 3 (15). – С. 3–11.
2. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: ГЭОТАР, 1999. – 432 с.
3. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2001. – № 3. – С. 7–11.
4. Algranati N.E., Sy S., Modi M. A branched methoxy 40 kDa polyethylene glycol (PEG) moiety optimizes the pharmacokinetics (PK) of peginterferon  $\alpha$ -2a (PEG IFN) and may explain its enhanced efficacy in chronic hepatitis C: (CHC) // Hepatology. – 1999. – Vol. 30, suppl. – 109A.
5. Bonkovsky H.L., Stefanczyk D., Leclair P. et al. Low doses (600 mg/d) of ribavirin are superior to high doses (1200 mg/d) with interferon for chronic hepatitis C: results of a controlled, randomized, multicenter trial // Hepatology. – 1999. – Vol. 30, Oct. suppl. – 265A.
6. Bukh J., Miller R.H., Purcell R.H. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasi-species and genotypes // Semin. Liver Dis. – 1995. – Vol. 15, N 1. – P. 41–63.
7. Consensus Statement: EASL International Consensus Conference on Hepatitis C // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 30. – P. 956–961.
8. Davis G.L., Lau J.Y.N. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C // Hepatology. – 1997. – Vol. 26, N 3, suppl. 1. – P. 122S–127S.
9. Dilman R., De Maria N., Colantoni A. et al. Interferon treatment of cirrhotic patients with chronic hepatitis G // J. Viral. Hepat. – 1997. – Vol. 4. – P. 81–91.
10. Everson G.T., Jensen D.M., Graig J.R. et al. Efficacy of interferon treatment for patients with chronic hepatitis C-comparison of response in cirrhotics, fibrotics, or nonfibrotics // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. – P. 271–276.
11. Fried M., Hoofnagle J. Therapy of hepatitis C // Semin. Liver Dis. – 1995. – Vol. 15, N 1. – P. 82–91.
12. Lam N.P., Neumann A.U., Gretch D.R. et al. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alfa // Hepatology. – 1997. – Vol. 26. – P. 226–231.
13. Martinot-Peignoux M., Marcellin P., Pouteau M. et al. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C // Hepatology. – 1995. – Vol. 22. – P. 1050–1056.
14. McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1485–1492.
15. Neumann A.U., Lam N.P., Dahari H. et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon- $\alpha$  therapy // Science. – 1998. – Vol. 282. – P. 103–107.
16. Nieforth K.A., Nadeau R., Patel I.H., Mouft D. Use of an indirect pharmacodynamic stimulation model of MX protein induction to compare in vivo activity of interferon alfa-2a and a polyethylene glycol-modified derivative in healthy subjects // Clin. Pharmacol. Ther. – 1996. – Vol. 59. – P. 636–646.
17. Poynard T., Marcellin P., Lee S.S. et al. Randomized trial of interferon  $\alpha$ -2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus  $\alpha$ -2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic hepatitis C virus // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1426–1432.
18. Shiratori Y., Yokosuka O., Nakata R. et al. Prospective study of interferon therapy for compensated cirrhotic patients with chronic hepatitis C by monitoring serum hepatitis CRNA // Hepatology. – 1999. – Vol. 29. – P. 1573–1580.
19. Valla D.C., Chevallier M., Marcellin P. et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment // Hepatology. – 1999. – Vol. 29. – P. 1870–1875.
20. WHO press release. Hepatitis C: 170 Million Infected Worldwide and Still no Vaccine. WHO/36, 1 May 1998.
21. Wills R.J. Clinical pharmacokinetics of interferons // Clin. Pharmacokinet. – 1990. – Vol. 19. – P. 390–399.
22. Xu Z.-X., Hoffman J., Patel I., Joubert P. Single-dose safety/tolerability and pharmacokinetic/pharmacodynamics (PK/PD) following administration of ascending subcutaneous doses of pegylated-interferon (PEG-IFN) and interferon  $\alpha$ -2a (IFN  $\alpha$ -2a) to healthy subjects // Hepatology. – 1998. – Vol. 28, suppl. – 702A (abstr.).
23. Zeuzem S., Feinman S.V., Rasenack J. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1666–1672.
24. Zeuzem S., Schmidt J.M., Lee J.-H. et al. Effect of interferon alfa on the dynamics of hepatitis C virus turnover in vivo // Hepatology. – 1996. – Vol. 23. – P. 366–371.

УДК 616.36-002-02:615.065

# Лекарственный гепатит: если препарат нельзя отменить

А.О. Буверов

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

Лекарственные поражения печени занимают существенное место в общей структуре печеночной патологии, хотя их истинную распространенность оценить затруднительно. Низкая предсказуемость большинства гепатотоксических реакций на лекарственные средства существенно осложняет возможность их предотвращения. Препарат, неблагоприятно влияющий на печень, не всегда можно отменить или заменить другим, более безопасным. Рациональный выход из сложившейся ситуации – назначение препаратов с гепатопротективными свойствами, предшествующем или сопровождающем применение потенциально гепатотоксических средств. Несколько исследований, подтверждающих верность такого подхода, включали в качестве гепатопротектора *адеметионин*.

**Ключевые слова:** лекарственные поражения печени, лечение, адеметионин.

## Drug-induced hepatitis: if the drug cannot be cancelled

A.O. Buyeverov

Drug-induced lesions of the liver occupy an important place in the total framework of liver pathology though their real prevalence is difficult to estimate. Low predictability of the majority of drug hepatotoxic effects essentially complicates their prevention. A drug with unfavorable liver action is not always possible to be withdrawn or replaced with another one with better safety profile. Rational way out of such situation is to prescribe drugs with hepatoprotective properties, ahead or along with application of potentially hepatotoxic agents. Several investigations confirming such approach, included *ademetionine* as hepatoprotector.

**Key words:** drug-induced lesions of the liver, treatment, ademetionine.

**Н**а фоне успехов гепатологии, в первую очередь в лечении вирусных гепатитов, лекарственные поражения печени остаются как бы в тени. И хотя все врачи осведомлены о возможности развития гепатотоксических реакций в ответ на действие разнообразных препаратов, в клинической практике этот диагноз формулируется неоправданно редко. Между тем, согласно данным клиники Мейо (США), побочные эффекты лекарственных средств как причинный фактор желтухи регистрируются у 2–5% госпитализированных больных.

По этим же данным, 40% гепатитов у пациентов в возрасте старше 40 лет и в 25% случаев *фульминантной печеночной недостаточности* (ФПН) обусловлены лекарственной гепатотоксичностью [12]. Хотя спектр патологических изменений печени весьма обширен, подавляющее их большинство представлено именно гепатитом в широком понимании этого термина.

Вместе с тем практически все исследователи подчеркивают, что истинную распространенность лекарственных поражений печени оценить весьма трудно. Это обусловлено, с одной стороны, нередкими случаями сокрытия побочных

эффектов лекарств врачами, а с другой – недостаточной осведомленностью об их клинических проявлениях.

Повреждение печени – от субклинических форм до ФПН – описано приблизительно для 1000 лекарственных средств [2–4, 10, 12, 13]. В последние годы наблюдается четкая тенденция к росту числа лекарственных поражений, вызванная постоянным расширением фармацевтического рынка. Так, в Японии, за 30-летний период констатирован 11-кратный (!) рост лекарственной гепатотоксичности [12].

Нельзя игнорировать также роль разнообразных биологически ак-



тивных добавок к пище, которые формально не являются лекарственными препаратами, однако позиционируются в качестве средств лечения широкого спектра болезней, в том числе печени [4, 12]. Опасность повреждения печени и других органов биодобавками обусловлена несколькими факторами:

1) многокомпонентным составом, не позволяющим вычленивать конкретную субстанцию, ответственную за развитие патологической реакции;

2) отсутствием строгого контроля за нежелательными эффектами и их обязательной регистрацией;

3) безрецептурной продажей и агрессивной рекламой в средствах массовой информации.

В то же время и препараты, прошедшие все необходимые согласно международным критериям исследования, могут представлять опасность, вызывая развитие малопредсказуемых реакций гиперчувствительности. Особенно сложная задача для врача – развитие лекарственной гепатотоксичности у пациентов, которым «причинный» препарат назначен по витальным показаниям. Примеры тому – полихимиотерапия у онкологических больных, комплексное противотуберкулезное лечение, иммуносупрессия после трансплантации органов, использование антиретровирусных препаратов и т. д.

С одной стороны, в таких ситуациях отмена лечения невозможна из-за опасности прогрессирования основного заболевания, с другой, его продолжение нежелательно ввиду риска развития тяжелого гепатита. Кроме того, многокомпонентная терапия, представляющая собой комплекс потенциально гепатотоксичных субстанций, нередко не позволяет конкретизировать вещество, вызвавшее патологическую реакцию.

«Безболезненного» выхода из данной ситуации нет, но можно попытаться уменьшить или даже минимизировать риск тяжелого повреждения печени. Возможности этой тактики рассматриваются ниже.

## Биотрансформация ксенобиотиков и патогенез повреждения печени

Все нежелательные эффекты лекарственных средств с патогенетической точки зрения можно подразделить на два основных варианта:

1) токсические;

2) реакции гиперчувствительности – аллергические, псевдоаллергические, идиосинкразические.

**Токсические реакции** реализуются посредством прямого повреждающего действия на клетки печени. Среди веществ, применяющихся в медицине в качестве лекарственных препаратов, к данной группе с полным основанием можно отнести только этиловый алкоголь и парацетамол. Токсические реакции характеризуются четко прослеживаемой зависимостью от дозы поступившего в организм вещества, а также от времени его экспозиции.

Практически все остальные лекарственные средства проявляют повреждающие свойства лишь у некоторых пациентов вследствие **реакций гиперчувствительности**.

Отличительная черта **аллергии** – двухфазное течение, состоящее из фазы сенсибилизации и разрешающей реакции. Последняя может протекать по одному из 4 типов иммунного ответа согласно классификации Джилла–Кумбса. Развитие аллергической реакции не зависит от дозы аллергена.

В отличие от аллергии **псевдоаллергическая** реакция может развиваться уже при первом введении вещества. При этом не выявляются специфические сенсибилизирующие антитела, а прослеживается дозозависимость, хотя и не такая жесткая, как при токсическом воздействии.

**Идиосинкразия**, как правило, обусловлена врожденным дефектом одного или нескольких ферментов, участвующих в метаболизме соответствующей субстанции. Патологическая реакция возникает при первой экспозиции. При этом также отмечается зависимость от дозы.

Необходимо принимать во внимание, что в некоторых случаях механизмы повреждения печени могут сочетаться [4, 5, 7, 9, 13].

Печень принимает на себя основной удар в первую очередь при пероральном приеме лекарств, особенно обладающих выраженным эффектом «первого пассажа», то есть метаболизирующихся преимущественно ею. Большинство ксенобиотиков захватывается неспецифическим путем посредством диффузии из синусоидов через мембрану гепатоцитов. Обратная диффузия, как правило, затруднена ввиду связывания вещества со специфическими внутриклеточными белками. В свою очередь, последние переносят его в эндоплазматический ретикулум, где осуществляются основные процессы метаболизма, и в желчные каналцы, транспортные белки которых участвуют в экскреции метаболитов в желчь. Патогенетические механизмы гепатотоксического действия лекарств представлены в табл. 1.

Большое значение в патогенезе лекарственных поражений печени придается процессам биотрансформации, подразделяющимся на две фазы.

**Фаза 1** включает совокупность опосредованных цитохромами P-450, преимущественно окислительных реакций, приводящих к образованию активных промежуточных метаболитов, из которых часть обладает гепатотоксическими свойствами.

Например, лекарственными средствами, не проявляющими самостоятельной гепатотоксичности, но метаболизирующихся с образованием опасных для клеток печени субстанций, могут быть *парацетамол*, *изониазид*, *меркаптопурин*, *метотрексат*, *тетрациклин* и др. Семейство цитохромов P-450 – это группа изоферментов с доминантной локализацией в эндоплазматическом ретикулуме, осуществляющих реакции гидроксирования, деалкилирования и дегидрогенирования.

В **фазе 2** происходит конъюгация упомянутых метаболитов с глю-

Таблица 1. Молекулярные механизмы лекарственных поражений печени

Перекисное окисление липидов Денатурация белков Истощение запасов АТФ Нарушение функции митохондрий Образование свободных радикалов Образование гаптенов Связывание с ядерными и цитоплазматическими молекулами Блокада транспортной РНК Связывание с мембранными рецепторами Нарушение гомеостаза кальция Разрушение цитоскелета
---

татионом, сульфатом или глюкуро-  
нидом с формированием нетоксич-  
ных гидрофильных соединений, ко-  
торые затем выводятся из печени в  
кровь или желчь [3, 4, 7, 9, 13, 17].

В качестве примера образова-  
ния токсического продукта метабо-  
лизма в фазе I можно привести  
синтез из парацетамола под воз-  
действием цитохрома P-450 2E1  
*N*-ацетил-пара-бензохинонимина  
(NAPBQI), истощающего запасы  
клеточного глутатиона и нарушаю-  
щего окислительное фосфорилиро-  
вание в митохондриях (см. рисунок).

В терапевтических дозах пара-  
цетамол безвреден для печени, од-  
нако при приеме его высоких доз  
(10–15 г и более) под воздействием  
NAPBQI развивается центростре-  
лярный некроз гепатоцитов. Данный  
патоморфологический феномен  
клинически проявляется острым ге-  
патитом переменной тяжести, в-  
плоть до ФПН [1, 2, 11, 17].

Необходимо учитывать, что у  
лиц, злоупотребляющих алкоголем,  
активность цитохрома P-450 2E1  
повышена, что ведет к ускоренному  
метаболизму парацетамола и воз-  
растанию риска поражения печени  
даже при относительно небольшом  
передозировании лекарственного  
средства [1, 22].

Индивидуальные особенности  
проявления гепатотоксического  
действия зависят от влияния сопу-  
тствующих факторов, суммирован-  
ных в табл. 2.

Так, известно, что у детей реак-  
ции на лекарства развиваются  
редко, за исключением существен-  
ного превышения дозы препарата.  
У пожилых людей выведение ле-

карств из организма замедляется  
из-за уменьшения объема печено-  
чной паренхимы и снижения в ней  
интенсивности кровотока. Отмеча-  
но также, что лекарственные пора-  
жения печени статистически досто-  
верно чаще возникают у женщин.

В табл. 3 приведены патогисто-  
логические варианты поражения  
печени, развивающиеся на фоне  
приема конкретных препаратов.

### Общие принципы диагностики

Первый шаг к установлению  
диагноза лекарственного пораже-  
ния печени – тщательный сбор ин-  
формации о принимаемых препа-  
ратах, включая дозирование и дли-  
тельность приема. Исключение ви-  
русного, алкогольного, аутоиммун-  
ного гепатитов и других патологиче-  
ских состояний требует применения  
комплекса лабораторных и инстру-  
ментальных методов диагностики.  
При этом всегда необходимо иметь  
в виду возможность «наложения»  
действия лекарства на уже имею-  
щееся заболевание печени.

Ввиду того, что под воздействи-  
ем лекарств чаще всего поража-  
ются внутриклеточные органеллы,  
в первую очередь митохондрии,  
дифференциальная диагностика с  
вирусными гепатитами может быть  
облегчена благодаря доминирую-  
щему повышению активности таких  
ферментов, как АсАТ,  $\gamma$ -глутамил-  
транспептидаза и лактатдегидро-  
геназа, хотя этот признак нельзя  
считать патогномичным.

Специфические гистологиче-  
ские изменения лекарственных по-

ражений печени также отсутству-  
ют, что обусловлено их разнооб-  
разием. Нередко обнаруживаются  
гранулемы, значительная примесь  
эозинофилов в воспалительном ин-  
фильтрате, четкая зона демарка-  
ции между участком некроза и не-  
пораженной паренхимы. Клинико-  
морфологические сопоставления  
позволяют констатировать диспро-  
порционально выраженные пато-  
логические изменения по сравне-  
нию с удовлетворительным общим  
состоянием пациента и умеренны-  
ми сдвигами показателей стан-  
дартных печеночных тестов.

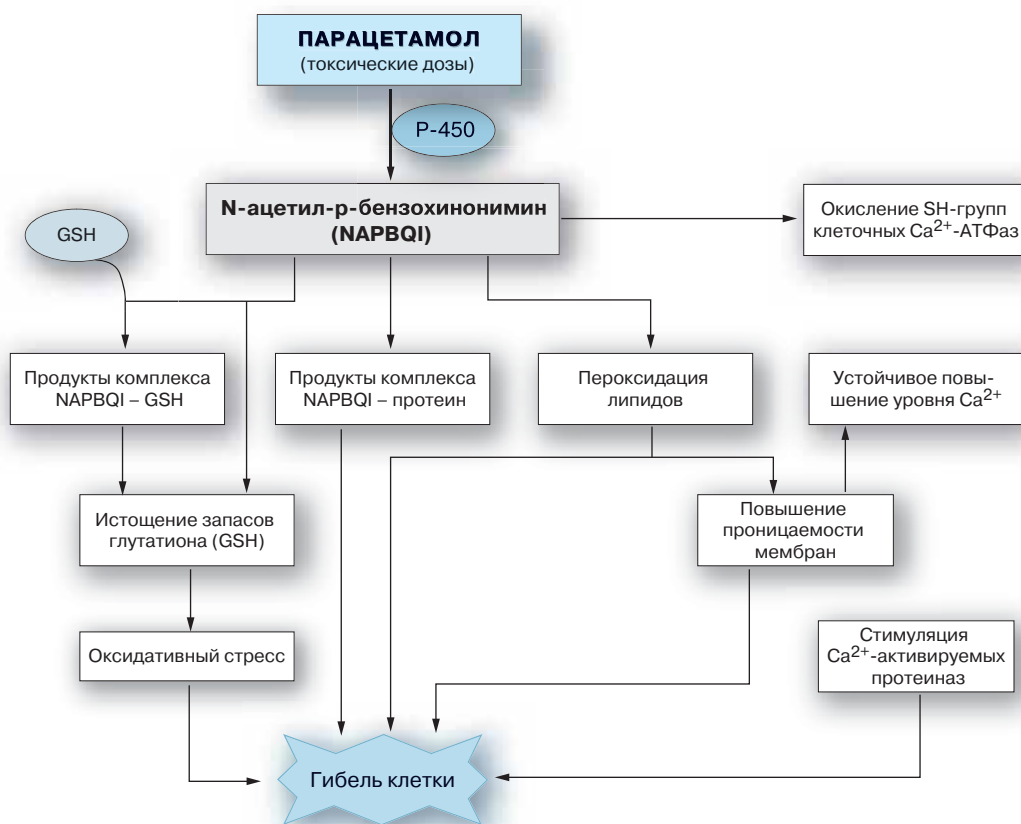
В некоторых случаях возможно  
выполнение «теста повторного на-  
значения», который в случае под-  
тверждения предполагаемого диа-  
гноза ведет к возвращению первоначаль-  
но угасшего синдрома цитолиза  
или холестаза. Естественно, данный  
тест невозможен при первичном  
появлении потенциально опасных  
признаков поражения печени.

### Гепатотоксичность отдельных препаратов

**Парацетамол (ацетамино-  
фен).** Токсическая его доза вари-  
бельна – в среднем 10–20 г. У лиц,  
злоупотребляющих алкоголем, мо-  
жет быть меньше 10 г. При приеме  
более 15 г парацетамола у 80%  
больных развивается тяжелое по-  
ражение печени, патогенез кото-  
рого освещен выше.

После приема токсической дозы  
препарата появляются гастроинтес-  
тинальные симптомы острого отрав-  
ления: тошнота, рвота, анорексия,  
нередко в сочетании с болью в пра-  
вом подреберье, которые самопро-  
извольно исчезают через 0,5–24 ч.

Средняя продолжительность  
«светлого промежутка» составляет в  
среднем 2 сут, после чего манифес-  
тируют признаки гепатита, при этом  
подъем активности аминотрансфе-  
раз может достигать 500-кратного  
уровня. У 30% развивается ФПН, у  
20% – некроз дистальных почечных  
канальцев. Возможно также токси-  
ческое поражение миокарда. В слу-  
чае выздоровления в течение



Патогенез повреждения печени при передозировании парацетамола

5–10 дней клиничко-лабораторная симптоматика редуцирует без остаточных изменений [1, 4, 5, 11, 20].

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).** Несмотря на то, что НПВП относительно редко выступают в роли этиологического фактора гепатотоксических реакций, широчайшая их распространенность на фармацевтическом рынке обуславливает значительное количество случаев НПВП-гепатопатии. Практически любой препарат из рассматриваемой

группы может явиться причиной поражения печени.

**Диклофенак** обычно вызывает смешанный цитолитический-холестатический гепатит в большинстве случаев в течение первых 3 мес лечения, в связи с чем специалисты американской *Food and Drug Administration* (FDA) рекомендуют исследование активности печеночных ферментов по истечении 2–3 мес после начала терапии.

**Сулиндак** обуславливает возникновение 25% случаев НПВП-ге-

патопатии, преимущественно у пожилых женщин, имеющей черты холестатического или цитолитического холестатического гепатита.

**Ацетилсалициловая кислота** при назначении в достаточно высоких дозах может вызывать умеренный цитолиз или формирование микро-везикулярного стеатоза [5, 6, 8].

**Антибактериальные препараты.** **Изониазид** вызывает цитолитическую желтуху у 1% больных (более чем у 2% старше 50 лет) и подъем активности аминотрансфераз не менее чем в 3 раза у 10–20% больных; продолжение приема препарата может приводить к развитию ФПН.

**Карбенициллин, оксациллин, амоксициллин/клавуланат** могут стать причиной внутрипеченочного холестаза, в то время как для гепатотоксического действия **пенициллина** более характерно преобладание цитолиза.

**Макролиды и триметоприм-сульфаметоксазол** в некоторых случаях приводят к тяжелому холе-

Таблица 2. Факторы, влияющие на развитие лекарственных поражений печени

Возраст
Пол
Трофологический статус
Беременность
Доза и длительность приема препарата
Лекарственные взаимодействия
Индукция ферментов
Полиморфизм ферментов
Фоновое заболевание печени
Фоновое системное заболевание
Функция почек

Таблица 3. Варианты лекарственных поражений печени

Патология	Препараты
<i>Острые поражения</i>	
Острый гепатит	Дапсон, дисульфирам, изониазид, индометацин, фенитоин, сульфаниламиды
Фульминантная печеночная недостаточность (субмассивный и массивный некроз)	Парацетамол, фиалуридин, кетоконазол, флуконазол, галотан, изониазид, метилдофа, никотиновая кислота, нитрофурантоин, пропилтиоурацил, вальпроевая кислота, флутамид
Внутрипеченочный холестаз	Амитриптилин, ампициллин, карбамазепин, аминазин, циметидин, ранитидин, каптоприл, эстрогены, триметоприм-сульфаметоксазол, тиабендазол, толбутамид
Смешанные (воспалительно-холестатические)	Карбимазол, хлорпропамид, диклоксациллин, метимазол, диклофенак, напроксен, фенилбутазон, сулиндак, фенитоин, тиоридазин
Гранулематозный гепатит	Аллопуринол, дапсон, диазепам, дилтиазем, гидралазин, пенициллин, фенилбутазон, фенитоин, хинидин, прокаинамид, сульфаниламиды
Макровезикулярный стеатоз	Глюкокортикоиды, L-аспарагиназа, метотрексат, миноциклин, нифедипин, полное парентеральное питание
Микровезикулярный стеатоз	Амиодарон, ацетилсалициловая кислота, азидотимидин, диданозин, фиалуридин, пироксикам, тетрациклины, толметин, вальпроевая кислота
Синдром Бадда – Киари	Эстрогены
Ишемический гепатит	Никотиновая кислота, метилendioксиамфетамин
<i>Хронические поражения</i>	
Хронический гепатит	Метилдофа, изониазид, нитрофурантоин
Стеатогепатит	Амиодарон, диэтилстильбэстрол, полное парентеральное питание
Фиброз/цирроз	Метилдофа, изониазид, метотрексат
Пелиоз	Анаболические и андрогенные стероиды, азатиоприн, гидроксимочевина, оральные контрацептивы, тамоксифен
Фосфолипидоз	Амиодарон, пергексилен, дилтиазем, нифедипин
Деструктивный холангит	Аминазин, галоперидол, прохлорперазин
Склерозирующий холангит	Флоксурин
Веноокклюзионная болезнь	Азатиоприн, бусульфамид, циклофосфамид, даунорубин, тиогуанин, алкалоиды пирролизидина
<i>Опухоли</i>	
Фокальная нодулярная гиперплазия	Эстрогены, оральные контрацептивы
Аденома	Эстрогены, оральные контрацептивы
Гепатоцеллюлярная карцинома	Анаболические и андрогенные стероиды
Холангиокарцинома	Торотраст
Гепатобластома	Эстрогены
Ангиосаркома	Мышьяк, винилхлорид, торотраст

статическому гепатиту, медленно разрешающемуся после отмены препарата [7, 9, 21].

**Эстрогены**, в том числе входящие в состав оральных контрацептивов, нередко являются причиной развития изолированного биохимического синдрома холестаза, существенно реже манифестирующего клинически. Другие болезни печени, ассоциированные с приемом эстрогенов, включают синдром Бадда–Киари, аденому, фокальную нодулярную гиперплазию и гепатоцеллюлярную карциному. Для двух последних нозологических форм причинно-следственные от-

ношения четко не установлены [5, 12, 13].

**Никотиновая кислота.** Выраженность поражения печени варьирует в широких пределах – от бессимптомного подъема активности аминотрансфераз до ФПН. Гепатотоксическое действие проявляется, как правило, при приеме более 3 г/сут. Имеются сведения о развитии тяжелого поражения печени на фоне приема пролонгированной формы никотиновой кислоты у больных, ранее лечившихся обычными формами препарата [5].

**Галотан (фторотан).** Гепатотоксические реакции крайне редки

(1:10000), однако имеют важное клиническое значение, так как нередко проявляются в форме ФПН с летальностью, достигающей без трансплантации печени 90%.

Поражение печени обычно развивается в период до 2 нед после операции. Факторы риска включают предшествующие признаки поражения печени на фоне галотанового наркоза, женский пол, ожирение и пожилой возраст [12, 15].

**Фитопрепараты.** Многие вещества растительного происхождения, входящие в состав пищевых добавок и препаратов восточной медицины, могут в ряде случаев оказывать ге-

патотоксическое действие. Ввиду того, что эти вещества не регистрируются как лекарства, статистический контроль за их побочными эффектами существенно затруднен.

Достоверно установлено, что употребление алкалоидов пирролизидина, входящих в состав некоторых сортов чая, может приводить к развитию веноокклюзионной болезни [4, 5, 12, 13, 17].

### Нужно ли лечить лекарственный гепатит?

В большинстве случаев острых лекарственных поражений печени отмена «причинного» препарата – достаточное условие для обратного развития патологических изменений, что обуславливает особую важность точной дифференциальной диагностики.

Задача врача существенно осложняется с развитием ФПН, при которой нередко возникают экстренные показания к трансплантации печени. Необходимость трансплантации при ФПН «непарацетамоловой» этиологии определяется удлинением протромбинового времени > 6,5 с или двумя из трех следующих показателей:

- 1) возраст <10 или >40 лет;
- 2) длительность желтухи до развития энцефалопатии >7 дней;
- 3) протромбиновое время >3,5 с;
- 4) уровень сывороточного билирубина >17,6 мг% (>301 мкмоль/л).

Летальность при ФПН прямо пропорциональна времени задержки обращения в трансплантационный центр. Вместе с тем своевременная пересадка печени обеспечивает выживаемость больных на уровне 70–80%.

При интоксикации парацетамолом указывают на плохой прогноз. Показанием к трансплантации печени считаются следующие показатели: снижение рН < 7,3, удлинение протромбинового времени > 6,5 с, повышение уровня сывороточного креатинина > 3,4 мг/дл или прогрессирование печеночной энцефалопатии до III–IV стадии. В остальных случаях лечение заключа-

ется в максимально быстром введении специфического антидота – *N*-ацетилцистеина в дозе 140 мг/кг перорально с последующим переходом на 70 мг/кг каждые 4 ч.

В последние годы появились экспериментальные работы, указывающие на большую эффективность *S*-аденозил-*L*-метионина (*гептрала*) по сравнению с таковой у *N*-ацетилцистеина в предотвращении повреждающего действия парацетамола (ацетаминофена) на печень.

М. Valentovic и соавт. продемонстрировали выраженный гепатопротективный эффект *гептрала* (адеметионина) в случае его введения за 15 мин до ацетаминофена [20]. Позднее эти же исследователи одновременно вводили мышам ацетаминофен в дозе 300 мг/кг в сочетании с *гептралом* (адеметионином) либо *N*-ацетилцистеином в дозе 1,25 ммоль/кг. У животных, которым вводили *гептрал*, отмечены более низкая активность аминотрансфераз, ускоренное восстановление запасов внутриклеточного глутатиона и меньшее образование продукта перекисного окисления липидов 4-гидроксинонена [19].

Хронические поражения печени при отмене вызвавшего их препарата также нередко редуцируют или по крайней мере останавливаются в развитии, в связи с чем их прогрессирование диктует необходимость тщательного дополнительного обследования с целью исключения влияния других этиологических факторов.

Как уже отмечалось, врач нередко сталкивается с ситуацией, когда отмена гепатотоксичного препарата невозможна без создания непосредственной или отсроченной угрозы для жизни пациента. В данных случаях целесообразно назначение лекарственных средств, обладающих защитным действием на клетки печени.

С точки зрения доказательной медицины к числу наиболее эффективных в этом отношении препаратов относится *адеметионин*. Ниже представленные результаты исследований получены при лечении

препаратом «*Гептрал*» компании «*Эбботт*».

Адеметионин – природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина. Он участвует по крайней мере в трех типах биохимических реакций – трансметилировании, транссульфурировании и синтезе полиаминов.

Реакции трансметилирования – важный этап синтеза фосфолипидов (в первую очередь фосфатидилхолина) – обеспечивают восстановление структуры и свойства клеточных мембран. Нарушение транссульфурирования приводит к дефициту глутатиона – важнейшего клеточного антиоксиданта.

Синтез полиаминов имеет непосредственное отношение к процессам регенерации печени. Он занимает существенное место в формировании рибосом. Помимо этого адеметионин уменьшает продукцию фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), стимулированную бактериальным липополисахаридом, а также усиливает синтеза физиологического антагониста TNF- $\alpha$  – интерлейкина-10 [14, 18].

D. Santini и соавт. [16] опубликовали результаты открытого исследования влияния терапии *гептралом* у 50 больных со злокачественными опухолями и обусловленной химиотерапией впервые развившейся гепатотоксичностью. Контингент был представлен в основном пожилыми пациентами: медиана возраста составила 63 года (36–76).

В качестве критерия гепатотоксичности рассматривалось впервые выявленное повышение активности аминотрансфераз по крайней мере в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы. Если их активность превышала норму более чем в 4 раза, больных в исследование не включали, а очередной курс химиотерапии откладывали.

При повышении активности аминотрансфераз в пределах 2,5–4 норм перед началом следующего курса химиотерапии пациентам назначался адеметионин *per os* по 400 мг дважды в день. Лечение продолжалось также в ин-



тервале между циклами химиотерапии. Эффективность гептрала анализировали на основании динамики активности печеночных ферментов через 1 и 2 нед после начала терапии. Сравнивалась также активность АлАТ и АсАТ через 2 нед лечения и их максимальная активность при последующих курсах химиотерапии.

Дополнительными критериями эффективности гептрала считались его влияние на проявления гепатотоксичности у больных с метастазами в печень и частота отсроченных курсов химиотерапии в связи с гепатотоксичностью.

Благодаря 2-недельному курсу лечения гептралом значительно снизилась активность аминотрансфераз (более чем на 30% от исходной). Этот эффект сохранялся при последующих курсах химиотерапии. Ответ на лечение был однотипен у больных как без метастатического поражения печени, так и с метастазами – 75 и 70% соответ-

ственно, хотя активность аминотрансфераз была исходно выше в последней группе.

Снижение дозы химиопрепаратов в связи с гепатотоксичностью потребовалось только одному больному, а последующие циклы были отложены у 3 пациентов, что можно рассматривать как весьма хороший результат [16].

S. Nei и соавт. в рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании оценивали эффективность гептрала в невысокой дозе – 400 мг/сут – для профилактики лекарственного гепатита, индуцированного иммуносупрессором циклоспорином [15]. Пациентов мужского пола ( $n = 72$ ) с тяжелой формой псориаза разделили на две равные группы: принимавшие циклоспорин в комбинации с гептралом или только циклоспорин. В первой группе активность аминотрансфераз на фоне 3-месячной терапии оставалась в пределах нормы. В тоже время во второй группе биохимические

признаки цитолиза были выявлены у 15 из 36 больных.

## Заключение

Низкая предсказуемость большинства гепатотоксических реакций на лекарственные средства существенно осложняет возможность их предотвращения. Безусловно, при назначении того или иного препарата врач должен быть осведомлен о вероятности развития нежелательных эффектов, что повышает эффективность контроля за последними.

К сожалению, не всегда лекарство, неблагоприятно влияющее на печень, можно отменить или заменить другим, более безопасным. Рациональный выход из непростой ситуации – назначение препаратов с хорошо изученными гепатопротективными свойствами, представляющее или содействующее применению потенциально гепатотоксичных средств.

## Список литературы

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Фисенко В.П. Основные принципы метаболизма лекарств и безопасное применение парацетамола // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 2. – С. 83–88.
- Климова Е.А. Фульминантные гепатиты с летальным исходом: этиология и особенности их течения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1998. – Т. 8, № 5. – С. 40–44.
- Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность // Клин. фармакол. тер. – 2005. – № 1. – С. 1–4.
- Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Буверов А.О. Лекарственные поражения печени // Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО «Изд. дом «М-Вести», 2005. – С. 217–223.
- Andreo P.H., Retoldini T., Nagio F. et al. Drug-induced hepatitis: diagnosis, clinical syndromes and treatment // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 329. – P. 862–872.
- Banks A.T., Zimmerman H.J., Ishak K.G., Harter J.G. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions // Hepatology. – 1995. – Vol. 22. – P. 820–827.
- Cassaval R.J., Lancaster D.J. Hypersensitivity syndrome associated with azithromycin // Am. J. Med. – 2001. – Vol. 110, N 4. – P. 330–332.

- Chen L.K., Hsieh B.N., Chen W.K. et al. Ticlopidine-induced hepatitis // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 64, N 1. – P. 59–63.
- DeLeve L.D., Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease // Gastroenterol. Clin. N. Am. – 1995. – Vol. 24 – P. 787–810.
- Friis H., Andreasen P.B. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987 // J. Intern. Med. – 1992. – Vol. 232 – P. 133–138.
- Fry S.W., Seeff L.B. Hepatotoxicity of analgetics and anti-inflammatory drugs // Gastroenterol. Clin. N. Am. – 1995. – Vol. 24. – P. 875–905.
- Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice. – Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2006. – P. 542–562.
- Lee W. Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 474–485.
- Martinez-Chantar M.L., Garsia-Trevijano E.R., Latasa M.U. et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of the liver injury // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76. – P. 1177S–1182S.
- Nei S., Signorelli S., Sterna D. et al. The role of ademetionine (S-adenosylmethionine) in the prevention of cyclosporine-induced cholestasis // Clin. Drug Invest. – 2002. – Vol. 22. – P. 191–195.
- Santini D., Vincenzi B., Massacesi C.

- S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury // Anticancer. Res. – 2003. – Vol. 23. – P. 5173–5180.
- Schiano T.D., Black M. Drug-induced and toxic liver disease // L.S. Friedman, E.B. Keefe, W.C. Maddrey (ed.). Handbook of Liver Disease. – Churchill Livingstone, 1998. – P. 103–123.
- Song Z., Barve S., Chen T. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) modulates endotoxin stimulated interleukin-10 production in monocytes // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2003. – Vol. 284. – P. G949–G955.
- Terneus M.V., Kinningham K.K., Carpenter A.B. et al. Comparison of S-adenosyl-L-methionine and N-acetylcysteine protective effects on acetaminophen hepatic toxicity // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2007. – Vol. 320. – P. 99–107.
- Valentovic M., Terneus M., Harmon R.C., Carpenter A.B. S-adenosylmethionine (SAME) attenuates acetaminophen hepatotoxicity in C57BL/6 mice // Toxicol. Lett. – 2004. – Vol. 154. – P. 165–174.
- Westphal J.F., Vetler D., Brogard J.M. Hepatic side-effects of antibiotics // J. Antimicrob. Chemother. – 1994. – Vol. 33. – P. 387–401.
- Zimmerman H.J. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure // Hepatology. – 1995. – Vol. 22. – P. 767–773.

**PostScript Picture**  
**(BU\_210x280.eps)**

УДК 616.381-009.7

# Синдром абдоминальной боли в гастроэнтерологической практике

*(Анализ проблемы)*

Успенский Ю.П., Пахомова И.Г.

*(Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова)*

С современных позиций освещены основные этиологические факторы абдоминальной боли, нервные и гуморальные механизмы ее регуляции. Приведены классификации боли по различным параметрам, подходы к дифференциальному диагнозу функциональной и органической болей. Представлены принципы лечения абдоминальной боли в зависимости от ведущего механизма ее возникновения и степени интенсивности. Особое внимание уделено месту спазмолитиков в терапевтическом арсенале гастроэнтеролога.

**Ключевые слова:** абдоминальная боль, патогенез, лечение, гиосцина бутилбромид.

## Syndrome abdominalis pains in gastroenterological to an expert (the Analysis of a problem)

Uspensky Ju. P., Pachomova I.G.

Article presents modern concept of abdominal pain etiology, its nervous and humoral regulation mechanisms. Classification of pain by different attributes, approaches to differential diagnostics of functional and organic pain are presented. Principles of abdominal pain treatment in relation to its basic mechanism and intensity are given. The special attention is paid to the place of antispasmodic drugs in gastroenterologist's store.

**Key words:** abdominal pain, pathogenesis, treatment, gioscini butylbromidi.

«Боль есть величайшее из всех зол.»  
Эпикур

дной из наиболее актуальных областей патологии физиологии человека является изучение болевых ощущений, механизмов их возникновения и реакции на боль. И хотя далеко не все патологические процессы в организме сопровождаются болевыми ощущениями, тем не менее во многих языках этимология слова «болезнь» ассоциируется с «болью». Кроме того,

термины «болезнь» и «больной» имеют общий корень – «боль».

Какова дефиниция термина «боль»? *Международной ассоциацией по изучению боли (IASP)* дано следующее его определение: боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах данного повреждения [16]. Иными словами

боль есть важнейший сигнал о повреждении тканей, поступающий в центральную нервную систему и постоянно действующий регулятор гомеостатических реакций. Следует отметить, что боль – ощущение спонтанное. Оно отличается от понятия «болезненность», которая возникает при провоцирующем внешнем воздействии, например при пальпации [15].

Биологическое значение боли

состоит в том, чтобы защитить организм от действия повреждающих факторов. Боль – это сигнал, который, по выражению И.П. Павлова, «побуждает отбросить то, что угрожает жизненному процессу».

По данным ВОЗ, боль периодически испытывают от 7 до 64% населения, что в 40% случаев является причиной обращения к врачу первичного медицинского звена. Около 70% жителей развитых стран страдает от головной боли, 60–80% в пожилом возрасте не могут вести активный образ жизни в связи с болями, возникающими при ревматологических заболеваниях. Однако около 75% пациентов предпочитает вообще не обращаться к врачу [9].

Несмотря на значительные достижения в клинической медицине в последние годы, решение вопроса об обоснованности диагностического поиска причин боли и их оптимального устранения представляет существенные трудности. Так, если обратиться к области клинической гастроэнтерологии, то как крайне неудовлетворительными следует трактовать данные Всемирной организации гастроэнтерологов и эндоскопистов, согласно которым к началу XXI в. точность диагно-

стики этиологических факторов абдоминальной боли составляла всего 50%. При этом интервал между появлением жалоб на боли и верификацией диагноза варьировал в среднем от 8 до 37 нед [18].

В этих условиях весьма показательным фактом, указывающим на возрастание пристального внимания клиницистов к синдрому функциональной абдоминальной боли (*functional abdominal pain syndrome* – FAPS), является выделение данного синдрома в отдельную градацию (*Category D*) в структуре функциональных желудочно-кишечных расстройств, представленных в III Римских критериях (*Rome III*). Данные критерии были разработаны под руководством видного исследователя в области функциональной и психосоматической патологии органов пищеварения D. Drossman и опубликованы в 2007 г. [17].

Как известно, в клинике гастроэнтерологии классическим примером популяционно значимого заболевания с психосоматической детерминацией, сопровождающегося, как правило, стойкими проявлениями абдоминальной боли при отсутствии объективных биохимических и патоморфологических

маркеров, является *синдром раздраженного кишечника* (СРК). В связи с этим необходимо подчеркнуть, что именно адекватный анализ болевого синдрома, знание особенностей и механизмов его развития, соблюдение принципов рациональной фармакологической коррекции чрезвычайно востребованы практической медициной и составляют предмет непреходящего внимания клиницистов.

### Абдоминальная боль: этиологические факторы

Абдоминальный болевой синдром – ведущий в клинике большинства заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Однако понятие «абдоминальная боль» не тождественно термину «боли при заболеваниях органов пищеварения», поскольку в брюшной полости и в забрюшинном пространстве располагаются не только органы пищеварения, но и селезенка, и почки.

Важно учитывать болевые ощущения, связанные с патологией органов малого таза, в частности с гинекологическими заболеваниями, которые также могут манифестировать болевой абдоминальный синдром. Вместе с тем каузальную роль могут играть и экстраабдоминальные факторы. Подробная градация этиологических факторов всесторонне описана Э.П. Яковенко (табл. 1) [15]. Ее представления считаем целесообразно приводить при освещении заявленной темы.

### Нервные механизмы развития боли

Издавна известно, что существует два компонента болевого чувства: «быстрая боль», то есть острая, резкая, четко локализованная, наступающая немедленно вслед за повреждением, и «медленная» (отсроченная, «приглушенная»), способная длительно усиливаться и прогрессировать, достигая порой невыносимых ощущений.

Таблица 1. Этиологические факторы болевого абдоминального синдрома [15].

#### Интраабдоминальные причины

- Генерализованный перитонит, развившийся в результате перфорации полого органа, внематочной беременности, или первичный (бактериальный и небактериальный), периодическая болезнь
- Воспаление определенных органов: аппендицит, холецистит, пептические язвы, дивертикулит, гастроэнтерит, панкреатит, воспаление органов малого таза, колит язвенный или инфекционный, регионарный энтерит, пиелонефрит, гепатит, эндометрит, лимфаденит
- Обструкция полого органа: интестинальная, билиарная, мочевыводящих путей, маточная, аорты
- Ишемические нарушения: мезентериальная ишемия, инфаркты кишечника, селезенки, печени, перекуты органов (желчного пузыря, яичек и др.)
- Другие: синдром раздраженного кишечника, ретроперитонеальные опухоли, истерия, синдром Мюнхаузена, отмена наркотиков

#### Экстраабдоминальные причины

- Заболевания органов грудной полости (пневмония, ишемия миокарда, заболевания пищевода)
- Неврогенные (*herpes zoster*, заболевания позвоночника, сифилис)
- Метаболические нарушения (сахарный диабет, порфирия)

**Примечание.** Частота заболеваний в рубриках указана в убывающем порядке.

Если «быстрая» боль возбуждается повреждением кожного покрова тела и слизистых оболочек без затрагивания глубоких структур, то «медленная» тесно связана с процессом и объемом деструкции тканей, затрагивая внутренние органы. Ранняя (быстрая) боль возбуждает симпатические, а поздняя (медленная) – парасимпатические реакции. При этом быструю болевую чувствительность называют *эпикритической* болью, а медленную – *протопатической* [11].

Основу любой боли составляет раздражение болевых или полимодальных рецепторов, то есть боль – прежде всего ощущение. Из всех видов чувствительности она занимает особое место, влечет за собой стимуляцию различных отделов нервной и эндокринной систем, для нее нет единого универсального раздражителя [10].

Боль как явление у человека включает эмоциональный, вегетативный, двигательный и поведенческий компоненты и, следовательно, представляет собой основанное на болевом ощущении *психофизиологическое состояние организма* [2].

Возбуждение специализированных болевых рецепторов, так называемых *ноцицепторов*, вызывает возникновение «ноцицептивного» типа боли. Термин «*ноцицепция*» (от лат. *noces* – вредный) означает восприятие организмом сильных (повреждающих) стимулов. Данную болевую чувствительность можно условно выразить *четырьмя* степенями интенсивности:

- 1-я – отсутствие боли;
- 2-я – боль как сигнал;
- 3-я – «болезнь»;
- 4-я – «катастрофа» [6].

В отличие от собственной ноцицепции боль, которую испытывает человек, представляет собой более сложное ощущение. В нем ноцицепция соединяется с субъективным опытом, включающим сильный эмоциональный (аффективный) компонент, рефлекторные изменения функций внутренних органов, двигательные безусловные ре-

флексы, волевые усилия по устранению боли [10].

При одном и том же ноцицептивном компоненте аффективный компонент может существенно меняться. Иными словами, у различных людей интенсивность боли при одном и том же раздражителе может значительно отличаться.

Специфическими «проводниками» возбуждения, полученного ноцицепторами, являются два типа нервных волокон: толстые миелинизированные Аδ-терминалы и тонкие немиелинизированные С-волокна, филогенетически более примитивные. Оба типа представлены и в поверхностных тканях, и во внутренних органах.

Вместе с тем кожа и мышцы иннервируются преимущественно Аδ-афферентами, которые обеспечивают высокую скорость проведения (от 6 до 30 м/с) и возникновение острой, четко локализованной эпикритической боли, стихающей сразу после прекращения действия стимула.

По тонким С-волокнам проводится медленный импульс со скоростью 0,5–2 м/с, что сопровождается появлением отсроченной тупой, диффузной, жгучего характера протопатической боли. С-афференты иннервируют мышцы, надкостницу, брыжейку, брюшину и внутренние органы. При этом в паренхиме внутренних органов имеются исключительно С-волокна протопатической чувствительности, достигающие спинного мозга в составе вегетативных нервов. Поэтому висцеральную боль труднее локализовать, чем поверхностную.

Кроме того, локализация висцеральной боли зависит от феномена «*отраженных болей*» – автоматической ложной локализации висцеральных болей мозгом в том участке тела или органе, который удален от места болевой стимуляции. В связи с этим при заболеваниях внутренних органов могут возникать зоны повышенной кожной чувствительности, изученные и описанные Г.А. Захарьиным (1889) и Г. Гедом (1893) и получившие на-

звание *болевых зон Захарьи-на – Гедда*, так называемых висцеросенсорных рефлексов.

Закономерность при возникновении кожно-висцеральных отраженных болей связана с сегментарным характером спинальной иннервации, который развивается еще в эмбриональный период. Наряду с возникновением зон кожной гиперестезии нередко появляются и зоны повышенного тонуса отдельных мышц, своего рода висцеро-моторный рефлекс, клинической манифестацией которых является симптом «*мышечной защиты*».

Кроме того, возможны и висцеро-висцеральные отраженные боли, а также трансференция болевых ощущений, когда пациент предъявляет жалобы на боль не в брюшной полости, а например, за грудиной или в области сердца: так называемый холецистокардиальный синдром [8].

Наличие одновременно действующих быстрых эпикритических Аδ- и медленных С-афферентов характерно для париетальной брюшины, плевры, перикарда, капсулы ретроперитонеальных органов и части брыжейки. В связи с этим боль от их раздражения и повреждения намного острее и четче локализованы. Еще в «доанестезиологическую эпоху» хирурги заметили, что разрезы кишки менее болезненны, чем рассечение пристеночного листка брюшины.

Болевые рецепторы претендуют на уникальное положение в человеческом теле. Это единственный тип чувствительных рецепторов, который не подлежит какой бы то ни было адаптации или десенсибилизации под воздействием длящегося или повторяющегося сигнала. Ноцицепторы не повышают порог своей возбудимости, как это присуще другим, например холодовым рецепторам.

Следовательно, рецептор не «привыкает» к боли. Более того, в ноцицептивных нервных окончаниях имеется прямо противоположное явление – *сенсибилизация болевых рецепторов* сигналом, что



отражается на снижении порога возбудимости, особенно при поражении внутренних органов.

Висцеральные болевые рецепторы классифицируются условно на высокопороговые механорецепторы, ноцицепторы интенсивности и молчащие ноцицепторы [4].

*Высокопороговые механорецепторы* находятся в сердце, пищеводе, бронхах, кишечнике, желчевыводящих и мочевыводящих путях, матке и активируются при выраженном сокращении и спазме полых органов, вызывая острую резкую боль.

*Ноцицепторы интенсивности*, имеющиеся в сердце, пищеводе, толстой кишке и мочевом пузыре, являются реагентами на слабые механические стимулы. Они способны увеличивать количество разрядов в случае нарастания сигнала возбуждения.

*Молчащие болевые рецепторы* способны реагировать только при наличии повреждающего стимула, такого, как воспаление, ишемическое повреждение, некроз или атрофия тканей и внутренних органов, что обуславливает длительную диффузную боль.

Кроме ноцицептивного типа болевой чувствительности, у человека выделяют также *нейропатический вид боли*, характеризующийся развитием реакции в ответ на повреждение окончаний чувствительных нервных волокон.

Организм человека в ответ на болевое раздражение запускает систему контроля боли – *антиноцицепцию*. Она включает ряд структур головного мозга (гиппокамп, ядра мозжечка, некоторые зоны серого вещества, миндалевидного тела), отвечающих за нисходящий цереброспинальный контроль афферентного пути, вызывая торможение нейронов спинного мозга [10].

Тормозными медиаторами антиноцицептивной системы служат опиатные нейропептиды – *эндорфины, энкефалины, динорфин*. Этим объясняется снижение болевой чувствительности при действии

синтетических и природных аналогов этих пептидов – морфия, опия и др. (рис. 1). Повреждение данной системы может сопровождаться появлением боли.

### Гуморальные механизмы болевой чувствительности

Ноцицептивные нервные окончания являются хемочувствительными, поскольку воздействие всех раздражителей, вызывающих ощущение боли (механические, термические, воспалительные, ишемические, химические), связано с изменением химического окружения ноцицепторов.

К группе химических (гуморальных) медиаторов, участвующих в ноцицептивной передаче и регуляции потока болевых импульсов, относятся:

- 1) *нейротрансмиттеры*:
  - 5-НТ – серотонин (наиболее активный медиатор);
  - гистамин (чаще вызывает зуд, чем боль);
- 2) *кинины*:
  - брадикинин, каллидин – ВК (мощный продуцент боли, способствующий высвобождению простагландинов, усиливающих болевой эффект, является агонистом специфических рецепторов, сопряженных с G-белком);
- 3) *низкий рН* (способствует открытию протонактивируемых каналов ноцицептивных афферентных нейронов);
- 4) *АТФ* (стимулирует открытие АТФазных катионных каналов чувствительных нейронов);
- 5) *молочная кислота* (способствует открытию протонных каналов ноцицептивных афферентных нейронов, является потенциальным медиатором ишемической боли);
- 6) *ионы калия* (медиаторы ишемической боли, стимулируют катионный обмен между ионами водорода и натрия);
- 7) *простагландины* – PG (существенно повышают болевой порог 5-НТ и ВК).
- 8) *тахикинины* (субстанция P-SP, нейрокинины А и В – представлены

в центральной и периферической нервной системе);

9) *опиоидные пептиды*.

Роль эндогенных опиоидов в регуляции потока болевых импульсов считается значительной, поскольку данный гуморальный медиатор действует на различные уровни ноцицептивного канала и составляет своеобразную нисходящую систему контроля боли. Опиоидные пептиды снижают чувствительность болевых рецепторов, угнетают синаптическую передачу импульса на уровне задних рогов спинного мозга, увеличивают поток импульсов из парагигантоклеточного ретикулярного ядра и периаквадуктального серого вещества к большому ядру шва [10].

Немаловажное значение в передаче болевого импульса с периферии на передаточные нейроны спиноталамического тракта имеют также *окись азота (NO), субстанция P (SP) и пептид, относящийся к гену кальцитонина (CGRP)*.

Взаимодействие медиаторов (алгогенов) и ноцицептивных путей модулируется сложными взаимоотношениями (рис. 1). Если одни алгогены облегчают передачу болевого импульса, то другие способны ингибировать возбуждение, в результате чего ноцицептивный стимул поступает с уменьшением болевого ощущения.

### Классификация абдоминальной боли: дифференциально-диагностические подходы

Существует несколько классификационных вариантов боли, которые продиктованы клиническим подходом к пациенту. На практике используют разделение болей по временным параметрам на *острые, транзиторные и хронические* [1].

*Острая боль* развивается, как правило, быстро, реже – постепенно, неразрывно связана с вызвавшим ее повреждением и имеет небольшую продолжительность (минуты, редко несколько часов).

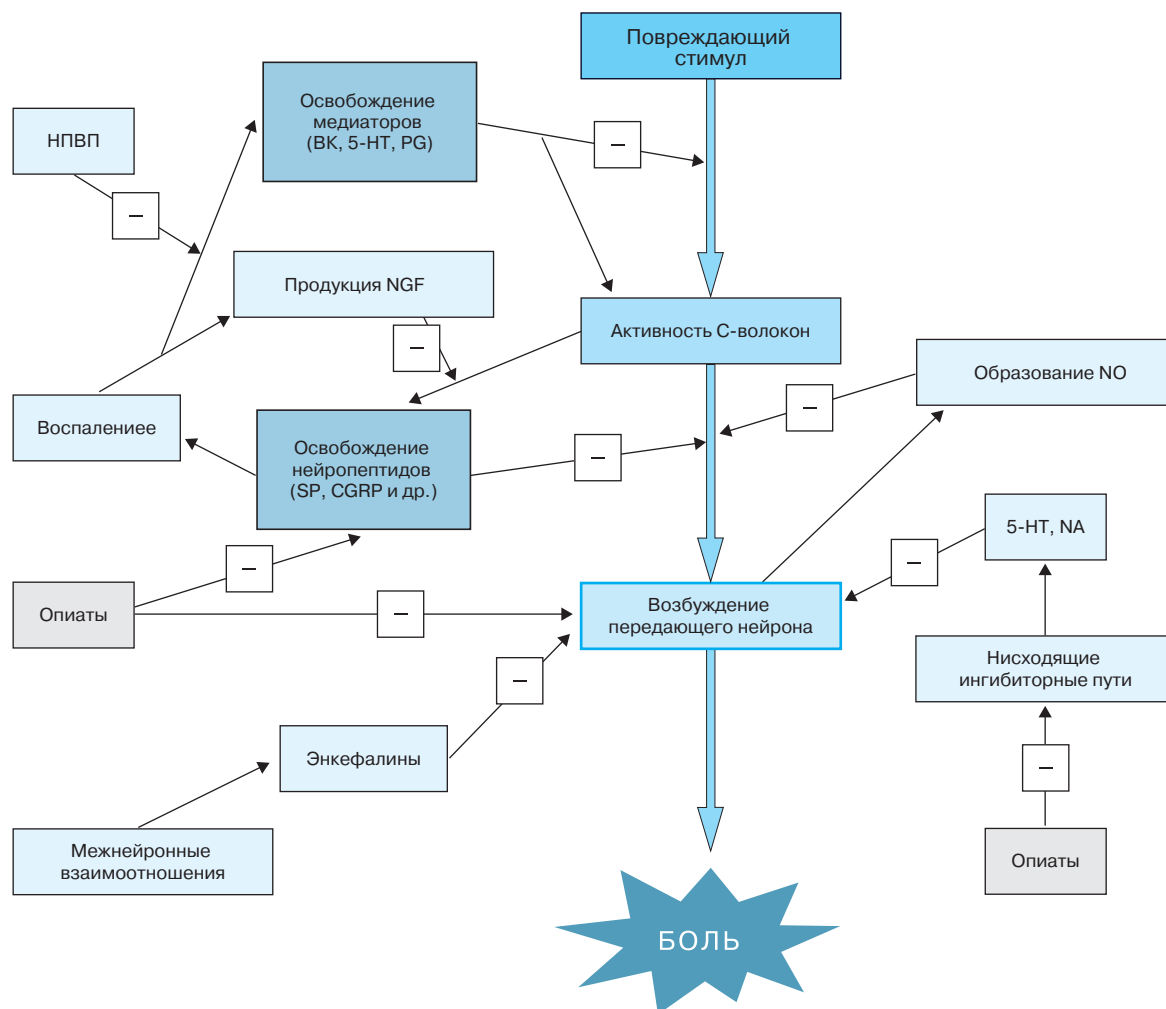


Рис. 1. Нейрогуморальная регуляция болевой чувствительности на разных уровнях: NGF – фактор роста нервов, BK – брадикинин, 5HT – 5-гидрокситриптамин (серотонин), PG – простагландины, NA – норадреналин, SP – субстанция P, CGRP – пептид, относящийся к гену кальцитонина, НПВП – нестероидные противовоспалительные средства (по R. Melzack, P. Wall, 1982) [8, 12].

Транзиторная боль возникает при отсутствии значимого повреждения ткани, обуславливается скоростью появления и устранения, например, при внутримышечной инъекции. Считается, что именно данный тип болевой чувствительности выполняет роль защитного сигнала от угрозы физического повреждения факторами внешней среды в форме «болевого опыта».

Для хронической боли характерно постепенное нарастание. Она сохраняется или рецидивирует на протяжении недель, месяцев и даже лет. Вместе с тем хронизация боли обуславливается воздействием ряда предопределяющих факторов: демографических, соци-

альных, психологических, а также усугубляющих уже возникшую боль, например, неадекватное лечение, отсутствие терапии как таковой и т. д.

Хроническую боль подразделяют на несколько разновидностей:

- гипералгезию, возникающую под воздействием мягких повреждающих стимулов;
- аллодинию, связанную с воздействием стимула неповреждающей интенсивности;
- спонтанные болевые спазмы, которые проявляются при отсутствии иницирующих стимулов [10].

Хронизация боли является результатом дисфункции ноцицептивного пути регуляции болевой чувствительности.

Для абдоминальных болей используется классификация по скорости развития и продолжительности. Выделяют боли мгновенно возникающие, быстрые, постепенно появляющиеся и интермиттирующие (табл. 2) [15].

По механизму возникновения абдоминальные боли делят на четыре типа:

- 1) висцеральные;
- 2) париетальные (соматические, перитонеальные);
- 3) отраженные (иррадирующие, референтные);
- 4) психогенные (функциональные).

В клинической практике чаще встречаются первые два варианта. Дифференциально-диагностиче-

Таблица 2. Классификация абдоминальных болей по скорости развития

Характер, темп развития	Причины (болезни)
1. Мгновенно возникающие, интенсивные, мучительные боли	Перфоративная язва, разрыв аневризмы крупного сосуда, желчная или почечная колики, инфаркт миокарда
2. Быстро возникающие (в течение нескольких минут), интенсивные боли постоянного характера	Острый панкреатит, полная кишечная непроходимость, тромбоз мезентериальных сосудов
3. Постепенно возникающие боли (длительность до нескольких часов)	Острый холецистит, дивертикулит, острый аппендицит
4. Интермиттирующая и коликообразная боль (длительность до нескольких часов)	Механическая тонкокишечная непроходимость, желчнокаменная болезнь

Таблица 3. Дифференциально-диагностические признаки висцеральной и соматической боли

Признак	Тип боли	
	висцеральный	соматический
Характер	Давящая, тупая, спастическая (схваткообразная)	Острая, интенсивная, усиливающаяся при кашле, движении
Локализация	Разлитая, неопределенная	Точечная в месте раздражения
Длительность	От минут до месяцев	Постоянная
Ритмичность (связь с приемом пищи, временем суток, актом дефекации)	Характерна (ритм правильный или неправильный)	Отсутствует
Иррадиация	Возникает при интенсивном характере, соответствует пораженному органу	Присутствует в большинстве случаев
Болезненность при пальпации	В месте локализации боли	В месте локализации больного органа
Лекарственная терапия	Эффективны препараты, нормализующие моторику пораженного органа	Неэффективна и противопоказана
Клинические примеры	Неосложненная язвенная болезнь, желчная колика, дисфункция сфинктера Одди, метеоризм при различных заболеваниях	Перфоративные, пенетрирующие язвы, перитонит, опухоли с раздражением париетальной брюшины и т. д.

ские критерии данных типов боли представлены в табл. 3 [7].

*Висцеральная боль* возникает при патологических стимулах, исходящих от ноцицепторов внутренних органов и проводится по спинномозговому афферентным волокнам. Каузальную роль играют такие патологические процессы, как внезапное повышение давления в полых органах и растяжение его стенки (*дистензионная боль*), спазм гладких мышц, растяжение капсулы паренхиматозных органов, натяжение брыжейки, сосудистые нарушения (*ишемическая боль*) [15].

Наряду с перечисленными вариантами абдоминальной боли по ведущему патологическому (органическому) фактору выделяют:

– *воспалительную, обструктивную и ретенционную боли*, связан-

ные с нарушением проходимости или задержкой продвижения содержимого по пищеварительному тракту, билиарно-панкреатическим протокам;

– *неврологическую, онкологическую, травматическую боли*, возникающие при оперативных вмешательствах, ножевых ранениях, разрывах капсул паренхиматозных органов;

– *моторно-двигательную* (гипер-, гипокинетическую и атоническую) боли.

Восприятие висцеральной боли происходит в эпигастральной зоне (при заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, печени и желчного пузыря), мезогастральной (периумбиликальной) области (при поражении тонкой и слепой кишки) и ги-

погастральной области (при поражении толстой кишки и органов малого таза).

Важное клиническое значение имеют различные патогенетические варианты висцеральной боли [14]. Например, *спастическая боль* обусловлена спазмом гладких мышц внутренних органов и имеет характер болевого приступа, уменьшающегося после приема тепла или спазмолитиков. Пациент обычно возбужден, часто меняет положение тела для ослабления интенсивности боли, порой безрезультатно.

Спастическая боль имеет различную этиологию (желудочная, печеночная, панкреатическая, кишечная колика) и часто сопровождается такими вегетативными реакциями, как тошнота, рвота, метеоризм, бледность кожи, потливость и т. д.

*Ноющая, тянущая боль* возникает при растяжении полого органа, диффузная и без четкой локализации, поскольку иннервация большинства внутренних органов мультисегментарна. Как правило, пациент может лишь указать область болевых ощущений, например, эпигастрий или гипогастрий.

В случае нарушения васкуляризации органов брюшной полости, которое может быть как органического, так и функционального характера, появляется или приступообразная *ангиоспастическая боль*, или же постепенно развивающаяся *стенотическая боль*. Характерно, что оба последних варианта боли возникают или усиливаются на высоте пищеварения.

В отличие от висцеральной *соматическая боль* обусловлена патологическими процессами в париетальной брюшине и тканях, имеющих окончания чувствительных межреберных и диафрагмальных нервов. Следовательно, основной причиной возникновения париетальной боли является повреждение брюшной стенки и брюшины.

По своему характеру соматическая боль имеет чаще острое начало, четкую локализацию, участки иррадиации, усиливается от механического воздействия. Париетальная боль может быть нестерпимой, жгучей, что заставляет пациентов лежать тихо, неподвижно, с подтянутыми к животу коленями.

Восприятие париетальной боли происходит в эпигастриальной области (при пептической язве, панкреатите, холедохолитиазе), в правом верхнем квадранте живота (при гепатите, холецистите, панкреатите), в левом верхнем квадранте живота (при панкреатите, перисплените), в правом нижнем квадранте живота (при аппендиците, мезентериальном лимфадените, дивертикулите Меккеля) и левом нижнем квадранте живота (при дивертикулите сигмовидной ободочной кишки). При этом пациент, как правило, точно определяет локализацию соматической боли, указывая конкретную точку.

Часто боль, ощущаемая человеком, не совпадает с местом повреждения, например при холецистокардиальном синдроме, остром аппендиците с атипичной локализацией отростка, абдоминальной форме инфаркта миокарда и т. д. В таком случае можно говорить об *отраженной, или иррадирующей, боли*, которая, как правило, четко локализована, может ощущаться поверхностно на коже либо более глубоко в мышцах (механизм возникновения данного варианта боли рассмотрен выше).

Отраженная боль распространяется на участки тела, имеющие общую корешковую иннервацию с пораженным органом, превосходит по интенсивности висцеральные стимулы и часто доминирует в клинической картине болезни.

Особую группу составляют *психогенные боли*, которые возникают при отсутствии органической патологии – так называемые *функциональные боли*. Важную роль в их появлении играют тревожно-депрессивные состояния, которые могут протекать скрыто и не осознаваться самим пациентом («алгические маски» скрытой ларвированной депрессии, которая может не проявлять себя типичными жалобами аффективного регистра). Возникновение на данном фоне хронической абдоминальной боли может объясняться общими гуморальными механизмами, в первую очередь серотонинергическими, что подтверждается эффективным использованием в лечении данного варианта болей антидепрессантов.

Безусловно, на характер психогенной боли влияют личностные особенности пациента, его эмоциональный фон, когнитивные и социальные факторы, психологическая стабильность и т. д. Основными признаками функциональных болей являются монотонность, длительность, диффузный характер и возможное сочетание с болями различной локализации, например, головной или спинной болью.

Для врача-клинициста особенно важно знать дифференциально-

диагностические критерии органической и функциональной видов боли. Связь абдоминальной боли с функциональными нарушениями характеризуется:

- продолжительностью основных симптомов не менее 3 мес на протяжении последнего года с периодическим ослаблением или усилением;
- отсутствием органической патологии или выраженного морфологического субстрата (функциональная боль – диагноз исключения);
- множественным характером жалоб при общем удовлетворительном состоянии без заметного прогрессирования;
- участием психосоциальных факторов и нарушений нейрогуморальной регуляции в формировании симптомов, частыми психоневротическими изменениями (тревога, страх, депрессия, ипохондрия);
- возникновением симптомов в утренние и дневные часы и уменьшением или нивелированием во время отдыха и сна [5].

Этиологические и патогенетические факторы функциональных расстройств пищеварительного тракта включают нарушения центральной, периферической и гуморальной регуляции на фоне психосоциальных аспектов, основных функций пищеварительной системы. Вместе с тем характерными механизмами функциональной абдоминальной боли являются, как правило, нарушения моторно-двигательных нарушений желудочно-кишечного тракта неясного генеза, сопровождающихся спазмом либо растяжением полого органа. В такой ситуации говорят о феномене *висцеральной гиперчувствительности*.

Основные механизмы развития синдрома абдоминальной боли на фоне функциональных расстройств пищеварительного тракта представлены на рис. 2.

Болевой абдоминальный синдром требует углубленного обследования больного для уточнения механизмов его развития и выбора тактики лечения. Подавляющему

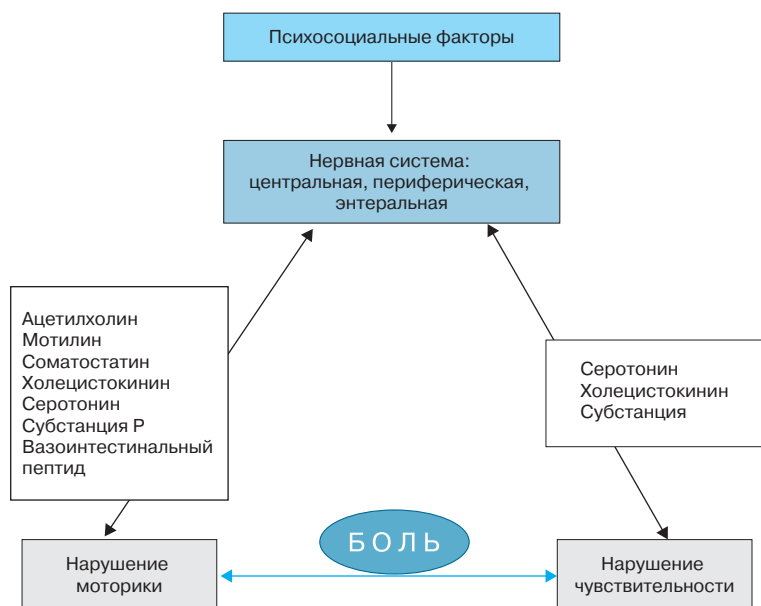


Рис. 2. Механизмы абдоминальной боли при функциональных расстройствах пищеварительного тракта (по Е.А. Белоусовой, 2002) [5]

большинству больных с соматическими болями, как правило, необходимо хирургическое лечение.

Висцеральные боли, возникающие у больных как с органическими поражениями органов пищеварения, так и без них, являются следствием нарушения в первую очередь моторной функции последних. В результате в полых органах повышается давление и (или) наблюдается растяжение его стенки и возникают условия для формирования восходящих ноцицептивных импульсов.

Моторно-двигательные нарушения тесно связаны с возникновением спастического патологического или физиологического сокращения мышц внутренних органов, что ухудшает кровоснабжение затронутой территории. Кроме того, сам по себе спазм может явиться началом развития патологического состояния.

Как известно, состояние сократительного аппарата мышечной клетки, а следовательно, и моторно-двигательная функция находится в прямой зависимости от концентрации ионов кальция в цитоплазме, которые, взаимодействуя с цитоплазматическим кальцийсвязывающим белком кальмодулином,

активируют киназу легких цепей миозина. Киназа отщепляет фосфорный остаток от молекулы аденозинтрифосфорной кислоты, связанной с волокнами двигательного белка миозина. Благодаря этому миозин приобретает способность к взаимодействию с другим двигательным белком – актином.

Между актином и миозином устанавливаются активные «молекулярные» мостики, благодаря которым актин и миозин «сдвигаются» по отношению друг к другу, что приводит к укорочению клетки. Молекулы *циклического аденозинмонофосфата* (цАМФ) и *циклического гуанозинмонофосфата* (цГМФ) снижают содержание ионов кальция в цитоплазме и тем самым способствуют понижению сократительной активности клетки.

Одним из условий, необходимых для сокращения мышечного волокна, является высокая активность фосфодиэстеразы, которая участвует в расщеплении цАМФ и цГМФ и обеспечении энергией процессов соединения актина с миозином.

Следовательно, одним из необходимых условий сокращения мышечного волокна является высокая активность фосфодиэстеразы, для

расслабления – наоборот, нужна ее низкая активность.

Таким образом, знание патогенетических вариантов и механизмов развития абдоминальной боли может помочь врачу в выборе тактики лечения, а также соответствующих средств коррекции болевых ощущений.

### Основные принципы и пути купирования абдоминальной боли

В настоящее время лечение хронической абдоминальной боли должно базироваться на следующих принципах [15]:

- проведение прежде всего этиотропного и патогенетического лечения основного заболевания;
- устранение моторных расстройств пищеварительного тракта (спазма, рефлюкса, гипотонии);
- уменьшение висцеральной чувствительности и симптоматическая терапия с применением анальгетиков.

Безусловно, применение первого принципа тесно взаимосвязано с правильностью постановки диагноза. Например, для лечения кислотозависимой патологии назначают антисекреторные средства. Ряд заболеваний желудочно-кишечного тракта обусловлены, как уже упоминалось, спазмом гладких мышц и (или) растяжением стенок полых органов при желчно-каменной болезни, дисфункции сфинктера Одди, синдроме раздраженного кишечника, хроническом панкреатите, для коррекции которых требуется спазмолитическая терапия (устраняет спазм, восстанавливает пассаж содержимого полых органов с уменьшением растяжения их стенок и возбуждения механо- и барорецепторов).

Важно подчеркнуть, что спазмолитики не влияют непосредственно на ноцицепцию в отличие от анальгетиков, а следовательно, дают возможность врачу диагностировать острую «хирургическую боль».

Для купирования болевого синдрома в комплексном лечении ука-



Таблица 4. Рекомендации ВОЗ по купированию боли

Шаг	Анальгетики и дополнительные средства	Препараты
1 – умеренная боль	Периферические	Парацетамол, метамизол, анальгин
2 – сильная боль (шаг 1 неэффективен)	Периферические анальгетики + анальгетики центрального действия	Парацетамол, метамизол + пентазоцин (фортрал, фортвин)
3а – более сильная боль (шаг 2 неэффективен)	Легкие опиоиды	Трамадол (трамал), тилидин
3в – более сильная боль* (шаг 3а неэффективен)	Нейролептики и (или) антидепрессанты	Левопромацин, кломипрамин
4 – сильнейшая нестерпимая боль (шаг 3 неэффективен)	Опиоиды	Бупренорфин (бупронал), морфин

\* Присоединение нейролептиков и (или) антидепрессантов может быть проведено к любому шагу.

занных заболеваний используются релаксанты гладкой мускулатуры, которые включают несколько групп препаратов. Антихолинергические средства снижают концентрацию интрацеллюлярных ионов кальция, что приводит к мышечной релаксации. Следует отметить, что степень релаксации прямо зависит от предшествующего тонуса парасимпатической нервной системы. Последнее обстоятельство определяет существенные различия индивидуальной эффективности препаратов данной группы.

Современные спазмолитики классифицируют на:

1) нейротропные (действуют на проведение и передачу нейроморального сигнала) – так называемые М-холинолитики;

2) миотропные (механизм действия сводится к накоплению в клетке цАМФ и снижению концентрации ионов кальция, что тормозит соединение актина с миозином).

Основной спектр использования спазмолитиков в повседневной практике:

- симптоматическое лечение, если спазм является характерным сопровождающим симптомом заболевания, но не играет роли в патогенезе;

- этиотропное лечение, если спазм составляет основу патологического состояния;

- в качестве средства премедикации при подготовке пациентов к различным процедурам, например, к катетеризации мочеточников и т. п.

Каковы же алгоритмы купирования абдоминальной боли?

Всемирной организацией здравоохранения еще в 1990 г. (с последующими модификациями в 1991 и 1995 гг.) приняты рекомендации по рациональному обезболиванию в онкологической практике, что также оказалось адекватно применимо и в других областях медицины [9]. Данные рекомендации основаны на рациональном выборе анальгетика в соответствующей дозе, используя принцип ступенчатого перехода от ненаркотических обезболивающих средств к более мощным наркотическим препаратам (табл. 4).

Ступенчатый подход к медикаментозному лечению боли ВОЗ позволяет избежать привыкания при эффективной опиоидной терапии.

В 2002 г. академиком РАМН В.Т. Ивашкиным была выдвинута идея создания ступенчатого алгоритма рациональной терапии боли, в частности болевого абдоминального синдрома, в гастроэнтерологической практике также по принципу терапии «*step up*». Тем самым обосновывается переход от менее «сильнодействующих», но эффективных и безопасных, в основном используемых в качестве самолечения, к более сложным, мощным лекарственным препаратам в зависимости от основного патогенетического варианта и интенсивности болевого синдрома [3].

Выбор препарата на *первой ступени* алгоритма купирования

болей в животе может осуществляться при функциональной (неязвенной) диспепсии, синдроме раздраженного кишечника легкого течения, дисфункции сфинктера Одди, обострении желчнокаменной болезни и др. В лечении чаще используются *дротаверин* (неселективный миотропный спазмолитик), *мебеверин* (селективный миотропный спазмолитик, блокатор натриевых каналов), *пинаверия бромид* (селективный блокатор кальциевых каналов) и *гиосцина бутилбромид* (*бускопан*) – нейротропный спазмолитик, на свойствах которого более подробно остановимся ниже.

В случае длительной, интенсивной и усиливающейся абдоминальной боли, когда нарушается ее восприятие, возникает необходимость перехода на *вторую ступень*. К терапии присоединяются блокаторы серотониновых рецепторов, нестероидные противовоспалительные препараты, ненаркотические анальгетики и психотропные средства. Клиническим примером являются такие болезни, как синдром раздраженного кишечника среднего и тяжелого течения, дисфункция или стеноз сфинктера Одди, обострение желчнокаменной болезни или хронического панкреатита и др.

*Третья ступень* используется для пациентов с достаточно сильными, интенсивными и устойчивыми к лечению болями при таких заболеваниях, как хронический панкреатит тяжелого течения, онкологическая

патология, хронические заболевания кишечника. В данном варианте абдоминальной боли первостепенное значение имеет выраженная дизадаптация ноцицептивных структур центральной нервной системы и гуморальной передачи. В терапии применяются психотропные средства ввиду значительной психопатологической симптоматики, ненаркотические анальгетики и наркотические средства.

На фармацевтическом рынке России имеется широкий спектр спазмолитических лекарственных средств. В связи с этим закономерен вопрос: «Каким же образом осуществить выбор препарата?». Очевидно, что во главу угла должен быть поставлен консенсус эффективности и безопасности спазмолитической терапии наряду с безусловной необходимостью учитывания фармакоэкономических аспектов лечения.

Стремлением к достижению такого рода консенсуса объясняется обоснованный в клинических условиях выбор, осуществляемый практикующими специалистами, который они делают, отдавая предпочтение *гиосцину бутилбромиду* (*бускопану*) – высокоселективному М-холиноблокатору с тропностью к М<sub>2</sub>-, М<sub>3</sub>-холинорецепторам естественного происхождения (создан на основе растения *Duboisia*) [21].

В числе других обстоятельств это в значительной мере связано с тем, что селективные нейротропные спазмолитики помимо спазмолитического действия на гладкую мускулатуру желчевыводящих путей, желудка, тонкой и толстой кишки (несколько более активно в верхних отделах желудочно-кишечного тракта вследствие высокой плотности расположения М-холинорецепторов) избирательно тормозят секрецию соляной кислоты, пепсина и внешнесекреторную активность функции поджелудочной железы.

Селективность бускопана связана с избирательным подавлением высвобождения ацетилхолина

из периферических окончаний мускариновых рецепторов 2-го и 3-го типов [21], локализованных преимущественно в стенке пищеварительной трубки, желчного пузыря и билиарных протоков. Вместе с тем, по данным метаанализа многочисленных клинических исследований, у бускопана имеется и ганглиоблокирующий эффект подавления выработки ацетилхолина в спинальных ганглиях, что делает данный препарат одним из наиболее мощных спазмолитиков [3, 19].

С позиций безопасности лечения крайне важно, что в терапевтических дозах бускопан не проникает через гематоэнцефалический барьер и имеет минимум атропиноподобных эффектов (сухость во рту, тахикардия, спазм аккомодации и мидриаз), как правило, не влияющих на повседневную деятельность и качество жизни пациентов, а чаще всего указанные проявления отсутствуют вовсе.

Бускопан выпускается в двух лекарственных формах: в таблетках, покрытых сахарной оболочкой, и в ректальных свечах. Всасывание препарата при пероральном приеме составляет 8–10%, при ректальном введении – 3%. Важно отметить, что низкая абсорбция не влияет на эффективность бускопана. Максимальная концентрация препарата в плазме после приема *per os* достигается через 1–2 ч. Терапевтическая эффективность отмечается даже при незначительной концентрации в плазме – 4,4 нг/мл.

Для бускопана характерно быстрое, уже через 20–30 мин после приема таблеток, покрытых сахарной оболочкой, и длительное (2–6 ч) купирование боли. Период полувыведения препарата составляет 4,2 ч.

Высокая селективность бускопана подтверждается накоплением его в гладкой мускулатуре желчевыводящих путей и мочевыделительной системы в более высоких концентрациях, чем в плазме крови, когда он преимущественно сосредоточивается в спазмированных участках. Низкая биодоступ-

ность бускопана (менее 1%) способствует минимальной выраженности системных эффектов в отличие, например, от атропина, платифиллина или дротаверина, биодоступность которых варьирует в пределах 25–91%.

Учитывая не только выраженное спазмолитическое, но и антисекреторное действие бускопана как селективного нейротропного спазмолитика, область его применения шире, чем у миотропных спазмолитиков. Показаниями к его использованию в гастроэнтерологии могут быть не только холецистит, холелитиаз, постхолецистэктомический синдром, обострение панкреатита, синдром раздраженного кишечника, пилороспазм, кардиоспазм, но и кислотозависимые заболевания органов пищеварения.

Например, у больных хроническим панкреатитом (который по одному из ключевых патогенетических звеньев формирования относится к кислотозависимым заболеваниям) бускопан оказывает суммационное терапевтическое действие. С одной стороны, он устраняет явления дуоденальной гипертензии, а с другой, вследствие реализации своего антисекреторного эффекта способствует торможению панкреатической секреции и обеспечению условий «физиологического покоя» для поджелудочной железы. Бускопан может применяться как кратковременно, так и для длительной терапии абдоминальной боли.

В последние годы в гастроэнтерологической литературе представлено много авторитетных свидетельств, подтверждающих высокую клиническую эффективность и безопасность гиосцина бутилбромида (бускопана). Так, один из наиболее признанных специалистов G. Tutgat в 2007 г. привел данные, подтверждающие исключительно высокую избирательность действия гиосцина бутилбромида по сравнению с таковой атропина и клиническую эффективность препарата в купировании абдоминальной боли [21].

Весьма показательны также данные двойного слепого рандомизированного многоцентрового исследования оценки эффективности и безопасности гиосцина бутилбромиды у больных с рецидивирующими спастическими болями в животе, которые также продемонстрировали высокие терапевтические возможности и отсутствие значимых рисков, связанных с применением препарата [13]. В свою очередь, в комментариях к данному исследованию Н. Mertz указывает на то, что сохранение долгосрочных перспектив практиче-

ского использования гиосцина бутилбромиды, несмотря на появление ряда новых препаратов аналогичной терапевтической направленности, основывается на доказательствах его не только собственно клинических, но и фармакоэкономических преимуществ [20].

Безусловно, значение последнего обстоятельства трудно переоценить с учетом в большинстве случаев имеющейся необходимости использования длительной антиспастической терапии у больных с торпидным болевым абдоминальным синдромом.

Таким образом, использование нейротропного спазмолитика бускопана в гастроэнтерологической практике по праву занимает устойчивую нишу среди всего многообразия спазмолитических препаратов в качестве одного из средств выбора для купирования болевого абдоминального синдрома. То, что данная задача уже на начальных ступенях должна решаться с использованием современных эффективных и безопасных лекарственных средств, полностью соответствует нуждам и чаяниям практической медицины.

### Список литературы

1. Алексеев В.В. Лечение неврогенных болевых синдромов // Справочник поликлинического врача. – 2003. – № 3. – С. 17–20.
2. Анохин П.К., Орлов И.В., Ерохина Л.Г. Боль // БМЭ: В 30 т. – 3-е изд. – 1976. – Т. 3. – С. 869–881.
3. Баранская Е.К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения // Фарматека [Ежегод. сб. избран. науч.-мед. статей]. – 2006. – С. 143–153.
4. Басманов С.Н. Механизмы боли и анальгетики // Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике. – Киев, 2001. – С. 20–23.
5. Белоусова Е. А. Абдоминальная боль в практике терапевта // Врач. – 2002. – № 2. – С. 16–20.
6. Бронштейн А. С., Ривкин В. Л. Изучение и лечение боли (обзор литературы и постановка задач) // Междунар. мед. журн. – 2002. – № 3. – С. 267–271.
7. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Абдоминальные боли: этиология, патогенез, диагностика, врачебная тактика // Практик. врач. – 2002. – № 1. – С. 39–41.
8. Губергриц А.Я. Боли в брюшной полости и их диагностическое значение. – Киев: Здоров'я, 1968. – 152 с.
9. Звартау Э.Э., Макарьянц М.Л. Рациональное обезболивание // Рациональное обезболивание в общей практике. – М., 1999. – С. 3–5.
10. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Нервные механизмы болевой чувствительности // Рос. журн. гастроэнтер. гепатол. колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 16–21.
11. Кассиль Г.Н. Наука о боли. – М., 1975. – 364 с.
12. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К., Воробейчик Я.М. Нейрогенные болевые синдромы и их патогенетическая терапия // Анестезиол. реаниматол. – 1994. – № 4. – С. 36–41.
13. Мюллер-Лиснер С., Титгат Г.Н. и др. Плацебо- и парацетамол-контролируемое исследование эффективности и переносимости гиосцина бутилбромиды при лечении рецидивирующих спастических болей в животе // РМЖ. – 2006. – Т.14, № 16. – С. 1249–1254.
14. Найхус Л.М., Вителло Д.М., Кондерн Р.Э. Боль в животе: Пер. с англ. – М.: Бином, 2000. – 320 с.
15. Яковенко Э.П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии // Клин. фармакол. тер. – 2002. – № 1. – С. 39–42.
16. Classification of Chronic Pain, second Edition, IASP Task Force on Taxonomy / Ed. by H. Merskey, N. Bogduk. – Seattle: ASP Press, 1994. – P. 209–214.
17. Drossman D.A., Dumitrascu D.I. Rome III: New Standard for Functional Gastrointestinal Disorders // J. Gastrointest. Liver. Dis. – 2006. – Vol. 15, N 3. – P. 237–241.
18. Glasgow R.E., Mulvihill S.J. Abdominal pain, including the acute abdomen // Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. – Philadelphia; London; Toronto; Montreal; Sydney; Tokyo, 2003. – Vol. 1. – P. 80–90.
19. Jaiwalwa J., Impriale T., Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials // Ann. Intern. Med. – 2000. – P. 133–147.
20. Mertz H. How effective are oral hyoscine butylbromide and paracetamol for the relief of crampy abdominal pain? // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 4, N 1. – P. 10–11.
21. Tytgat G.N. // Hyoscine Butylbromide; Review of its Use in the Treatment of Abdominal Cramping and Pain // Drugs. – 2007. – Vol. 67, N 9. – P. 1343–1357.

УДК 616.342-002.44-06:(616.98:579.835.12)

# Применение нормазе в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*

О.Н. Минушкин, И.В. Зверков, М.Д. Ардатская, Д.В. Володин, Т.Б. Топчий, Е.В. Иванова, А.М. Сафронов, В.Л. Осин

(Кафедра гастроэнтерологии ФГУ УНМЦ Управления делами Президента РФ, Москва)

**Цель исследования.** Изучали эффективность трехкомпонентной схемы эрадикации в комбинации с пребиотиком *нормазе* в качестве профилактики дисбиоза кишечника у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), ассоциированной с *H. pylori* (сравнительное исследование).

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 40 пациентов с ЯБДПК, ассоциированной с *H. pylori*, в стадии обострения (22 мужчины и 18 женщин в возрасте от 18 до 65 лет). Длительность ЯБДПК составила в среднем  $7,1 \pm 0,6$  года. Больных рандомизировали на 2 группы по 20 человек в каждой. 1-я группа получала трехкомпонентную терапию (омез по 40 мг/сут, фромилд по 1000 мг/сут и хиконцил по 2000 мг/сут) в комбинации с нормазе по 20 мл/сут в течение 12 дней; 2-я группа – трехкомпонентную терапию (омез по 40 мг/сут, фромилд по 1000 мг/сут и хиконцил по 2000 мг/сут) в течение 12 дней. После 12-дневного курса трехкомпонентной терапии больные продолжали прием омеза по 40 мг/сут до полного рубцевания язвы.

**Результаты исследования.** Стандартная трехкомпонентная схема эрадикации с омезом в комбинации с нормазе или без нее оказалась эффективной в лечении ЯБДПК, ассоциированной с *H. pylori*. Рубцевание язвы достигнуто у 98% пациентов за 3 нед и у 100% – за 4 нед (средние сроки по группам – 17 дней). Эрадикация *H. pylori* оказалась успешной у 88% больных и была одинаковой в обеих группах. Включение нормазе в комплекс эрадикационного лечения приводит к профилактике дисбиоза кишечника, а при его наличии не способствует прогрессированию. Отмечена тенденция к восстановлению микробиоценоза кишечника. Переносимость стандартной эрадикационной терапии в комбинации с нормазе и без нее хорошая. Побочные эффекты: вздутие живота и разжижение фекалий были выражены слабо в 1-й группе и умеренно – во 2-й и не потребовали изменения лечения.

**Ключевые слова:** эрадикация, пребиотики, нормазе, язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*.

## Application of Normase in complex treatment of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer of duodenum

O.N. Minushkin, I.V. Zverkov, M.D. Ardatskaya, D.V. Volodin, T.B. Topchy, Ye.V. Ivanova, A.M. Safronov, V.L. Osin

**Aim of investigation.** Efficacy of three-component eradication treatment in combination to prebiotic *Normase* (for prophylaxis of intestinal dysbiosis) was studied in *peptic ulcer of duodenum* (PUD) associated with *H. pylori* infection (comparative study).

**Methods.** Original investigation included 40 PUD patients, associated with *H. pylori*, in a stage of relapse (22 men and 18 women in the age 18 to 65 years). Past history of PUD was on the average  $7,1 \pm 0,6$  years. Patients were randomized for 2 groups 20 person each. The 1st group received triple therapy (omez 40 mg/day, fromilid 1000 mg/day and hiconcil 2000 mg/day) in combination to Normase 20 ml/day for 12 days; the 2nd group – only three-component therapy (omez 40 mg/day, fromilid 1000 mg/day and hiconcil 2000 mg/day) for 12 days. After 12-day's course of triple therapy patients continued intake of omez 40 mg/day up to complete healing of ulcer.

**Study results.** The standard triple mode of eradication with omez with or without Normase appeared to be effective in treatment of PUD, associated to *H. pylori*. Healing of ulcer was achieved in 98% of the cases for 3 wks and in 100% – for 4 wks (average terms in groups – 17 days). *H. pylori* eradication was successful in 88% of patients and identical in both groups. Addition of Normase into complex treatment results in prophylaxis of development or progression of dysbiosis of intestines. The tendency to restoration of intestinal microbiocenosis was marked. Tolerability of standard eradication therapy in combination to Normase and without it was good. Side effects included flatulence and stool dilution and were mild in the 1-st group and moderate – in the 2nd and did not require change of treatment regimen.

**Key words:** eradication, prebiotics, Normase, peptic ulcer, *Helicobacter pylori*.



Известно, что язвенная болезнь (ЯБ) в России является одной из наиболее распространенной патологией органов пищеварения. Этот факт вынуждает исследователей постоянно уточнять этиологические и патогенетические аспекты ЯБ, разрабатывать и совершенствовать методы ее лечения [1, 4].

Показано, что нарушение равновесия между «агрессивными» факторами – соляная кислота, активные пепсины и «защитными» – продукция слизисто-бикарбонатной секреции, регенерация поверхностного эпителия, состояние кровообращения в микрососудах и нервной трофики слизистой оболочки (СО) приводит к появлению сначала острой язвы, а затем к ее хронизации [3].

При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) преобладает действие факторов «агрессии» при неизменном влиянии факторов «защиты» и, как правило, причиной дисбаланса у 80–90% больных является персистенция *Helicobacter pylori*-инфекции.

Согласно стандартам диагностики и лечения патологии органов пищеварения (1997) выделяют ЯБ, ассоциированную с *H. pylori*, и ЯБ, неассоциированную с геликобактериозом [2, 3]. Начиная с Американской (1994), затем Европейской (Маастрихт-1, 1996) и Российской ассоциаций гастроэнтерологов (1997) принято решение о проведении антигеликобактерной терапии ЯБДПК [4]. С этого времени проводится активное антигеликобактерное лечение, принесшее первые успехи и некоторые издержки.

Указанные данные позволили пересмотреть некоторые положения

первых рекомендаций, и в сентябре 2000 г. в Маастрихте были приняты (откорректированные) рекомендации: предложены две схемы терапии – первой и второй линии. В схемах эрадикации были увеличены дозы кларитромицина до 1000 мг/сут. Продолжительность эрадикационного лечения составляла 7 дней. В связи с новыми рекомендациями Маастрихт-2, опубликованными в декабре 2005 г., продолжительность эрадикационной терапии предложено увеличить в среднем до 12 дней [4, 5]. Однако увеличение длительности эрадикационного лечения, естественно, приводит к повышению частоты побочных эффектов.

В связи с этим целью нашей работы явилось изучение эффективности трехкомпонентной схемы эрадикации в комбинации с пребиотиком нормазе в качестве профилактики дисбиоза кишечника у больных ЯБДПК, ассоциированной с *H. pylori* (сравнительное исследование).

### Материал и методы исследования

Исследовали 40 пациентов с ЯБДПК, ассоциированной с *H. pylori*, в стадии обострения (22 мужчины и 18 женщин). Возраст пациентов колебался в пределах 18–65 лет, средний составил  $42,4 \pm 4,1$  года.

Длительность болезни в среднем была  $7,1 \pm 0,6$  года.

Типы течения ЯБДПК были следующими:

- впервые обнаруженная язва – 16 ( $40 \pm 8\%$ ) пациентов;
- редко рецидивирующий тип течения – 11 ( $28 \pm 7\%$ ) больных;

– часто рецидивирующий тип течения – 13 ( $32 \pm 8\%$ ) пациентов.

Осложнения течения ЯБДПК в анамнезе отмечены у 7 ( $18 \pm 7\%$ ) больных: кишечное кровотечение – у 5 ( $12 \pm 5\%$ ), компенсированный стеноз – у 2 ( $5 \pm 4\%$ ).

Больных рандомизировали на 2 группы по 20 человек в каждой: 1-я получала трехкомпонентную терапию (омез в дозе 40 мг/сут, фромилид в дозе 1000 мг/сут и хиконцил в дозе 2000 мг/сут) в комбинации с нормазе в дозе 20 мл/сут в течение 12 дней; 2-я – трехкомпонентную терапию (омез в дозе 40 мг/сут, фромилид в дозе 1000 мг/сут и хиконцил в дозе 2000 мг/сут) в течение 12 дней.

После 12-дневного курса трехкомпонентной терапии больные продолжали прием омеза по 40 мг/сут до полного рубцевания язвы.

Эффективность лечения оценивалась следующим образом.

1. По срокам рубцевания язвы – исходно эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Контроль ЭГДС через 3 и 4–5 нед от начала терапии, при этом определялась желудочная секреция с помощью эндоскопической pH-метрии.

2. По эффективности эрадикации *H. pylori*: изучалась исходно и через 4–5 нед после лечения в биоптатах из антрума и тела желудка с использованием морфологического метода с окраской по Гимзе без дифференцировки и быстрого уреазного теста (БУТ). Степень обсемененности *H. pylori* в СО желудка оценивалась по критериям, предложенным Л.И. Аруином и соавт. (1995). При этом выделяли: слабую степень обсемен-



Таблица 1. Динамика обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки и показателей эндоскопической рН-метрии у больных

Метод, показатель	Исходно (%)	После терапии (%)
БУТ на <i>H. pylori</i> в антруме желудка	100 (40)	12±5* (5)
Реакция:		
слабая (более 3 ч)	25±7 (10)	10±5* (4)
умеренная (1–3 ч)	58±8 (23)	2±2* (1)
выраженная (до 1 ч)	18±6 (7)	0*
Морфологическое исследование		
Тело желудка – обсеменение <i>H. pylori</i> :		
слабое (+)	82±6 (33)	15±6* (5)
умеренное (++)	58±8 (23)	12±6* (4)
выраженное (+++)	28±7 (11)	3±3* (1)
выраженное (++++)	0	0
Антрум желудка – обсеменение <i>H. pylori</i> :		
слабое (+)	100 (40)	12±5* (5)
умеренное (++)	38±8 (15)	10±5* (4)
выраженное (+++)	50±8 (20)	2±2* (1)
выраженное (++++)	15±6 (5)	0*
рН-метрия:		
гиперацидность	100 (33)	100 (36)
нормоацидность	48±9 (16)	0*
гипоацидность	52±9 (17)	53±8 (19)
анацидность	0	44±9* (16)
	0	3±3 (1)

\* Достоверные различия по сравнению с исходными данными.

ненности – до 20 микробных клеток в поле зрения, умеренную – от 20 до 50, и выраженную – 50 и более.

3. **Клинически** – по срокам купирования язвенного симптомокомплекса (дневных и ночных болей в животе, тошноты, рвоты, изжоги, отрыжки, слюнотечения, вздутия живота, послабления стула и запора).

4. **По результатам изучения в кале уровней короткоцепочечных жирных кислот (КЖК)** толстокишечной микрофлоры до и после 12-дневного лечения. С помощью газожидкостной хроматографии определяли в кале больных абсолютную концентрацию КЖК (С2–С6) и профили С2–С4 (уксусной, пропионовой и масляной кислот). Вычисляли анаэробный индекс и суммарное отношение содержания изокилот р(ИзоСН). Эти данные позволяют выявить дисбиоз кишечника и степень его выраженности.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты эрадикационного лечения обеих групп больных представлены в табл. 1–4.

Одним из критериев эффективности лечения служило рубцевание язвы по данным ЭГДС. Исходно у больных диаметр язв колебался в пределах от 5 до 30 мм (средний – 7,3±0,6 мм). Так, через 3 нед полное рубцевание язвенного дефекта отмечено у 39 (98±2%) больных, через 4 нед – у 40 (100%). Средний срок рубцевания дуоденальной язвы составил 17,9±1,1 дня.

Другой критерий эффективности лечения – изменения степени обсемененности *H. pylori* СО и эндоскопической рН-метрии (табл. 1).

Как следует из данных табл. 1, согласно результатам БУТ и морфологическим данным исходно у больных определяется *H. pylori* в 82±6% случаев в теле желудка и

в 100% – в антруме. Эндоскопическая рН-метрия исследована у 33 больных: гиперацидность – у 16, нормаацидность – у 17.

После лечения на основании данных БУТ и окраски по Гимзе эрадикация *H. pylori* была достигнута у 35 (88±6%) пациентов, не достигнута у 5 (12±5%). У 4 из 5 больных с сохранившимся *H. pylori* степень обсемененности снизилась с «++» до «+» в антруме, с «++» до «+» (n=2) и с «+» до «0» (n=2) в теле желудка. У 1 оставшегося больного степень обсемененности *H. pylori* не изменилась и составила «+++» в антруме (исходно «+++») и «+» в теле желудка (исходно «+»).

Эндоскопическая рН-метрия изучена у 36 пациентов. У них наблюдались нормаацидность (n=19), гипоацидность и анацидность (n=17). Гиперацидность отсутствовала.

По группам больных после лечения у пациентов 1-й группы достигнута эрадикация у 17 (85±8%) больных, сохранился *H. pylori* у 3 (15±8%) со снижением степени обсемененности. У 17 больных при эндоскопической рН-метрии определялись нормаацидность у 7 (41±12%) больных, гипоацидность с анацидностью – у 10 (59±11%).

У больных 2-й группы эрадикация достигнута у 18 (90±7%), сохранился *H. pylori* у 2 (10±7%). У 19 пациентов исследовалась эндоскопическая рН-метрия: нормаацидность выявлена у 7 (37±10%), гипоацидность – у 12 (63±11%).

Следующим критерием эффективности терапии являлось исследование клинических симптомов в динамике наблюдения (табл. 2).

В динамике лечения боли в животе купированы в срок от 3 до 5 дней, тошнота – от 4 до 5 дней, рвота – в 1-й день, изжога и отрыжка – от 6 до 8 дней, слюнотечение и вздутие живота – от 6 до 8 дней. Послабление стула уменьшилась по интенсивности к 12-му дню лечения. Запор исчез в сроки от 3 до 5 дней.

У больных 1-й группы ряд симптомов при лечении исчез быстрее,

Таблица 2. Динамика клинических симптомов у больных ЯБДПК

Симптом	Исходно, %	После терапии		
		купированы, % (абс. число)	уменьшились, %	сроки, дни
Боли:				
дневные	93±2	100,0	0	3,8±0,3
ночные	50±8	100,0	0	3,7±0,3
Тошнота	40±8	100,0	0	4,9±0,5
Рвота	2±2	100,0	0	1,0
Изжога	18±6	100,0	0	6,0±0,4
Отрыжка	22±7	89±11	11±11 (1)	6,5±0,7
Слюнотечение	18±6	86±14	14±14	6,5±0,6
Вздутие живота	12±5	100,0	0	6,8±0,7
Послабление стула	10±5	0	10±5(4)	12,0±0,2
Запор	28±7	100,0	0	4,0±0,3

чем во 2-й: отрыжка – от 5 до 6 дней (во 2-й группе – от 7 до 9), вздутие живота – от 4 до 5 дней (во 2-й – 10 до 11), запор – от 2 до 3 дней (во 2-й – от 5 до 6). Послабление стула ( $n = 4$ ) по интенсивности стало меньше. Появились вздутие живота на  $4,0 \pm 0,3$  сут (во 2-й группе – на  $2,5 \pm 0,2$ ) и послабление стула на  $4,2 \pm 0,4$  сут (во 2-й – на  $2,6 \pm 0,3$ ).

У больных 1-й группы появившиеся невыраженные вздутие живота и послабление стула исчезли через 3–4 дня без изменения дозы препаратов. В то же время у пациентов 2-й группы умеренные вздутие живота и послабление стула сохранились до конца курса терапии и исчезли после их отмены.

Критерием эффективности лечения в комбинации с нормазе в качестве профилактики дисбиоза по сравнению с эрадикационной терапией без нормазе явились ре-

зультаты изучения абсолютной концентрации КЖК (С2–С6) и профилей С2–С4 (табл. 3), а также значения анаэробных индексов и суммарного относительного содержания изокилот р (ИзоСН) в кале у больных (табл. 4).

Как следует из данных табл. 3, у больных до лечения абсолютное содержание КЖК в кале было ниже в 2,3 раза, чем у здоровых. Это свидетельствует об измененной активности и численности различных популяций микроорганизмов индигенной микрофлоры толстой кишки. После лечения у пациентов 1-й группы отмечена тенденция к повышению абсолютного содержания КЖК. В то же время у больных 2-й группы значимых изменений абсолютной концентрации КЖК не выявлено.

Таким образом, повышение абсолютной концентрации КЖК в кале у больных 1-й группы свидетель-

ствует о тенденции к восстановлению активности и численности микрофлоры толстой кишки.

Изменение профилей С2–С4 кислот в кале у больных до лечения характеризовалось достоверным снижением относительного содержания уксусной кислоты при повышении долей пропионовой и масляной кислот. После лечения у пациентов 1-й группы отмечалась тенденция к повышению уровней уксусной кислоты и снижение содержания пропионовой и масляной кислот. В то же время у больных 2-й группы значимых изменений содержания КЖК не выявлено, хотя наметилась тенденция к повышению содержания пропионовой кислоты, что свидетельствует о чрезмерной активизации пропионобактерий.

Таким образом, у больных ЯБДПК снижение уровня уксусной кислоты связано с уменьшением активности и численности представителей облигатной, в том числе молочнокислой, микрофлоры: бифидо- и лактобактерий. Повышение уровня пропионовой и масляной кислот свидетельствует об увеличении активности и численности анаэробного звена микрофлоры, представленного бактероидами, клостридиями, зубактериями, фузобактериями, копрококками (табл. 4).

Из данных табл. 4 следует, что у больных до лечения по сравнению со здоровыми наблюдается смещение значений АИ в область резко отрицательных значений. После лечения у пациентов 1-й группы отмечается тенденция к смещению

Таблица 3. Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК (С2–С6) и профилей С2–С4 в кале у больных ЯБДПК

Группа	Абсолютная концентрация КЖК	Кислота		
		уксусная	пропионовая	масляная
Здоровые	10,51±2,51	0,634±0,009	0,189±0,008	0,176±0,004
Больные до лечения	4,41±1,68	0,560±0,012*	0,221±0,010*	0,219±0,009*
1-я – после лечения	5,67±2,01	0,592±0,011*	0,211±0,010*	0,197±0,009*
2-я – после лечения	4,78±1,32	0,561±0,011*	0,227±0,009*	0,212±0,009*

\* При сравнении показателей у здоровых ( $p < 0,05$ ), \*\* между показателями у больных 1-й и 2-й групп до и после лечения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4. Результаты изучения значений анаэробных индексов (АИ) и суммарного относительного содержания изокислот р(ИзоСН) у больных ЯБДПК

Группа	АИ	Дельта АИ	рИзоСН
Здоровые	-0,576±0,012	—	0,059±0,011
Больные до лечения	-0,785±0,012*	—	0,194±0,011*
1-я – после лечения	-0,689±0,012**	0,096 ед.	0,095±0,010* **
2-я – после лечения	-0,782±0,011*	-0,003 ед.	0,106±0,009*

**Примечание:** то же, что и в табл. 3.

АИ в область нормальных значений, а у пациентов 2-й группы значение АИ сохраняется.

Таким образом, у больных 1-й группы эрадикационное лечение совместно с нормазе обеспечивает условия для повышения жизнедеятельности облигатной микрофлоры.

До лечения у больных отмечалось повышение суммарного относительного содержания изокислот. После лечения данные параметры достоверно снижались. Более выраженная динамика наблюдалась у больных 1-й группы ( $p < 0,05$ ).

Итак, снижение содержания изокислот характеризуется снижением активности популяций микроорганизмов (анаэробов, *E. coli*, фекальных стрептококков и стафилококков) под влиянием антибиотиков и нормазе, эффект которого обусловлен «переключением» метаболизма с протеолитического на сахаролитический путь брожения.

Таким образом, по данным изучения КЖК, изменения их количества и профилей С2–С4, значений АИ и суммарного относительного содержания изокислот рИзоСН обнаружено еще до лечения. Включение нормазе в комплекс эрадикационной терапии предупреждает развитие дисбиоза кишечника, а при его наличии – прогрессирование. Отмечается тенденция к восстановлению микробиоценоза кишечника.

*Побочные реакции* – вздутие живота и послабление стула – представлены в слабой и умеренной степени выраженности у больных 1-й и 2-й групп соответственно и не требовали отмены препаратов.

### Выводы

1. Стандартная трехкомпонентная схема эрадикации с омезом в комбинации с нормазе или без нее эффективна в лечении ЯБДПК, ассоциированной с

*H. pylori*. Рубцевание язвы достигнуто у 98% пациентов за 3 нед и у 100% – за 4 нед (средние сроки по группам – 17 дней). Эрадикация *H. pylori* оказалось успешной у 88% больных и была одинаковой в обеих группах пациентов.

2. У больных, получавших трехкомпонентную терапию в комбинации с нормазе, быстрее купировались отрыжка, вздутие живота и запор. Появившиеся при лечении слабое вздутие живота и послабление стула исчезали через 3–4 дня без изменения дозы лекарств. В то же время у пациентов, получавших трехкомпонентную схему без нормазе, появившиеся умеренные вздутие живота и послабление стула сохранялись до конца курса лечения и исчезали после их отмены.

3. Благодаря включению нормазе в комплекс эрадикационного лечения достигается профилактика дисбиоза кишечника, а при его наличии – не способствует прогрессированию, отмечается тенденция к восстановлению микробиоценоза.

4. Переносимость стандартной эрадикационной терапии в комбинации с нормазе и без нее хорошая. Побочные эффекты: вздутие живота и послабление стула были выражены слабо в 1-й группе и умеренно – во 2-й и не потребовали изменения лечения.

### Список литературы

1. Васильев Ю.В. Язвенная болезнь: патологические аспекты и медикаментозное лечение // *Consilium medicum*. – 2002. – № 2. – С. 4–10.

2. Лапина Т.Л. Современные подходы к лечению кислотозависимых и *H. pylori*-ассо-

циированных заболеваний // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* – 2001. – № 1. – С. 21–27.

3. Минушкин О.Н. Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori* // *Кремлевская мед.* – 2000. – № 2. – С. 6–16.

4. Минушкин О.Н., Володин Д.В., Зверков И.В. и др. Возраст и эрадикационное ле-

чение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Тер. арх.* – 2007. – Т. 79, № 2. – С. 22–26.

5. Хомерики Н.М. Маастрихт-2 и Маастрихт-3: что нужно знать практическому врачу? // *Фарматека*. – 2007. – № 6. – С. 35–37.

УДК 616.345-008.6-085

# Патогенетические основы лекарственной терапии больных с синдромом раздраженного кишечника

Е.А. Полуэктова, Е.Н. Юрманова, А.А. Шептулин

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

В статье рассматриваются психологические, социальные и биологические основы формирования симптомов при синдроме раздраженного кишечника. Предлагается патогенетическое обоснование назначения каждой группы лекарственных препаратов, применяемых при этом заболевании. Рассмотрены новые группы препаратов, а также новые препараты в уже изученных группах, находящиеся на различных стадиях клинических исследований.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, нейролептики.

## Pathogenic bases of pharmacological therapy of irritable bowel syndrome

Ye.A. Poluektova, Ye.N. Yurmanova, A.A. Sheptulin

Article surveys psychological, social and biological bases symptomatics of the irritable bowel syndrome. The pathogenetic substantiation for prescription of each group of the drugs is proposed. New groups of drugs and new drugs in already established groups, at various stages of clinical research are discussed.

**Key words:** irritable bowel syndrome, tricyclic antidepressants, serotonin reuptake selective inhibitors, neuroleptics.

**У** больных, страдающих синдромом раздраженного кишечника (СРК), по данным вопросников, посвященных оценке качества жизни, определяется очень низкий его уровень, сопоставимый с уровнем качества жизни больных, страдающих тяжелой депрессией.

К симптомам, ответственным за ограничение социальной и физической активности пациента, то есть тех факторов, которые входят в понятие качества жизни, относятся боль в животе, диарея, запоры и метеоризм, имеющие единый механизм развития – нарушение вис-

церальной чувствительности, нарушение моторики кишки и транспорта газов по кишке [3].

В свою очередь, механизм формирования висцеральной гипералгезии, изменений двигательной функции кишки и нарушения транспорта газов сложен и связан с личностными особенностями пациента и стрессовыми ситуациями в его жизни, перенесенных как в раннем детстве, так и в период, предшествующий заболеванию, и биологическими изменениями на пути проведения импульсов от кишки к головному мозгу и обратно [1].

К личностным особенностям, способствующим формированию симптомов заболевания, можно отнести: неспособность отличать физическую боль и эмоциональные переживания, трудности в словесной формулировке своих ощущений, высокий уровень тревоги и страха, тенденцию к переносу эмоционального стресса в соматические симптомы [14].

При детальном исследовании воздействия перенесенного стресса оказалось, что его влияние опосредуется механизмами рецепторного аппарата структур головного мозга. В частности, снижается ко-

личество глюкокортикоидных рецепторов в гипоталамусе, гиппокампе и фронтальной части коры головного мозга, уменьшается количество ингибиторных пресинаптических  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов в *locus coeruleus*.

Изменение количества  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов может привести к нарушениям функции гипоталамо-питуитарно-адренальной системы и, как следствие этого, к восприятию боли. К последствиям стресса, перенесенного в раннем возрасте, можно также отнести нарушение в серотонинергической системе в виде снижения чувствительности ингибиторных пресинаптических 5-НТ<sub>1А</sub>-рецепторов фронтальной части коры, которые уменьшают чувствительность к растяжению кишки [7].

К биологическим изменениям, выявленным у больных с СРК, можно отнести нарушение цитокинового баланса в сторону увеличения выработки провоспалительных и снижения продукции противовоспалительных цитокинов, возрастание количества энтерохромаффинных клеток [4], изменение содержания нейротрансмиттеров в синапсах проводящих путей следования болевого импульса.

К наиболее уязвимым локусам на пути следования сигнала от кишки к головному мозгу и обратно относится задний рог спинного мозга. Импульсы от кишки приходят к спинномозговому ганглию, откуда центральные аксоны направляются через задние корешки в задний рог спинного мозга.

Основными нейропереносчиками в проводящих путях, по которым идет болевой импульс, являются такие аминокислоты, как глутамат, аспартат, нуклеотид *аденозинтрифосфат* (АТФ) и, возможно, двуокись азота. Нарушения синтеза, распада нейропереносчиков, а также конфигурации рецепторов могут быть ответственны за искажение болевого импульса, следующего от кишки к головному мозгу [2]. Кроме того, у пациентов с СРК снижается выработка эндогенных

опиатов, что приводит к угнетению функции эндогенной опиатной антиноцицептивной системы [10].

Для лечения заболевания, симптомы которого имеют столь сложный и многокомпонентный механизм развития, на первом этапе медикаментозной терапии целесообразно влиять на конечный этап их формирования: нарушенные моторику, транзит газов по кишке и висцеральную гиперчувствительность.

Первичные схемы лечения таких пациентов разработаны давно. Они эффективны у 30% больных. Для лечения боли применяются в основном препараты, нормализующие моторику кишки, – антихолинэргические средства и миотропные спазмолитики.

К новым препаратам для лечения боли можно отнести средства, в большей степени влияющие на висцеральную гиперчувствительность – *азимадолин* (агонист опиоидных рецепторов) [7], *талнетант* (антагонист рецепторов тахикинина) [14] и антагонисты *кортиколиберина*, находящиеся на стадии клинических испытаний.

При СРК с запорами международной группой по изучению функциональных расстройств *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) также рекомендованы группы лекарственных препаратов, влияющие на нарушенную моторику: слабительные средства, увеличивающие объем каловых масс, осмотические слабительные и средства, стимулирующие моторику кишки [9].

Слабительные средства, относящиеся к первой группе, увеличивают объем кишечного содержимого, придают каловым массам мягкую консистенцию, не раздражают кишку, не всасываются и не вызывают привыкания. В целом данная группа препаратов является оптимальной для назначения пациентам с СРК при запорах.

Осмотические слабительные средства способствуют замедлению всасывания воды и увеличению объема кишечного содержимого с последующим раздражением рецепторов, не всасываются,

не метаболизируются в ЖКТ, не вызывают структурных изменений толстой кишки и привыкания, способствуют восстановлению естественных позывов на дефекацию.

Относящиеся к группе слабительных препаратов, усиливающих моторику, больным с СРК могут быть рекомендованы на срок не более 7–10 дней с одновременным назначением осмотических слабительных средств или слабительных, увеличивающих объем каловых масс, с последующим уменьшением дозы и полной их отменой.

К новым средствам лечения запоров относятся препараты, также влияющие на двигательную активность кишки – средства, являющиеся одновременно агонистами 5НТ4- и антагонистами 5НТ3-рецепторов (*рензаприд*), а также активаторы хлорных каналов, находящиеся на стадии клинических испытаний (*любипростон* – RU 0211). [11].

Для избавления пациента от диареи применяется хорошо известный препарат, нормализующий моторику, относящийся к группе  $\mu$ -опиоидных агонистов – *лоперамид*. Обсуждается вопрос о назначении при диарейном варианте СРК *пробиотиков*, нормализующих цитокиновый профиль [13].

Однако, к сожалению, очень часто остается без внимания такой симптом, как метеоризм, в развитии которого немаловажную роль играет нарушение транзита газов по кишке.

Почти всегда при анализе клинической картины болезни в основном рассматриваются жалобы на боль в животе, диарею или запор, а такой симптом, как вздутие живота, остается без должного внимания.

Тем не менее у  $9/10$  от всего количества пациентов, страдающих СРК, первостепенное значение приобретают жалобы на боль и нарушения стула в сочетании с метеоризмом.

Важность этого симптома для пациента не вызывает сомнений, так как приводит к появлению неприятного запаха изо рта, слыши-



тому на расстоянии урчанию в животе, необходимости остаться в одиночестве, чтобы дать выход кишечным газам. Кроме того, метеоризм ответственен за возникновение императивных позывов на дефекацию у больных, у которых заболевание протекает с диареей.

Таким образом, метеоризм играет наибольшую роль в ограничении социальных контактов, что, в свою очередь, значительно снижает качество жизни. Поэтому в схему лечения пациентов, страдающих СРК, независимо от ведущего симптома целесообразно включать препараты, нормализующие транзит газов.

Структурной единицей, обуславливающей ускорение транзита газов и их экскрецию, является метаболитически неактивное соединение симетикон, представляющее собой высокомолекулярный полимер диметилсилоксана с добавлением 4–7% порошкообразного диоксида кремния. Это поверхностно активное вещество уменьшает поверхностное натяжение пузырьков газа в химусе и слизи просвета кишечника, приводя к их разрыву. Вследствие этого свободный газ получает возможность всасываться через слизистую оболочку кишки или эвакуироваться вместе с кишечным содержимым.

Таким образом, суть лечебного эффекта препарата заключается в

«раздроблении» раздражающих кишечник крупных газовых пузырей на более мелкие. Мелкие пузыри не вызывают перерастяжения кишечника и связанных с этим болезненных ощущений, к тому же они легче выводятся.

Симетикон не абсорбирует на себе компоненты пищи и лекарственные средства, не всасывается в ЖКТ, не ферментируется микроорганизмами, выводится в неизменном виде и не «вмешивается» в биохимические процессы пищеварения и всасывания.

В чистом виде симетикон представлен в виде препарата «Эспумизан», который выпускается в виде капсул и эмульсии для приема внутрь.

Недостаточная эффективность первичных схем лечения с применением регуляторов моторики, препаратов, влияющих на нарушенную чувствительность и транзит газов по кишке, вероятнее всего, связана с более широким участием в формировании симптомов психологических особенностей или нарушении содержания нейротрансмиттеров в проводящих путях. Это обстоятельство предопределяет необходимость назначения препаратов, механизм действия которых охватывает эти компоненты формирования клинических симптомов.

К таким препаратам можно отнести, например, трициклические

антидепрессанты (ТЦА), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и нейрولептики. Рациональность использования этих препаратов основывается на следующих предположениях:

- пациенты с функциональными заболеваниями часто имеют сочетанные психологические проблемы, такие, как тревога, депрессия, «соматизация»;

- психотропные препараты влияют на висцеральную гиперчувствительность, измененную моторику кишки, а также на модуляцию боли в центральной нервной системе.

При метаанализе было выявлено, что ТЦА оказываются эффективными у каждого третьего пациента с СРК, из тех, кому препараты этой группы назначались [10].

К назначению СИОЗС при СРК до недавнего времени отношение было неоднозначным. Однако в двух недавно проведенных исследованиях было выявлено позитивное влияние терапии на абдоминальную боль и качество жизни пациентов [5].

Таким образом, применение у больных, страдающих СРК, комбинаций лекарственных препаратов, влияющих на различные компоненты патогенеза, позволяет добиться успешного лечения данного заболевания.

## Список литературы

1. Белхушет С. Роль психовегетативных и нейрофизиологических факторов в формировании боли при синдроме раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007.
2. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Данилов А.Б. и др. Болевые синдромы в неврологической практике. – М.: МЕДпресс, 1999.
3. Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. – М.: МЕДпресс, 2001.
4. Barbara J., Stanghellini V., De Giorgio R. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlates with abdominal pain in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126. – P. 693–702.
5. Creed F., Fernandes L., Guthrie E. et al. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 124. – P. 303–317.

6. Delvaux M., Beck A., Jacob J. et al. Effect of a simadoline, a kappa opioid agonist, of pain induced by colonic distension in patients with irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20. – P. 237–246.
7. De Ponti F. Serotonin Receptor Modulations // *A Basis for Understanding Functional Diseases* / Ed. R. Spiller, D. Grundy. – Blackwell Publishing, 2004.
8. Jackson J.L., O'Malley P.G., Tompkins G. et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with anti-depressant medications: a meta-analysis // *Am. J. Med.* – 2000. – Vol. 108. – P. 65–72.
9. Johanson J.F., Gargino M., Holland P.S. et al. Phase III efficacy and safety of RU 0211, a novel chloride channels activator, for the treat of constipation // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 124, suppl. 1. – A48.
10. Lembo T., Naliboff B.D., Matin K. et al.

Irritable bowel syndrome patients show altered sensitivity to exogenous opioid // *Pain*. – 2000. – Vol. 87. – P. 137–147.

11. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Spiller *Functional Bowel Disorders* // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130. – P. 140–1491.

12. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P. et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128. – P. 541–551.

13. Sanger G.J. Neurokinin NK<sub>1</sub> and NK<sub>3</sub> receptors as targets for drugs to treat gastrointestinal motility disorders and pain // *Br. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 141. – P. 1303–1312.

14. Wong H.Y., Chang Lin. Stress and the Gut: Central Influences // *A Basis for Understanding Functional Diseases* / Ed. R. Spiller, D. Grundy. – Blackwell Publishing, 2004.

## Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Л.И. Ефремова – **Клинико-патогенетические особенности язвенной болезни в различные возрастные периоды у больных, проживающих в сельской местности.**

**Цель исследования** – клинико-патогенетическое обоснование лечения и организации диспансерного наблюдения больных *язвенной болезнью* (ЯБ) на основе комплексного изучения особенностей ее течения в разные возрастные периоды в условиях сельской местности.

Обследованы 580 больных ЯБ желудка (Ж) и двенадцатиперстной кишки (ДПК), из них 297 проживали в сельской местности, 283 – в городе. Согласно медицинским критериям определения возраста (1984), всех больных разделили на 4 возрастные группы: 1-ю группу составили 63 человека (32 сельских и 31 городских больных в возрасте от 15 до 18 лет), 2-ю – 129 человек (63 сельских и 66 городских больных в возрасте от 19 до 35 лет), 3-ю – 280 человек (146 сельских и 143 городских больных в возрасте от 36 до 60 лет), 4-ю – 108 человек (56 сельских и 52 городских больных старше 60 лет). Помимо изучения анамнестических и физикальных данных использовали результаты современных лабораторно-инструментальных исследований.

Кислотообразующую функцию Ж оценивали по данным внутрижелудочной рН-метрии с использованием зонда оригинальной конструкции с сурьмяным и хлорсеребряным электродами (Машагатов В.Ф. и др., 1978). Слизиобразовательная функция Ж исследована биохимическим методом по уровню фракций сиаловых кислот, являющихся составляющими глико-

протеинов (Шараев П.Н. и др., 1993; Шараев П.Н., 1999).

Для оценки состояния слизистой оболочки Ж и ДПК всем больным проводилось эндоскопическое исследование с прицельной биопсией и последующим морфологическим исследованием. О наличии *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны судили по результатам уреазного теста и полимеразной цепной реакции.

Уровни гормонов инсулина, гастрин, кортизола, тироксина (Т<sub>4</sub>), трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и тиреотропного гормона (ТТГ) в периферической крови исследовали радиоиммунологическим методом.

Сосудистую сеть конъюнктивы глаз исследовали с помощью щелевой лампы (ЩЛ 2Б БП) по методу В.С. Волкова (1977). При оценке нарушений микроциркуляции учитывали периваскулярные изменения (периваскулярный отек, геморрагии, липоидоз), сосудистые (неравномерность калибра артериол, венул, капилляров, извитость их, формирование аневризм, сосудистых клубочков и т. д.) и внутрисосудистые (тромбоз, сладж-феномен, резкое замедление кровотока) нарушения.

Состояние вегетативной нервной системы оценивали по результатам исследования *вегетативного тонуса* (ВТ), *вегетативной реактивности* (ВР) и *вегетативного обеспечения* (ВО) деятельности. О ВТ судили по *индексу Кердо* (ИК), позволяющему выявить преобладание парасимпатикотонии или симпати-

котонии, о характере межсистемных отношений – по *коэффициенту Хильдебранта* (КХ). ВР исследовали с помощью глазосердечного рефлекса (Даньини–Ашнера) – 1-я минута. Исходя из типа обнаруженных реакций ВР относили к нормальной, повышенной, сниженной и извращенной. ВО деятельности оценивали по результатам клиноортостатической пробы – 3-я и 5-я минуты, позволяющей выявить нормальное, недостаточное или избыточное ВО.

Для характеристики психоэмоционального состояния использовали показатели мотивационной сферы и направленности личности и ее психического состояния: *реактивной тревожности* (РТ), *личностной тревожности* (ЛТ) и *шкалы депрессии* (ШД). Личностный профиль больных изучали по шкале интра-, экстраверсии и уровню невротизма. Уровень тревожности исследовали с помощью опросника Спилбергер–Ханина. Использовали опросник для диагностики депрессивных состояний в модификации Т.И. Балашовой, тест-опросник Г. Айзенка – для выявления экстраверсии–интроверсии и невротизма.

Для восстановления психоэмоционального и вегетативного баланса в состав комплексной терапии сельских и городских больных всех возрастных групп и противорецидивное лечение ЯБ рекомендовано включать препарат грандаксин (тофизопам), обладающий анксиолитическим и вегетокорригирующим действием, – по 50 мг 2 раза в день курсом 10 дней.

Результаты терапии сравнивали с таковыми при традиционном лечении. В его состав входили антибактериальные, кислотоснижающие препараты, антациды, спазмолитики. Как в условиях села, так и города независимо от возраста при наличии *H. pylori* была рекомендована 7-дневная схема эрадикационной терапии: амоксициллин – 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин – 500 мг 2 раза в сутки, омез – 20 мг 2 раза в сутки.

Диспансерное наблюдение проводили в течение 3 лет по общепринятой методике, разработанной на основании приказа МЗ СССР № 770 от 30.05.1986 г. Для оценки результатов диспансеризации использовали показатель эффективности динамического наблюдения за больными: отношение числа больных с отсутствием рецидивов и осложнений к общему числу диспансеризуемых с ЯБ (в %).

Клинические проявления ЯБ определялись совокупностью влияния связанных между собой внешне- и внутрисредовых факторов и отличались у больных разного возраста и места проживания.

В условиях села осложнения ЯБ встречались в 2 раза чаще, чем в городе. Особую группу риска в отношении осложнений представляли больные старше 60 лет, проживавшие в сельской местности.

Установлены особенности факторов риска в развитии ЯБ в зависимости от возраста больных. В 1-й (от 15 до 18 лет) и 2-й (от 18 до 35 лет) возрастных группах наибольшее значение имела наследственность в сочетании с вредными привычками и погрешностями питания. В 3-й группе (от 36 до 60 лет) в развитии ЯБ играли роль вредные привычки, погрешности в питании и сопутствующая патология органов пищеварения, в 4-й группе (старше 60 лет) – сопутствующая патология органов пищеварения.

Выявлены различия в патогенетических механизмах возникновения и течения ЯБ в зависимости от возраста больных и условий их проживания. В сельской местности

у больных преобладали нарушения микроциркуляции и слизеобразования в сочетании с выраженными воспалительными изменениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, обусловленные *H. pylori*. В старших возрастных группах на фоне снижения кислотопродукции, ухудшения микроциркуляции и слизеобразования отмечено увеличение частоты и распространенности атрофического гастрита и дуоденита.

Психоземotionalная дисрегуляция при ЯБ выражалась в повышении реактивной, личностной тревожности и депрессии. Тенденция к интровертированию личности в сочетании с высоким уровнем невротизма, тревожности и депрессии, наблюдаемая чаще у сельских больных и в старших возрастных группах, способствовали углублению психоземotionalной дизадаптации, прогрессированию ЯБ, развитию осложнений посредством влияния на местные механизмы агрессии и защиты.

Нарушения вегетативного тонуса наблюдались у 58,1% больных, вегетативной реактивности – у 79,4%, вегетативного обеспечения – у 36,0%, рассогласование деятельности внутренних органов выявлены у 51,0%. Среди нарушений вегетативного тонуса в 40,1% случаев преобладала парасимпатикотония, в 18,1% – симпатикотония. Установлена связь размеров язв от степени выраженности парасимпатикотонии, а развитие осложнений – от симпатикотонии. Вегетативный дисбаланс был более выраженным у сельских больных, чем у городских.

Развитие метаболических расстройств было сопряжено с тяжестью течения ЯБ. Гипо- и диспротеинемия в периферической крови, нарушения жирового обмена усугублялись в старших возрастных группах. Тенденция к увеличению уровня глюкозы в крови натощак, гипо- и диспротеинемия были наиболее выражены у сельчан.

Нейрогуморальные нарушения, представленные гипергастринемией,

гиперкортизолиемией, тенденцией к гиперинсулинемии, повышением уровня  $T_3$  в периферической крови, были неодинаковыми в изучаемых группах больных. Они отражали состояние хронического стресса, вызванного действием внутри- и внешнесредовых факторов.

Включение в комплекс терапии ЯБ грандаксина по сравнению с традиционным лечением более эффективно устраняло ее клинические симптомы, улучшало функциональное состояние гастродуоденальной зоны, способствовало успешной эрадикации *H. pylori*, нормализации белкового и жирового обмена, рубцеванию язв путем восстановления психовегетативного равновесия, нейрогормональной регуляции, местной и общей резистентности организма.

В ходе активного диспансерного наблюдения отмечены чаще обострения ЯБ у сельских жителей и у больных старших возрастных групп. Обострения, связанные с реинфекцией и рецидивом *H. pylori*, установлены у 73,1% сельских жителей и у 40,9% городских. Благодаря использованию грандаксина в комплексной противорецидивной терапии число обострений заболевания уменьшилось в 1,9 раза, а его осложнений – в 2,7 раза по сравнению с таковым при традиционном лечении.

В последние 10 лет на фоне снижения общей заболеваемости по классу «Болезни органов пищеварения» показатели общей и первичной заболеваемости ЯБ в Удмуртской Республике существенно не менялись и оставались в пределах 21,1 – 22,3 и 1,7 – 2,0 соответственно на 1000 взрослого населения. Общая заболеваемость ЯБ была выше в городе, а первичная заболеваемость, напротив, была выше в сельской местности.

Наблюдаемое за последние 10 лет увеличение частоты осложнений ЯБ и летальности от них значительно связано с ухудшением диспансерной работы и социальных факторов.

Использование методов трендового прогнозирования позволяет в ближайшем будущем ожидать рост летальности от осложнений ЯБ, что требует совместных научно обоснованных подходов гастроэнтерологов и организаторов здравоохранения к решению проблем диспансеризации больных.

Диспансеризацию больных ЯБ целесообразно проводить с учетом возрастных особенностей и условий проживания. Это обстоятельство облегчит определить необходимый объем лечебно-профилактических мероприятий и адекватно оценить эффективность диспансеризации.

Продолжительность диспансерного наблюдения должна определяться наличием рецидивов, осложнений ЯБ, признаков психоэмоциональной и вегетативной дисадаптации и составлять не менее 5 лет с

момента последнего обострения. Тенденция к рецидивирующему осложненному течению ЯБ, выраженность и устойчивость к лечению психоэмоциональных и вегетативных нарушений у больных старше 60 лет, особенно проживающих в сельской местности, дают основания для пожизненного диспансерного наблюдения указанной группы больных.

Исследование состояния вегетативной нервной системы, тесты по выявлению высокого уровня тревожности и депрессии необходимо использовать в клинической практике для оценки психовегетативного состояния больных ЯБ и определения показаний к назначению вегетокорректоров и анксиолитиков.

Учитывая наибольшую вероятность обострений ЯБ, связанных с психоэмоциональными нарушения-

ми в первые 3 года диспансерного наблюдения после лечения, рекомендовано проведение противорецидивной терапии с применением вегетокорректоров и анксиолитиков с максимальной кратностью активных врачебных посещений в указанный период.

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

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

**Дата защиты:** 23.06.2006 на заседании диссертационного совета Д 850.002.01 при Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии.

**И.М. Павлович – Атрофический гастрит (клиническая и функционально-морфологическая характеристика, критерии риска опухолевой трансформации).**

**Цель работы** – оценка патоморфологических и функциональных взаимосвязей у больных *хроническим атрофическим гастритом* (ХАГ) с последующим выделением критериев риска опухолевой трансформации.

Обследованы 228 больных ХАГ, 123 – хроническим неатрофическим гастритом, 49 *раком желудка* (РЖ).

Диагноз формулировали на основании жалоб, анамнеза, результатов объективного обследования, лабораторных и инструментальных исследований. Наряду с рутинными методами проводились специальные лабораторные и инструментальные исследования: определение уровней сывороточного пепсиногена I и гастрин-17 до и после белковой стимуляции, пепсиногена-пепсина в желудочном соке и *слизистой оболочке желудка* (СОЖ), диеновых конъюгатов, антител к париетальным клеткам желудка, кислотности желудочного содержимого, активности каталазы, супероксиддисмутазы, моторной, эвакуаторной функций желудка, фенотипов группы крови по *Lewis*, исследование эвакуаторной функции желудка (рентгенография с бариевой взвесью), реакции бласттрансформации Т-лимфоцитов, морфологическое исследование биоптатов, исследование хемолюминесценции в гомогенатах ткани, *Helicobacter pylori* гистологическим методом и с помощью уреазного теста.

Установлено, что клинические и эндоскопические проявления не могут служить критериями диагностики ХАГ. Решающим является морфологическое исследование биоптатов СОЖ, позволяющее оценить особенности воспалительной ее реакции, характер повреждения поверхностного эпителия и желез, дисрегенерацию, состав клеточного инфильтрата стромы. При выявлении атрофических и дисрегене-

раторных изменений целесообразен регулярный (не реже 1 раза в год) эндоскопический и гистологический мониторинг с постановкой по возможности дополнительных функциональных и лабораторных тестов.

Эндоскопические и рентгенологические проявления моторно-эвакуаторной дисфункции желудка у больных ХГ были ассоциированы с развитием атрофических изменений СОЖ. Недостаточность нижнего пищеводного сфинктера наблюдалась преимущественно при атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка. Изменение скорости эвакуации из желудка проявлялось ее ускорением при локализации процесса в слизистой оболочке тела и тяжелой степени поражения.

У больных ХАГ более низкие показатели секреторной функции желудка наблюдались преимущественно при атрофии слизистой оболочки его тела с тенденцией к уменьшению по мере нарастания степени тяжести атрофии и не были связаны с дисрегенераторными изменениями.

Сниженные показатели уровня пепсиногена I и гастрин-17 в сыворотке периферической крови в большинстве случаев отражали наличие атрофии – соответственно слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка. Однако концентрация пепсиногена I дала возможность констатировать сам факт наличия атрофии слизистой оболочки тела желудка, но не позволяла дифференцировать степень атрофии.

Скрининг атрофии слизистой оболочки тела желудка может быть обеспечен с помощью более простого, доступного и экономичного теста – определения пептической активности желудочного сока «методом фотопленок». Уровень гастрин-17 имел диагностическое значение только при выраженной

атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка. Стандартные наборы «Гастропанель», рекомендуемые для объективизации локализации и степени выраженности атрофии СОЖ с определением концентрации пепсиногена I и гастрин-17 в сыворотке крови, не обладают высокой чувствительностью. Их целесообразно использовать как дополнительный метод лишь в комбинации с гистологическим исследованием.

У больных ХАГ прогностическое значение имели фенотипы системы групп крови по *Lewis a+b-* и *a-b+*. У носителей фенотипа *a+b-* возможно формирование атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка, прежде всего тяжелой степени. Напротив, у носителей фенотипа *a-b+* – кишечной метаплазии слизистой оболочки антрального отдела и развитие моторных нарушений в виде сочетания недостаточности нижнего пищеводного сфинктера и дуоденогастрального рефлюкса. Оценка иммунологического статуса с диагностической точки зрения могла способствовать всего лишь констатации иммунных нарушений как фактора, сопутствующего формированию атрофии СОЖ.

У больных ХАГ *H. pylori* чаще отсутствовала в СОЖ, что, вероятно, было связано с ухудшением условий для ее жизнедеятельности на фоне развившейся атрофии. С другой стороны, не получено убедительных данных о влиянии *H. pylori* на активность воспалительного процесса и степень его хронизации. Однако при *H. pylori*-инфекции в слизистой оболочке антрального отдела желудка она приобретает достоверную значимость для формирования кишечной метаплазии по толстокишечному типу, но при этом не влияет на диспластические изменения. Геликобактерная инфекция слизистой оболочки антрального отдела же-



лудка существенно влияла на развитие недостаточности нижнего пищеводного сфинктера. Напротив, при отсутствии инфекции возрастал удельный вес недостаточности привратника.

Прогрессирование ХАГ сопровождалось усилением интенсивности реакций свободнорадикального и перекисного окисления липидов клеточных мембран и активацией всех звеньев антиоксидантной системы. Состояние ферментных антиоксидантных систем характеризовалось нарастающей диссоциацией в виде прогрессирующего увеличения каталазной и угнетения супероксиддисмутазной активности ткани.

Метаболизм СОЖ при злокачественных процессах в отличие от

метаболизма при ХАГ отличался мощной противокислительной системой и угнетением каталазной и супероксиддисмутазной активности. В ткани недифференцированной карциномы имелись максимальная антиоксидантная активность, минимальная интенсивность свободнорадикальных процессов и чрезвычайно низкая активность каталазы и супероксиддисмутазы.

Повышение степени гистологической дифференцировки опухоли сопровождалось нарастанием каталазной и супероксиддисмутазной активности, но снижением окислительной устойчивости опухолевой ткани. В отдалении от «эпицентра» опухолевого роста активность свободнорадикальных окислительных процессов и супероксиддисмутазы

постепенно нарастала и сохранялась низкая каталазная активность с угнетением противокислительных свойств ткани.

Предложено использовать показатели уровня пепсиногена-пепсина в СОЖ и в желудочном соке в качестве неморфологических критериев риска опухолевой трансформации СОЖ у больных ХАГ.

Диссертация на соискание *ученой степени доктора медицинских наук* выполнена в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор **В.Ю. Голофеевский**.

**Дата защиты:** 19.06.2006 на заседании диссертационного совета Д.215.002.06 при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

**Е.К. Баранская – Язвенная болезнь и хронический гастрит, ассоциированные с инфекцией *H. pylori* (дыхательная лазерная диагностика и современная терапия).**

**Цель работы** – разработка современных эффективных подходов к диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* – язвенной болезни (ЯБ) и хронического гастрита (ХГ), при изучении возможности применения в клинических условиях неинвазивного метода диагностики *H. pylori* – уреазного дыхательного теста (УДТ) с использованием диодной лазерной спектроскопии, а также при анализе эффективности, переносимости и безопасности трех- и четырехкомпонентной схем антигеликобактерной терапии с учетом резистентности штаммов *H. pylori* к антибиотикам.

Обследовано 198 больных ЯБ, 165 больных ХГ, инфицированных *H. pylori*.

Инфицированность *H. pylori*, по результатам комплексного применения <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста, основанного на использовании в качестве газового анализатора метода диодной лазерной спектроскопии (<sup>13</sup>C-УДТ ДЛС), гистологического, микробиологического исследований, СЛО-теста, полимеразной цепной реакции (ПЦР) составляла у больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, ХГ 97%, что свидетельствует о сильной ассоциации этих заболеваний с инфекцией *H. pylori*.

У пациентов молодого возраста инфицированность *H. pylori* начинала достоверно возрастать с 15 лет и к 30 годам достигала 76,4%. В старших (после 60 лет) возрастных группах постепенно снижалось число больных, инфицированных *H. pylori*, что подтверждалось корреляционным анализом результатов УДТ и возраста инфицированных больных.

<sup>13</sup>C-УДТ ДЛС зарекомендовал себя как исключительно ценный неинвазивный количественный метод функциональной диагностики инфекции *H. pylori*, демонстрирующий высокую чувствительность, специфичность, точность опреде-

ления, составлявшие соответственно при первичной постановке диагноза 94,1, 100,0 и 95,1%, а при контроле эффективности лечения – 91,7, 100,0 и 98,1%.

Диагностические возможности <sup>13</sup>C-УДТ ДЛС не ограничивались количественным определением уреазной активности колонии *H. pylori*. Метод позволял вполне определенно судить о выраженности ХГ, так как его результаты коррелировали с количественными характеристиками колоний *H. pylori* на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки и степени ее моноцитарной инфильтрации, выявляемыми при гистологической верификации ХГ. Зависимость между показателями <sup>13</sup>C-УДТ ДЛС и такими признаками ХГ, как степень нейтрофильной инфильтрации, атрофии, кишечной метаплазии, не обнаружена.

При применении нового подхода к сравнению показателей <sup>13</sup>C-УДТ ДЛС с параметрами морфологического состояния слизистой оболочки и с помощью оригинальной математической модели обработки результатов сопоставления данный тест позволяет косвенно определить преимущественную локализацию *H. pylori* в различных отделах желудка и двенадцатиперстной кишки. При ЯБ двенадцатиперстной кишки основная часть бактерий концентрируется в антральном отделе желудка, при ЯБ желудка – в теле желудка. При этом увеличение количества бактерий в антральном отделе сопровождается, как правило, снижением их числа в теле желудка. При ХГ количественные характеристики колонии *H. pylori* на слизистой оболочке антрального отдела и тела желудка сопоставимы.

<sup>13</sup>C-УДТ ДЛС позволяет при контроле эрадикации косвенно оценивать степень снижения выраженности ХГ после успешного антигеликобактерного лечения. У тех больных, антигеликобактерное ле-

чение которых оказалось неэффективным, выраженность ХГ остается на исходном уровне и происходит миграция бактерий из антрального отдела в тело желудка. Это диктует необходимость применения неинвазивного контроля эффективности эрадикации и дает основание при неэффективности препаратов первой линии рекомендовать повторное антигеликобактерное лечение.

Диагностические возможности биопсийного уреазного теста (СЛО-теста) при выявлении инфекции *H. pylori* существенно ограничены. Его специфичность и точность, весьма низкие по сравнению с другими методами диагностики инфекции, составляли соответственно 57,1 и 90%, что связано с высокой частотой ложноотрицательных результатов исследования. В связи с этим СЛО-тест не может служить достоверным методом диагностики *H. pylori*-негативного статуса больных (отсутствия инфекции у человека), а следовательно, методом контроля эффективности лечения. Более того, при первичной диагностике инфекции, в случаях отрицательных результатов СЛО-теста, необходимо дополнительное применение более специфичных методов для окончательного суждения об инфицированности больных – гистологического исследования, УДТ и др.

Трехкомпонентные схемы, включающие ингибиторы протонной помпы, амоксициллин, кларитромицин, обеспечивают высокую эффективность эрадикации *H. pylori* (92–100%), поэтому могут быть отнесены к рациональным схемам лечения инфекции первой линии. Эффективность схем с включением ранитидина висмут цитрата в сочетании с этими же антибиотиками несколько ниже и составляет 80–86%.

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину встречается в 16,7% случаев и обуславливает неэффек-

тивность «тройных» схем эрадикации, включающих этот антибиотик. Трех- и четырехкомпонентная схемы с метронидазолом демонстрируют низкую частоту эрадикации – около 50% из-за высокой распространенности устойчивых к этому препарату штаммов бактерии, что дает основание считать включение метронидазола в схемы эрадикационной терапии нерациональным.

Включение фуразолидона в трехкомпонентные схемы эрадикации допустимо, так как эффективность такого лечения достоверно не отличается от результатов рацио-

нальной тройной терапии, но переносимость его несколько хуже.

При выборе комбинации препаратов антигеликобактерной терапии рекомендуется изучать лекарственный анамнез для оценки применявшегося ранее лечения производными нитроимидазола и макролидными антибиотиками, что позволяет прогнозировать возможную устойчивость бактерий к этим препаратам и слабую эффективность их применения в схемах лечения. При указании в анамнезе о применении препаратов этих групп по поводу лечения других заболеваний целесообразно назна-

чать альтернативные схемы эрадикации инфекции *H. pylori*.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова» Росздрава.

**Научные консультанты:** академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.Т. Ивашкин**, доктор физико-математических наук, профессор **Е.В. Степанов**.

**Дата защиты:** 16.10.2006 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

## М.Н. Успенская – Неморфологические критерии оценки состояния слизистой оболочки при опухолевых и неопухолевых заболеваниях желудка.

**Цель работы** – совершенствование неморфологических методов диагностики предопухолевых изменений *слизистой оболочки желудка* (СОЖ) путем определения характера и сопряженности изменений уровней пепсиногенов I и II и соотношения их содержания, уровня гастрина-17 в сыворотке крови, содержание пепсина в желудочном соке и СОЖ при различной степени ее атрофии.

Проведено комплексное обследование 71 больного *хроническим гастритом* (ХГ), 30 – *язвенной болезнью желудка* (ЯБЖ), 32 – *язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки* (ЯБДПК), 28 – *раком желудка* (РЖ).

Диагноз верифицировался эндоскопически и морфологически. У больных ХГ и ЯБ при эндоскопическом исследовании брались биоптаты из антрального отдела желудка (один биоптат) и из тела желудка (по одному биоптату из передней и задней стенок в средней трети его тела). У больных РЖ биоптаты брались из СОЖ вне опухоли и из ткани опухоли. В биоптате из антрального отдела желудка с помощью быстрого уреазного теста определялось наличие *Helicobacter pylori*.

При оценке морфологических изменений в СОЖ учитывались инфильтрация нейтрофильными гранулоцитами, лимфоцитами и плазматическими клетками, выраженность атрофических изменений, виды метаплазии и дисплазии. У больных РЖ определялся гистологический тип опухоли (низкодиф-

ференцированный, высокодифференцированный рак). Степень обсеменения СОЖ *H. pylori* определялась по методике Л.И. Аруина и соавт. (1993). Исследовалась кислотно-протеолитическая активность в теле желудка с использованием белково-субстратной цепочки по методу В.А. Горшкова (1988). Уровень пепсиногена-пепсина в желудочном соке и биоптате слизистой оболочки тела желудка на фотопленках определялся по методу В.П. Калиновского. У 37 больных исследовалась сыворотка крови на содержание пепсиногенов I и II, постпрандиального гастрина-17 и антител к *H. pylori*.

Обнаружено, что наличие, распространенность и степень выраженности атрофических изменений СОЖ зависят от характера заболевания и инфицированности *H. pylori*. У *H. pylori*-негативных пациентов с ХГ, ЯБЖ и РЖ наблюдались более выраженные и распространенные атрофические изменения слизистой оболочки, что коррелировало с более выраженным снижением уровня пепсина в СОЖ и желудочном соке.

Уровень пепсиногена-пепсина в СОЖ и желудочном соке у больных ЯБДПК не зависел от степени выраженности атрофических изменений СОЖ. Снижение содержания пепсиногена I и гастрина-17 в сыворотке крови было пропорционально степени выраженности атрофии в теле и антральном отделе желудка.

Снижение содержания в сыворотке крови пепсиногена I ниже

55 мкг/л, соотношения уровней пепсиногена I и пепсиногена II ниже 5 в сочетании с уровнем постпрандиального гастрина-17 ниже 6 пмоль/л ( $p < 0,05$ ) свидетельствовало об атрофических изменениях СОЖ умеренной или выраженной степени, что являлось показанием к эндоскопическому исследованию с множественной биопсией для исключения опухолевой трансформации СОЖ.

Для динамического наблюдения за больными с предраковыми изменениями СОЖ, относящимися к группе повышенного риска развития РЖ, целесообразно определять сывороточные уровни пепсиногенов I и II, гастрина-17 с помощью неморфологической методики.

Диссертация на соискание *ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

**Научные руководители:** доктор медицинских наук, профессор **Е.И. Ткаченко**, доктор медицинских наук **В.П. Калиновский**.

**Дата защиты:** 11.05.2006 на заседании диссертационного совета Д 208.086. 01 при ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

## Школа клинициста

Женщина 63 лет на протяжении 20 лет наблюдалась у гастроэнтеролога с диагнозом «хронический гастрит». Гистологическое подтверждение диагноза не выполнялось. Проводилось курсовое лечение антацидами, обволакивающими, спазмолитическими препаратами. После обследования в клинике медицинского университета установлен диагноз: «неязвенная диспепсия, дискинетический вариант». Быстрый уреазный тест на *H. pylori* был отрицательным. Назначена терапия прокинетики с хорошим эффектом.

Через 1,5 года пациентка отметила усиление тяжести в эпигастрии после еды, тошноту. Гастроэнтеролог назначил *эгогастроуденоскопию* (ЭГДС), при которой явной патологии обнаружено не было, но эндоскопист обратил внимание на некоторое утолщение складок антрального отдела желудка. Проведена множественная биопсия подозрительного участка слизистой оболочки, однако при гистологическом исследовании биоптатов патологических изменений не выявлено.

Терапия антисекреторными препаратами и прокинетики не привела к улучшению состояния боль-

ной. В анализе крови, выполненном через 2 мес после ЭГДС, обращено внимание на увеличение СОЭ до 42 мм/ч. Консилиум специалистов принял решение провести эндоскопическое ультразвуковое исследование желудка.

### Вопрос 1

Между какими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику?

- А) болезнь Менетрие;
- Б) лейомиома желудка;
- В) рак желудка;
- Г) лимфома желудка;
- Д) все перечисленные.

### Ответ

Д.

ЭндоУЗИ выявило изменения стенки желудка, характерные для лимфомы, а также увеличенные парагастральные лимфоузлы (см. рис. на 1-й стороне обложки). Повторная эндоскопическая глубокая биопсия с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием препаратов подтвердила диагноз лимфомы высокой степени злокачественности.

### Вопрос 2

Какова средняя частота выявления лимфомы желудка при ЭГДС?

- А) 90%;
- Б) 70%;
- В) 50%;
- Г) 30%;
- Д) 10%.

### Ответ

В.

### Вопрос 3

Целесообразен ли дальнейший поиск *H. pylori* и проведение эрадикационной терапии у данной пациентки?

### Ответ

Нет. Обратное развитие после успешной эрадикационной терапии описано только для MALT-лимфомы низкой степени злокачественности. В данном случае целесообразно направление больной в учреждение онкологического профиля для назначения химио- и (или) лучевой терапии.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буверов