

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

2009, № 5

Главный редактор
В.Т. Ивашкин

**Исполнительный директор проекта,
заместитель главного редактора**
Г.Г. Пискунов

Ответственный секретарь
А.О. Буеверов

Редакционная коллегия

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. Юшук

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 4000 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 Минобразования
России, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени доктора наук

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

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2009

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

- С.А. Белякин, А.Н. Бобров, С.В. Плюсин*
Уровень потребления алкоголя населением
и смертность, обусловленная циррозами печени.
Как они связаны?3
- Г.И. Сторожаков, Н.Н. Мерзликина, И.Г. Федоров,
Г.Г. Тотолян, А.А. Карабиненко,
С.Д. Косюра, Л.Ю. Ильченко*
Особенности течения инфекционных осложнений
при циррозе печени10
- В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов*
Патогенетическое и клиническое обоснование
применения адеметионина в лечении больных
с внутрипеченочным холестаазом17
- Т.В. Кожанова, Л.Ю. Ильченко, О.В. Исаева*
Проблема лекарственной резистентности
HBV у HBV/ВИЧ-коинфицированных пациентов23
- И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Е.А. Овлащенко*
Холецистолитиаз как отдаленное осложнение
после гастрэктомии29
- И.В. Козлова, Ю.Н. Мясина*
Клинико-лабораторные критерии оценки
эффективности рифаксимина в комбинированной
терапии дивертикулярной болезни кишечника37
- Школа клинициста42
- Резюме диссертаций:
информация из ВАК России43

Scientific
and practical
journal
for clinicians

2009, No 5

Editor-in-chief
V.T. Ivashkin

**Production Manager,
deputy editor in chief**
G.G. Piskunov

Secretary-editor
A.O. Bueverov

Editorial Board:
A.V. Kalinin,
T.L. Lapina,
E.G. Lebedeva,
A.F. Loginov,
I.V. Mayev,
M.V. Mayevskaya,
A.V. Okhlobystin,
A.S. Troukhanov,
A.A. Sheptulin,
N.D. Yuschuk

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

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

Periodicity of the edition:
bimonthly

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

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

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

Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

Contents

<i>S.A. Belyakin, A.N. Bobrov, S.V. Plusnin</i> Alcohol consumption level of population and mortality caused by liver cirrhoses. How they are related?	3
<i>G.I. Storozhakov, N.N. Merzlikina, I.G. Fedorov, G.G. Totolyan, A.A. Karabinenko, S.D. Kosyura, L.Yu. Ilchenko</i> Course of infections at liver cirrhosis	10
<i>V.T. Ivashkin, A.O. Buyeverov</i> Pathogenic and clinical substantiation of ademetonine application in treatment of intrahepatic cholestasis	17
<i>T.V. Kozhanova, L.Yu. Ilchenko, O.V. Isayeva</i> HBV drug resistance at HBV/HIV-coinfected patients	23
<i>I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, Ye.A. Ovlashenko</i> Cholecystolithiasis as the remote complication after gastrectomy	29
<i>I.V. Kozlova, Yu.N. Myalina</i> Clinical and laboratory criteria of evaluation of efficacy of rifaximin in combined treatment of diverticular bowel disease	37
Tutorial for clinician	42
Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	43

УДК 616.36-008.64-036.1-087

Уровень потребления алкоголя населением и смертность, обусловленная циррозами печени. Как они связаны?

С.А. Белякин, А.Н. Бобров, С.В. Плюснин

3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского

Цель обзора: Представить данные о зависимости уровня смертности, обусловленной циррозами печени, от уровня потребления алкоголя в Европе и России.

Последние данные литературы: Цирроз печени, как одно из самых известных последствий злоупотребления алкоголем, нередко используется как общий индикатор связанного с алкоголем вреда. Связь между смертностью от цирроза печени и уровнем среднедушевого потребления алкоголя была строго доказана и наблюдалась в различные периоды времени и в различных регионах мира. В Европе связь между изменениями в популяционном потреблении алкоголя и летальностью была всесторонне изучена в рамках исследования ECAS (European Comparative Alcohol Study) в 14 европейских странах в течение 1950–1995 гг. Жесткая зависимость между этими показателями математически описана уравнением регрессии. Оценка как смертности от циррозов печени, так и уровня алкогольного потребления в России затрудняется отсутствием этих данных в базах данных ВОЗ и в доступных официальных статистических документах. Тем не менее можно говорить о более чем двукратном увеличении смертности от циррозов печени в России в период с 1999 по 2006 г., что на фоне относительно благоприятной обстановки по вирусным гепатитам и определенных успехов в их профилактике и лечении может быть отнесено только к возрастанию уровня потребления алкоголя, достигшего в последнее время 18 литров на душу населения.

Заключение: Смертность от циррозов печени является информативным показателем, жестко связанным с уровнем потребления алкоголя в популяции. В большинстве развитых стран происходит снижение как уровня потребления алкоголя, так и смертности от циррозов печени. Алкогольная ситуация в России может расцениваться как критическая, характеризующаяся прогрессирующим ростом потребления алкоголя и смертности от заболеваний, непосредственно связанных со злоупотреблением алкоголем, в частности – циррозов печени.

Ключевые слова: цирроз печени, смертность, алкоголь.

Alcohol consumption level of population and mortality caused by liver cirrhoses. How they are related?

S.A. Belyakin, A.N. Bobrov, S.V. Plusnin

The aim of review. To present data on relation of death rate caused by liver cirrhosis, from alcohol consumption level in Europe and Russia.

Original positions. Liver cirrhosis as one of the most known consequences of abuse by alcohol, is quite often used as general indicator of a harm related to alcohol. Relation between mortality from liver cirrhosis and level of alcohol consumption per capita has been proved by results of numerous investigations and observed in various time spans and various regions of the world. In Europe relation between changes in population consumption of alcohol and mortality has been comprehensively investigated within the framework of ECAS study (European Comparative Alcohol Study) in 14 European countries in 1950 to 1995. Relation between these parameters is mathematically described by regression equation. Evaluation of mortalities related to liver cirrhoses, and level of alcohol consumption in Russia complicated by the absence of these data in WHO databases and in available official statistical documents. Nevertheless, it is

possible to speak about over twofold increase of mortality from liver cirrhoses in Russia in period of 1999 to 2006. On a background of favorable situation for viral hepatitis and certain successes in their prophylaxis and treatment can be attributed only to increasing consumption level of alcohol which has recently reached of 18 liters per capita.

Conclusion. Mortality of liver cirrhosis is informative score tightly related to consumption level of alcohol in population. In the majority of economically developed countries there is a decrease as alcohol consumption level, and mortality from liver cirrhosis. The alcohol-related situation in Russia can be regarded as critical, described by progressing increase of consumption of alcohol and mortality from diseases directly related to alcohol abuse.

Key words: liver cirrhosis, mortality, alcohol.

Цирроз печени (ЦП) – одно из самых известных последствий злоупотреблений алкоголем для здоровья человека. Уровень заболеваемости ЦП нередко используется как общий индикатор связанного с алкоголем вреда. В Европейском Союзе ежегодно регистрируется более чем 45 000 смертельных случаев от алкогольного цирроза печени, что составляет почти $\frac{2}{3}$ всех смертельных случаев от цирроза печени и $\frac{1}{4}$ всей относящейся к алкоголю смертности [8].

Научное изучение связанной с алкоголем смертности началось в 20-е годы XX столетия исследованием R. Pearl (1926) причин смерти среди различных типов алкоголиков. Было обнаружено, что многопьющие имели более высокий показатель общей смертности и смертности от ЦП, чем малопьющие или трезвенники [19]. С тех пор проведено большое число исследований, продемонстрировавших значительно более высокий уровень смертности от ЦП среди лиц, злоупотребляющих алкоголем [16, 20, 28, 32].

Связь между уровнем потребления алкоголя и смертностью от ЦП неоднократно и ярко проявлялась в периоды войн, экономических и социальных кризисов, приводивших к значительным изменениям в уровне потребления алкоголя.

В годы Первой мировой войны в связи с многочисленными экономическими проблемами, в том числе нехваткой продовольствия, правительство Дании в 1917–1918 гг. по-

высило налоги и ввело множество ограничений на продажу алкоголя [12]. В результате цены на алкоголь увеличились в несколько раз, что привело к снижению душевого потребления алкоголя с 10 л в 1916 г. до 2 л в 1918 г. В последующие годы потребление несколько возросло, но осталось на относительно низком уровне (3–4 л в год на человека) вплоть до окончания Второй мировой войны. Уменьшение потребления алкоголя привело к значительному снижению всех индикаторов вреда алкоголя (рис. 1). В частности, смертность от алкогольных психозов в период с 1916 по 1918 г. снизилась на 97%, а от цирроза печени – на 48% [14].

Подобные изменения наблюдались в Париже в период обеих мировых войн, когда значительное снижение потребления алкоголя сопровождалось резким снижением смертности от цирроза печени [15].

Позднее антиалкогольная кампания в Советском Союзе в 1985–1988 гг. сопровождалась значительным снижением уровня смертности. Однако в начале 1990-х годов на фоне социально-экономических реформ и увеличения потребления алкоголя зарегистрировано повышение смертности, в том числе и от ЦП [9].

Потребление алкоголя существенно увеличилось во многих стра-



Рис. 1. Потребление алкоголя на душу населения и индикаторы вреда, связанного с алкоголем в Дании в 1911–1924 гг. Уровень 1916 г. = 100. Источник: Т. Thorsen, 1990 [14].

нах после Второй мировой войны. Это вызвало повышенный интерес специалистов к изучению связи между уровнем потребления алкоголя и частотой развития ЦП. Наиболее важным достижением в объединении усилий в этой области стало создание в 1975 г. международной группы ученых под эгидой ВОЗ. В итоговой работе группы *Alcohol Control Policies in Public Health Perspective* (К. Bruun и соавт., 1975) обобщены результаты клинических и неклинических исследований среди популяции, злоупотребляющей алкоголем. Показано, что смертность от ЦП среди злоупотребляющих алкоголем в 2–23 раза выше, чем смертность от ЦП в общей популяции. Результаты этих исследований установили достоверную связь между степенью злоупотребления алкоголем и частотой поражения печени. Было также показано, что стоимость алкоголя является важным фактором, влияющим на уровень его потребления, а следовательно, и смертность от цирроза печени [10].

Выраженная связь между злоупотреблением алкоголем и развитием заболеваний печени получила особое значение в середине XX века, когда ряд исследователей стали рассматривать ЦП как потенциальный показатель для популяции в целом, отражающий уровень остроты проблем, связанных с алкоголем [27, 30]. Особенно важным было установление связи между смертностью от ЦП и уровнем среднедушевого потребления алкоголя. Эта связь была доказана и наблюдалась в разные периоды времени и в разных регионах мира [21, 22, 25].

В Европе связь между изменениями в популяционном потреблении алкоголя и летальностью была всесторонне изучена в рамках исследования ECAS (European Comparative Alcohol Study) [17] в 14 европейских странах в течение 1950–1995 гг. За пределами Европы подобные результаты были получены с применением параллельной методологии в Канаде [18, 23,

26, 29]. В ходе этого исследования анализировались показатели отношения между ежегодными изменениями в уровне потребления алкоголя и его последствиями с оценкой относительного изменения смертности при увеличении подушевого потребления алкоголя на один литр.

Полученные результаты продемонстрировали наиболее выраженную реакцию на изменения потребления алкоголя в странах Северной Европы, характеризующихся так называемой взрывной моделью алкогольного потребления (употребление больших доз алкоголя в течение короткого времени), сходной с ситуацией в Российской Федерации. Так, увеличение на 1 л годового подушевого потребления алкоголя вызывает увеличение смертности от цирроза печени среди мужчин на 32%, среди женщин – на 17%.

Исследования, проведенные в Канаде [21], также продемонстрировали статистически значимую связь смертности от ЦП с уровнем потребления алкоголя. Увеличение потребления алкоголя на 1 л в год сопровождалось повышением смертности от ЦП у мужчин на 17%, у женщин – на 13%. Увеличение потребления алкоголя вызывало более выраженное увеличение смертности среди больных алкогольным циррозом печени – на

30% в целом для мужчин и женщин. В отношении неалкогольных ЦП влияние повышения потребления алкоголя было менее выраженным (12%), тем не менее статистически достоверным.

В рамках ECAS M. Ramstedt (2001) проведено исследование, целью которого было изучение связи смертности от ЦП за период с 1950 по 1995 г. и изменений среднедушевого потребления алкоголя. Анализировались данные, полученные в 14 европейских странах с учетом пола и возраста пациентов. Была показана позитивная и статистически закономерная зависимость между уровнем потребления алкоголя на душу населения и смертностью от ЦП в 13 из 14 стран для мужчин и в 9 странах для женщин. Самая высокая зависимость была выявлена в странах Северной Европы, особенно в Швеции. В большей степени ей подвержены лица среднего возраста [22]. Зависимость смертности, обусловленной ЦП, от уровня потребления алкоголя имела экспоненциальный характер и описывалась уравнением регрессии:

$\ln(\text{Смертность}) = 0,1723 (\text{Потребление}) + 0,7109$, коэффициент детерминации (R^2) = 0,5743 (рис. 2).

Полученные данные легли в основу государственной политики здравоохранения стран Западной Европы и США в отношении кон-

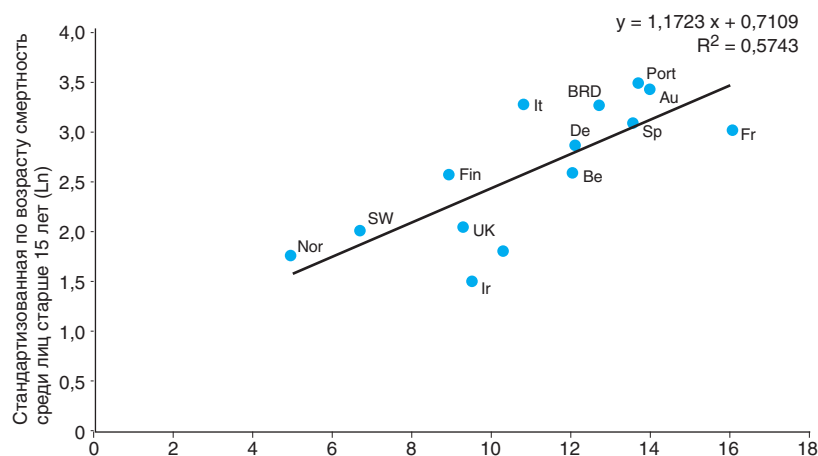


Рис. 2. Связь между потреблением алкоголя (чистый алкоголь на душу населения старше 15 лет) и смертностью от цирроза печени в 14 странах Европы (средние значения в период с 1990 по 1995 г.). Источник: M. Ramstedt, 2001 [22].

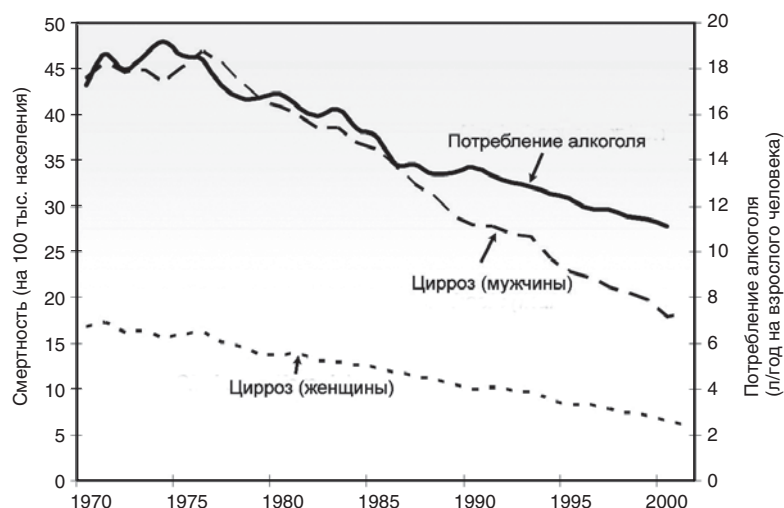


Рис. 3. Уровень потребления алкоголя и смертность от ЦП в странах южной части Европы (Франция, Италия, Греция, Испания и Португалия). Источник: Anderson P., Vaumburg B., 2006 [8].

Таблица 1. Десять основных причин смерти населения Российской Федерации в 2002 г. [31]

Причина смерти	Абс. число	%
Все причины смерти	2 405 721	100,0
Ишемическая болезнь сердца	711 571	29,6
Цереброваскулярные болезни	533 675	22,2
Отравления	66 930	2,8
Самоубийства	59 015	2,5
Рак легких	58 899	2,4
Убийства	47 461	2,0
Дорожно-транспортные происшествия	44 580	1,9
Рак желудка	44 557	1,9
Рак толстой и прямой кишки	38 141	1,6
Цирроз печени	37 426	1,6

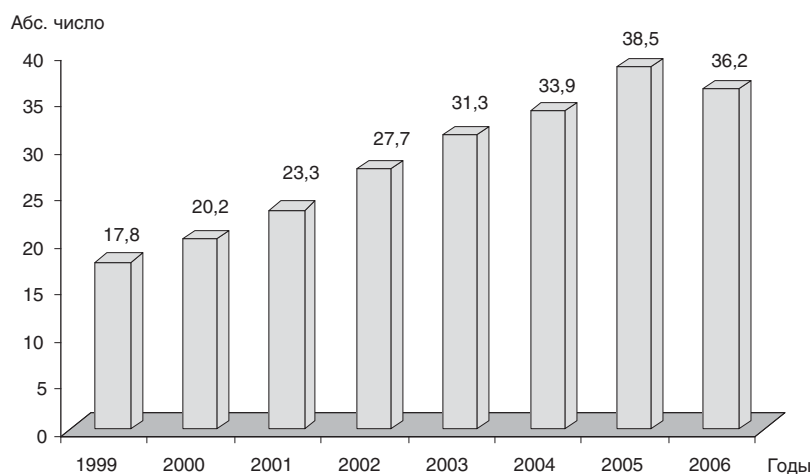


Рис. 4. Смертность от болезней печени на 100 000 населения России в период с 1999 по 2006 г. (Диаграмма составлена авторами по данным Европейской детальной базы данных смертности ВОЗ [13].)

троля за уровнем заболеваемости ЦП и другими проблемами, связанными с потреблением алкоголя, прежде всего через регулирование его доступности для населения, используя механизмы налогообложения [11]. Результатом этих мер явилось заметное снижение потребления алкоголя и уровня смертности от ЦП (рис. 3).

В России реально оценить смертность от ЦП затруднительно, так как в базах данных ВОЗ и в доступных официальных статистических документах отсутствуют достоверные сведения по этой проблеме. По данным The European health report, 2005 (World Health Organization), в России в 2002 г. цирроз печени явился причиной смерти 37 426 человек [31], заняв десятое место среди основных причин смерти населения (табл. 1). Рассчитанный для всех возрастов показатель смертности от ЦП в соответствии с этими данными составил 26,1 на 100 000 населения, что более чем в 2 раза превышает среднемировой уровень (12,6).

В Европейской детальной базе данных смертности регионального бюро ВОЗ [13] имеются данные о смертности от заболеваний печени (код 1080 MTL 1) в России в период с 1999 по 2006 г., позволяющие составить представление и о смертности от цирроза печени (рис. 4), учитывая, что его доля в смертности при хронических заболеваниях печени доходит до 95%. Так, в 2002 г. от болезней печени в России умерло 39 601 человек, а от ЦП – 37 426 человек (94,5% от числа умерших от болезней печени в целом). Смертность от заболеваний печени (ЦП) в течение 7 лет выросла более чем в 2 раза, достигнув в 2006 г. значения 36 умерших на 100 000 населения. В соответствии с критериями ВОЗ, такой показатель относится к категории высокой смертности от ЦП. Таким образом, можно говорить о заметном «вкладе» цирроза печени в феномен сверхсмертности населения России, обсуждаемый отечественными демографами [5, 7]. Пик

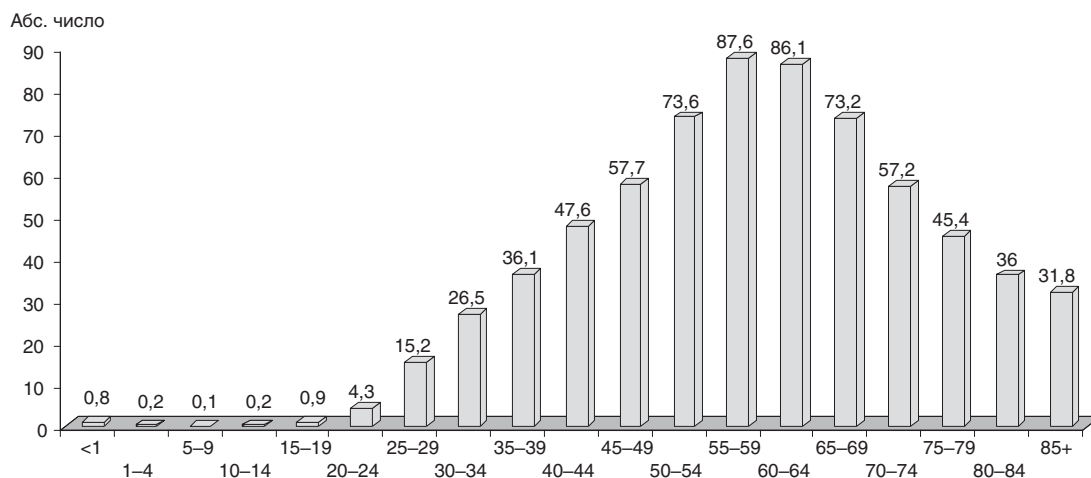


Рис. 5. Смертность от болезней печени на 100 000 населения России в 2006 г. по возрастным категориям. (Диаграмма составлена по данным Европейской детальной базы данных смертности ВОЗ [13].)

смертности от болезней печени (ЦП) приходится на возрастную категорию от 55 до 59 лет, достигая 87 на 100 000 населения этого возраста (рис. 5). Доля умерших в трудоспособном возрасте (от 15 до 64 лет) составляет 78%, а доля болезней печени (ЦП) в общей структуре смертности в возрастной категории от 35 до 44 лет составляет до 6,1%.

Такое увеличение смертности от ЦП на фоне относительно благоприятной обстановки по вирусным гепатитам и определенных успехов в их профилактике и лечении может быть отнесено только к возрастанию потребления алкоголя в России – наиболее значимого этиологического фактора ЦП в тропических странах, достигающего в них, по данным ВОЗ, 80% среди причин развития ЦП.

Сведения об уровне потребления алкоголя в России малодоступны и противоречивы. Надежные и достоверные данные о реальном потреблении алкоголя могли бы стать основой для совершенствования социально-экономической политики государства, принятия решений, направленных на регулирование производства, продажи и потребления алкоголя, разработки превентивных мер для охраны здоровья населения. Многие исследователи обращают внимание на то, что в действительности никто

точно не знает, сколько алкоголя потребляют жители России [6].

По официальным данным, с 2000 по 2007 г. продажи спиртных напитков на душу населения в России (в пересчете на чистый алкоголь) возросли с 8,0 л до 9,9 л (т. е. на 23,6%). Однако эти цифры не могут объяснить повышение смертности от цирроза печени практически в 2 раза в период с 1999 по 2006 г.

Официальные данные отражают только уровень потребления алкоголя из зарегистрированных источников. Согласно экспертным данным, в показателе общего потребления значительную долю составляет неучтенный алкоголь. Количество его, по различным дан-

ным, доходит до 6 л в год и более [1]. Соотношение этанола, получаемого за счет потребления водки и самогона, в России остается на протяжении многих десятилетий довольно стабильным. Так, в 1927 г. оно было равно 1:4,1, а во второй половине 1990-х годов, как это было установлено для сельской местности Г.Г. Заиграевым [2], составляло 1:4,8. Помимо самогона, большое количество неучтенного алкоголя выпускается и в заводских условиях [3].

По отчетам ВОЗ, в 2002 г. потребление алкоголя из зарегистрированных источников в России составило 10,58 л на человека старше 15 лет [33]. По данным J. Rehm [24], потребление незарегистри-

Таблица 2. Зарегистрированное и незарегистрированное потребление алкоголя в странах бывшего СССР (в пересчете на абсолютный алкоголь)

Страна	Зарегистрированное потребление алкоголя, л/год ¹	Незарегистрированное потребление алкоголя, л/год ²	Общее потребление, л/год	Смертность от ЦП, на 100 000 населения
Российская Федерация	10,58	4,9	15,48	26,1
Украина	4,04	8,0	12,04	30,7
Молдова	13,88	12,0	25,88	103,8
Беларусь	8,12	4,9	13,02	14,9
Латвия	9,31	7,0	16,31	14,0
Казахстан	2,89	4,9	7,79	39,4

Примечание: ¹ Данные WHO Global Status Report on Alcohol 2004 [33]; ² Данные Rehm J. (2001) [24].

рованного алкоголя составило 4,9 л. В сумме на душу населения в 2002 г. в России приходилось около 15 л в год (табл. 2).

Если использовать уравнение регрессии, полученное М. Ramstedt (2001) в исследовании ECAS для зависимости смертности, обусловленной ЦП, от уровня потребления алкоголя, то смертность в России в 2002 г. для уровня потребления 15 л должна составить:

$$\text{Смертность (ЦП)} = e^{0,1723 \cdot 15 + 0,7109} = 27,$$

что вполне соизмеримо с приведенным значением – 26,1. Это позволяет с определенной долей условности использовать полученные в Европе данные для приблизительной оценки алкогольной ситуации в России.

Тенденция к повышению уровня потребления алкоголя в России сохраняется. Недостаток опубликованной статистической информации в определенной степени компенсируется высказываниями официальных лиц по этой теме.

Так, на прошедшем 20.11.2007 г. в Государственной Думе РФ круглом столе, посвященном законодательным проблемам противодействия алкоголизации населения, председатель комитета ГД по безопасности В. Васильев отметил, что в России ежегодно потребляют 18,5 литра чистого алкоголя на душу населения и это без учета подпольной продукции и суррогатов. В стране продается на 80% больше крепкого алкоголя, чем официально производится. По расчетам Минэкономразвития России, прибыль от теневого алкогольного бизнеса ежемесячно составляет около 150 млн долларов США.

В обращении к участникам научно-практической конференции «Актуальные вопросы наркологии», состоявшейся 25–28.05.2009 г. в Москве, министр здравоохранения

и социального развития РФ Т. Голикова сообщила, что потребление алкоголя с учетом нелегального оборота спиртосодержащей продукции в России составляет около 18 литров на человека в год. Каждый добавочный литр сверх определенного ВОЗ предела (8 литров в год) уносит 11 месяцев жизни мужчин и 4 месяца женщин.

12 августа 2009 г. Президент России Д.А. Медведев, открывая совещание «О мерах по снижению потребления алкоголя в России», состоявшееся в г. Сочи, подчеркнул: «Вы знаете, насколько это тяжелая и острая проблема – крайне острая проблема, для нашей страны в особенности. Если говорить откровенно, алкоголизм приобрел в нашей стране характер национального бедствия. Напомню, что, по данным Минздравсоцразвития, в России на каждого человека, включая младенцев, сегодня приходится около 18 литров чистого алкоголя, потребляемого в год... Это более чем в 2 раза превышает уровень, который Всемирная организация здравоохранения определила как уровень, опасный для жизни и здоровья человека. И естественно, что этот уровень просто грозит деградацией нашей стране, нашему народу».

Близкие к этим данным получаются при расчетах с использованием уравнения М. Ramstedt: для смертности от болезней печени 38,5 на 100 000 населения в 2005 г. значение уровня потребления алкоголя на человека составляет 16,8 л:

$$\text{Потребление} = \ln(38,5 \cdot 0,95) - 0,7109 / 0,1723 = 16,8 \text{ л}$$

Между тем еще в 2002 г. главный санитарный врач России Г.Г. Онищенко расценил уровень потребления алкоголя как критический: «Алкогольная ситуация в России, отличавшаяся высокой напря-

женностью в отдельные исторические периоды, за последние годы стала чрезвычайной. Достигнут высокий в международном и временном сравнении рост потребления алкоголя. Это обстоятельство усугубляется спецификой структуры и форм его потребления населением: преимущественно крепкие спиртные напитки, предпочтение «ударным дозам», низкое качество вина и водки, значительный объем фальсифицированной алкогольной продукции, а также недостаточным питанием, сопровождающим потребление алкоголя» [4].

Заключение. Уровень потребления алкоголя является одним из важнейших индикаторов здоровья не только индивидов, но и общества в целом. Смертность от цирроза печени является информативным показателем, жестко связанным с уровнем потребления алкоголя в популяции. Значительная часть смертельных исходов от цирроза печени связана со злоупотреблением алкоголем. В большинстве развитых стран происходит снижение как уровня потребления алкоголя, так и смертности от цирроза печени. Алкогольная ситуация в России может расцениваться как критическая, характеризующаяся прогрессирующим ростом потребления алкоголя и смертности от заболеваний, непосредственно связанных со злоупотреблением алкоголем, в частности – цирроза печени. Вместе с тем проблема избыточного потребления алкоголя выходит за рамки сугубо медицинских. Это социальная проблема и предмет соответствующей политики государства, задачами которой являются реализация эффективных превентивных мер охраны здоровья населения и снижение уровня потребления алкоголя.

Список литературы

1. Герасименко Н.Ф. Здоровое население как фактор обеспечения национальной безопасности России // Рос. мед. вести. – 1997. – № 3. – С. 5–14.
2. Заиграев Г.Г. Особенности российской модели потребления некоммерческого алкоголя // Социологические исследования. – 2002. – № 12. – С. 34–36.
3. Немцов А.В. Алкогольный урон регионов России. – М., Nalex, 2003. – 136 с.
4. Онищенко Г.Г., Егоров В.Ф. Алкогольная ситуация в России. О концепции государственной алкогольной политики в Российской Федерации // Наркология. – 2002. – № 1. – С. 4–8.
5. Смертность населения Российской Федерации – 2002 год. (Статистические материалы) Официальное издание. – М.: Минздрав РФ. – 2003. – С. 187.
6. Тапилина В.С. Сколько пьет Россия? Объем, динамика и дифференциация потребления алкоголя // Социологические исследования – 2006. – № 2. – С. 85–94.
7. Харченко В.И. Сверхсмертность населения России в сравнении со смертностью населения развитых стран // Лекции по актуальным проблемам медицины / Под ред. Л.Е. Цыпина и др. – М.: РГМУ. – 2002. – С. 237–247.
8. Anderson P. Baumberg B. Alcohol in Europe. A public health perspective. A report for the European Commission (2006) / London: Institute of Alcohol Studies.
9. Bobak M., Room R., Pikhart H. et al. (2004). Contributions of Drinking Patterns to Differences in Rates of Alcohol Related Problems Between Three Urban Populations // Journal Of Epidemiology and Community Health. – 2004. – № 58. – P. 238–242. (<http://jech.bmjournals.com/cgi/content/full/58/3/238>).
10. Bruun K., Edwards G., Lumio M. et al. Alcohol Control Policies in Public Health Perspective // Helsinki: Finnish Foundation for Alcohol Studies. – 1975.
11. Chaloupka F.J., Grossman M., Saffer H. The effects of price on alcohol consumption and alcohol-related problems // Alcohol Research & Health. – 2002. – Vol. 26. – P. 22–34.
12. Eriksen S. Denmark. *Alcohol and Temperance in Modern History* // Edited by J. S. Blocker, D.M. Fahey, I.R. Tyrrell / 2003. – Oxford, England: ABC Clío.
13. European Detailed Mortality Database (<http://data.euro.who.int/dmdb/>).
14. Thorsen T. Hundrede ars alkoholmisbrug [One hundred years of alcohol misuse]. – 1990. – Copenhagen: Alkohol og Narkotikaradet.
15. Ledermann S. Alcool, Alcoolisme, Alcoolisation. 1956. – Paris: Presses Universitaires de France.
16. Mann R.E., Anglin L., Wilkins K. et al. Mortality in a sample of convicted drinking drivers // Addiction. – 1993. – Vol. 88. – P. 643–647.
17. Norstrom T., Hemstrom O., Ramstedt M., Rossow I., Skog O.-J. (2001). Mortality and Population Drinking // Alcohol in postwar Europe: Consumption, drinking patterns, consequences and policy responses in 15 European countries, Edited by T. Norstrom. Stockholm: National Institute of Public Health, European Commission.
18. Norstrom T. Per Capita Alcohol Consumption and All-Cause Mortality in Canada, 1950–1998. – 2004. – Addiction, 99(10). – P. 1274–1278.
19. Pearl R. Alcohol and Longevity. – 1926. – New York: Knopf.
20. Pell S., D'Alonzo A. A five-year mortality study of alcoholics // Journal of Occupational Medicine. – 1973. – Vol. 15. – P. 120–125.
21. Ramstedt M. Alcohol consumption and liver cirrhosis mortality with and without mention of alcohol – the case of Canada // Addiction. – 2003. – Vol. 98, № 9. – P. 1267–1276.
22. Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries // Addiction. – 2001. – Vol. 96. suppl. 1. – P. 19–33.
23. Ramstedt M. Alcohol Consumption and Alcohol-Related Mortality in Canada – a Regional Analysis of the Period 1950–2000 // Canadian Journal of Public Health. – 2004. – N 95. – P. 21–26.
24. Rehm J., Gmel G. Alcohol per capita consumption, patterns of drinking and abstinence worldwide after 1995 // Appendix 2. European Addiction Research. – 2001. – Vol. 7(3). – P. 155–157.
25. Rehn N., Room R., Edwards G. Alcohol in the European Region – consumption, harm and policies // World Health Organization, Regional Office for Europe. – 2001. – P. 27.
26. Rossow I. Alcohol and Homicide in Canada // Contemporary Drug Problems. – 2004. – N 31. – P. 541–559.
27. Seeley J.R. Death by liver cirrhosis and the price of beverage alcohol // Canadian Medical Association Journal. – 1960. – Vol. 83. – P. 1361–1366.
28. Schmidt W., Lint J. Causes of death in alcoholics // Quarterly J. Studies on Alcohol. – 1972. – Vol. 33. – P. 171–185.
29. Skog, O.-J. Alcohol and Fatal Accidents in Canada 1950–1998 // Addiction. 2003. – N 98. – P. 883–893.
30. Terris M. Epidemiology of cirrhosis of the liver: National and mortality data // Amer. J. Publ. Hlth. – 1967. – Vol. 57. – P. 2076–2088.
31. The European health report 2005: public health action for healthier children and populations. Annex statistical tables. Table 4. / Deaths and DALYs attributable to the 10 leading causes in the WHO European Region, 2002. – Geneva, World Health Organization. – 2005. – P. 104.
32. Thun M.J., Peto R., Lopez A.D. et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults // New Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 1705–1714.
33. World Health Organization. Global status report on alcohol 2004. Geneva. – 2004. – P. 1–94.

УДК 616.36-002.12-578.891

Особенности течения инфекционных осложнений при циррозе печени

Г.И. Сторожаков, Н.Н. Мерзликина, И.Г. Федоров, Г.Г. Тотолян,
А.А. Карабиненко, С.Д. Косюра, Л.Ю. Ильченко

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета
ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава, Москва

Цель исследования. Выявить особенности течения цирроза печени (ЦП) у больных с инфекционными осложнениями.

Материал и методы. Исследовали 47 больных ЦП в возрасте от 18 до 79 лет. Всем больным проводили комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, а при подозрении на инфекционный процесс – бактериологическое исследование различных субстратов (кровь, асцитическая жидкость, мокрота, моча) с последующим определением чувствительности возбудителей к антибиотикам.

Результаты. На основании критериев *Child–Pugh* в 1-ю группу вошли 5 (10,6%) больных ЦП, класс А, во 2-ю – 12 (25,6%) пациентов с ЦП, класс В, в 3-ю – 30 (63,8%) больных ЦП, класс С. Преобладало число пациентов с алкогольной (51,1%) и алкогольно-вирусной (23,4%) этиологией ЦП. Инфекционный процесс выявлен в 49% случаев: хронический пиелонефрит – в 15% случаев, инфекция мочевыводящих путей – в 15%, спонтанный бактериальный перитонит – в 8,4%, пневмония – в 6,4%, хронический холецистит – в 4,2%.

Выводы. К группе риска по развитию инфекций следует отнести пациентов с ЦП класса С по *Child–Pugh*, с частой госпитализацией по поводу декомпенсации заболевания печени, с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода (в анамнезе), с атакой острого алкогольного гепатита на фоне хронического заболевания печени.

Ключевые слова: цирроз печени, инфекционные осложнения, антибактериальная терапия.

Course of infections at liver cirrhosis

G.I. Storozhakov, N.N. Merzlikina, I.G. Fedorov, G.G. Totolyan,
A.A. Karabinenko, S.D. Kosyura, L.Yu. Ilchenko

Aim of investigation. To reveal features of the course of *liver cirrhosis* (LC) in patients with infections.

Methods. The study included 47 patients with LC in the age of 18 to 79 years. All patients underwent complex clinical, laboratory and instrumental investigation, and bacteriological study of various substrates (blood, ascitic fluid, sputum, urine) with the subsequent assessment of antibiotic sensitivity of etiological agents at suspicion for infectious complication.

Results. According to *Child–Pugh* criteria in the 1st group included 5 (10,6%) patients with class A LC, the 2nd – 12 (25,6%) patients with class B LC, the 3rd – 30 (63,8%) patients with class C LC. Patients with alcoholic LC (51,1%) and combined alcoholic-viral (23,4%) etiology prevailed. Infectious process was revealed in 49% of cases: chronic pyelonephritis – in 15% of patients, infection of urinary tract – in 15%, spontaneous bacterial peritonitis – in 8,4%, pneumonia – in 6,4%, chronic cholecystitis – in 4,2%.

Conclusions. Risk group for infections should include patients with LC of *Child–Pugh* class C, with frequent hospital admissions for decompensation of liver disease, bleeding from varicose esophageal veins (in past history), attack of acute alcohol-induced hepatitis on a background of chronic liver disease.

Key words: liver cirrhosis, infections, antibacterial therapy.

Цирроз печени (ЦП) – хроническое диффузное поражение печени, для которого характерны выраженный фиброз и узловая перестройка паренхимы.

Формированию ЦП наиболее часто предшествуют некроз и воспаление гепатоцитов, приводящие к фиброзу, деформации кровеносных сосудов и пролиферация оставшихся гепатоцитов. ЦП является конечной стадией развития неблагоприятно протекающих форм ее хронических диффузных болезней.

В экономически развитых странах ЦП входит в число 8 основных причин смерти пациентов в возрасте 35–60 лет и составляет от 14 до 30 на 100 000 населения. В мире ежегодно умирают 40 млн человек от ЦП вирусной этиологии и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК). В странах СНГ ЦП встречается у 1% населения [8].

В этиологии ЦП ведущее место принадлежит вирусам гепатитов и хронической алкогольной интоксикации [3, 4].

К основным осложнениям ЦП относятся:

- 1) портальная гипертензия;
- 2) печеночно-клеточная недостаточность;
- 3) печеночная энцефалопатия;
- 4) гепатопульмональный синдром;
- 5) гепаторенальный синдром;
- 6) нарушения системы свертывания крови;
- 7) кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода или желудка;
- 8) инфекции.

По данным различных авторов, инфекционные осложнения наблюдаются у 38–47% больных ЦП. Из них являются непосредственной причиной смерти у 25%. Наиболее часто при ЦП диагностируются: *спонтанный бактериальный перитонит* (СБП) – 8–32%, пневмония – 4–21%, инфекции мочевыводящих путей – 5–20%, спонтанная бактериальная эмпиема плевры – 13%, бактериемия – 7–20%, бактериальный эндокардит – 0,34–1,33% [11–15].

Инфекционные осложнения ЦП возникают на фоне *вторичного иммунодефицита*, обусловленного нарушениями функции отдельных звеньев клеточного и гуморального иммунитета, вызванных длительным приемом алкоголя, вирусной персистенцией, аутоиммунными механизмами и комплексным повреждением, развивающимся под влиянием внешней среды, образа жизни, генетических факторов.

При вторичном иммунодефиците у больных ЦП выявляют резкое уменьшение количества отдельных популяций иммунокомпетентных клеток, снижение активности Т-хелперов и изменения их взаимодействия с В-лимфоцитами, макрофагами и антигенпрезентирующими клетками, обнаруживают нарушения продукции иммуноглобулинов, обусловленные снижением белково-синтетической функции печени.

При ЦП развиваются также неспецифические иммунные реакции, связанные с изменениями фагоцитарной активности. Это может проявляться уменьшением продукции или ускорением распада гранулоцитов, изменением подвижности, хемотаксиса, адгезивных или опсонизирующих свойств фагоцитов, сыворотки крови и асцитической жидкости, нарушением эндоцитоза и внутриклеточного лизиса антигенов.

Активность фагоцитоза тесно связана с функцией системы комплемента (преимущественно C₃-компонента) и содержанием иммуноглобулинов, особенно IgG. Указанные данные свидетельствуют прежде всего о подавлении противомикробной устойчивости организма [7].

В связи с изменением синтеза иммуноглобулинов, компонентов комплемента и фагоцитарной активности резко возрастает восприимчивость к повторным инфекциям, вызываемыми, в частности, гнойными бактериями, обладающими капсулой. В то же время инфекционные осложнения при ЦП способствуют дальнейшему снижению функциональной активности

печени, нарушению метаболизма, повышению уровня глюкокортикоидов, усиливающих иммунологическую дисфункцию [2].

У больных ЦП нередко выявляются признаки *системной воспалительной реакции* (СВР). Ее критериями являются: температура тела выше 38°C или менее 36°C, частота сердечных сокращений более 90 в минуту, частота дыханий более 20 в минуту или артериальная гипокания – менее 32 мм рт. ст., лейкоцитоз, или лейкопения, или наличие более 10% незрелых форм нейтрофилов.

Однако нередко отмечается полное отсутствие симптомов бактериальной инфекции (лихорадки, озноба, лейкоцитоза) либо имеется слабая выраженность клинических проявлений, что при недостаточной настороженности врача приводит к несвоевременной диагностики этих осложнений. В ряде случаев единственное проявление бактериемии, пневмонии, СБП – появление или усиление *печеночной энцефалопатии* (ПЭП).

Кроме того, следует выделить пациентов группы риска развития инфекционных осложнений – после желудочно-кишечного кровотечения. Отмечено значительное увеличение эндотоксинемии вследствие повышенного образования токсинов грамотрицательными бактериями в кишечнике и поступления их в портальный кровоток.

В клинической картине преобладают симптомы интоксикации, усугубление проявлений ПЭП, обнаруживают признаки ДВС-синдрома, проявляющиеся тромбоцитопенией, коагулопатией потребления, усилением тромбообразования, усилением тромбообразования. СВР может сопровождаться метаболическими нарушениями: гипо- или гипергликемией, азотемией, генерализованной вазодилатацией, снижением периферического сосудистого сопротивления, нарушением диффузии кислорода и его утилизации тканями, увеличением синтеза воспалительных и противовоспалительных цитокинов, фибринолизом.

Активизируется система перекисного окисления липидов с образованием активных форм кислорода, свободных радикалов, повышением содержания малонового диальдегида, супероксида, перекиси водорода, что приводит к дальнейшему снижению метаболизма, резистентности клеток и к утяжелению течения инфекционного процесса.

Показано, что инфекционные осложнения на фоне ЦП негативно влияют на течение болезни, качество жизни и прогноз пациента [1].

Особое место в клинической картине ЦП занимают поражения, вызванные приемом суррогатов алкоголя. Нередко развивается острый алкогольный гепатит (ОАГ) с преобладанием холестатических форм, сопровождающийся значительным лейкоцитозом со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, поражением поджелудочной железы с формированием деструктивного панкреатита, присоединением пневмонии, а в тяжелых случаях – развитием сепсиса.

Несмотря на то что число больных ЦП с инфекционным процессом неуклонно растет, пока не разработаны единые диагностические методы и подходы терапии этих осложнений.

Целью представленной работы является оценка частоты развития и выявления особенностей течения ЦП при инфекционных осложнениях.

Клиническая характеристика больных и методы исследований

Проанализированы результаты обследования 47 больных ЦП, находившихся в гастроэнтерологическом отделении ГКБ № 12 Москвы, являющейся клинической базой кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РГМУ.

Возраст больных варьировал от 18 до 79 лет. Преобладало число пациентов зрелого возраста –

45–59 лет (49%). Из них мужчин было 29 (62%), женщин – 18 (38%).

На основании жалоб, данных осмотра и результатов обследования выделены основные клинические синдромы: *болевой, астенический, диспепсический, холестатический, геморрагический*. Алкогольная зависимость оценивалась с помощью анкеты «постинтоксикационного алкогольного синдрома» (по П.П. Огурцову, В.П. Нужному, 2001) [5].

Периферическую кровь анализировали с помощью автоматизированной системы «Coulter-1200» (Франция). Основные лабораторные показатели – активность аламиноновой и аспарагиновой аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, содержание глюкозы, билирубина и его фракций, С-реактивного белка, церулоплазмينا, общего холестерина, триглицеридов, β -липопротеидов, сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки, протромбиновый индекс и другие параметры коагулограммы, креатинин, мочевины, общий белок, белковые фракции, электролиты крови – определяли на многофункциональном биохимическом анализаторе «Labsystem-M2340» (Финляндия).

УЗИ органов брюшной полости проводили на ультразвуковом аппарате «Philips-2000 Medicine System» (Германия).

Сыворотку крови исследовали на маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, anti-HCV). У 22 больных ЦП определяли содержание основных классов иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA).

Выполняли *эзофагогастродуоденоскопию* (ЭГДС), ЭхоКГ, рентгенографию органов грудной клетки, при показаниях назначали консультации отоларинголога, стоматолога, хирурга, уролога, гинеколога, невролога.

Для уточнения характера анемии и в случаях выраженного лейкоцитоза (без установленного источника инфекции) исследовали костный мозг.

При гипертермии, лейкоцитозе, лейкоцитурии осуществляли посевы крови, мочи, мокроты на питательные среды с целью выявления возбудителей и определения их чувствительности к антибактериальным препаратам. При обнаружении асцита исследовали клеточный и биохимический состав *асцитической жидкости* (АЖ). Для посева АЖ использовали культуральные среды.

Степень ПЭП оценивали в динамике с помощью *теста связи чистел* (ТСЧ) и *теста обратного счета*.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди обследованных больных ($n=47$) преобладали пациенты с алкогольными поражениями печени – 27 (57,4%). Алкогольно-вирусная этиология ЦП установлена у 9 (19,1%) больных ЦП, метаболические нарушения (ЦП в исходе неалкогольного стеатогепатита) – у 11 (23,4%).

Пациентов с ЦП разделили на 3 группы (см. таблицу).

Критерием деления являлась степень выраженности печеночно-клеточной недостаточности, кото-

Распределение больных циррозом печени ($n=47$) в зависимости от степени выраженности печеночно-клеточной недостаточности (по Child-Pugh)

Критерий Child-Pugh	Мужчины	Женщины	Итого, абс. число (%)
A, 1-я группа ($n=5$)	5	0	5 (10,6)
B, 2-я группа ($n=12$)	7	5	12 (25,6)
C, 3-я группа ($n=30$)	24	6	30 (63,8)
Всего ...	36	11	47 (100,0)

рая определялась по системе *Child-Pugh* (С-Р). Кроме того, учитывалась степень выраженности варикозно расширенных вен пищевода и желудка, анализировались данные анамнеза об эпизодах пищеводно-желудочного кровотечения – 5 (10,6%) пациентов.

1-ю группу составили 5 (10,6%) больных ЦП класса А по С-Р, 2-ю – 12 (25,6%) пациентов с ЦП класса В по С-Р, 3-ю – 30 (63,8%) больных ЦП класса С по С-Р.

Преобладали пациенты-мужчины с декомпенсированным ЦП алкогольной этиологии. У всех 47 (100%) обследованных выявлен астенический синдром, у 43 (91%) – диспепсический синдром. Гипертермия (повышение температуры тела от 37,5 °С до 39 °С) выявлена у 6 (13%) пациентов, холестатический синдром – у 26 (55,3%), геморрагический – у 25 (53,1%), болевой – у 20 (42,5%).

У 31 (64%) больного ЦП обнаружена анемия. Из них нормохромный нормоцитарный характер анемии выявлен у 27 (57,4%), железодифцитная анемия – у 4 (8,5%). У 15 (31%) пациентов имелся лейкоцитоз, у 5 (10,6%) он сопровождался сдвигом лейкоцитарной формулы влево, преимущественно за счет сегментоядерных нейтрофилов – от 78 до 82%. В 12 (25,5%) случаях выявлена лимфоцитопения (от 11 до 17%), в 20 (42,5%) – умеренная тромбоцитопения (от 65 тыс. до 121 тыс.).

В результате комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследований у 23 (49%) из 47 пациентов с ЦП диагностированы инфекции: хронический пиелонефрит в стадии обострения – у 7 (15%), хронический холецистит – у 2 (4,2%), пневмония – у 3 (6,4%), инфекции мочевыводящих путей – у 7 (15%), СБП – у 4 (8,4%).

С целью выявления особенностей течения ЦП, осложненного инфекцией, проведен внутрigrупповой анализ. Среди пациентов 1-й группы ($n=5$) преобладали больные с алкогольным ЦП ($n=4$). У одного из них имелось сочетание с НВВ-

инфекцией. У 1 больного ЦП сформировался в исходе неалкогольного стеатогепатита. Клинические проявления соответствовали астеническому ($n=5$), болевому ($n=2$) и диспепсическому ($n=4$) синдромам.

У 2 больных 1-й группы отмечено повышение СОЭ до 40 мм/ч, не сопровождавшееся лейкоцитозом, у 1 – нормохромная, нормоцитарная анемия легкой степени с нормальными значениями ретикулоцитов и уровня железа.

Таким образом, у пациентов с ЦП 1-й группы не обнаружено достоверных признаков инфекционного процесса или превышения нормального уровня показателей воспалительного процесса.

Во 2-й группе ($n=12$) алкогольная этиология ЦП установлена у 8 пациентов, у 2 имелось сочетание двух этиологических факторов болезни (алкоголь и НВВ-инфекция). Метаболические нарушения, приведшие к развитию ЦП, отмечены также у 2 больных.

Жалобы на слабость, снижение работоспособности, утомляемость отмечали все пациенты 2-й группы, болевой синдром – 10, диспепсический – 11. Биохимические признаки холестаза обнаружены у 5 больных ЦП, геморрагический синдром, проявлявшийся петехиальной сыпью, носовыми кровотечениями, – у 8 пациентов.

При исследовании клинического анализа крови у 6 пациентов этой группы выявлена нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени с нормальным уровнем ретикулоцитов. Лишь у 1 из них нормохромная анемия средней степени (Hb – 75 г/л) без изменений структуры костного мозга (по данным стернальной пункции). У 3 больных ЦП обнаружен лейкоцитоз, который только у 1 сопровождался сдвигом лейкоцитарной формулы влево за счет палочкоядерных лейкоцитов (до 8%). У 1 больного отмечена относительная лимфопения без лейкопении, у 9 – повышение СОЭ (до 40–50 мм/ч).

В моче у 2 больных обнаружены лейкоцитурия (до 40–60 клеток в

поле зрения), незначительная протеинурия (до 0,03 г/л) и умеренная бактериурия. При УЗИ почек отмечались каликоэктазии, дилатация чашечно-лоханочной системы. Однако роста микроорганизмов на культуральных средах не получено.

При УЗИ брюшной полости у 2 пациентов ЦП выявлены утолщение стенок и конкременты желчного пузыря. В крови зарегистрирован лейкоцитоз. У 2 (4,2%) больных 2-й группы выявлен хронический холецистит.

В 3-й группе ($n=30$) преобладали пациенты с ЦП алкогольной этиологии. Из них у 16 алкоголь – единственный этиологический фактор заболевания печени, у 1 имелось сочетание с НВВ-инфекцией, у остальных 5 – с HCV. У 8 больных ЦП развился в исходе метаболических нарушений (неалкогольного стеатогепатита). У всех пациентов этой группы отмечен астенический синдром. Боли в животе беспокоили 10 (33%) больных, диспепсические явления – 11 (36%). Гипертермия (от 38 °С до 39 °С) наблюдалась у 5 больных, холестатический синдром – у 20 (66,7%), геморрагический, проявлявшийся петехиальной сыпью, множественными гематомами, кровоточивостью десен, частыми, длительными носовыми кровотечениями, – у 17 (56,7%).

Анемия обнаружена у 23 из 30 больных этой группы. У 11 из 23 пациентов с ЦП выявлена нормохромная и нормоцитарная анемия. Из них у 7 – анемия легкой степени без изменений костного мозга; уровень железа крови был в пределах нормы; у 4 – нормохромная нормоцитарная анемия средней тяжести (Hb – от 63 до 75 г/л), сопровождавшаяся угнетением костного кроветворения.

У 4 больных выявлен дефицит железа (Hb от 56 до 101 г/дл), сопровождавшийся ретикулоцитозом (от 15 до 22%), что явилось следствием кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода или длительных носовых кровотечений; у 8 пациентов – макроцитарная гиперхромная анемия, подтверж-

денная изменением картины костного мозга.

Лейкоцитоз обнаружен у 12 больных. Отмечен сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Лимфоцитопения (от 11 до 14%) зарегистрирована у 10 больных ЦП при отсутствии лейкопении, повышение СОЭ (от 25 до 75 мм/ч) – у 29.

Лейкоцитурия отмечена у 12 больных с декомпенсированным ЦП. У 4 из них содержание лейкоцитов достигало 20–30 в поле зрения, что сопровождалось микропротеинурией и бактериурией. У одного пациента при посеве мочи получен рост *Candida albicans*. В 7 случаях лейкоцитурия (5–6 в поле зрения) не сопровождалась бактериурией, отмечалась лишь микропротеинурия.

У пациентов с ЦП, С класс по С–Р, в 100% случаев ($n=30$) повышалось содержание гамма-глобулинов и СРБ, что расценивалось как лабораторные признаки воспаления.

Диагностику СБП проводили на основании клинической картины: боль в животе, признаки интоксикации, нарастание выраженности симптомов ПЭП, лейкоцитоз, лихорадка, отсутствия иных очагов хронической инфекции, результатов анализа АЖ (цитологическое исследование, посев АЖ, биохимическое исследование).

У больных 3-й группы диагностированы инфекционные осложнения: пневмония – у 3 (у 1 – двусторонняя полисегментарная тяжелого течения, у 2 – нижнедолевая правосторонняя средней степени тяжести), хронический пиелонефрит – у 5, инфекции мочевыводящих путей – у 7, СБП – у 4.

У 19 из 30 больных этой группы индекс Maddrey превышал 32, что не исключало вероятность летального исхода у трети группы обследованных. Два пациента умерли вследствие полиорганной недостаточности (атака острого алкогольного гепатита на фоне сформированного ЦП).

Приводим **клиническое наблюдение**, отражающее особенности

течения пневмонии у пациента с ЦП алкогольно-вирусной (HCV) этиологии, класс С по С–Р. Декомпенсация ЦП обуславливалась длительным злоупотреблением алкоголя, приведшим к развитию ОАГ на фоне ЦП.

Больной Б., 38 лет, госпитализирован в реанимационное отделение с признаками кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Тяжесть его состояния обусловлена полиорганной недостаточностью с резким нарастанием ПЭП до развития комы III, потребовавшей перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

При рентгенографии органов грудной клетки выявлена полисегментарная двусторонняя аспирационная пневмония тяжелого течения. В крови обнаружен лейкоцитоз (15,5 тыс.) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ (55 мм/ч). При биохимическом анализе – выраженный цитолитический и холестатический синдромы, нарушение белково-синтетической функции печени (гипопротеинемия, гипоальбуминемия).

Больному проводили неоднократно санационную бронхоскопию с аспирацией содержимого и посевом на питательные среды. С первого дня после госпитализации он получал антибиотики широкого спектра действия. При стабилизации состояния через 2 сут для дальнейшего лечения переведен в гастроэнтерологическое отделение, где продолжена дезинтоксикационная, гемостатическая и антибактериальная терапия.

При микробиологическом исследовании аспириата из бронхиального дерева выделен *Acinetobacter* spp., чувствительный к антибиотикам резерва (имипенем). При включении имипенема (по 1000 мг/сут) в комплекс медикаментозного лечения получена положительная динамика: регресс пневмонии и симптомов ПЭП, улучшение белково-синтетической функции печени.

Пациент выписан с рекомендациями соблюдения диеты и отказа от приема алкоголя. Однако установлен факт несоблюдения им рекомендаций (возобновил прием алкогольных напитков). Прогноз неблагоприятный.

Обсуждение результатов исследования

Из всей группы обследованных нами больных ЦП инфекционные осложнения составили 49%. Отмечено увеличение частоты выявления инфекций по мере прогрессирования ЦП, а также при атаке ОАГ на фоне уже имевшегося ЦП.

У пациентов 1-й группы с декомпенсированным ЦП течение хронического заболевания печени не осложнилось развитием инфекционного процесса.

У 2 больных ЦП 2-й группы диагностирован хронический пиелонефрит в стадии обострения. В первом случае зарегистрированы лейкоцитоз, лейкоцитурия, ультразвуковые признаки поражения почек (каликотазия обеих почек, расширение чашечно-лоханочной системы); во втором – лейкоцитурия (до 40–60 лейкоцитов в поле зрения), сопровождавшаяся микропротеинурией и бактериурией. Однако ни у одного больного при повторных бактериологических исследованиях мочи роста бактерий не получено.

В то же время антибактериальная терапия (ципрофлоксацин, цефтриаксон) привела к регрессии выявленных изменений. По-видимому, отсутствие роста микрофлоры обусловлено недостаточной специфичностью применяемых средств, что, к сожалению, является реальной действительностью работы многих бактериологических лабораторий.

У 2 пациентов этой группы выявлены признаки хронического калькулезного холецистита в стадии обострения. Основанием такого заключения явились жалобы на бо-

ли в правом подреберье, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, УЗ-признаки хронического холецистита (утолщение стенок желчного пузыря, увеличение его размеров, конкременты).

У 3 пациентов 3-й группы выявлена пневмония. У 2 из них инфекционный процесс развился после кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода на фоне длительной ИВЛ в условиях реанимационного отделения. Течение пневмонии сопровождалось выраженными изменениями клинико-лабораторных данных (симптомы интоксикации, лейкоцитоз, повышение СОЭ, рентгенологические признаки пневмонии). Лишь у 1 пациента при санационных бронхоскопиях и посеве на питательные среды бронхиального секрета выявлен *Acinetobacter* spp.

Развитие инфекции *Acinetobacter* spp. более характерно для иммунокомпрометированных больных. Известно, что этот возбудитель более тропен к тканям и органам с большим содержанием жидкости (респираторный и мочевыделительный тракты, ликвор, кровь, перитонеальная жидкость). Обусловленные им болезни чаще проявляются в виде нозокомиальных пневмоний [6].

Наиболее частыми возбудителями пневмоний у больных ЦП и с длительным алкогольным анамнезом, по данным литературы, являются *Haemophilus influenzae* (42%), *Legionella pneumophila* (44%), *Streptococcus pneumoniae* (36%), *Chlamydomphila pneumoniae* (29%) [9].

Среди причин развития пневмонии у больных ЦП класса С по С-Р выделяют: нарушение вентиляции легких вследствие гидроторакса и (или) асцита, аспирацию рвотных масс, снижение иммунитета. У лиц с ЦП алкогольной этиологии нарушается функция альвеолярных макрофагов и реснитчатого эпителия, снижено содержание общего количества IgG и его подклассов, изменены процессы миграции лейкоцитов в очаг воспаления в лег-

ких [6]. Не уточнена возможная роль *Helicobacter pylori* в развитии респираторных осложнений.

У 5 пациентов диагностирован хронический пиелонефрит в стадии обострения, подтвержденный результатами клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

У 7 пациентов выявлены инфекции мочевыводящих путей. Всем больным ЦП с признаками инфекции мочевыводящих путей проводились повторные посевы мочи. Лишь в 2 случаях удалось выявить *Bacillus subtilis* и *Candida albicans*.

Bacillus subtilis – относительно патогенный микроорганизм. Возникновение инфекции, обусловленное этим возбудителем, характерно для пациентов со сниженным иммунитетом. Выявление грибов рода *Candida albicans* в высоком титре также указывает на вторичный иммунодефицит при ЦП.

У 4 больных имелись признаки СБП. Они отмечали боли в животе разлитого характера без четкой локализации, выраженную слабость, повышение температуры тела до 38°C–39°C. Регистрировались лейкоцитоз со сдвигом формулы влево и повышение СОЭ до 40–60 мм/ч. При динамическом наблюдении нарастали явления ПЭП. В АЖ выявлено преобладание нейтрофилов (более 500 кл/мм³). Однако при посеве АЖ ни у одного из них роста микрофлоры не выявлено.

Известно, что СБП – одно из наиболее тяжелых инфекционных осложнений ЦП. По данным литературы, в стационаре его выявляют у 7–31% больных ЦП с асцитом. Вместе с тем у 10–33% пациентов начальная симптоматика не выражена. В таких случаях СБП диагностируют случайно при исследовании АЖ [10]. Показанием к назначению диагностического парацентеза с целью исключения инфекционного осложнения является нарастание проявлений ПЭП без видимых причин.

Инфекционные осложнения выявлялись чаще у пациентов с ЦП: С класс по С-Р. Для этих больных

характерны снижение критики к собственному состоянию, недооценка общих симптомов интоксикации и поздняя обращаемость за медицинской помощью. При нарастании гепатоцеллюлярной недостаточности отмечается также снижение иммунореактивности организма.

У пациентов с алкогольно-вирусным поражением (HCV, HBV) инфекционные осложнения вызывались условно-патогенными микроорганизмами и протекали более тяжело, чем у больных с алкогольным поражением печени. По всей видимости, это обусловлено выраженным иммуносупрессивным действием хронической вирусной инфекции на ретикулоэндотелиальную систему, а также на различные факторы клеточного и гуморального иммунитета.

У больных ЦП не всегда удается выделить возбудителей инфекционных осложнений. Это может быть связано с назначением антибактериальной терапии, в частности при клинической картине инфекционного процесса, с целью профилактики развития СБП до получения результатов бактериологических исследований крови, мочи, мокроты, АЖ, использованием малочувствительных сред.

Для своевременной диагностики инфекционных осложнений при ЦП, на наш взгляд, целесообразно выделять пациентов, относящихся к группам риска. Наиболее уязвимы больные ЦП класса С по С-Р с частой госпитализацией по поводу декомпенсации болезни и кровотечений (в анамнезе) из варикозно расширенных вен пищевода, находящихся на ИВЛ, с клиническими проявлениями ОАГ на фоне ЦП, а также пациенты, употреблявшие суррогаты алкоголя.

Кроме того, следует особенно выделить группу больных ЦП с признаками СБП. Обнаружение высокого титра СРБ, повышенного уровня белковых фракций, преимущественно за счет гамма-глобулинов. Нарастание явлений ПЭП без установленной причины также тре-

бует исключения инфекционных осложнений.

Большим с подозрением и (или) установленным диагнозом инфекционного процесса необходимо

своевременно проводить бактериологическое исследование биологических сред (АЖ, моча, кровь, бронхиальный секрет) и назначать этиотропную терапию антибакте-

риальными препаратами широкого спектра действия в целях эрадикации инфекционных агентов.

Работа выполнена при поддержке РФНФ, грант 08-06-00738а.

Список литературы

1. Буеверов А.О. Бактериальная инфекция как осложнение цирроза печени // РМЖ. – 1998. – Т. 6, № 19. (http://www.rmj.ru/articles_2307.htm)
2. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии. – Ростов: Феникс, 2007. – 319 с.
3. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 4–8.
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М.: Литтерра, 2007. – 160 с.
5. Огурцов П.П., Нужный В.П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля // Клин. фарм. тер. – 2001. – № 1. – С. 34–39.
6. Пиголкин Ю.И. Судебно-медицинская диагностика отравлений спиртами. – М.: МИА, 2006. – 576 с.
7. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов. – Бином, 2003. – 856 с.
8. Садовникова И.И. Цирроз печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения // РМЖ. – 2003. – Т. 5, № 2. (http://www.rmj.ru/articles_5381.htm)
9. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: Руководство для врачей. – М.: ООО «Премьер МТ»; ООО «Рекламное агентство «Наш Город», 2007. – С. 39–50.
10. Федосьина Е.А., Маевская М.В. Спонтанный бактериальный перитонит. Клиника, диагностика, лечение, профилактика // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 2. – С. 4–9.
11. Bernard B., Cadranet J.-F., Valla D. et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 108. – P. 1828–1834.
12. Caly W.R., Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis // J. Hepatol. – 1993. – Vol. 18. – P. 353–358.
13. Harald Seifert 45th // Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 12, 2005.
14. Len O., De Otero J., Almirante B. et al. Bacteremia caused by *Neisseria subflavia* and neutrocytic ascites in a female patient with hepatic cirrhosis // Enferm. Infect. Microbiol. Clin. – 1996. – Vol. 14. – P. 334–335.
15. Wyke R.J. Problems of bacterial infections in patients with liver disease // Gut. – 1987. – Vol. 28. – P. 623–641.

УДК (616.36-002.12:578.891)-07:(616.15+616.36)-074

Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом

В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Цель обзора. Представить доказательства эффективности S-аденозил-L-метионина (адеметионина, Гептрала®) в лечении синдрома внутрипеченочного холестаза.

Основные положения. Адеметионин (Гептрал®) играет ключевую роль в реакциях трансметилирования, транссульфурирования, трансаминирования, участвуя также в обмене оксида азота и цитокинов. Помимо патогенетического обоснования, результаты многочисленных клинических исследований адеметионина с различным дизайном у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза позволяют констатировать: 1) как парентеральное (внутривенное или внутримышечное), так и пероральное применение адеметионина высокоэффективно при внутрипеченочном холестазе различного генеза, в том числе при алкогольном циррозе печени и холестазе беременных; 2) рекомендуемая дозировка препарата составляет 500–800 мг при парентеральном введении и 800–1600 мг при пероральном приеме; 3) эффект парентерального применения становится клинически очевидным через одну-две недели; 4) пероральный прием оптимален с поддерживающей целью в течение одного-двух месяцев и более; 5) длительное лечение адеметионином ведет к улучшению выживаемости больных алкогольным циррозом на компенсированной и субкомпенсированной стадиях.

Заключение. Адеметионин (Гептрал®) может с успехом применяться у больных с внутрипеченочным холестазом вне зависимости от этиологии.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз, адеметионин, лечение.

Pathogenic and clinical substantiation of ademetionine application in treatment of intrahepatic cholestasis

V.T. Ivashkin, A.O. Buyeverov

The aim of the review. To present proofs of S-adenosyl-L-methionine (ademetionine, Heptral®) efficacy in treatment of intrahepatic cholestasis syndrome.

Original positions. Ademetionine (Heptral®) plays a key role in reactions of transmethylation, transsulphonation, transamination, being involved in metabolism of nitric oxide and cytokines. Besides pathogenic substantiation, results of multiple clinical studies with various design of ademetionine (Heptral®) at patients with intrahepatic cholestasis syndrome allow to ascertain: 1) both parenteral (intravenous or intramuscular), and oral application of ademetionine (Heptral) is highly effective in intrahepatic cholestasis of various origin, including alcohol-induced liver cirrhosis and cholestasis in pregnancy;

2) recommended dosage of the drug is 500–800 mg for parenteral route and 800–1600 mg at oral intake;

3) the effect of parenteral application becomes clinically apparent in 1–2 wks;

4) oral intake is optimal as maintaining therapy for 1–2 months and more;

5) Long treatment by ademetionine leads to improvement of survival rate of patients with alcoholic cirrhosis at compensated and subcompensated stages.

Conclusion. Ademetionine (Heptral®) can be successfully applied at patients with intrahepatic cholestasis with no regard to etiology.

Key words: intrahepatic cholestasis, ademetionine (Heptral®), treatment.

Синдром внутрипеченочного холестаза определяется как нарушение образования и секреции желчи или ее компонентов при отсутствии механической обструкции внепеченочных желчевыводящих путей.

Для понимания причин и механизмов развития внутрипеченочного холестаза следует напомнить, что в процессе формирования желчи выделяют три этапа:

захват из крови ряда ее компонентов (желчных кислот, билирубина, холестерина и др.) на уровне базолатеральной мембраны гепатоцита;

метаболизм, а также синтез новых составляющих и их транспорт в цитоплазме гепатоцита;

выделение их через каналикулярную (билиарную) мембрану в желчные каналцы.

В соответствии с этими этапами внутрипеченочный холестаз может развиваться на уровне гепатоцита или внутрипеченочных желчных протоков. С гистологической точки зрения выделяют *интралобулярный холестаз*, обусловленный поражением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный) и каналцев (каналцевый, каналикулярный), и *экстралобулярный (дуктулярный)*, связанный с поражением внутрипеченочных междольковых желчных протоков.

В то время как в основе внепеченочного холестаза всегда лежит

обструкция желчных протоков, внутрипеченочный холестаз подразделяется на необструктивный и обструктивный. Этиологические факторы как первого, так и второго варианта весьма многообразны [14].

Внутрипеченочный обструктивный холестаз характеризуется проходящей или перманентной обструкцией внутрипеченочных желчных протоков, которые могут быть обусловлены очаговым или диффузным патологическим процессом (см. таблицу).

В основе *внутрипеченочного необструктивного холестаза* лежат различные факторы, первично нарушающие метаболизм желчных кислот на том или ином этапе. Основными причинами внутрипеченочного необструктивного холестаза являются: вирусные гепатиты (А–Е, цитомегаловирус, вирусы Эпштейн–Барра, Коксаки, ЕСНО, вирусы герпеса I, II, IV типа, реовирус III типа, парвовирус В19), алкоголь, аутоиммунный гепатит, системные бактериальные инфекции, употребление лекарственных средств, воздействие химических веществ, микотоксины, эндотоксинемия, стеатоз, застойная сердечная недостаточность, тиреотоксикоз, парентеральное питание, паранеопластические синдромы, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, доброкачественный возвратный внутрипеченочный холестаз, внутрипеченочный холе-

стаз беременных, синдром Дабина–Джонсона.

Представленный список болезней и синдромов охватывает основные наиболее распространенные причины поражения печени. При этом во многих случаях остается неясным, почему один и тот же этиологический фактор послужил причиной развития холестаза у одного пациента и не привел к нему у другого. В связи с этим рассматривается возможность генетической предрасположенности к холестазу, проявляющейся, например, в особенностях биотрансформации ксенобиотиков в печени.

С клинической точки зрения целесообразно также различать следующие варианты холестаза: острый и хронический; с желтухой и без нее; с повреждением и без повреждения гепатоцитов; врожденный и приобретенный.

Несмотря на разнообразие причин внутрипеченочного холестаза, экспериментальные и клинические исследования позволили выделить общие патофизиологические механизмы этого синдрома, в частности:

нарушение текучести мембран гепатоцитов с нарушением их физико-химических характеристик, например соотношение холестерин/фосфолипиды;

накопление потенциально гепатотоксичных желчных кислот;

подавление функционирования Na^+/K^+ -Атфазы.

Причины внутрипеченочного обструктивного холестаза

Очаговые	Диссеминированные	Инфильтративные	Воспалительная пролиферация желчных протоков	Другие
Аденомы Гемангиомы Кисты Опухоли Абсцессы Паразиты Гепатолитиаз Лимфогранулематоз Болезнь Кароли Врожденный фиброз печени	Саркоидоз Туберкулез Другие гранулематозы Муковисцидоз	Лейкозы Амилоидоз Болезни накопления (болезнь Вильсона, гемохроматоз, галактоземия, гликогеноз IV типа, недостаточность α_1 -антитрипсина, тирозинемия, идиопатический неонатальный гепатит, болезнь Ниманна–Пика, болезнь Гоше, непереносимость фруктозы)	Первичный билиарный цирроз Первичный склерозирующий холангит Бактериальный холангит Идиопатическая дуктопатия взрослых	Гемобилия Хроническое отторжение трансплантат Синдром «трансплантат против хозяина» Синдром Алажилла Синдром Цельвегера

Не вызывает сомнения наибольшая эффективность этиотропного лечения внутриспеченочного холестаза, что возможно, однако, далеко не во всех случаях (как, например, при отмене гепатотоксичного препарата или противовирусной терапии). Следовательно, в большинстве клинических ситуаций на первый план выходит лечение патогенетическое. В целях оценки эффективности терапии хронического холестаза изучалось множество лекарственных средств, в частности преднизолон, D-пеницилламин, колхицин, азатиоприн, циклоспорин А, хлорамбуцил, метотрексат и др. Положительное влияние многих из них на клинико-биохимические характеристики холестаза нивелировалось выраженным побочным действием при длительном назначении. Еще больше препаратов применялось и применяется для купирования зуда как наиболее клинически значимого проявления холестаза. На сегодняшний день имеются основания утверждать, что наиболее эффективны в патогенетическом лечении холестаза урсодезоксихолевая кислота и адеметионин [1, 2, 4, 6, 14].

Эффекты адеметионина

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, Гептрал®) – природное вещество, эндогенно синтезируемое из аденозина и метионина. Адеметионин участвует по край-

ней мере в трех типах биохимических реакций – трансметилировании, транссульфурировании и синтезе полиаминов [17, 19, 20]. Реакции трансметилирования служат важным этапом синтеза фосфолипидов, в первую очередь фосфатидилхолина, обеспечивая восстановление структуры и свойства клеточных мембран. Следует заметить, что 85% всех реакций метилирования протекают в печени. Выраженное снижение активности фосфолипидметилтрансферазы констатируется как при экспериментальном холестазе, так и при разнообразных хронических болезнях печени у человека (в среднем на 50% при циррозах различной этиологии). Это закономерно сопровождается повышением микровязкости плазматической мембраны гепатоцитов, коррелирующей с увеличением соотношения холестерина/фосфолипиды.

Нарушение транссульфурирования приводит прежде всего к дефициту глутатиона – важнейшего клеточного антиоксиданта, что сопряжено с неконтролируемой продукцией активных форм кислорода и, как следствие, с перекисным окислением липидов, ведущим к гибели гепатоцитов и холангиоцитов путем некроза и апоптоза и усилению холестаза. Синтез полиаминов имеет непосредственное отношение к процессам регенерации печени, занимая существенное место в формировании рибосом. По-

мимо этого, адеметионин уменьшает продукцию фактора некроза опухолей альфа (TNF- α), стимулированную бактериальным липополисахаридом, а также усиливает синтез физиологического антагониста TNF- α интерлейкина-10 [4, 20]. Биологическое действие адеметионина схематично изображено на рисунке.

Основные установленные антихолестатические механизмы адеметионина представлены:

нормализацией текучести мембран гепатоцитов путем восстановления нарушенного метилирования фосфолипидов и активности натриевой помпы;

подавлением перекисного окисления липидов и обусловленного им повреждения гепатоцитов и холангиоцитов посредством восстановления активности глутатиона;

непосредственной модификацией транспорта желчных кислот.

Терапевтическое применение адеметионина представляет собой пример восполнения дефицита вещества естественного происхождения в условиях острой или хронической патологии печени. Сам S-аденозил-L-метионин ввиду высокой реактогенности нестабилен, и для клинических целей используется его стабильная соль – 1,4-бутандисульфонат.

Парентеральное введение

Эффективность внутривенного введения адеметионина в сравнении с плацебо при холестазах беременных изучена в двух плацебоконтролируемых исследованиях, включавших соответственно 18 и 30 женщин [11, 12]. Дозы адеметионина составляли 200 мг и 800 мг в сутки на протяжении 20 суток. В группе, где применялась более высокая дозировка, отмечалась значительная редукция зуда, уровней сывороточного конъюгированного билирубина, желчных солей, щелочной фосфатазы и трансаминаз. В другой группе показатели были относительно



Основное биологическое действие Гептрала®

Примечание. TNF- α – фактор некроза опухолей альфа; IL-10 – интерлейкин-10; NO – оксид азота.

стабильны, в то время как в группе плацебо все вышеозначенные параметры ухудшались.

Открытое исследование внутривенного введения адеметионина в дозе 800 мг у 55 женщин с холестазом беременных также продемонстрировало положительную динамику во всех случаях: редукция зуда достигнута у 15 пациенток, полное исчезновение – у 40. Клиническое улучшение сопровождалось снижением или нормализацией ключевых биохимических показателей [8].

G. Manzillo и соавт. опубликовали результаты крупного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, включавшего 420 пациентов с внутрипеченочным холестазом. Из них 52% составили больные циррозом печени, 24% хроническим гепатитом различной этиологии, 11% острым вирусным гепатитом, 8% лекарственным поражением печени, 5% алкогольной болезнью печени. Пациенты были рандомизированы на получавших адеметионин в дозе 800 мг внутривенно в течение двух недель и получавших плацебо. По исходным клинико-биохимическим характеристикам группы не различались. Все виды терапии были отменены за неделю до начала исследования. В основной группе констатированы статистически значимые различия ($P < 0,01$) между исходными показателями общего и конъюгированного билирубина, щелочной фосфатазы желчных солей и аналогичными показателями на момент окончания курса лечения. В группе плацебо достоверная динамика отсутствовала. Интенсивность зуда уменьшилась у 86% больных в группе, где использовался адеметионин, и у 31% в группе плацебо [16].

Задачей открытого мультицентрового исследования, включавшего 641 пациента с внутрипеченочным холестазом на фоне хронической патологии печени [10], явилось сравнение двух режимов введения адеметионина: 800 мг внутривенно и 500 мг внутримышечно ежеднев-

но в течение двух недель. Клинически оценивалась динамика зуда и слабости. Для оценки биохимической динамики были выбраны первичные переменные (общий билирубин, конъюгированный билирубин, щелочная фосфатаза) и вторичные переменные (γ -глутамилтранспептидаза, трансаминазы, протромбиновое время), определяемые еженедельно. Отмечено прогрессирующее улучшение как клинических, так и биохимических первичных переменных, достигшее статистически значимых различий ($P < 0,01$) в сравнении с исходным уровнем уже после недельного применения адеметионина. В связи с тем что больные не были исходно рандомизированы, сравнение между группами с разными путями введения препарата не проводилось, однако различий, заметных с клинической точки зрения, выявлено не было.

Лечение персистирующего зуда ежедневным внутривенным введением адеметионина в дозе 800 мг в сутки на протяжении от одного месяца до пяти лет у 18 пациентов с хроническим гепатитом и циррозом в исследовании L. Sacciatore и соавт. привело к значимой редукции зуда и количества расчесов, однако только во время введения лекарственного средства [7]. Вместе с тем наши собственные результаты указывают на длительный – до нескольких месяцев – период сохранения положительного влияния адеметионина на зуд и биохимические параметры цитолиза и холестаза после прекращения введения и/или приема препарата [3].

Выраженный холестатический зуд, особенно при острых заболеваниях печени, нередко служит основанием для назначения глюкокортикостероидов. В исследовании Y. Adachi и соавт. 26 больных холестатической формой острого вирусного гепатита были разделены на три группы: девяти внутривенно вводился адеметионин в дозе 600 мг в сутки, девять принимали преднизолон *per os* в уменьшающихся дозах от 30 мг до 10 мг в сут-

ки и восемь не получали никакой терапии. Через три недели в контрольной группе значимые изменения отсутствовали, тогда как в группах, где применялись адеметионин и преднизолон, достоверно снижался уровень сывороточного билирубина ($P < 0,05$) [5].

Пероральный прием

M. Frezza и соавт. провели проспективное мультицентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 220 больных с синдромом внутрипеченочного холестаза. У большинства пациентов (68%) диагностирована цирротическая стадия различных заболеваний печени, 26% – хронический активный гепатит, 6% – первичный билиарный цирроз. Обязательным для включения в исследование было стабильное – в течение не менее месяца, по крайней мере двукратное, повышение щелочной фосфатазы, а также общего и конъюгированного билирубина. Группа из 110 человек получала адеметионин перорально в дозе 1600 мг в сутки, аналогичная группа получала плацебо. Субъективные симптомы, такие как зуд, слабость и плохое самочувствие, существенно уменьшились в группе, где применялся адеметионин, в то время как плацебо не влияло на их выраженность. Статистически достоверная положительная динамика отмечена в отношении всех основных маркеров холестаза ($P < 0,01$ по сравнению с группой плацебо) [13].

Сравнительная эффективность разных дозировок адеметионина оценили G. Lafuenti и соавт. при внутрипеченочном холестазе беременных [15]. Две группы женщин с клинико-биохимической картиной холестаза получали 600 или 1800 мг препарата в сутки *per os*. Статистически значимое уменьшение зуда и снижение концентрации конъюгированного билирубина наблюдалось только в группе, принимавшей более высокую дозу лекарственного средства.

Хорошо известны результаты рандомизированного контролируемого исследования адеметионина при алкогольном циррозе печени группы J. M. Mato, включавшего 123 пациента. Применение адеметионина в дозе 1200 мг в сутки перорально на протяжении двух лет обусловило достоверно более низкую летальность или потребность в трансплантации печени больных компенсированным и субкомпенсированным циррозом (класс А и В по Чайлду–Пью) по сравнению с группой плацебо – 12 и 29% соответственно. Следует отметить, что в этом исследовании, помимо критерия выживаемости, оценивались ключевые биохимические параметры, в том числе параметры холестаза (щелочная фосфатаза и γ -глутамилтранспептидаза). По динамике этих показателей также констатировано достоверное преимущество адеметионина по сравнению с плацебо [18].

Результаты открытого мультицентрового исследования влияния курсового назначения адеметионина на течение внутрипеченочного холестаза при различных заболеваниях печени опубликованы в 1999 г. Т. Di Perri [9]. Группа из 371 пациента состояла из 222 мужчин и 149 женщин, средний возраст составил 54,9 (23–70 лет). На первом этапе препарат вводился внутримышечно в дозе 500 мг в сутки на протяжении двух недель с последующим переходом на таблетированную форму по 500 мг трижды в сутки в течение шести недель. После двухмесячного перерыва проводились второй и третий циклы терапии в аналогичном режиме. Повторные курсы назначались только больным, на которых положительно повлияла начальная терапия.

В целом хороший результат первого этапа лечения был констатирован у 333 (89,8%) пациентов. После двухнедельного внутримышечного введения адеметионина у больных существенно улучшилось самочувствие, что проявилось в уменьшении выраженности таких

симптомов, как астения, зуд, желтуха, запах изо рта, обложенность языка, ощущение переполнения желудка после еды, тошнота, рвота, диарея, запор, боль в правом подреберье, головная боль, постпрандиальная сонливость, потеря аппетита и затруднение концентрации внимания. Дальнейшее улучшение наблюдалось после перорального приема адеметионина в отношении всех исходных проявлений, за исключением диареи. Положительная клиническая динамика сопровождалась снижением исходно повышенных уровней АлАТ, АсАТ, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, общего и конъюгированного билирубина. Два цикла лечения завершили 99 больных, три цикла – 56. Общая тенденция динамики клинико-биохимических параметров характеризовалась улучшением во время циклов терапии и ухудшением в периоды между циклами, которое, однако, не достигало исходных значений.

На основании результатов клинических исследований адеметионина (Гептрала®) с различным дизайном у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза можно резюмировать:

1) как парентеральное (внутривенное или внутримышечное), так и пероральное применение адеметионина (Гептрала®) высокоэффективно при внутрипеченочном холестазае различного генеза, в том числе при алкогольном циррозе печени и холестазае беременных;

2) рекомендуемая дозировка препарата составляет 500–800 мг в сутки при парентеральном введении и 800–1600 мг в сутки при пероральном приеме;

3) эффект парентерального применения становится клинически очевидным через одну-две недели;

4) пероральный прием оптимален с поддерживающей целью в течение одного-двух месяцев и более;

5) длительное лечение адеметионин (Гептралом®) ведет к улучшению выживаемости больных ал-

когольным циррозом на компенсированной и субкомпенсированной стадиях.

Безопасность

Следует обратить внимание, что во всех исследованиях адеметионин (Гептрал®) продемонстрировал очень хороший профиль безопасности. Средняя частота возникновения побочных эффектов при внутривенном и внутримышечном введении составила 2,7 и 5,6% соответственно. В упомянутом выше мультицентровом плацебоконтролируемом исследовании G. Manzillo [16] такие нежелательные явления, как поверхностный флебит, преходящая бессонница, тошнота и потливость, на фоне ежедневного внутривенного введения 800 мг препарата отмечались у 8,9%, что было статистически сопоставимо с частотой таковых при введении плацебо (6,1%). Пероральный прием адеметионина вызывал побочные эффекты у 13,8% больных, что также почти не отличалось от группы плацебо (10,8%) [13]. К ним относились тошнота, преходящая бессонница, изжога, диарея и головная боль. При этом перечисленные симптомы не выступали в качестве причины досрочного прекращения лечения.

Хотя при длительном (в течение двух лет) пероральном приеме адеметионина побочные эффекты отмечены у 59% пациентов, однако почти такая же их частота (57%) наблюдалась в группе, получавшей на протяжении такого же периода плацебо [18]. Только у 5 из 62 больных в группе, принимавшей адеметионин, лечение было прекращено досрочно из-за нежелательных явлений, таких как диарея, тошнота и изжога. Необходимо учитывать, что это исследование проводилось среди весьма тяжелой категории пациентов – больных алкогольным циррозом класса А–С по Чайлду–Пью.

Экзогенный адеметионин не продемонстрировал мутагенной

активности как *in vitro*, так и *in vivo*. Применение высоких доз препарата у женщин в последнем триместре беременности не было сопряжено с какими-либо побочными эффектами [8, 11, 12, 15]. Вместе с тем в первом триместре большинство экспертов рекомендуют назначать адеметитонин (впрочем,

как и любые другие лекарственные средства) только при наличии абсолютных показаний.

Реакций гиперчувствительности на введение или прием адеметионина не зарегистрировано.

Таким образом, можно констатировать, что высокая клинически доказанная эффективность адеме-

тионина в качестве средства патогенетического лечения холестаза сочетается с высокой степенью безопасности. Совокупность этих свойств позволяет рекомендовать данный препарат в целях терапии внутриспеченочного холестаза различного генеза почти всем пациентам.

Список литературы

1. Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность // *Клин. фармакол. тер.* – 2005. – № 1. – С. 1–4.
2. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Бугверов А.О. Лекарственные поражения печени // *Болезни печени и желчевыводящих путей* / Под ред. В.Т. Ивашкина. – «М-Вестит». – М., 2005. – С. 217–223.
3. Подымова С.Д., Бугверов А.О., Навдинская М.Ю., Маляр Т.В. Гептрал – новый препарат для лечения внутриспеченочного холестаза // *Клинич. фармакол. фармако-тер.* – 1995. – № 2. – С. 38–40.
4. Рациональная фармакотерапия в гепатологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Бугверова. – М.: Литтерра. – 2009.
5. Adachi Y., Nanno T., Kanbe A. et al. The effects of S-adenosylmethionine on intrahepatic cholestasis // *Jap. Arch. Int. Med.* – 1986. – Vol. 33. – P. 185–192.
6. 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.
7. Cacciatore L., Varriale A., Cozzolino G. et al. S-adenosylmethionine (SAME) in the treatment of pruritus in chronic liver disease // *Acta Ther.* – 1989. – Vol. 15. – P. 363–371.
8. Catalino F., Scarponi S., Cesa F. et al. Efficacy and safety of intravenous S-adenosyl-

- L-methionine therapy in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Drug Invest.* – 1992. – Vol. 4 (Suppl. 4). – P. 78–82.
9. Di Perri T. S-adenosylmethionine in the treatment of chronic liver disease. A multicentre study. *Gastroenterol. Int.* – 1999. – Vol. 12. – P. 62–68.
10. Fiorelli G. S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial // *Curr. Ther. Res.* – 1999. – Vol. 6. – P. 335–348.
11. Frezza M., Cammareri G., Di Padova C. et al. Beneficial effects of S-adenosyl-L-methionine in pregnant women with cholestasis; results of a multicenter controlled clinical trial // *J. Hepatol.* – 1987. – Vol. 5. – S. 27.
12. Frezza M., Pozzato G., Chiesa L. et al. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose of S-adenosyl-L-methionine administration // *Hepatology.* – 1984. – Vol. 4. – P. 274–278.
13. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G. et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis: a double-blind placebo controlled study // *Gastroenterol.* – 1990. – Vol. 99. – P. 211–215.
14. Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology. Principles and practice.* – Springer. – 2002. – P. 204–214.
15. Lafuenti G., Plotti G., Nicolanti G. et al. Valutazione delle modificazioni di para-

- metri clinici e biochimici in gravide con colestasi in terapia con S-adenosil-L-metionina per os // *Giorn. Ital. Ostetr. Ginecol.* – 1988. – Vol. 10. – P. 357–361.
16. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C. et al. Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral S-adenosyl-L-methionine (SAME) in cholestatic patients with liver disease // *Drug Invest.* – 1992. – Vol. 4 (Suppl. 4). – P. 90–100.
17. 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.
18. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 30. – P. 1081–1089.
19. Mato J.M., Ortiz P. Metabolism of methionine in liver disease // *Meth. Find. Exp. – Clin. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 18 (Suppl. B). – P. 35–46.
20. 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.

УДК (616.36-002.12:578.891)-085.281.02

Проблема лекарственной резистентности HBV у HBV/ВИЧ-коинфицированных пациентов

Т.В. Кожанова, Л.Ю. Ильченко, О.В. Исаева

Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Московская обл.

Цель обзора. Представить актуальность и значимость проблемы развития лекарственной резистентности к противовирусным препаратам, данные о частоте выявления мутаций гена полимеразы вируса гепатита В (HBV) у пациентов с HBV/ВИЧ-коинфекцией.

Последние данные литературы. Анализ результатов 122 исследований, посвященных терапии хронического гепатита В (ХГ В) у HBV/ВИЧ-инфицированных пациентов, показал, что в настоящее время рекомендуются интерфероны α и ингибиторы обратной транскриптазы (ИОТ), назначаемые в зависимости от уровня DNA HBV, содержания CD4⁺ и активности процесса. Не определена продолжительность лечения HBeAg-негативного ХГ В. Развитие лекарственной резистентности, обусловленной появлением мутаций гена полимеразы HBV, является ведущей проблемой при терапии ИОТ.

Заключение. Для эффективной антивирусной терапии ХГ В целесообразны применение ИОТ с высоким генетическим барьером и осуществление мониторинга для выявления мутантных штаммов HBV на старте и в процессе терапии.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, HBV/ВИЧ-коинфекция, ингибиторы обратной транскриптазы, лекарственная резистентность.

HBV drug resistance at HBV/HIV-coinfected patients

T.V. Kozhanova, L.Yu. Ilchenko, O.V. Isayeva

The aim. To present relevance and significance of a problem of antiviral agents resistance development, data on frequency of mutations of *hepatitis B virus* (HBV) polymerase gene in patients with HBV/HIV-coinfection.

Original statements of the review. Analysis of results of 122 studies devoted to *chronic hepatitis B* (CH B) treatment at HBV/HIV-coinfected patients demonstrated, that interferons α and reverse transcriptase inhibitors (RTI) are recommended now, that should be prescribed according to the level of DNA HBV, contents CD4⁺ and disease activity. Treatment duration of HBeAg-negative CH B is not determined. Drug resistance development caused by mutations of HBV polymerase gene, is a principal problem at RTI therapy.

Conclusion: Application of RTI with high genetic barrier and monitoring for mutant HBV strains on initiation and during therapy is necessary for effective anti-viral CH B therapy.

Key words: viral hepatitis B, HBV/HIV-coinfection, reverse transcriptase inhibitors, drug resistance.

Высокий уровень заболеваемости вирусным гепатитом В (ВГ В) и ВИЧ-инфекцией, в том числе бессимптомными формами, свидетельствует о том, что их распространенность приобрела катастрофические масштабы и представляет реальную угрозу для здоровья населения всех стран мира. По данным ВОЗ, примерно у 400 млн человек выявляется хроническая инфекция, ассоциированная с *hepatitis B virus* (HBV); 25% из них ежегодно умирает от цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1]. У 95% ВИЧ-инфицированных лиц обнаруживаются серологические маркеры текущей или перенесенной HBV-инфекции.

Течение и развитие хронического воспалительного процесса в печени отличается вариабельностью и зависит от взаимоотношения вируса и иммунной системы организма. На течение хронического гепатита В (ХГ В) влияют генотип вируса, величина вирусной нагрузки, выраженность фиброза и степень его прогрессирования. Прогноз для больных, страдающих ХГ В, в настоящее время остается неблагоприятным. При отсутствии лечения с высокой вероятностью развиваются печеночная недостаточность, декомпенсированный ЦП и ГЦК.

В терапии ХГ В применяют интерфероны (ИФН α) (короткого действия и пегилированные), аналоги нуклеозидов/нуклеотидов – ингибиторов обратной транскриптазы (ИОТ) или сочетание этих препаратов.

Среди ИОТ выделяют:

- аналоги пиримидин-нуклеозидов с искусственной β L-конфигурацией (ламивудин, телбивудин, эмтрицитабин, клевудин, торциитабин) – 1-я группа;
- ациклические нуклеотиды (адефовир, тенофовир) – 2-я группа;
- карбоциклические аналоги (энтекавир, абакавир/карбовир) – 3-я группа.

Рассматривается также применение комбинированной терапии

препаратами из разных групп ИОТ. Для лечения ХГ В в Европе рекомендованы стандартный ИФН α (1991), пегилированный ИФН α -2а (2005), ламивудин (1998), адефовир (2002), энтекавир (2005) и телбивудин (2006).

Эмтрицитабин и тенофовир, как установлено, обладают противовирусной активностью в отношении HBV и ВИЧ. Однако они используются преимущественно при ВИЧ-инфекции.

Лекарственная резистентность HBV

Лечение ХГ В HBeAg-негативного ИОТ продолжается неопределенно долго, что может привести к развитию лекарственной устойчивости HBV (табл. 1).

Резистентность к ИОТ специфична. В последние годы наибольшее значение приобретает проблема изучения первичной резистентности – первоначальное отсутствие или низкая чувствительность к противовирусному действию ИОТ, снижение уровня DNA HBV не более чем на 1 log в течение первых 3 мес лечения и вторичной резистентности – селекция вариантов HBV, несущих мутации в Р-гене в процессе противовирусной терапии (ПВТ). При этом уровень DNA HBV изначально снижается, в том числе до неопределяе-

мого уровня, затем возникает повторное повышение репликативной активности вируса более чем на 1 log [18].

Известно значительное количество мутаций гена полимеразы, связанных с формированием резистентности к терапии ИОТ и персистенцией HBV [26].

Наиболее распространенными являются мутации в Р-гене HBV, ассоциированные с развитием лекарственной устойчивости к ламивудину [5]. Известно, что резистентность к данному препарату обусловлена появлением мутации, локализуемой в высококонсервативном YMDD локусе (тирозин-метионин-аспартат-аспартат) кодона 203–206 обратной транскриптазы, который является частью каталитического (домена С) сайта DNA-полимеразы.

Установлено, что M204V, M204S, M204I (С-домен), L180M (В-домен) мутации связаны с развитием первичной резистентности к ламивудину [16, 17]. Так, «изолированная» L180M-мутация не влияет на эффективность лечения ламивудином, а возникновение M204V/I мутации приводит к развитию частичной резистентности [7, 16].

Согласно данным многочисленных исследований, наблюдается синергическое влияние мутаций M204V и L180M, что способствует увеличению риска развития резис-

Таблица 1. Частота развития вторичной резистентности к ИОТ у HBV/ВИЧ-коинфицированных пациентов

Препарат	Вторичная резистентность HBV, длительность, %	Авторы, год
Интерферон α	Нет	C.L. Thio et al., 2006 [34]
Ламивудин	1 год – 20–29 5 лет – 90–94	Y. Benhamou et al., 1996 [4]
Адефовир	2 года – 2,5 3 года – 11 5 лет – 29	Y.S. Lee et al., 2006 [14]
Энтекавир	1 год – 0,1 2 года – 0,4 3 года – 1,1	F. Vairo, F. Iacomini et al., 2008 [35]
Телбивудин	у HBeAg (+) – 1 год – 4,4; 2 года – 21,6; у HBeAg (–) – 1 год – 2,7; 2 года – 8,6	Y. Benhamou et al., 1999 [3]
Тенофовир	1 год – 3,2–5,7 >1 года – ?	L. Cooleya et al., 2003 [6]

тентности [10]. Компенсаторные мутации (L80V/I, V173L) обнаруживаются соответственно в доменах А и В DNA-полимеразы [37] и чаще сочетаются с мутациями M204V, M204S [16].

Впервые они обнаружены у пациентов с рецидивом HBV-инфекции после трансплантации печени на фоне приема ламивудина [22]. Лекарственная устойчивость к ламивудину может проявиться через 3–6 мес после появления мутантных штаммов HBV [9, 33].

Первичная резистентность к адефовиру ассоциирована с мутациями, локализованными в доменах В (A181T) и D (N236T, I233V) DNA-полимеразы [2, 29]. Лекарственная устойчивость к адефовиру развивается менее часто, чем к ламивудину. Адефовиросоцированные мутации в Р-гене являются результатом умеренного увеличения концентрации препарата, необходимого для подавления вирусной репликации на 50% *in vitro* (IC₅₀) [19].

Известно, что сочетание мутации A181T с V214A/Q215S обуславливает развитие перекрестной резистентности к ламивудину [14, 23]. Мутация I233V, ассоциированная с развитием резистентности к адефовиру, идентифицирована недавно [36].

В многочисленных работах подчеркивается, что резистентность к энтекавиру наблюдается у пациентов с лекарственной устойчивостью к ламивудину. Мутации, ассоциированные с появлением резистентности к энтекавиру, локализованы в доменах В (T184S/A/I/L), С (S202G/C) и Е (M250I/V) DNA-полимеразы [11].

Энтекавир характеризуется высоким генетическим барьером к развитию резистентности HBV. Поэтому для формирования этого феномена необходимо появление 3 последовательных мутаций, 2 из которых являются ламивудинорезистентными (M204V и L180M) [15]. В основном резистентность к энтекавиру наблюдается при лечении больных с исходной резистент-

Таблица 2. Сравнительная частота распространенности YMDD-мутации у пациентов с HBV-моноинфекцией и с HBV/ВИЧ-коинфекцией (по F. Vairo и соавт., 2008 [35]), %

Спектр мутаций	HBV-моноинфекция	HBV/ВИЧ-коинфекция
M204I	43,3	3,4
L173V+M204I	3,3	0
L180M+M204I	13,3	0
L173V+L180M+M204I	0	3,4
M204V	1,7	0
L180M+M204V	35,0	62,1
L173V+L180M+M204V	3,3	31
Все YMDD-мутации	55,0	96,6

ностью к ламивудину и достигает 40% при 4-летнем применении препарата.

Известно, что *тенофовир* активен в отношении ВИЧ и HBV. Поэтому рекомендован для лечения коинфицированных пациентов [21]. Развитие резистентности к тенофовиру описано недавно и связано с мутациями, локализованными в доменах В и С DNA-полимеразы (A194T, L180M, M204V). Исследования, проведенные М. Nelson и соавт. [21], показали, что данные мутации наиболее часто выявляются среди HBV/ВИЧ-коинфицированных пациентов, леченных тенофовиром.

Подавление репликации HBV и, как следствие, снижение уровня DNA HBV на фоне противовирусной терапии ХГ В ламивудином показано в многочисленных исследованиях, выполненных с использованием клинических образцов сывороток крови от длительно инфицированных больных [4]. При коинфекции HBV и ВИЧ у пациентов, получающих ламивудин как часть *антиретровирусной терапии* (АРВТ), снижение содержания DNA HBV в крови после года терапии наблюдается в 96,3% случаев [4].

Известно, что главное ограничение терапии ламивудином – появление в результате селекционного отбора штаммов HBV, устойчивых к действию данного препарата. Показано, что развитие резистентности к терапии ламивудином

ассоциировано с длительным применением препарата. Согласно данным исследования, частота развития лекарственной устойчивости к ламивудину на 1-м году лечения составляет 20–29%, на 5-м году – 90–94%, что значительно выше, чем у больных с моноинфекцией ХГ В [27].

При изучении мутационных изменений в гене полимеразы HBV (табл. 2) отмечено, что у больных с коинфекцией HBV/ВИЧ наиболее часто определяются двойная – L180M+M204V/I (62,1%) и тройная – L173V+L180M+M204V (31%), L173V+L180M+M204I (3,4%) мутации. Установлено, что частота встречаемости простых мутаций M204I и M204V при коинфекции намного ниже, чем при HBV-моноинфекции (0 и 3,4% соответственно).

Показано, что развитие лекарственной резистентности не связано с концентрацией DNA HBV, активностью АлАТ и количеством CD4-лимфоцитов. Y. Benhamou и соавт. [4], L. Cooley и соавт. [6] установили, что более чем у 90% больных с коинфекцией HBV/ВИЧ регистрируется двойная мутация L526M + M550V. Кроме того, авторы указывают на возможность появления и третьей мутации V519L (V519L/L526M/M550V). Они полагают, что данная тройная мутация может являться причиной снижения аффинитета анти-HBs [3, 6].

В последние годы значительное внимание уделяется изучению раз-

Таблица 3. Клинические и вирусологические характеристики пациентов с HBV/ВИЧ, инфицированных «диким» и ламивудинорезистентными штаммами HBV (по B. Ramos и соавт., 2007 [25])

Показатель	«Дикий» штамм HBV	Ламивудинорезистентные штаммы HBV
Возраст, лет	37 (36–40)	44 (40–45)
Пол (мужской), %	90	82,3
Путь передачи ВГВ, %:		
парентеральный	55	41
половой	45	58,8
Длительность терапии ламивудином, мес	42 (25–74)	34 (17–46)
Уровень DNA HBV, log копии/мл	5,9–6,7	6,5–8,3
HBeAg-позитивные, %	50	88,2
Генотип ВГВ, %:		
A	35,0	53,0
D	50,0	47,0
Активность АлАТ, МЕ/л	53–124	46–108
Цирроз печени (METAVIR F4), %	25,0–65,0	53,0–88,2

личий в клинических и вирусологических характеристиках HBV/ВИЧ-коинфицированных больных в случаях инфицирования «диким» или мутантным штаммом HBV (табл. 3).

Пациенты, инфицированные ламивудинорезистентным штаммом HBV в возрасте старше 44 лет, наиболее часто являются HBeAg-позитивными (88,2%), имеют высокие показатели вирусной нагрузки (6,5–8,3 log копии/мл) и по сравнению с больными, инфицированными «диким» штаммом HBV. Установлено также, что генотип A HBV наиболее часто определяется у больных с коинфекцией HBV/ВИЧ, инфицированных ламивудинорезистентным штаммом (53%), генотип D – «диким штаммом» HBV (50%).

Статистически значимых различий в показателях активности АлАТ, частоте развития ЦП (METAVIR F4) у больных с коинфекцией HBV/ВИЧ, инфицированных «диким» и ламивудинорезистентными штаммами, не наблюдается [25].

Развитие лекарственной устойчивости к адефовиру происходит медленнее, чем к ламивудину. Распространенность резистентности к адефовиру на 2-м году лечения составила 2,5%, на 3-м – 11% и 5-м –

29% [13]. Клиническими исследованиями показано, что на 2-м году лечения адефовиром мутация I233V в гене полимеразы HBV зарегистрирована у 2%, N236T и A181V – у 5,9% пациентов с HBV/ВИЧ-коинфекцией [8, 23].

При изучении частоты развития лекарственной устойчивости к энтекавиру отмечено, что при монотерапии она не превышала 0,1, 0,4 и 1,1% на 1-, 2- и 3-м году лечения соответственно. Показатели распространенности вторичной резистентности к энтекавиру повышались у больных ХГ В, инфицированных ВИЧ, при комбинированной терапии с ламивудином по мере увеличения длительности терапии и составили 6, 14 и 32% на 1-, 2- и 3-м году лечения соответственно [28].

Применение телбивудина ограничено развитием перекрестной резистентности с ламивудином и адефовиром. При изучении частоты формирования лекарственной устойчивости при длительной терапии телбивудином установлено, что резистентность у HBeAg-позитивных пациентов с ХГ В достигала 4,4 и 21,6% после 1-го и 2-го года лечения соответственно [12, 20]. С другой стороны, у пациентов с неопределяемым уровнем DNA

HBV на 24-й неделе терапии частота резистентности ниже и не превышала 4% на 2-м году применения препарата.

У пациентов с HBeAg-негативным ХГ В частота развития лекарственной устойчивости после 1-го и 2-го года терапии телбивудином составила 2,7 и 8,6% соответственно [12]. В группе больных с неопределяемым уровнем DNA HBV на 24-й неделе терапии частота резистентности ниже и не превышала 2% на 2-м году применения препарата.

Возникновение резистентности к тенофовиру описано недавно, поэтому имеются ограниченные данные о частоте развития лекарственной устойчивости на фоне его применения. Установлено, что на 1-м году лечения тенофовиром появление мутантных штаммов HBV в результате селекционного «давления» препарата не наблюдалось, а на 2-м году терапии частота развития лекарственной устойчивости к тенофовиру уже достигала 4,7%, что связано с появлением вариантов HBV, несущих мутацию A194T [31].

Незначительное количество работ посвящено изучению частоты выявления вариантов HBV, несущих мутации в гене полимеразы, ассоциированных с развитием лекарственной устойчивости к ИОТ среди HBV/ВИЧ-коинфицированных пациентов, ранее не проходивших противовирусную терапию.

J. Quarleri и соавт. [24] при изучении распределения генотипов и ламивудинорезистентных штаммов HBV среди HBV/ВИЧ-инфицированных показали, что частота выявления мутаций в гене полимеразы у пациентов, не получавших терапию ламивудином, составляет 5,5% [24, 30].

В период терапии данным препаратом также может наблюдаться селекция мутантных штаммов HBV, ассоциированных с развитием первичной резистентности к энтекавиру. Как показали результаты исследования V. Soriano и соавт. [32], частота выявления таких му-

тантных штаммов HBV составляет 4,6% [28].

Первичная резистентность к адефовиру наблюдается также у незначительной доли HBV/ВИЧ-инфицированных пациентов. Частота ее выявления, по данным V. Soriano и соавт. [32], достигает 2,8%.

В целом имеется ограниченное количество сведений о частоте выявления вариантов HBV, несущих мутации, ассоциированные с лекарственной устойчивостью к ИОТ у HBV/ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на актуальность проблемы развития резистентности у больных ХГВ с коинфекцией ВИЧ, в России практически не проводится исследований по выявлению мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью HBV.

Принимая во внимание широкое распространение HBV-инфекции среди ВИЧ-инфицированных пациентов, тяжесть течения и высокую летальность при печеночно-ассоциированных заболеваниях, необходимо осуществлять полно-

ценный скрининг для определения маркеров инфицирования HBV, на основе которого появится возможность разработать оптимальный алгоритм терапии HBV/ВИЧ-инфицированных пациентов.

В целях снижения частоты развития лекарственной резистентности необходимо использовать лишь высокочувствительные и высокоспецифичные методы мониторинга для выявления мутантных штаммов HBV как до начала терапии ИОТ, так и при длительном ее применении.

Список литературы

1. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2003. – С. 22–27.
2. Angus P., Vaughan R., Xiong S. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 125, N 2. – P. 292–297.
3. Benhamou Y., Bochet M., Thibault V. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 30, N 5. – P. 1302–1306.
4. Benhamou Y., Katlama C. Effects of Lamivudine on Replication of Hepatitis B Virus in HIV-Infected Men // *Ann. Internal. Med.* – 1996. – Vol. 125, N 9. – P. 705–712.
5. Ching-Lung L., Dienstag J., Schiff E. Prevalence and Clinical Correlates of YMDD Variants during Lamivudine Therapy for Patients with Chronic Hepatitis B // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 36. – P. 687–696.
6. Cooleya L., Ayresa A., Bartholomeusz A. Prevalence and characterization of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutations in HIV-HBV co-infected individuals // *AIDS*. – 2003. – Vol. 17. – P. 1649–1657.
7. Dan Y.Y., Wai C.T., Lee Y.M. Outcome of lamivudine-resistant hepatitis B virus is generally benign except in cirrhotics // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, N 28. – P. 4344–4350.
8. Delaugerre C., Marcelin A. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type 1 Reverse Transcriptase Resistance Mutations in Hepatitis B Virus (HBV)-HIV-Coinfected Patients Treated for HBV Chronic Infection Once Daily with 10 Milligrams of Adefovir Dipivoxil Combined with Lamivudine // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 5. – P. 1586–1588.
9. Honkoop P., Niesters H.G., Osterhaus A.D. Lamivudine resistance in immunocompetent chronic hepatitis B. Incidence and patterns // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 28, N 1. – P. 169–171.

10. Huang Z.M., Huang Q.W., Qin Y.Q. YMDD mutations in patients with chronic hepatitis B untreated with antiviral medicines // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, N 6. – P. 867–870.
11. Jardi R., Rodriguez-Frias F. Hepatitis B virus polymerase variants associated with entecavir drug resistance in treatment-naive patients // *J. Vir. Hepatol.* – 2005. – Vol. 14, N 12. – P. 835–840.
12. Jones R., Nelson M. Novel anti-hepatitis B agents: a focus on telbivudine // *Int. J. Clin. Pract.* – 2006. – Vol. 60. – P. 1295–1299.
13. Lacombe K., Ollivet A. A novel hepatitis B virus mutation with resistance to adefovir but not to tenofovir in an HIV-hepatitis B virus-co-infected patient // *AIDS*. – 2006. – Vol. 20, N 17. – P. 2229–2231.
14. Lee Y.S., Lim Y.S. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43, N 6. – P. 1385–1391.
15. Levine S., Hernandez D., Yamanaka G. Efficacies of Entecavir against Lamivudine-Resistant Hepatitis B Virus Replication and Recombinant Polymerases In Vitro // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46, N 8. – P. 2525–2532.
16. Li M.W., How W., Liu K.Z. Character of HBV (hepatitis B virus) polymerase gene rtM204V/I and rtL180M mutation in patients with lamivudine resistance // *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. – 2007. – Vol. 6, N 7. – P. 664–667.
17. Ling R., Ahmed M. Selection of mutation in hepatitis B virus polymerase during therapy of transplant recipients with lamivudine // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 711–713.
18. Locarnini S., Warner N. Major causes of antiviral drug resistance and implications for treatment of hepatitis B virus mono-infection and coinfection with HIV // *Antivir. Ther.* – 2007. – Vol. 12. – P. 15–23.
19. Marcellin P., Chang T., Lim S. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 808–816.

20. Mutimer D., Pillay D., Cook P. Selection of multi-resistant HBV during sequential nucleoside-analog therapy // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 181. – P. 713–716.
21. Nelson M., Portsmouth S., Stebbing J. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus coinfected individuals // *AIDS*. – 2003. – Vol. 17. – P. 7–10.
22. Pei F., Ning J.Y., You J.F. YMDD variants of HBV DNA polymerase gene: Rapid detection and clinicopathological analysis with long-term lamivudine therapy after liver transplantation // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, N 18. – P. 2714–2719.
23. Pellicelli A.M., Barbaro G., Francavilla R. Adefovir and lamivudine in combination compared with adefovir monotherapy in HBeAg-negative adults with chronic hepatitis B virus infection and clinical or virologic resistance to lamivudine: A retrospective, multicenter, nonrandomized, open-label study // *Clin. Ther.* – 2008. – Vol. 30, N 2. – P. 317–323.
24. Quarleri J., Morett F., Bouzas B. Hepatitis B Virus Genotype Distribution and Its Lamivudine-Resistant Mutants in HIV-Coinfected Patients with Chronic and Occult Hepatitis B // *AIDS Res. Human Retrovir.* – 2007. – Vol. 23, N 4. – P. 525–531.
25. Ramos B., Nunez M., Marti'n-Carbonero L. Hepatitis B Virus Genotypes and Lamivudine Resistance Mutations in HIV/Hepatitis B Virus-Coinfected Patients // *J. Acquir. Immun. Defic. Syndr.* – 2007. – Vol. 44. – P. 557–561.
26. Reddy C.M., Martin P. Preventing HBV antiviral drug resistance to the oral antivirals and appropriate management when resistance occurs is crucial in the treatment of hepatitis B // *Drs. Reddy and Martin rev. iss.* – 2008. – Vol. 9. – P. 67–78.
27. Santos E.A., Sucupira M., Arabe J. Hepatitis B virus variants in an HIV-HBV co-infected patient at different periods of antiretroviral treatment with and without lamivudine // *BMC Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 4. – P. 29–33.
28. Sax P. Entecavir in HIV/HBV Coinfection: Possible Resistance When Used Alone // *AIDS Clin. Care.* – 2007. – Vol. 180. – P. 513–516.

29. Schildgen O., Sirma H., Funk A. Variant of Hepatitis B Virus with Primary Resistance to Adefovir // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 1807–1812.
30. Selabe S., Lukhwareni A., Song E. Mutations associated with lamivudine-resistance in therapy-naive hepatitis B virus (HBV) infected patients with and without HIV co-infection: Implications for antiretroviral therapy in HBV and HIV co-infected South African patients // *J. Med. Virol.* – 2002. – Vol. 79, N 11. – P. 1650–1654.
31. Sheldon J., Camino N., Rodes B. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir // *Antivir. Ther.* – 2005. – Vol. 10, N 6. – P. 727–734.
32. Soriano V., Nunez M., Puoti M. Treatment of Chronic Hepatitis B in the Human Immunodeficiency Virus-Infected Patient: Present and Future Clinical // *Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 37. – P. 1678–1685.
33. Sun J., Wang Z., Ma S. Clinical and virological characteristics of lamivudine resistance in chronic hepatitis B patients: A single center experience // *J. Med. Virol.* – 2005. – Vol. 75, N 3. – P. 391–398.
34. Thio C.L. Hepatitis B virus treatment in HIV-infected patients // *HIV Med.* – 2006. – Vol. 14, N 5. – P. 170–175.
35. Vairo F., Iacomi F. Analysis of HBV lamivudine-resistance mutations in a cohort of HBV infected subjects with or without HIV+ co-infection // *Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 2. – P. 45–56.
36. Yamazhan T., Sertoz R., Pullukcu H. A case of chronic hepatitis B with primary adefovir resistance // *Mikrobiyol. Bul.* – 2007. – Vol. 41, N 2. – P. 297–301.
37. Zollner B., Sterneck M., Wursthorn K. Prevalence, Incidence, and Clinical Relevance of the Reverse Transcriptase V207I Mutation Outside the YMDD Motif of the Hepatitis B Virus Polymerase during Lamivudine Therapy // *J. Clin.* – 2005. – Vol. 43, N 5. – P. 2503–2505.

УДК 616.002-36.64-036

Холецистолитиаз как отдаленное осложнение после гастрэктомии

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Е.А. Овлащенко

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

Whatever we wish to believe, we can find evidence
in experimental work to prove our theory
H. Ogilvie

[Во что бы нам ни захотелось верить, мы всегда найдем
доказательства в экспериментальной работе
для подтверждения своей теории]

Цель обзора. На основании анализируемой литературы выделить основные аспекты поражения билиарного тракта в отдаленном после гастрэктомии периоде и обосновать патогенетическое лечение больных с такой патологией.

Основные положения. Холецистолитиаз является одним из распространенных осложнений в отдаленном после резекции желудка и гастрэктомии периоде, что диктует необходимость разработки профилактических подходов. Выделены факторы риска развития холецистолитиаза: тотальная гастрэктомия, лимфодиссекция D2-D3, реконструкция пищеварительного конвейера с выключением двенадцатиперстной кишки (ДПК), стволовая ваготомия. Общие механизмы развития холецистолитиаза включают выпадение нейрогенной (ваготомия) и гуморальной (снижение выработки I- и S-клетками холецистокинина и секретина) стимуляции моторики билиарного тракта. Асинхронная моторная функция верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и внепеченочных желчных протоков приводит к ускоренному транзиту химуса и нарушению сегрегации. Ускоренный транзит кишечного содержимого, несостоятельность естественных антибактериальных барьеров на уровне желудка и ДПК, вторичный синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке способствуют ранней бактериальной деконъюгации желчных кислот, нарушению механизма их энтерогепатической циркуляции, увеличению пула свободных желчных кислот в кале, повышенной потери желчных кислот с калом, приводя к изменению коллоидного состояния желчи. Таким образом, изменение коллоидного равновесия желчи и гипокinez желчного пузыря вызывают формирование билиарного сладжа, микролитов и холецистолитиаз у пациентов после гастрэктомии.

Заключение. Учет патофизиологических особенностей позволяет теоретически обосновать профилактический подход в виде терапии препаратами урсодеоксихолевой кислоты после гастрэктомии.

Ключевые слова: гастрэктомия, холецистолитиаз, урсодеоксихолевая кислота.

Cholecystolithiasis as the remote complication after gastrectomy

I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, Ye.A. Ovlashenko

The aim of review. According to literature data to define main aspects of lesion of biliary tract in remote period after gastrectomy and to prove pathogenic treatment of patients with such disorder.

Original positions. The cholecystolithiasis is one of common complications in remote term after stomach resection and gastrectomy that dictates necessity of development of preventive measures. Risk factors of development of cholecystolithiasis are defined: total gastrectomy, lymphodissection D2–D3, reconstruction of the alimentary conveyor with isolation of duodenum, stem vagotomy. Common mechanisms of cholecystolithiasis development include fallout of neurogenic (vagisection) and humoral (decrease of cholecystokinin and a secretin production by I-and S-cells) stimulations of biliary tract motility. Asynchronous motor function of the upper region of gastro-intestinal tract and extrahepatic bile ducts result in accelerated transit of chyme and disorder of segregation. Accelerated transit of intestinal contents, incompetence of natural antibacterial barriers at the level of stomach and duodenum, secondary bacterial overgrowth syndrome in small intestine promote early bacterial deconjugation of bile acids, disorders of their enterohepatic circulation, increase of free bile acids pool in feces, the increased loss of bile acids with feces, resulting in change of colloid state of bile. Thus, change of colloid balance of bile and hyperkinesia of gallbladder is caused with development of biliary sludge, microlites and cholecystolithiasis in patients after gastrectomy.

Conclusion. The count of pathophysiological features allows to prove theoretically the preventive approach i.e. treatment by ursodeoxycholic acid drugs after gastrectomy.

Key words: gastrectomy, cholecystolithiasis, ursodeoxycholic acid.

Несмотря на тенденцию последних лет к органосохраняющим операциям, хирургический метод остается «золотым» стандартом радикального лечения опухолей желудка, позволяющим надеяться на полное выздоровление [8, 19, 31, 33, 38]. Оперативные вмешательства на желудке в объеме резекции и гастрэктомии сохраняют свою актуальность при осложненном течении язвенной болезни, длительно не рубцующихся язвах, синдроме Золингера–Эллисона [5], болезни Дъелафуа с изолированным поражением желудка [20], лимфоме желудка [12]. Анализ литературы показывает, что результаты оперативного лечения при раке желудка все еще оставляют желать лучшего, однако до сих пор не существует более эффективного лечения этого заболевания [24].

Отдаленные результаты хирургического лечения, безусловно, определяются не только выживаемостью после радикальных оперативных вмешательств по поводу рака и лимфомы желудка, но и качеством жизни больных, развитием у них отдаленных последствий хи-

рургического вмешательства. Это обусловлено тем, что большой объем оперативного вмешательства с последующим восстановлением целостности пищеварительной трубки определенно влечет за собой ряд анатомических и функциональных изменений желудочно-кишечного тракта. Принято считать, что в большинстве случаев резекция желудка или гастрэктомия не вызывают заметных нарушений функции системы пищеварения благодаря их значительным компенсаторным возможностям, однако в ряде случаев после операций на желудке все же возникают так называемые постгастрорезекционные расстройства, значительно снижающие качество жизни пациентов и требующие лечения. Давно доказана функциональная взаимосвязь секреции желудка и работы гепатопанкреатодуоденальной системы, поэтому первичная патология желудка (рак, лимфома, язвенная болезнь желудка, пилородуоденальный стеноз и др.) не может не влиять на нормальное функционирование этой системы. Возникающие функциональные нарушения, способные трансформиро-

ваться в органические при длительно персистирующей патологии желудка, могут прогрессировать после оперативных вмешательств на желудке и приводить к нарушениям функции пищеварительной системы в целом.

Холецистолитиаз является одним из функциональных осложнений в отдаленном периоде после резекции желудка и гастрэктомии [1]. Неуклонный рост числа пациентов с холецистолитиазом в отдаленные после гастрэктомии сроки, выраженное снижение качества жизни таких больных, ограничение возврата трудоспособности в послеоперационном периоде, необходимость в повторных оперативных вмешательствах позволяют считать рассматриваемую проблему весьма актуальной в современной гастроэнтерологии [7, 21, 32, 33].

Эпидемиология и этиология

Частота регистрации в послеоперационном периоде билиарного сладжа и холецистолитиаза, отсутствовавших до хирургиче-

Частота встречаемости холецистолитиаза у пациентов после радикальных оперативных вмешательств на желудке

Тип вмешательства	%	p	Автор
Субтотальная гастрэктомия	7,8	<0,001	Kobayashi T. et al, 2005 [22]
Тотальная гастрэктомия	27,9		
Реконструкция с выключением ДПК	25,1	<0,001	
Реконструкция без выключения ДПК	8,2		
Лимфодиссекция в зоне гепатодуоденальной связки	28,2	<0,001	
Лимфодиссекция D1, D2	7,5		
Стандартная радикальная гастрэктомия с D2-лимфодиссекцией	17,8	0,001	Akatsu T. et al, 2005 [2]
Стандартная радикальная гастрэктомия с D1-лимфодиссекцией	9,4		
Резекция желудка с реконструкций по Бильрот I и стволовой ваготомией	30	<0,05	Rehnberg O., Haglung U., 1985 [32]
Резекция желудка с реконструкций по Бильрот I и селективной ваготомией	12		
Субтотальная гастрэктомия	12,4	>0,05	Kodama I. et al, 1996 [23]
Тотальная гастрэктомия	10,5		
Лимфодиссекция D-1, D-2	8,5	<0,05	
Лимфодиссекция D-3	16,3		

ского вмешательства на желудке, в значительной степени варьирует. Это обусловлено множеством факторов – от особенностей дизайна исследования и критериев отбора больных в исследованиях, в которых оценивались данные факты, до патогенетически значимых причин.

Так, по данным K. Inoue и соавт., уже через месяц после тотальной и субтотальной гастрэктомии при ультразвуковом исследовании был выявлен билиарный сладж у 47 и 38% пациентов соответственно; через 6 мес у 18,8% оперированных пациентов были обнаружены конкременты в желчном пузыре [14]. Подобную частоту встречаемости холецистолитиаза, только в более отдаленные после оперативного вмешательства сроки (20% через два года после гастрэктомии) приводит H. Ise и соавт. [16]. Несколькими годами ранее в исследовании P. Hauters с соавт. была указана значительно большая частота встречаемости холецистолитиаза – 47% через два года после тотальной гастрэктомии [11]. Однако и количество наблюдений было более чем в два раза меньшим, чем в исследовании H. Ise и соавт. Ни те ни другие [11, 16] исследователи не отметили какой-либо взаимосвязи появления холеци-

столитиаза с возрастом и полом оперированных больных.

На основании анализируемой нами литературы можно выделить факторы риска, способствующие камнеобразованию относительно объема оперативного вмешательства, типа реконструкции верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и объема лимфодиссекции [22, 40]. Частота встречаемости камнеобразования относительно этих критериев приведена в таблице.

Согласно данным, представленным в таблице, факторами риска для камнеобразования являются тотальная гастрэктомия, реконструкция с выключением ДПК, лимфодиссекция в зоне гепатодуоденальной связки и стволовая ваготомия. K. Segawa и соавт. показали статистически значимое различие между частотой регистрации холецистолитиаза у пациентов после гастрэктомии (16,6%) и у пациентов контрольной группы (4,7%; $p < 0,001$) [36]. Сочетание гастрэктомии с ваготомией повышает риск развития холецистолитиаза на 10% [2, 6, 34], при этом селективность ваготомии не влияет на частоту камнеобразования [34].

Из результатов исследования T. Akatsu и соавт. следует, что объем лимфодиссекции также влияет

на камнеобразование, так как увеличивается риск травматизации вагуса и его ветвей, при этом сроки образования камней значительно сокращаются и повышается частота встречаемости осложнений, требующих хирургического вмешательства [2].

Влияние типа реконструкции анастомоза на риск развития и частоту встречаемости камнеобразования среди пациентов после резекции желудка до сих пор убедительно не доказано. В ряде работ имеются данные об отсутствии различий частоты встречаемости желчных камней после хирургического вмешательства в зависимости от типа реконструкции по Бильрот I или Бильрот II [3, 25]. В то же время D. Lorusso и соавт. отмечают более высокую частоту встречаемости холецистолитиаза при модификации по Бильрот II [26]. Напротив, T. Lundman и соавт. сообщают о преобладающей частоте встречаемости желчных камней у пациентов с модификацией по Бильрот I [28].

По данным нескольких исследований, частота встречаемости холецистолитиаза после гастрэктомии коррелирует с полом и массой тела больных [13]. Исходя из результатов, полученных F. Pezzolla и соавт., частота встречаемости хо-

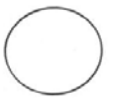
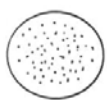

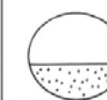
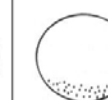
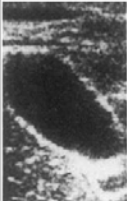

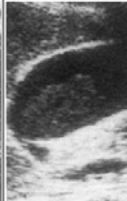

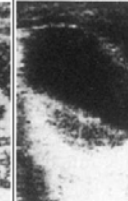
	Норма	Сладж			
Схема					
Тип	О анэхогенная желчь	S слоящийся	T опухоле видный	L послойный	P преципитиро ванный
Сонограмма					

Рис. 1. Ультрасонографическая классификация билиарного сладжа после гастрэктомии: (O) – анэхогенная желчь (норма); (S – scattered) – слоящийся тип (взвешенный осадок мелких частиц); (T – tumefactive) – опухолевидный тип (сгустки экзогенной желчи, смещаемые или фиксированные к стенке желчного пузыря, иногда симулирующие опухолевидное образование); (L – layering) – послойный тип (расслоение желчи с образованием горизонтального уровня); (P – precipitated) – преципитированный тип (по Inoue K. et al., 1992 [14])

лецистолитиаза после гастрэктомии составила 36% у мужчин и 19% у женщин ($p < 0,0001$) [30]. Аналогичные показатели частоты встречаемости приводят D. Lorusso и соавт. [13]. Корреляции риска развития холецистолитиаза с индексом массы тела у пациентов после гастрэктомии выявлено не было [30]. Данные факты отличаются от эпидемиологических характеристик классической желчнокаменной болезни, частота развития которой нарастает с возрастом, причем обычно у женщин и лиц с избыточной массой тела. Это может свидетельствовать о наличии других механизмов формирования холецистолитиаза после оперативных вмешательств на желудке.

К факторам риска холецистолитиаза после резекции желудка и гастрэктомии также можно отнести длительное парентеральное питание пациентов в послеоперационном периоде. Так, K. Inoue и соавт. в проспективном исследовании показали, что у пациентов после субтотальной резекции желудка, находящихся на парентеральном питании, билиарный сладж [14] (который, как известно, может рассматриваться в качестве предкаменной

стадии желчнокаменной болезни) встречается в 100% случаев (рис. 1, 2). Развитию холецистолитиаза после гастрэктомии может также способствовать адьювантная химиотерапия у пациентов с раком желудка [10].

Патогенез

Патофизиологические аспекты развития холецистолитиаза после гастрэктомии до сих пор остаются предметом дискуссий. Однако на основании отдельных гипотез и теорий развития все же можно выделить ряд общих патогенетических механизмов. Желчный пузырь, как и другие органы желудочно-кишечного тракта, находится под сложным нейрогуморальным контролем. Гастрэктомия приводит к выпадению как нейрогенного (денервация вагуса) [7, 11, 14, 32, 40], так и гуморального (выработка G-, I- и S-клетками слизистой оболочки антрального отдела желудка и ДПК гастрин, холецистокинина (ХЦК), секретина) звеньев работы верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. В результате нарушается синхронная моторная функция верхнего отдела желудоч-

но-кишечного тракта и внепеченочных желчных протоков. В дальнейшем как следствие функциональных и органических изменений после операции у большинства больных отмечается избыточный бактериальный рост в тонкой кишке (в норме в проксимальном отделе тонкой кишки нет собственной микрофлоры) [1, 3, 7, 14, 15, 18, 28, 32]. Он присоединяется достаточно быстро из-за банального отсутствия (гастрэктомия) или несостоятельности (резекция желудка) желудочного антибактериального барьера и несостоятельности антибактериального барьера в ДПК вне зависимости от методики оперативного вмешательства ввиду вторичных нарушений моторики желчного пузыря.

Выключение ДПК (например, анастомоз по Ру) из пищеварительного конвейера в сочетании со стволовой ваготомией приводит к выраженному нарушению сократительной функции желчного пузыря по типу гипокинезии, способствующей неполному его опорожнению, застою желчи и в итоге к билиарному сладжу [14], микролитиазу и холецистолитиазу [1, 14] (см. рис. 2). Как сказано выше, объем лимфодиссекции прямо пропорционально повышает риск развития холецистолитиаза в отдаленные после гастрэктомии сроки, особенно лимфодиссекция в области гепатодуоденальной связки, когда блуждающий нерв в составе переднего печеночного сплетения осуществляет иннервацию желчного пузыря [40]. После резекции желудка без выключения ДПК (Бильрот I) [32], дополненной стволовой ваготомией, несмотря на сохранение гуморального механизма регуляции сократительной функции желчного пузыря, так как пассаж химуса из культи желудка происходит по ДПК, ответственной за выработку ХЦК и секретина, ускоренный транзит химуса [29] приводит к неадекватному раздражению нейроэндокринных клеток ДПК и выбросу в кровь вышеуказанных гормонов, что обуславливает гиперки-

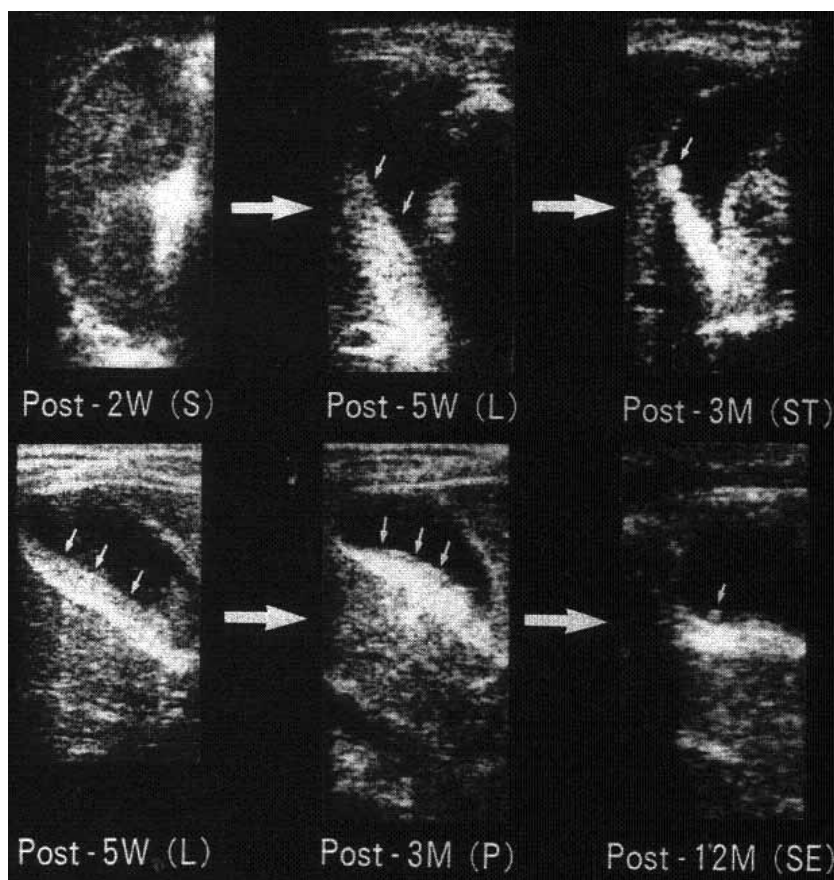


Рис. 2. Динамическое ультразвуковое наблюдение за преобразованием билиарного сладжа в конкременты у пациентов, находящихся после гастрэктомии на парентеральном питании (по Inoue K. et al., 1992 [14]).

SE – гиперэхогенное образование без акустической тени;
 ST – гиперэхогенное образование с акустической тенью;
 S (scattered) – слоистый тип (взвешенный осадок мелких частиц);
 L (layering) – послойный тип (расслоение желчи с образованием горизонтально-го уровня);
 P (precipitated) – преципитированный тип;
 W – неделя;
 M – месяц

нетический тип дискинезии желчного пузыря [1].

Однако не только денервация гепатопанкреатодуоденальной зоны влияет на развитие дискинезии желчного пузыря после гастрэктомии. Как было сказано выше, не меньше на этот процесс влияет ликвидация гуморального звена при гастрэктомии в результате удаления пилородуоденальной зоны, вырабатывающей гастрин, а также отсутствие ацидификации двенадцатиперстной кишки в результате модификации Бильрот II, вырабатывающей ХЦК и секретин.

Наиболее важная физиологическая роль в реализации сократительной функции желчного пузыря

принадлежит ХЦК [15, 18]. Ряд авторов [7, 15, 18, 35] отмечают повышение уровней базального и постпрандиального ХЦК у пациентов после тотальной гастрэктомии (рис. 3). При этом были отмечены различия в постпрандиальной секреции ХЦК, объясняемые изменением в регуляции механизма отрицательной обратной связи: поскольку ХЦК вырабатывается энтероцитами в ответ на появление продуктов переваривания белков и жиров в ДПК, у пациентов после тотальной гастрэктомии уровни остаточного ХЦК повышены, что объясняется отсутствием желудка – резервуара, который оказывает ингибирующее действие на ХЦК

при поступлении в него нутриентов. Таким образом, пища, вводимая в ДПК, приводит к секреции ХЦК, но звено, приостанавливающее этот процесс, отсутствует. Однако данная теория никак не объясняет сохранения уровней секреции ХЦК у пациентов после гастрэктомии с модификацией без исключения ДПК [18].

Денервация вагуса в сочетании с утратой депонирующей функции желудка, помимо нарушения моторики желчного пузыря, способствует ускоренному транзиту химуса, приводя к уменьшению резерва желчных кислот. Синдром избыточного бактериального роста как следствие несостоятельности антибактериальных барьеров верхнего отдела пищеварительного конвейера и денервации вагуса, а также ускоренный транзит кишечного содержимого приводят к деконъюгации желчных кислот. Это в итоге усиливает литогенные свойства желчи: нарушаются формирование мицелл и всасывание жира, жирорастворимых витаминов, увеличиваются концентрации вторичных и некоњурированных желчных кислот по сравнению с концентрацией относительно первичных желчных кислот [39]. Таким образом замыкается порочный круг патогенеза холецистолитиаза после оперативных вмешательств на желудке: изменение коллоидного состояния желчи, нарушение опорожнения желчного пузыря также способствуют нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

Косвенным доказательством возникновения холецистолитиаза после оперативных вмешательств на желудке является его прогрессирование у больных, уже имеющих конкременты на момент оперативного вмешательства. Так, по данным O.Rehnberg и соавт., в группе пациентов с наличием холецистолитиаза до операции образование новых конкрементов встречалось в 30% случаев после стволовой и в 12% после селективной ваготомии [32].

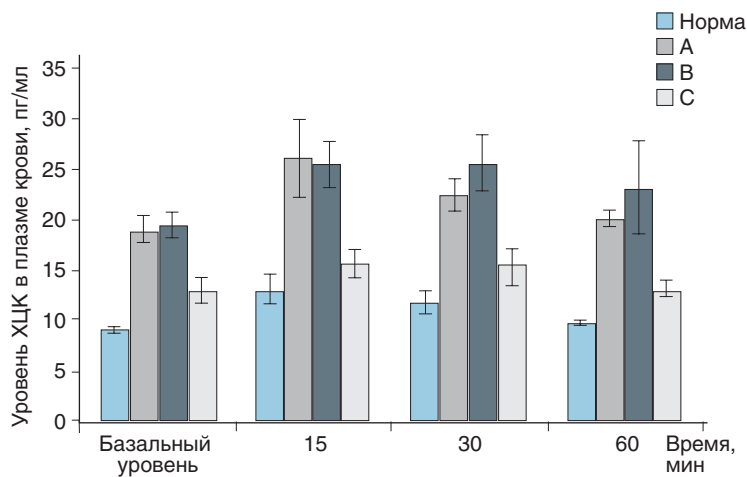


Рис. 3. Базальный и стимулированные уровни ХЦК плазмы крови у пациентов с различными типами реконструкций после гастрэктомии и контрольной группы (А – Roux-en-Y, В – с созданием резервуара и С – с созданием резервуара без выключения двенадцатиперстной кишки; (по Kalmar K. et al., 2006 [18]). Отмечены существенные отличия между концентрациями холецистокинина в крови, особенно после стимуляции – у здоровых лиц против подгруппы Roux-en-Y ($p < 0,001$), у здоровых лиц против подгруппы В ($p < 0,001$), у здоровых лиц против подгруппы С ($P = 0,003$), при модификации Roux-en-Y против подгруппы С ($p < 0,001$), между подгруппами В и С ($p < 0,001$)

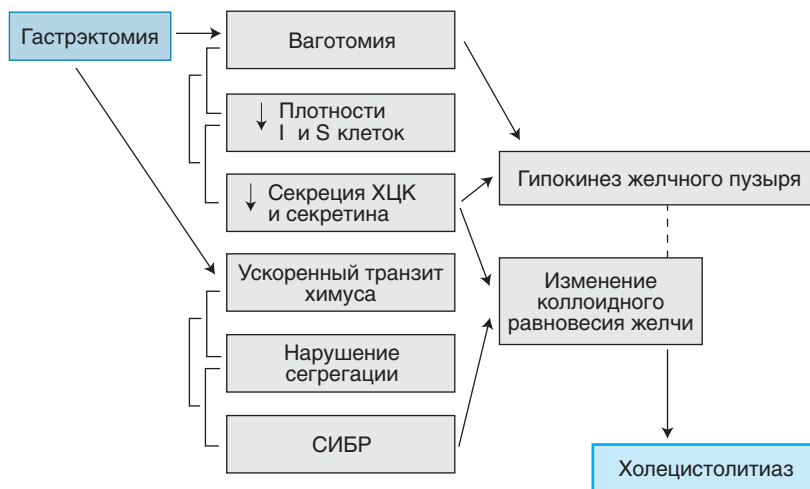


Рис. 4. Патофизиология холецистолиаза после гастрэктомии. Примечание: СИБР – синдром избыточного бактериального роста

Следует отметить, что вышеизложенным патогенезом (рис. 4) объясняется формирование холестериновых и отчасти смешанных конкрементов, в то время как около 50% больных с холецистолиазом после гастрэктомии имеют пигментные камни [41]. Так, согласно H. Ise и соавт., черные камни встречались у 45,3% больных, кальций-билирубиновые – у 26,6% и только у 28,1% пациентов был выявлен холестериновый тип камней [17]. Большинство авторов объясняют данный факт восходящим инфици-

рованием билиарного тракта вследствие вторичной бактериальной контаминации тонкой кишки и дуоденобилиарных рефлюксов, преимущественно вследствие денервации.

Профилактика и лечение

Приведенные факты и особенности патогенеза в некоторой степени объясняют отсутствие четких рекомендаций по ведению больных с холецистолиазом и по

профилактике этого заболевания. Вследствие сложности и многофакторности патогенеза затрудняется поиск солитарной точки приложения методик профилактики и консервативного лечения у данной категории пациентов, а при наличии осложнений холецистолиаза возникают показания к хирургическому лечению. Среди осложнений холецистолиаза у пациентов после гастрэктомии в анализируемой нами литературе отмечаются острый холецистит и панкреатит, острый холангит, механическая желтуха, формирование холецистоэнтеральных фистул и др. [2, 9, 37]. Оперативные вмешательства по поводу калькулезного холецистита в отдаленном после гастрэктомии периоде будут определенно сопровождаться большими техническими сложностями из-за массивного спаечного процесса на верхнем этаже брюшной полости. В этих условиях традиционно и почти повсеместно используемая в последние годы методика лапароскопической холецистэктомии вряд ли применима. Соответственно больные калькулезным холециститом после гастрэктомии обречены на сравнительно наиболее травматичные оперативные вмешательства.

Что же мы можем предложить в качестве профилактики холецистолиаза? Уже в течение десятилетия под наблюдением в нашей клинике находится большое число пациентов, перенесших гастрэктомию и субтотальную резекцию желудка. Имея эпидемиологические данные, веское патофизиологическое обоснование и основываясь на собственном опыте, мы разработали методику профилактики холецистолиаза с использованием препаратов урсодеооксиголевой кислоты (урсофальк), традиционно используемых для литолитической терапии.

Точки приложения для использования урсофалька у таких больных две. Во-первых, постоянный прием препарата способен предотвратить образование билиарного сладжа, а как следствие и кон-

крементов в желчном пузыре, по крайней мере у половины больных. Это достигается в результате улучшения тягучести желчи, предотвращения осаждения кристаллов в пузыре, компенсации потерь желчных кислот и слабого холекинетиического эффекта. Кроме того, урсофалька существенно уменьшает холестаза и обладает умеренным иммуномодулирующим действием, поэтому его можно успешно использовать при холангитах любого генеза. Данный аспект позволяет предполагать профилактическое действие урсофалька и при механизме действия, предположительно относящегося к образованию пигментных камней. Во-вторых, подавляющее большинство больных после гастрэктомии имеют так называемые забросы – рецидивирующий щелочной рефлюкс содержимого отводящей кишки в пищевод. Следствием хронического рефлюкса является не только выраженное снижение

качества жизни больных, но и развитие тяжелого эрозивного эзофагита, с трудом поддающегося консервативному лечению. Наибольшим повреждающим действием на слизистую оболочку пищевода обладают компоненты желчи, в первую очередь неконъюгированные желчные кислоты. Постоянный прием урсофалька будет сопровождаться изменением соотношения желчных кислот в желчи, что в целом уменьшит ее токсичность для слизистой пищевода. Действительно, использование урсофалька для лечения рефлюкс-ассоциированных поражений желудка и пищевода в качестве цитопротективного средства доказано и отмечено в инструкции к препарату.

Таким образом, всем больным после радикальной гастрэктомии и субтотальной резекции желудка для профилактики холецистолитиаза и уменьшения выраженности и токсичности еюнопищеводного ре-

флюкса может быть рекомендован длительный (пожизненный) прием урсофалька. Особым преимуществом препарата является наличие лекарственной формы в виде суспензии, значительно облегчающей прием лекарства лицами с дисфагией и рубцовыми изменениями в области эзофагоэнтероанастомоза. Доза препарата титруется индивидуально, с учетом клинического эффекта и отсутствие изменения в желчном пузыре при динамическом ультразвуковом исследовании. В большинстве случаев достаточен однократный профилактический прием 250 мг урсофалька на ночь. Лечебные дозы при наличии сладжа и конкрементов не отличаются от таковых, широко используемых для литолитической терапии больных без оперативных вмешательств на желудке, 12–15 мг на килограмм массы тела больного однократно на ночь.

Список литературы

1. Кузин Н.М., Канадашвили О.В., Иванова Ю.В. Функциональное состояние желчного пузыря после резекции желудка с анастомозом по Ру // Хирургия. – 2000. – Т. 5. – С. 9–12.
2. Akatsu T., Yoshida M., Kubota T. et al. Gallstone disease after extended (D2) lymph node dissection for gastric cancer // World J. Surg. – 2005. – Vol. 29(2). – P. 182–186.
3. Ao Y.F. Contractile function of the gallbladder after gastrectomy // Zhonghua. Wai. Ke. Za. Zhi. – 1990. – Vol. 28(7). – P. 386–389, 444.
4. Bradley E.L. III, Isaacs J., Hersh T. et al. Nutritional consequences of total gastrectomy // Ann. Surg. – 1975. – Vol. 182. – P. 415–429.
5. Cattet R.P., Wilson S.D. Cholelithiasis follows total gastrectomy in Zollinger-Ellison syndrome // Surgery. – 1989. – Vol. 106(6). – P. 1070–1073.
6. Clave R.A., Gaspar M.R. Incidence of gallbladder disease after vagotomy // Am J. Surg. 1969. – Vol. 118. – P. 169.
7. Cox H.T., Doherty J.F., Kerr D.F. Changes in the gallbladder after elective gastric surgery // Lancet. – 1958. – Vol. 1. – P. 764.
8. Csendes J A., Burdiles P.P., Braghetto M.I. et al. Evolution of resectability and mortality rates of total and subtotal gastrectomy for gastric cancer // Rev. Med. Chil. – 2006. – Vol. 134(4) – P. 426–432.
9. Dias A.R., Lopes R.I. Biliary stone causing afferent loop syndrome and pancreatitis

- // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12(38). – P. 6229–6231.
10. Hara S., Ogoshi K., Mitomi T. Ultrasonic findings of the cholecyst and biliary tract after gastrectomy // Nippon Geka. Gakkai. Zasshi. – 1993. – Vol. 94. – P. 352–358.
11. Hauters P., de Neve de Roden A., Pourbaix A. et al. Cholelithiasis: a serious complication after total gastrectomy // Br. J. Surg. – 1988. – Vol. 75(9). – P. 899–900.
12. Hjermstad M.J., Hollender A., Warloe T. et al. Quality of life after total or partial gastrectomy for primary gastric lymphoma // Acta. Oncol. – 2006. – Vol. 45(2). – P. 202–209.
13. Ikeda Y., Shinchi K., Kono S., Tsuboi K. et al. Risk of gallstones following gastrectomy in Japanese men // Surg. Today. – 1995. – Vol. 25(6). – P. 515–518.
14. Inoue K., Fuchigami A., Higashide S. et al. Gallbladder sludge and stone formation in relation to contractile function after gastrectomy // Abb. Surg. – 1992. – Vol. 215. – P. 19–26.
15. Inoue K., Fuchigami A., Hosotani R. et al. Release of cholecystokinin and gallbladder contraction before and after gastrectomy // Ann. Surg. – 1987. – Vol. 205 – P. 27–32.
16. Ise H., Kitayama O., Hayasaka H., Matsuno S. Post-gastrectomy gallstone disease // Nippon. Rinsho. – 1993. – Vol. 51(7). – P. 1875–1878.
17. Ise H., Kitayama O., Hayasaka H., Matsuno S. Post-gastrectomy gallstone disease // Nippon. Rinsho. – 1993. – Vol. 51(7). – P. 1875–1878.
18. Kalmar K., Nemeth J., Kelemen D.

- et al. Postprandial gastrointestinal hormone production is different, depending on the type of reconstruction following total gastrectomy // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 243(4). – P. 465–471.
19. Kaposztas Z., Kalmar K., Cseke L. et al. Prognostic factors in the surgical treatment of gastric cancer—10 years experience // Magy Seb. – 2007. – Vol. 60(2). – P. 71–78.
20. Karamarkovic A.R., Gregoric P.B., Popovic N.M. et al. Total gastrectomy in the surgical treatment of acute massive hemorrhage caused by Dieulafoy lesion of the gastric fundus // Acta. Chir. Iugosl. – 2007. – Vol. 54(1). – P. 173–176.
21. Kinoshita H., Imayama H., Hashino K., Aoyagi S. Study of cholelithiasis after gastrectomy // Kurume Med. J. – 2000. – Vol. 47(2). – P. 105–108.
22. Kobayashi T., Hisanaga M., Kanehiro H. et al. Analysis of risk factors for the development of gallstones after gastrectomy // Br. J. Surg. – 2005. – Vol. 92(11). – P. 1399–1403.
23. Kodama I., Yoshida C., Kofuji K. et al. Gallstones and gallbladder disorder after gastrectomy for gastric cancer // Int. Surg. – 1996. – Vol. 81(1). – P. 36–39.
24. Kovoar P.A., Hwang J. Treatment of resectable gastric cancer: current standards of care // Expert Rev. Anticancer Ther. – 2009. – Vol. 9(1). – P. 135–142.
25. Krause U. Long term results of medical and surgical treatment for peptic ulcer // Acta. Chir. Scand. – 1963. – Vol. 310. – P. 1.
26. Lorusso D., Misciagna G., Noviello M.R., Tarantino S. Cholelithiasis after Billroth II

- gastric resection // *Surgery*. – 1988. – Vol. 103(5). – P. 579–583.
27. *Lorusso D., Pezzolla F., Lantone G., Guerra V.* Cholelithiasis after total gastrectomy for gastric cancer // *Ann. Ital. Chir.* – 1992. – Vol. 63(4). – P. 459–462.
28. *Lundman T., Orinius E., Thorsen G.* Incidence of gallstone disease following partial gastric resection // *Acta. Clir. Scand.* – 1964. – Vol. 127. – P. 130.
29. *McGregor I., Parent J., Meyer J.H.* Gastric emptying of liquid meals and pancreatic and biliary secretion after subtotal gastrectomy or truncal vagotomy and pyloroplasty in man // *Gastroenterology*. – 1977. – Vol. 72. – P. 195–205.
30. *Pezzolla F., Lantone G., Guerra V.* et al. Influence of the method of digestive tract reconstruction on gallstone development after total gastrectomy for gastric cancer // *Am. J. Surg.* – 1993. – Vol. 166(1). – P. 6–10.
31. *Portanova M., Vargas F., Lombardi E.* et al. Results of specialization in the surgical treatment of gastric cancer in Peru // *Gastric. Cancer*. – 2007. – Vol. 10(2). – P. 92–97.
32. *Rehnberg O., Haglung U.* Gallstone Disease Following Antrectomy and Gastroduodenostomy with or without Vagotomy // *Ann. Surg.* – 1984. – Vol. 201(3). – P. 315–318.
33. *Rifatbegovic Z., Mesic D.* Total gastrectomy and systematic lymphadenectomy complications // *Med. Arh.* – 2006. – Vol. 60. – P. 29–33.
34. *Rudick J., Hutchison J.S.F.* Effects of vagal-nerve section on the biliary system // *Lancet*. – 1964. – Vol. 1. – P. 579.
35. *Schwarz A., Buchler M., Usinger K.* et al. Importance of the duodenal passage and pouch volume after total gastrectomy and reconstruction with the Ulm pouch: prospective randomized clinical study // *World J. Surg.* – 1996. – Vol. 20. – P. 60–66.
36. *Segawa K., Niwa Y., Arisawa T.* et al. The prevalence of gallstones in gastrectomized patients: a comparative study in a large population // *Jpn. J. Med.* – 1991. – Vol. 30(5). – P. 424–429.
37. *Sekka T., Kondoh Y., Aoki J., Ohtani Y., Makuuchi H.* Effect of pouched reconstruction after total gastrectomy on ERCP and ENBD – report of two cases // *Tokai. J. Exp. Clin. Med.* – 2004. – Vol. 29(3). – P. 65–69.
38. *Smith J.K., McPhee J.T., Hill J.S.* et al. National outcomes after gastric resection for neoplasm // *Arch. Surg.* – 2007. – Vol. 142(4). – P. 387–393.
39. *Sugiyama Y., Moriya H., Hada R.* et al. An experimental study on development of gallstone disease after curative gastrectomy for cancer—postoperative alteration of the composition of canine gallbladder bile after subtotal gastrectomy with truncal vagotomy // *Nippon. Geka. Gakkai. Zasshi*. – 1992. – Vol. 93(7). – P. 731–738.
40. *Yi S.Q., Ohta T., Tsuchida A.* et al. Surgical anatomy of innervation of the gallbladder in humans and *Suncus murinus* with special reference to morphological understanding of gallstone formation after gastrectomy // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13(14). – P. 2066–2071.
41. *Yokote M., Yokote M., Takikawa H., Yamanaka M.* Diseases with high incidence of gallstone complication // *Nippon. Rinsho*. – 1993. – Vol. 51(7). – P. 1744–1750.

УДК 616.34-007.64-085.33)-036.8-071(045)

Клинико-лабораторные критерии оценки эффективности рифаксимина в комбинированной терапии дивертикулярной болезни кишечника

И.В. Козлова, Ю.Н. Мялина

Саратовский государственный медицинский университет

Цель исследования. Оценить эффективность Альфа Нормикса в составе комбинированной терапии при дивертикулите.

Материал и методы. Семнадцати пациентам с дивертикулитом был назначен Альфа Нормикс (рифаксимин) в комплексе с симптоматической терапией. Антибактериальная терапия начиналась в стационаре и проводилась в течение 10 дней. В последующем пациентам было рекомендовано продолжить прием Альфа Нормикса по 7 дней в течение 3 мес на амбулаторном этапе. Группу сравнения составили 16 пациентов с дивертикулитом, получавших ципрофлоксацин по аналогичной схеме в сочетании с симптоматической терапией.

Результаты. Динамическое обследование, проведенное через 3 мес, подтвердило достаточную эффективность Альфа Нормикса при *дивертикулярной болезни кишечника (ДБК)*, осложненной дивертикулитом. В группе пациентов, получающих Альфа Нормикс, уменьшилась частота абдоминального болевого синдрома на фоне умеренной кишечной дисфункции. Прием Альфа Нормикса сопровождался уменьшением воспалительных изменений в слизистой оболочке кишечника, улучшением показателей микроэкологии толстой кишки. Установлено, что количественная плотность колоноцитов, реактивных к субстанции P и *вазоинтестинальному пептиду (ВИП)*, подсчитанная спустя 3 мес от начала лечения, существенно не изменилась. Положительная динамика по численности тучных клеток как маркера стихающего воспаления достоверно значимой была в группе пациентов, получавших рифаксимин.

Выводы. Результаты исследования показали высокую эффективность использования селективного кишечного антибиотика у пациентов с дивертикулитом.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь кишечника, диффузная эндокринная система, рифаксимин.

Clinical and laboratory criteria of evaluation of efficacy of rifaximin in combined treatment of diverticular bowel disease

I.V. Kozlova, Yu.N. Myalina

Aim of investigation. To estimate efficacy of Alpha Normix within combined treatment of diverticulitis.

Material and methods. Alpha Normix (rifaximin) was prescribed to seventeen patients with diverticulitis in complex with symptomatic treatment. Antibacterial therapy began in hospital and was propagated for 10 days. Later it was recommended to patients to continue intake of Alpha Normix for 7 days during 3 months at out-patient stage. Group of comparison included 16 patients with diverticulitis, receiving ciprofloxacin under the similar mode in combination to symptomatic treatment.

Results. The dynamic assessment which has been carried out in 3 months, confirmed adequate efficacy of Alpha Normix at *diverticular disease of intestine (ДБК)* complicated by diverticulitis. In group of the patients receiving Alpha Normix, frequency of abdominal pain syndrome on a background of moderate intestinal dysfunction decreased. Intake of Alpha Normix was accompanied by decrease of inflammatory changes in intestinal mucosa, improvement of parameters of microbionomics of the large intestine. It was found, that quantitative density of colonocytes, reactive to substance P and *vasoactive intestinal pep-*

tide (VIP), at assessment 3 month after beginning of treatment, did not change essentially. Improvement in number of mast cells as marker of remitting inflammation was significant in group of the patients receiving rifaximin.

Conclusions. Study results showed high efficacy of application of selective intestinal antibiotic at patients with diverticulitis.

Key words: diverticular bowel disease, diffuse endocrine system, rifaximin.

Число пациентов с осложненным течением дивертикулярной болезни кишечника продолжает расти и составляет 10–25% от общей популяции пациентов; 20–30% больных подвергаются оперативному лечению по жизненным показаниям [3]. При этом операционный риск остается максимальным. В то же время имеются единичные данные о возможности терапевтической коррекции ДБК, осложненной дивертикулитом. Опубликованы результаты нескольких исследований об эффективности антибиотиков в профилактике осложнений ДБК [7, 9]. Привлекает внимание Альфа Нормикс (рифаксимин) как селективный кишечный антибиотик, эффективный при различных воспалительных и дисбиотических процессах в кишечнике [4, 5]. Его клиническая эффективность при дивертикулите изучена и продолжает изучаться.

Признание важной роли дисбиотических расстройств в патогенезе ряда органических и функциональных заболеваний существенно расширило сферу использования препарата, которая в настоящее время включает печеночную энцефалопатию, избыточный рост бактерий в кишечнике, воспалительные заболевания кишечника и ДБК [1, 8, 12].

Альфа Нормикс, являясь специфическим ингибитором РНК-синтазы, путем подавления β -подгруппы ДНК-зависимой РНК-полимеразы оказывает бактерицидное действие [11]. Не менее важно противовоспалительное действие препарата в результате угнетения функции нейтрофилов [6]. Альфа Нормикс почти не всасывается в кишечнике. Этим обусловлен мини-

мальный риск микробной резистентности, системных нежелательных эффектов, возможность воздействия на очаг инфекции [12]. Альфа Нормикс не влияет на ферменты цитохрома Р450, тем самым решается проблема лекарственного взаимодействия [12]. Его безопасность подтверждена для всех популяций пациентов, в том числе и для детей [11]. Ввиду отсутствия тератогенного эффекта применение невсасывающегося антибиотика представляется наиболее безопасным у беременных [6].

Эффективность Альфа Нормикс при ДБК показана в большинстве исследований [4, 7, 9]. Полученные в клинических исследованиях данные позволяют предположить, что использование невсасывающегося антибиотика Альфа Нормикс может стать терапией первого выбора в профилактике рецидива дивертикулита. Комбинированная терапия дивертикулита селективным кишечным антибиотиком, спазмолитиками и восполнением дефицита балластных веществ улучшает самочувствие пациентов вследствие уменьшения повышенного образования водорода, углекислого газа и метана в процессе бактериального расщепления углеводов, а также увеличения массы кала на фоне уменьшения бактериального расщепления пищевых волокон [10]. Правильное и своевременное лечение этой нозологии позволит многим пациентам избежать хирургического вмешательства. Однако предварительные данные нуждаются в подтверждении в развернутых клинических исследованиях.

Целью исследования была оценка эффективности Альфа Нор-

микса в составе комбинированной терапии при дивертикулите.

Материал и методы исследования

Альфа Нормикс в дозе 1,2 г в сутки был назначен 17 пациентам с дивертикулитом в комплексе с симптоматической терапией. Выбор дозировки антибиотиков определялся существующими рекомендациями приемов препаратов с целью купировать симптомы заболевания. Антибактериальная терапия проводилась в стационаре на протяжении 10 дней. В последующем пациентам рекомендовалось продолжить амбулаторный прием рифаксимины по 7 дней в течение 3 мес. Группу сравнения составили 16 пациентов с дивертикулитом, получавших ципрофлоксацин по аналогичной схеме в сочетании с симптоматической терапией.

Материал для гистологического и иммуногистохимического исследований забирали прицельно из *слизистой оболочки* (СО) ректосигмоидного отдела кишечника. Для гистологических исследований применяли окраску гематоксилином и эозином. При определении активности воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника использовали критерии, предложенные А.М. Ногаллером [2]. Для идентификации колоноцитов, иммунопозитивных к субстанции Р и *вазоинтестинальному пептиду* (ВИП), применяли иммуногистохимический метод. В качестве первичных антител использовали моноклональные мышинные антитела к субстанции Р (Novocastra, титр 1:100) и ВИП (Novocastra, титр 1:100). Для верификации тучных клеток применяли окраску толуи-

диновым синим после гидролиза соляной кислотой (реакцию «скрытой» метакромазии). Морфометрический анализ выполняли с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений Nicon. Количество клеток подсчитывали в 10 полях зрения при увеличении 320, цифровые данные пересчитывали на 1 мм² слизистой оболочки сигмовидной ободочной кишки с помощью пакета прикладных морфометрических программ Videotest.

Результаты статистически обрабатывались с помощью пакета компьютерных программ «EXCEL» и «STATISTICA» 6.0 с последующим анализом полученных материалов, включающим параметрические и непараметрические методы одномерной и многомерной статистики. При сравнении средних показателей между различными группами использовали критерий Стьюдента. Анализ корреляционных связей изученных параметров определяли по Спирмену с оценкой статистической значимости каждой корреляционной связи, анализ взаимосвязи параметров – кластерным методом с использованием критерия Пирсона.

Результаты динамического обследования через 3 мес подтвердили достаточную эффективность Альфа Нормикса при ДБК, осложненной дивертикулитом.

Критериями эффективности терапии явилась динамика купирования нижеуказанных параметров после монотерапии в течение 10 дней.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования доказана высокая эффективность Альфа Нормикса в группе пациентов ДБК с явлениями дивертикулита.

Анализ клинической картины показал, что почти у всех пациентов на фоне приема Альфа Нормикса в течение 10 дней был купирован болевой синдром как

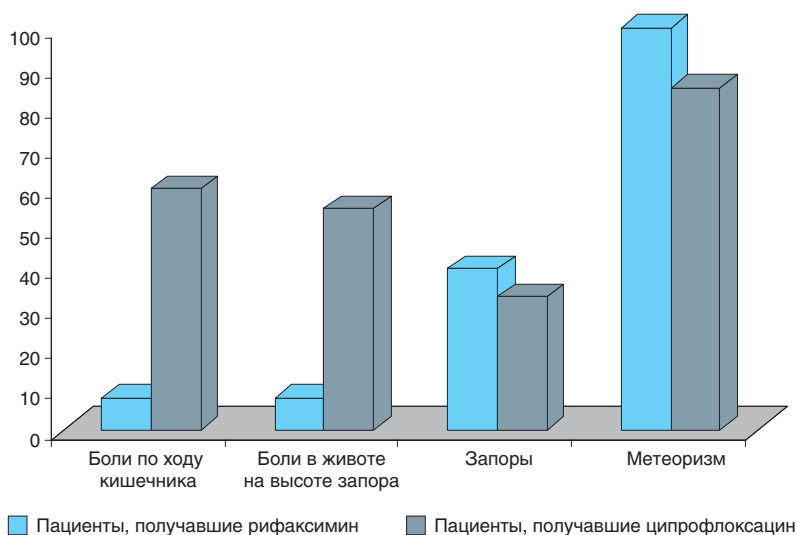


Рис. 1. Симптомы кишечной дисфункции на фоне лечения рифаксимином

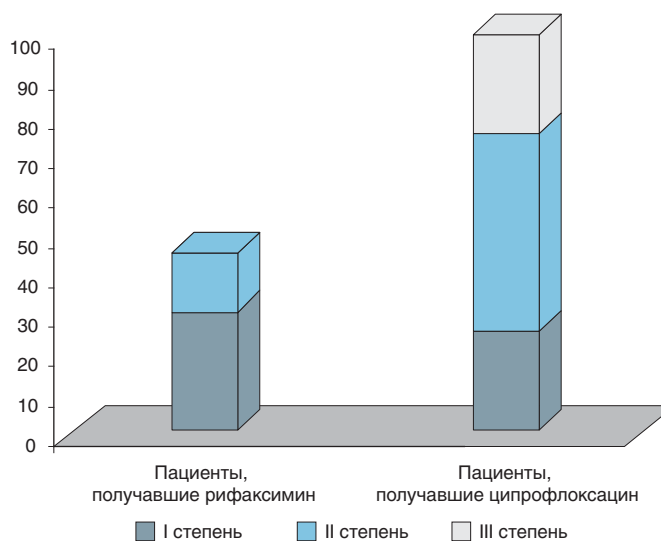


Рис. 2. Биоценоз кишечника на фоне лечения рифаксимином

по ходу кишечника, так и на высоте запора ($p < 0,05$). При этом достоверно реже наблюдались диарейные расстройства кишечника в группе пациентов, получавших Альфа Нормикс. Метеоризм и урчание в животе реже регистрировались у пациентов, принимавших Альфа Нормикс (рис. 1). Очевидно, это связано с высокой активностью препарата в отношении избыточной колонизации микробной популяции в кишечнике, имеющей место при дивертикулите.

У пациентов через 3 мес проведено исследование кала на дисбиоз. Результаты встречаемости дисбиоза после приема Альфа

Нормикса и количественный анализ представлены на рис. 2.

Из результатов исследования видно, что встречаемость и выраженность дисбиотических нарушений среди пациентов, получавших Альфа Нормикс, наблюдаются достоверно реже.

Создание высоких концентраций Альфа Нормикса в просвете толстой кишки предполагало существенные изменения в микробном пейзаже. В нашей работе мы ожидали усугубления дисбиотических расстройств у пациентов с дивертикулитом. Между тем пероральный прием препарата не только не снижал количество бактерий, но

Динамика количественной характеристики тучных клеток и колоноцитов, иммунопозитивных к субстанции Р и ВИП, на фоне приема рифаксимина у пациентов с дивертикулитом

Группа больных	Показатель		
	ЕС2-клетки (субстанция Р)	D1-клетки (ВИП)	Тучные клетки
Принимавших рифаксимин, n=17	15,6±0,8	1,9±0,8	7,9±0,14*
Принимавших ципрофлоксацин, n=16	14,8±0,4	3,1±0,3	9,6±0,3

Примечание. Расчеты приведены на 1 мм² слизистой оболочки сигмовидной ободочной кишки; * показатели имеют достоверные различия со значениями в группе пациентов, получавших ципрофлоксацин (p<0,05).

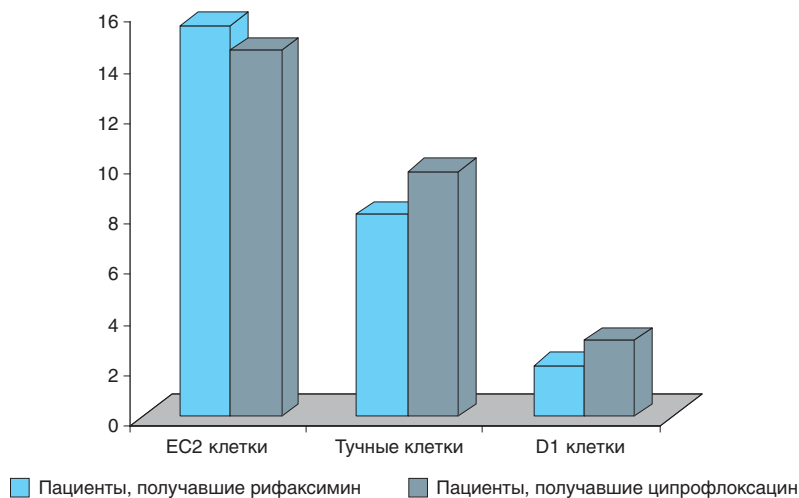


Рис. 3. Количественная характеристика тучных клеток и колоноцитов, иммунопозитивных к субстанции Р и ВИП, на фоне лечения рифаксимином (на 1 мм² слизистой оболочки ректосигмовидного отдела толстой кишки)

даже улучшал микробиологический состав кишечника. Вероятно, воздействие препарата на кишечную микрофлору кратковременное и не ведет к существенным изменениям видового состава. Согласно данным литературы, популяция бактерий восстанавливается в течение 1–2 нед после окончания антибиотикотерапии Альфа Нормиксом [12].

При эндоскопическом исследовании отмечено достоверное уменьшение воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки у пациентов, получавших Альфа Нормикс. Вместе с тем различий в распространенности атрофического процесса, наличия полиповидных разрастаний слизистой оболочки кишечника в сравниваемых группах не было.

При морфологическом исследовании биопсийного материала

из ректосигмоидного отдела кишечника установлена противовоспалительная активность Альфа Нормикса у пациентов ДБК, осложнившаяся дивертикулитом. Доказательством этого служит снижение лимфо-, плазмо- и нейтрофильной инфильтрации в слизистой оболочке кишечника на фоне приема несистемного антибиотика.

Учитывая вероятную роль ДЭС в развитии ДБК и прогрессировании осложнений, представляется весьма интересным изучение морфометрических показателей после терапии Альфа Нормиксом. Результаты количественной плотности тучных клеток, колоноцитов, иммунопозитивных к субстанции Р и ВИП, представлены в таблице.

При морфометрическом анализе компонентов ДЭС выявлены гипоплазия ВИП и гиперплазия субстанции Р-позитивных клеток. Их

количественная плотность не отличалась от исходных значений в группе пациентов с дивертикулитом, получавших ципрофлоксацин. В то же время у пациентов, принимавших Альфа Нормикс, количество тучных клеток достигало показателей практически здоровых лиц (рис. 3).

Из этого можно сделать вывод, что Альфа Нормикс влияет на гормональный гомеостаз в кишечнике, нормализуя тем самым количество тучных клеток при дивертикулите. Исходя из данных литературы, отметим, что тучные клетки относят к важным участникам воспалительного процесса любой локализации [13]. Очевидно, их можно рассматривать как независимый маркер стихающего обострения хронического воспалительного заболевания, в частности ДБК.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и патогенетической обоснованности приема Альфа Нормикса в когорте пациентов, страдающих дивертикулитом. Проводимая монотерапия Альфа Нормиксом способствовала увеличению популяции лакто- и бифидобактерий, угнетению в кишечнике условно-патогенной флоры, являющейся предиктором развития дивертикулита.

Альфа Нормикс – антибиотик выбора у пациентов с дивертикулитом. Уменьшая выраженность кишечной дисфункции, воспалительно-дегенеративных изменений слизистой оболочки кишечника, препятствуя тем самым фиброзообразованию, он может быть использован в качестве профилактики повторной атаки дивертикулита.

Эффективность Альфа Нормикса у пациентов с дивертикулитом (положительная динамика клинико-лабораторных, эндоскопических, морфометрических параметров) диктует необходимость ранней диагностики этого осложнения и своевременного назначения препарата.

Вывод

Применение Альфа Нормикса в комплексном лечении пациен-

тов с дивертикулитом способствует регрессии абдоминального болевого синдрома, улучшает показатели биоценоза, уменьшает воспа-

лительно-дистрофические изменения, снижает численность тучных клеток в слизистой оболочке толстой кишки.

Список литературы

1. Буверов А.О., Маевская М.В. Трудные вопросы диагностики и лечения печеночной энцефалопатии // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2005. – № 1. – С. 9–15.
2. Ногаллер А.М., Юлдашев Н.Ю., Мылыгин А.Г. Хронические колиты и дискинезии толстой кишки. – Ташкент: Медицина, 1989. – 212 с.
3. Воробьев Г.И., Панцырев Ю.М., Жученко А.П. и др. Острый дивертикулит сигмовидной кишки: клиника, диагностика и лечение // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – № 4. – С. 44–48.
4. Шептулин А.А., Торрес Э.А. Современные возможности применения рифаксимины в гастроэнтерологии // Там же. – 2008. – № 5. – С. 17–22.
5. Adachi J.A. Rifaximin: a novel nonabsorbed rifamycin for gastrointestinal disorders // J.A. Adachi, H.L. DuPont // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 42. N 4. – P. 541–547.
6. Baker D.E. Rifaximin: a nonabsorbed oral antibiotic // Rev. Gastroenterol. Disord. – 2005. – Vol. 5. – N 1. – P. 19–30.
7. Pistoia M.A., Lombardi L., Rossi M. et al. Does rifaximin prevent complications of diverticular disease? A retrospective study // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2004. – Vol. 8. – N 6. – P. 283–287.
8. Biancone L., Vernia P., Agostini D. et al. Effect of rifaximin on intestinal bacterial overgrowth in Crohn's disease as assessed by the H₂-Glucose Breath Test // Curr. Med. Res. Opin. – 2000. – Vol. 16. – N 1. – P. 14–20.
9. Di Mario F., Aragona G., Leandro G. et al. Efficacy of mesalazine in the treatment of symptomatic diverticular disease // Dig. Dis. Sci. – 2005. – Vol. 50. – P. 581–586.
10. Frieri G., Pimpo M.T., Scarpignato C. Management of colonic diverticular disease // Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. – Basel: Karger, 2006. – P. 89–103.
11. Gillis J.C. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria // Drugs. – 1995. – Vol. 49. – N 3. – P. 467–484.
12. Scarpignato C. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential // Chemotherapy. – 2005. – Vol. 51 (suppl. 1). – P. 36–66.
13. Walsh L.J. Mast cells and oral inflammation // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. – 2003. – Vol. 14. – N 3. – P. 188–198.

Школа клинициста

Женщина 37 лет с подросткового возраста отмечала сухость кожи, повышенную ломкость волос и ногтей, неустойчивый менструальный цикл. Наблюдалась у дерматолога, косметолога, гинеколога. Рекомендованное специалистами лечение давало нестойкий эффект. 2 года назад по совету врача прошла комплексное исследование витаминного и минерального обмена, которое выявило снижение содержания витаминов А, Е, К, РР, группы В, кальция, фосфора, железа и ряда микроэлементов. Заместительная терапия оказалась малоэффективной. Полгода назад появились рецидивирующие везикулезные высыпания на коже плеч, спины, бедер, которые первоначально трактовались как простой герпес (рис. 1 на 1-й стороне обложки). Дерматологом рекомендована консультация гастроэнтеролога.

Вопрос 1

Для какого заболевания внутренних органов характерны подобные высыпания? Как называется это поражение кожи?

- А) узелковый периартериит;
- Б) неспецифический язвенный колит;
- В) болезнь Крона;
- Г) целиакия;
- Д) лейшманиоз.

Ответ.

- Г.
- Герпетиформный дерматит.

Гастроэнтерологом заподозрена целиакия, рекомендовано исследование антител к глиадину, эндомиозию, транглутаминазе и эндоскопическое исследование с биопсией постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки (рис. 2 на 1-й стороне обложки).

Вопрос 2

Какова чувствительность и специфичность определения антител к эндомиозию для диагностики целиакии?

- А) 50%;
- Б) 70%;
- В) 80%;
- Г) 90%;
- Д) 100%.

Ответ

- Г.

Вопрос 3

Какие изменения слизистой оболочки тонкой кишки видны в биоптате?

Ответ

Уплотнение и уменьшение количества ворсинок кишечного эпителия, гипертрофия крипт, увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов.

Вопрос 4

Что из ниже перечисленного позволяет с высокой степенью достоверности исключить целиакию?

- А) избыточная масса тела;
- Б) запоры;
- В) пожилой возраст;
- Г) отсутствие «гастроэнтерологических» жалоб при употреблении глютен-содержащих продуктов;
- Д) ничего из перечисленного.

Ответ

- Д.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буверов

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Е.Ю. Шкатова – **Механизмы формирования торпидного течения гастродуоденальных язв. Разработка многофакторного прогнозирования и патогенетического лечения.**

Ye.Yu. Shkatova – **Mechanisms of intractable gastroduodenal ulcer development. Advancement of multifactor prediction system and pathogenic treatment.**

(The theses for PhD degree)

Цель исследования – клинико-патогенетическое обоснование комплексного лечения и профилактики *труднорубцующихся гастродуоденальных язв* (ТРЯ) на основе социально-гигиенических и медико-психологических прогностических критериев.

Изучена частота гастродуоденальных ТРЯ по данным госпитализированной заболеваемости с анализом 3530 карт стационарных больных гастроэнтерологического отделения. В клинических условиях обследовали 721 больного *язвенной болезнью* (ЯБ). Группу наблюдения составили пациенты с торпидным течением ЯБ согласно классификаций А.Л. Гребенева и А.А. Шептулина (1989), МКБ-10. В нее вошли больные, у которых противоязвенная терапия не была эффективной в течение 10–12 нед при ЯБ желудка (Ж) – 1-я подгруппа ($n=181$), в течение 6–8 нед – при ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК) – 2-я подгруппа ($n=296$). Группу сравнения составили пациенты с обычными сроками рубцевания язв: в 3-ю подгруппу вошли 88 больных ЯБЖ, в 4-ю – 156 пациентов с ЯБДПК.

Материал исследования получен при ретроспективном и проспективном наблюдениях за пациентами с использованием клинических, социально-гигиенических, социологических методов, а также

экспертной оценки и метода организованного эксперимента.

По результатам исследования, клиническая картина ЯБ с торпидным течением характеризуется выраженным абдоминальным болевым синдромом, ограниченными диспепсическими проявлениями при снижении трофологического статуса на фоне высокой эндотоксемии. Медленно рубцующиеся язвы достоверно чаще формируются в возрасте старше 45 лет при гиперсекреции соляной кислоты и значительной ацидификации функциональной зоны луковицы ДПК в результате антродуоденальной дискоординации. Моторно-эвакуаторные нарушения у больных с ТРЯ желудка в большинстве случаев характеризуются «застойным типом» эвакуации. Рефрактерное течение сопряжено с осложненным течением ЯБ и сопутствующей гепатобилиарной патологией.

Важный фактор торпидного течения ЯБ – низкоэффективное слизееобразование с нарушением соотношения компонентов сиаломуцинов в гликопротеинах на фоне сниженного регионарного кровотока. Одновременно усиливается метаболизм коллагена в виде нарастания процессов биодegradации и снижения его биосинтеза. При рефрактерном течении уменьшается частота ЯБ, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter*

pylori, до 60,5% при желудочных язвах и до 71,4% – дуоденальных язвах. Прогностическим критерием вялотекущего течения ЯБ является ген *babA* (36,4%) и генотипов *H. pylori vacAs1/m1* и *vacAs2/m1* (63,6%) с высокой цитотоксической активностью. Повышает частоту *H. pylori*-негативных язв коморбидная кардиоваскулярная (44,0%) и гепатобилиарная (38,9%) патология.

Гемодинамические нарушения на уровне микроциркуляции проявляются в виде динамических изменений (периваскулярного отека, возникновения зон запустевания в капиллярах, замедления кровотока) и статических феноменов (извитостью сосудов и неравномерностью их калибра). Нарушения системного кровотока характеризуются окклюзионно-стенотическими изменениями, аномалией их развития, вазоспазмом, признаками портальной гипертензии, реологические свойства крови – гиперкоагуляцией. Выявлены достоверные нарушения липидного обмена с повышением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и индекса атерогенности на 70,0 и 13,5%, триглицеридов и β -липопротеидов на 46,1 и 18,2% соответственно.

По данным эндоскопических исследований, у большинства больных выявляются глубокие кратеро-

образные с большим диаметром язвы. Дуоденальные язвы носят множественный характер, желудочные язвы имеют тенденцию к продвижению в кардиальном направлении при сопутствующей гепатобилиарной патологии. При торпидном течении ЯБ преобладают сопутствующие хронический атрофический гастрит (77,7%) и дуоденит (46,2%) с умеренной и высокой степенью активности воспалительного процесса. Выраженные склеротические изменения собственной пластинки *слизистой оболочки* (СО) Ж отмечены при множественной коморбидной патологии.

Личностный портрет больного с ТРЯ характеризуется тенденцией к интравертированию и повышению уровня невротизма, меланхолическим типом темперамента с высокой реактивной и конституциональной тревожностью, склонностью к депрессии. Преобладание парасимпатической регуляции вегетативной нервной системы у 49,4% больных с ТРЯ сопровождается нарушением вегетативного обеспечения деятельности у 54,0%. Показана взаимосвязь вегетативного тонуса с эмоциональной сферой и уровнем тревожности пациентов, «ваготонии» – с кислотной агрессией. Констатирована сопряженность психоэмоциональных расстройств с базальным уровнем гормонов.

Комплексное исследование гормонов и функций желудка позволили выявить новые существенные патогенетические закономерности, касающиеся нарушений функционального состояния желудка у больных с ТРЯ. В формировании торпидного течения ЯБ среди нейрогуморальных регуляторных систем важная роль принадлежит гипофизарно-надпочечниковой системе при повышении уровня адренокортикотропного гормона на 191,2%, а кортизола – на 199,7%, способствуя нарушению агрессивно-протективного равновесия. Установлена разнонаправ-

ленная корреляция между уровнем кортизола и фракциями силовых кислот, прямая – с геликобактериозом, уровень молекул средней массы, обратная – между уровнем гастрина и pH желудочного сока.

Выявленные социально-гигиенические и медико-психологические особенности больных с торпидным течением ЯБ снижают уровень *качества жизни* (КЖ) по шкалам физического и ролевого эмоционального функционирования, жизнеспособности. Установлена сопряженность показателей КЖ с местными факторами агрессии, уровнем психоэмоциональной дизадаптации, гормональным статусом.

Применение в лечении больных с *H. pylori*-позитивными ТРЯ стандартизированных эрадикационных схем обеспечивает преодоление резистентности с уровнем эрадикации при дуоденальных язвах – 89,5%, при желудочных – 82,6%. Включение в комплексную терапию *H. pylori*-негативных ТРЯ эспливера форте, пентоксифиллина, глицина, даларгина и низкоэнергетического лазерного излучения, влияющих на различные звенья патогенеза, обеспечивает высокую терапевтическую эффективность при дуоденальной локализации ulcerogenezа в 96,7%, желудочной – в 95,3%, обеспечивая стойкую клинико-эндоскопическую ремиссию в 72,7%, по данным отдаленных наблюдений. Общий экономический эффект при лечении больных с ТРЯ составил более 640 тыс. рублей.

Разработанные методика и программа комплексного социально-гигиенического и медико-психологического исследования больных ЯБ с использованием интегральных методов математического моделирования позволила определить прогностические критерии торпидного течения ЯБ, ранжировать клинические, социально-психологические факторы, условия и особенности образа жизни пациентов и их семей и разработать скрининг-программы по выявлению группы

риска больных на различных уровнях медицинского обслуживания. Использование полученных данных позволяет совершенствовать электронный паспорт пациента для эффективного диспансерного наблюдения, что имеет большое значение в реализации приоритетного национального проекта «Здоровье».

Внедрение в практику образовательных программ с использованием инновационных сестринских технологий повышает уровень КЖ, гигиенической грамотности и медицинской активности пациентов за счет их приверженности к лечению и мотивации на здоровьесберегающее поведение, позволяет воздействовать на управляемые медицинскими работниками факторы здоровья без особых изменений организации труда медицинского персонала и дополнительных финансовых вложений.

Математическое моделирование уровней заболеваемости ТРЯ по теореме гипотез позволяет выявить резервы улучшения здоровья и социально-экономическую значимость профилактических мероприятий. Установлено, что уменьшение числа курящих с ТРЯ до уровня как у пациентов с обычными сроками рубцевания и своевременная обращаемость за медицинской помощью позволили бы снизить формирование рефрактерного течения ЯБ на 18,0 и 27,0% соответственно.

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

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **Я.М. Вахрушев**, доктор медицинских наук, профессор **Л.Ф. Молчанова**.

Дата защиты: 21.04.2008 на заседании диссертационного совета Д 121.001.01 при ФГУ «Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ».

Л.В. Масловский – Эпидемиологические, клинко-диагностические и терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

L.V. Maslovsky – Epidemiologic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of gastroesophageal reflux disease.

(The theses for PhD degree)

Цель исследования – на основании изучения факторов риска, эпидемиологических и клинических особенностей заболевания оптимизировать диагностику и тактику ведения больных различными формами *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ).

Для изучения эпидемиологических особенностей ГЭРБ были проанализированы первичные данные *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) 5107 больных за период 1999–2004 гг. Для выявления распространенности *эндоскопически негативной рефлюксной болезни* (ЭНРБ) проведено анкетирование 530 пациентов, подвергшихся ЭГДС за период 6 мес. Клинико-анамнестические данные были изучены у 195 больных, страдавших различными формами ГЭРБ, и у 270 молодых (до 25 лет) пациентов. Для изучения течения эрозивной и неэрозивной форм ГЭРБ проведены ретроспективный анализ протоколов эндоскопического исследования и опрос 150 человек. Влияние эрадикационной терапии на течение ГЭРБ оценивалось у 175 больных *язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки* (ЯБДПК) после эффективно проведенной эрадикации за период 9–12 мес (по данным опроса и контрольной ЭГДС после периода наблюдения). Для изучения диагностических возможностей люминесцентной эндоскопии обследован 51 больной, из них 21 человек без симптомов, характерных для ГЭРБ, составил группу сравнения.

Выявление жалоб и анализ анамнеза заболевания осуществлялись с использованием анкеты-опросника. Оценивалась интенсивность симптомов в баллах по шкале Лайкерта: 1 балл – симптом отсутствует; 2 – слабая выражен-

ность (можно не замечать, если не думать); 3 – умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон); 4 – сильная (нарушает дневную активность или сон); 5 – очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон, требуется отдых). Для оценки динамики симптомов в ходе лечения применялся расчетный показатель в баллах от 0 (симптом отсутствует) до 10 (выражен максимально). Для характеристики обследуемых групп по массе тела использовали индекс Кеттле.

ЭГДС проводилась по стандартной методике. Степень повреждения слизистой оболочки пищевода оценивали согласно классификации M. Savari и G. Miller (1977).

Люминесцентная эндоскопия выполнялась с помощью аппаратно-программного комплекса для люминесцентного эндоскопического исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки «Светоч» (КАП-ЭЛ – «Светоч»).

Для определения качества жизни применялась визуальная аналоговая шкала с оценкой результата в сантиметрах. Оценка качества жизни у больных в лечебных группах включала использование опросника «SF-36 Health Status Survey» (J.E. Ware и соавт., 1993).

Для суточного мониторирования внутрипищеводного pH применялась стандартная техника.

Состояние вегетативной нервной системы определяли по результатам физикального осмотра, а также по стандартизованному опроснику Вейна (2003). У всех больных рассчитывался вегетативный индекс Кердо.

Распространенность ГЭРБ по данным ЭГДС составила 27,8% (у мужчин – 28,8%, у женщин –

26,3%): катаральный эзофагит – 17,4%, эрозивный эзофагит – 10,4%. Достоверных различий по числу случаев катарального эзофагита между мужчинами (17,8%) и женщинами (17,2%) не наблюдалось. Эрозивный эзофагит чаще встречался у мужчин (11,2%), чем у женщин (9,1%).

При изучении влияния возраста установлено, что частота катарального эзофагита после 45 лет снижалась у женщин с 28,5 до 12,7%, у мужчин – с 27,1 до 17,4%. С возрастом частота эрозивного эзофагита у женщин не менялась, а у мужчин возрастала после 25 лет с 5,5 до 17,7% без дальнейшей динамики.

Наиболее значимой сопутствующей патологией при ГЭРБ были ЯБДПК и аксиальные *грыжи пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД). Сочетание ЯБДПК и ГЭРБ достоверно чаще наблюдалось у мужчин, чем у женщин: при катаральном эзофагите соответственно 38,8 и 20,2%, при эрозивном – 25,1 и 17,6%. Среди женщин распространенность ГЭРБ, ассоциированной с ЯБДПК, в разных возрастных группах достоверно не отличалась, у мужчин она уменьшалась после 25 лет с 47,1 до 18,8% при катаральном и с 32,2 до 12,7% при эрозивном эзофагите. При сочетанном варианте обострение ЯБДПК достоверно чаще сопровождалось обострением ГЭРБ.

Частота аксиальных ГПОД при ГЭРБ увеличивалась с возрастом и не зависела от пола. При катаральном эзофагите она составляла 24,9% у мужчин и 23,9% у женщин, при эрозивном эзофагите – 37,4% у мужчин и женщин. Изолированная ГЭРБ достоверно чаще наблюдалась у женщин, чем у мужчин (41,2 и 31,9% – при эрозивном

и 42,6 и 31,8% – при катаральном эзофагите).

У лиц моложе 25 лет независимыми факторами риска развития катарального эзофагита являлись женский пол, *недостаточность кардии* (НК), ГПОД, эрозивный антральный гастрит и обострение ЯБДПК, возникновения эрозивного эзофагита – ГПОД и НК. У лиц старше 25 лет к числу таких факторов относились: для катарального эзофагита – НК и эрозивный антральный гастрит (с возрастом риск возникновения катарального эзофагита достоверно уменьшался), для эрозивного эзофагита – мужской пол, НК, ГПОД, эрозивный антральный гастрит.

По мнению автора, для больных ГЭРБ опрос больных должен быть обязательным, поскольку на его основании выявляется ЭНРБ, частота которой в структуре ГЭРБ составляет 30,1%.

У лиц молодого возраста (до 25 лет) при эрозивном эзофагите регистрировались более высокий индекс массы тела ($22,5 \pm 2,7$), преобладание тонуса парасимпатической нервной системы (71,2%), при катаральном эзофагите – отсутствие предшествующей терапии ГЭРБ (95%), симпатикотония (41,8%), эйтония (27,2%), провокация изжоги красным вином (29%). ЭНРБ характеризовалась большей частотой ежедневной и частыми (2 и более раз в неделю) случаями изжоги (78%), эпигастральных болей (43,6%), отрыжки (59,7%) и тошноты (31,0%), частым сочетанием с ЯБДПК (51,7%), симпатикотонией (39,0%), эйтонией (37,9%).

Пациенты старше 25 лет при эрозивном эзофагите достоверно чаще курили (53,1%) и употребляли

алкоголь (54,3%), чаще испытывали изжогу ($4,1 \pm 0,3$ дня/нед), боли в эпигастрии (84,0%), ежедневную отрыжку (39,3%), дисфагию (28,4%), срыгивание (34,6%), явления ларингита (21,0%); бессимптомное течение наблюдалось у 19,8% больных.

При катаральном эзофагите пациенты были достоверно моложе ($38,7 \pm 2,6$ года) по сравнению с больными эрозивным эзофагитом ($46,8 \pm 2,1$ года) и ЭНРБ ($46,5 \pm 2,4$ года).

Применение люминесцентной эндоскопии позволило определить изменение состояния слизистой оболочки пищевода при ЭНРБ по увеличению значений амплитуд спектральных составляющих 3-го канала до $61,03 \pm 7,9$ ед. (в норме $18,86 \pm 2,3$) и 4-го канала до $56,40 \pm 7,9$ ед. (в норме $22,10 \pm 3,3$). Чувствительность и специфичность метода составили 100 и 87,5% соответственно.

Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) в 19,5% случаев являлась стадией эрозивного эзофагита. Сроки перехода из НЭРБ в эрозивный эзофагит составляли $5,3 \pm 1,3$ года. Эрозивный вариант при эффективной фармакотерапии не показал прогрессии в более тяжелые формы (язвы, пищевод Баррета).

Успешно проведенная эрадикационная терапия больных ЯБДПК с сопутствующей ГЭРБ приводила к уменьшению частоты изжоги в 62,3% случаев и положительной эндоскопической динамике – в 49,4%.

Высокая клиническая и эндоскопическая эффективность достигнута при приеме в течение 4 нед омепразола (омеза) 20 мг 2 раза в

сутки, эзомепразола (нексиума) 40 мг в сутки, рабепразола (париета) 20 мг в сутки в процессе курсовой терапии больных ГЭРБ 0–4-й степени. Достоверных различий в сроках заживления эрозий, количестве больных с полным купированием изжоги между группами, получавшими тот или иной препарат, не обнаружено.

Наиболее эффективными вариантами поддерживающего лечения являлись перманентные: клинико-эндоскопическую ремиссию при ежедневном приеме 20 мг омеза наблюдали в 80% случаев, при приеме через день – в 70%, при приеме 10 мг париета ежедневно – в 73,3%.

Терапия антацидами больных НЭРБ, не получавших ранее лечение H_2 -блокаторами и/или ингибиторами протонной помпы, может быть рассмотрена в качестве базисной. Эффективность 8-недельного курса лечения маалоксом в дозе 1 пакетик/таблетка 4 раза в день составила 80%. Проведение 8-недельной поддерживающей терапии в половинной дозе пациентам, «ответившим» на курсовое лечение, было эффективно в 100% случаев.

Диссертация на соискание ученой степени *доктора медицинских наук* выполнена в ФГУ «Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации».

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **О.Н. Минушкин**.

Дата защиты: 20.10.2008 на заседании диссертационного совета Д 121.001.01 при ФГУ «Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ».