

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 6, 2004

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

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

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 10 000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:
По объединенному каталогу
«Подписка-2005», том I:
41727 – для индивидуальных подписчиков;
41728 – для предприятий и организаций
82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать» на 1-е полугодие 2005 г.

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

Для корреспонденции:
125284, Москва, а/я 74
E-mail: rm-vesti@mtu-net.ru

Электронная версия журнала находится
в Интернете на 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», 2004

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы Гастроэнтерологии, Гепатологии

Содержание

Патогенетическое лечение первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита	2
<i>Богомолов П.О., Павлова Т.В., Цодиков Г.В., Никитин И.Г.</i>	
Применение метформина при неалкогольном стеатогепатите	11
<i>Ветшев П.С., Сулимов В.А., Ногтев П.В.</i>	
Холецистокардиальный синдром в клинической практике	15
<i>Самсонов А.А., Жаркова Е.В.</i>	
Выбор антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	20
<i>Иванов Ю.В., Пастухов А.И.</i>	
Первый опыт использования дюфалака при подготовке больных к операциям на толстой кишке и к ее исследованиям	27
Вести мировой гастроэнтерологии	30
Школа клинициста	31
Перечень статей, опубликованных в 2004 году	32
Список авторов	34

Редакционная

Патогенетическое лечение первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита

В обзорной статье приведены современные данные о патогенетическом лечении *первичного билиарного цирроза (ПБЦ)* и *первичного склерозирующего холангита (ПСХ)*. Основным препаратом для терапии обоих заболеваний остается *урсодезоксихолевая кислота (УДХК)*; рассматриваются также возможности ее комбинации с различными иммуносупрессорами. В терминальной стадии методом выбора лечения больных ПБЦ и ПСХ служит ортотопическая трансплантация печени.

Ключевые слова: первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, лечение, урсодезоксихолевая кислота, трансплантация печени.

1. Первичный билиарный цирроз

1.1. Общие положения

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – аутоиммунное заболевание печени, характеризующееся воспалением и деструкцией междольковых желчных протоков, приводящих к развитию билиарного цирроза. Его распространенность варьирует от 19,1 до 25,1 на 1 млн населения.

Поскольку у 95% больных развитие ПБЦ ассоциируется с наличием антимитохондриальных антител, его патогенез объясняют аутоиммунными процессами. Однако нельзя исключить и влияние на развитие ПБЦ генетических и других факторов, в частности факторов окружающей среды.

В США в большом эпидемиологическом исследовании, охватившем 241 больного ПБЦ, выделены факторы риска этого заболевания. Соотношение числа женщин и мужчин, больных ПБЦ, составило 10:1, их средний возраст – 53 года.

Аутоиммунные заболевания (синдромы Шегрена, Рейно, аутоиммунный тиреоидит) у больных ПБЦ встречались в 3–15 раз чаще, чем в контроле, в том числе и у здоровых сестер и братьев. Среди родственников первой степени распространенность ПБЦ достигала 6%.

Кроме того, отмечалось частое сочетание ПБЦ с другими заболеваниями и послеоперационными состояниями: инфекцией мочевых путей, тонзиллэктомией, холецистэктомией, опоясывающим лишаем. Эти данные свидетельствуют о возможной роли инфекции в этиологии ПБЦ.

Симптомы болезни развиваются постепенно. Слабость – наиболее частый и ранний признак ПБЦ – встречается у 70% пациентов. Затем присоединяется зуд, который может быть очень мучительным. Позднее появляется желтуха, обычно свидетельствующая о прогрессировании процесса. Другие симптомы связаны с портальной гипертензией и осложнениями, вызванными холестазом.

Предложено несколько прогностических моделей для определе-

ния выживаемости больных ПБЦ. Все они включают определение уровня билирубина в сыворотке. Прогноз существенно различается у больных с бессимптомным течением и с клинической симптоматикой, но в то же время доказано, что даже при бессимптомном течении выживаемость больных ниже, чем в общей популяции. В целом в период, предшествующий трансплантации печени, выживаемость пациентов варьировала от 5,5 до 11,9 года.

Лечение ПБЦ предполагает предупреждение его прогрессирования, а также профилактику осложнений – остеопороза, дефицита жирорастворимых витаминов, зуда и портальной гипертензии.

1.2. Лекарственные средства, модифицирующие выживаемость

1.2.1. Иммунодепрессанты

Учитывая аутоиммунную природу ПБЦ, иммунодепрессанты были в числе первых препаратов, изу-

Таблица 1. Результаты контролируемых исследований лечения первичного билиарного цирроза иммунодепрессантами

Препарат	Авторы, год	Число больных	Зуд	Содержание билирубина	Морфологические изменения	Выживаемость/ <i>Mayo Risk Score</i>	Срок
Преднизолон	Mitchison et al., 1992	36	Умеренное улучшение	Умеренное улучшение	Умеренное улучшение	Без эффекта	3 года
Азатиоприн	Heathcote et al., 1976	45	»	Без улучшения	Без улучшения	»	5 лет
	Christensen et al., 1985	236	Без улучшения	»	»	Тенденция к улучшению	5 лет
Метотрексат	Hendrickse et al., 1997	60	Не оценен	»	»	Ухудшение	6 лет
Хлорамбуцил	Hoofnagle et al., 1986	24	»	Значительное улучшение	Уменьшение воспаления	Без эффекта	4 года
Циклоспорин	Minuk et al., 1988	12	Без улучшения	Без улучшения	Без улучшения	»	1 год
	Wiesner et al., 1990	29	Значительное улучшение	Значительное улучшение	Без морфологического прогрессирования	Не оценен	2 года
	Lombard et al., 1993	349	»	»	Тенденция к замедлению прогрессирования	Без эффекта	

чавшихся у этой популяции больных. В табл. 1 приведены все контролируемые исследования, выполненные у больных ПБЦ с применением иммунодепрессантов.

Несмотря на очевидный положительный эффект применение этой группы препаратов было ограничено из-за их выраженных побочных действий, и поэтому они не рекомендуются к применению в виде монотерапии.

1.2.2. Колхицин

Благодаря противовоспалительным свойствам колхицин применяется для лечения подагры и периодической болезни. Кроме того, этот алкалоид нарушает в клетках сборку микротрубочек и останавливает митоз на стадии веретена, тормозит продукцию коллагена и поэтому относится также к противофиброзным препаратам.

В одной из первых публикаций, посвященных лечению 5 больных ПБЦ, отмечалось, что применение колхицина сопровождалось снижением активности в сыворотке крови щелочной фосфатазы (ЩФ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ). В других рандомизированных ис-

следованиях, включавших небольшое число больных ПБЦ, на фоне лечения колхицином улучшались биохимические показатели, но гистологическая прогрессия в группе плацебо не отличалась от группы больных, получавших колхицин.

В 1991 г. Zifroni и соавт. опубликовали отдаленные результаты проспективного рандомизированного двойного слепого исследования эффективности колхицина и плацебо. Спустя 4 года результаты лечения в этих двух группах по таким показателям, как формирование цирроза, летальный исход или трансплантация, были одинаковыми.

Однако положительное влияние колхицина на биохимические маркеры стимулировали дальнейшее изучение его эффективности, в частности его назначение в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК). Результаты этих наблюдений приводятся ниже.

Сравнивали эффективность колхицина и УДХК в плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 90 больных ПБЦ, с оценкой отдаленных двухлетних результатов. Эффект действия УДХК был достоверно выше, чем колхицина и плацебо. Содержание билируби-

на в сыворотке крови и карбокси-терминального пропептида проколлагена I-го типа снижалось только при назначении УДХК. Результаты этого исследования явились основанием не рекомендовать колхицин в виде монотерапии.

1.2.3. Урсодезоксихолевая кислота

УДХК – гидрофильная желчная кислота, обладающая благоприятными гепатотропными свойствами. По результатам исследований *in vitro* и *in vivo*, выделяют три основных механизма действия УДХК.

Первый механизм связан с расширением пула гидрофильной желчной кислоты и насыщением желчи УДХК. Эта более гидрофильная желчь менее токсична для холангиоцитов. В то же время при холестазае УДХК положительно влияет на величину показателей биохимических печеночных тестов и без выраженных изменений пула желчной кислоты или в содержании в сыворотке крови наиболее значимых гидрофобных желчных кислот, что свидетельствует и о других механизмах действия УДХК.

Таблица 2. Результаты контролируемых исследований по сравнительной оценке эффективности урсодезоксихолевой кислоты, назначаемой в комбинации с другими препаратами или в виде монотерапии

Комбинации препаратов	Авторы, год	Число больных	Зуд	Биохимические тесты	Морфологические изменения	Выживаемость/ <i>Mayo Risk Score</i>
Аза+Пред+УДХК/УДХК	Wolffhagen et al., 1998	50	Улучшение	Улучшение	Минимальное улучшение	Не оценено
МТК+УДХК/УДХК	Buscher et al., 1993	32	»	»	Не оценено	»
	Lindor et al., 1995	32	Без улучшения	Без улучшения	Без улучшения	»
	Gonzalez-Koch et al., 1997	25	»	»	»	»
Пред + УДХК/УДХК	Leuschner et al., 1996	30	Не оценено	»	Улучшение	»
Будесонид + УДХК/УДХК	Leuschner et al., 1999	39	»	Улучшение	»	»
	Angulo et al., 2000	22	»	Временное улучшение	Не оценено	Уменьшение показателя <i>Mayo Risk Score</i>
Колхицин + УДХК/УДХК	Poupon et al., 1996	74	Без улучшения	Без улучшения	Уменьшение воспаления	Не оценено
	Ikeda et al., 1996	22	Не оценено	Улучшение	Не оценено	»
	Goddard et al., 1994	57	»	»	»	»
	Almasio et al., 2000	90	Без улучшения	Без улучшения	Уменьшение воспаления	Показатель <i>Mayo Risk Score</i> увеличивается меньше при КП
	Battezzati et al., 2001	44	»	»	Не оценено	<i>Mayo Risk Score</i> и выживаемость одинаковы в 2 группах

Примечание: Аза – азатиоприн, Пред – преднизолон, МТК – метотрексат, УДХК – урсодезоксихолевая кислота, *Mayo Risk Score* – цифровая оценка риска, разработанная в клинике Mayo.

Два других свойства УДХК связывают с ее антихолестатическим и антиапоптозным эффектами. Способствуя апикальному экзоцитозу и улучшая транспортирование желчи по холангиолам, УДХК и ее тауриновое производное могут стимулировать выведение потенциально токсичных желчных кислот или других соединений.

Кроме того, УДХК тормозит апоптоз гепатоцитов, по-видимому, в результате стабилизации мембран митохондрий и предупреждает увеличение проницаемости, которая обычно предшествует дисфункции митохондрий.

В 1987 г. Poupon и соавт. выполнили знаменательное пилотное исследование – лечение в течение 2 лет 15 больных ПБЦ, доказавшее

эффективность УДХК (снижение величины стандартных печеночных тестов и улучшение клинической симптоматики). В последующие годы в нескольких рандомизированных исследованиях с применением двойного слепого контроля была подтверждена эффективность УДХК у больных ПБЦ, проявлявшаяся в снижении летальности и (или) необходимости трансплантации печени.

Наиболее крупное мультицентровое рандомизированное исследование с двойным слепым контролем выполнили в Канаде Heathcote и соавт. Они назначали УДХК 222 больным ПБЦ ежедневно по 13–15 мг/кг один раз в день. При лечении больных УДХК в сравнении с плацебо уровень билирубина в сыво-

ротке крови не увеличивался, улучшались также и другие показатели: активность аминотрансфераз, ЩФ, содержание общего холестерина и IgM.

Однако, по материалам биопсий, выполненных до и после лечения, несмотря на некоторое улучшение морфологических изменений, УДХК не определяет сроки трансплантации печени или не избавляет больного в необходимости ее проведения, не влияет на летальность и проявление ведущей клинической симптоматики – зуда, слабости, асцита или энцефалопатии.

В трех крупных исследованиях оценивали влияние УДХК на сроки выживания больных ПБЦ без применения трансплантации. Показано, что УДХК увеличивает вероят-

Таблица 3. Плацебоконтролируемые исследования по применению урсодезоксихолевой кислоты при первичном склерозирующем холангите

Авторы, год	Число больных	Биохимические тесты	Морфологические изменения	<i>Mayo Risk Score</i> , или выживаемость	Доза; продолжительность лечения
Beuers et al., 1992	14	+ динамика	+ динамика	Без эффекта	13–15 мг/(кг·сут); 1 год
Lo et al., 1992	18	+/-	Без динамики	Нет данных	10 мг/(кг·сут); 2 года
Van Thiel, 1992	48	+ динамика	Нет данных	»	600 мг/сут; 18 мес
Stiehl et al., 1994	20	»	+ динамика	»	750 мг/сут; 1 год
De Maria, 1996	59	Без динамики	Без динамики	»	600 мг/сут; 2 года
Lindor, 1997	105	+ динамика	Без динамики	Без улучшения	13–15 мг/(кг·сут); 2,2 года
Van Hoogstraten, et al., 1998	48	»	+/-	»	10 мг/(кг·сут); 2 года

ность выживания больных без трансплантации печени при содержании билирубина выше 1,4 мг/дл.

Кроме того, выделено четыре независимых показателя, определяющих прогноз у больных ПБЦ: высокий уровень в сыворотке крови билирубина, низкое содержание альбумина, поздние гистологические стадии и высокий риск по системе Мэйо (методика оценки разработана в клинике Мэйо – *Mayo Risk Score*).

При анализе результатов исследований, включавших продолжительные сроки отдаленных наблюдений, отмечено снижение на 32% риска смерти или необходимости трансплантации печени у больных, получавших УДХК.

Лечение УДХК может существенно замедлить прогрессирование фиброза печени на ранних стадиях ПБЦ. Вероятность отсутствия выраженного фиброза или цирроза у больных, получавших УДХК, составляла через 4 года 76%, через 8 лет – 61%, а при назначении плацебо – соответственно 29 и 13%. Эти результаты совпадают с ранее опубликованными материалами исследований «случай – контроль», свидетельствующими о замедлении сроков развития цирроза у больных, леченных УДХК, а также с результатами мультицентрового исследования с двойным слепым контролем, включившим 192 больных ПБЦ.

Средняя продолжительность между биопсиями печени до и по-

сле лечения составляла почти 5 лет. Лечение УДХК сопровождалось снижением гистологической стадии болезни.

Corpechot и соавт. считают, что содержание билирубина в сыворотке крови выше 17 мкмоль/л, альбумина менее 38 г/л и лимфоцитарные ступенчатые некрозы являются независимыми прогностическими факторами формирования цирроза у больных, леченных УДХК.

Показатель *Mayo Risk Score* пересчитан у больных через 6 мес после лечения УДХК. При этом выявлен единственный независимый фактор риска развития варикоза вен пищевода, учитываемый при многофакторном анализе ($p < 0,001$). У 93% больных с варикозным расширением вена пищевода показатель *Mayo Risk Score* был ≥ 4 . Этот показатель расценивается как «суррогатный маркер» ПБЦ.

Самостоятельное прогностическое значение имеет снижение активности ЩФ сыворотки крови через 6 мес лечения. Возможно, что снижение обусловлено облегчением холестаза, вторично связанного с антихолестатическими свойствами УДХК. Поэтому определение активности ЩФ может быть использовано в качестве маркера эффективности лечения УДХК, особенно если планируется комбинированная терапия. Эти материалы соответствуют результатам наблюдений Leuschner и соавт., отмечавших, что исходно высокая активность ЩФ с большой вероят-

стью дает основание прогнозировать неэффективность предстоящего лечения.

Поскольку лечение УДХК позволяет отсрочить трансплантацию печени, оценивали влияние УДХК на отдаленные результаты операции. С этой целью сравнивали выживаемость больных, частоту инфекционных осложнений и эпизоды отторжения трансплантата у больных, получавших УДХК и плацебо. В течение первого года после операции сравниваемые показатели в обеих группах больных были одинаковыми.

УДХК снижает частоту развития варикозного расширения вен пищевода и уровень холестерина, а также положительно влияет на содержание билирубина в сыворотке крови. Ксантомы в параорбитальных областях и на ладонях рассасываются через 1–2 года от начала лечения. Однако УДХК не влияет на аутоиммунные заболевания, ассоциированные с ПБЦ.

Дозы УДХК оценивались в нескольких рандомизированных исследованиях. При использовании небольших доз в течение 2 лет УДХК не влияла на морфологическую картину. Angulo и соавт. применяли УДХК для лечения ПБЦ в трех разных дозах: 5–7, 13–15 и 23–25 мг/(кг·сут). Они отметили, что дозы 13–15 мг/кг вызывают тот же эффект и улучшение показателя *Mayo Risk Score*, что и дозы 23–25 мг/(кг·сут). Эти дозы дают существенно лучший эффект, чем дозы 5–7 мг/кг.

Таблица 4. Исследования по применению больших доз урсодезоксихолевой кислоты при первичном склерозирующем холангите

Авторы, год	Число больных	Биохимические тесты	Морфологические изменения	Mayo Risk Score, или выживаемость	Доза, мг/(кг·сут); продолжительность лечения
Mitchell et al., 2001	26	+ динамика	+ динамика	Нет данных	20; 2 года
Harnois et al., 2001	30	»	Нет данных	+ динамика	25–30; 1 год

Подчеркивается хорошая переносимость УДХК. Большинство случаев побочных явлений наблюдали у больных, получавших низкие дозы УДХК. Последнее свидетельствует об отсутствии связи побочных явлений с применявшимися дозами препарата. Angulo и соавт. выполнили пилотное исследование с использованием УДХК в дозах 28–32 мг/(кг·сут). У большинства больных не отмечено дополнительного положительного эффекта. В связи с этим УДХК рекомендуют применять в дозах 13–15 мг/(кг·сут).

1.2.4. Комбинированное лечение

Опубликованы материалы нескольких контролируемых исследований, посвященных применению иммунодепрессантов или колхицина в сочетании с УДХК (табл. 2). В итоге любое из добавляемых к УДХК лекарств оказывало слабо-выраженное дополнительное положительное влияние на течение ПБЦ и нередко сопровождалось развитием побочных эффектов, например, поражением костей при применении кортикостероидов или токсическим поражением легких, вызываемых метотрексатом.

Ниже представлены результаты клинических наблюдений и неконтролируемых исследований при назначении УДХК в комбинации с другими препаратами.

1.2.4.1. Микофенолат мофетил (ММФ) и УДХК

Jones и соавт. назначали УДХК 2 больным по 500 мг 2 раза в сутки. Через 10 и 34 мес соответственно отмечали неполный положительный эффект. После дополнительного назначения к терапии ММФ

(по 1 г 2 раза в сутки) наблюдали выраженное (почти до верхней границы нормы) снижение активности ЩФ. Более того, при повторной биопсии печени в результате комбинированного лечения выявлено снижение активности воспаления (без изменения морфологической стадии ПБЦ).

Больных лечили 12 мес, побочных явлений не наблюдали. Эти обнадеживающие результаты свидетельствуют о том, что сочетание УДХК с ММФ может быть альтернативой при недостаточной эффективности монотерапии УДХК. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования с включением большого числа наблюдений и оценка отдаленных результатов лечения, в частности сроков выживаемости больных.

1.2.4.2. Силимарин и УДХК

После монотерапии УДХК в течение 7–221 мес без снижения активности ЩФ силимарин назначали 27 женщинам по 140 мг 3 раза в сутки дополнительно к УДХК. Комбинированную терапию продолжали 1 год.

Дополнительное применение силимарина существенно не влияло на активность ЩФ и аминотрансфераз, содержание билирубина и альбумина или на показатель Mayo Risk Score.

1.2.4.3. Безафибрат и УДХК

В нескольких небольших пилотных исследованиях оценивали эффективность безафибрата, назначавшегося дополнительно к лечению УДХК. В целом эффективность комбинированной терапии отличалась более выраженным снижением активности ЩФ и АлАТ, но без

существенных различий в снижении содержания билирубина.

При сравнении эффективности безафибрата и УДХК у 24 больных отмечалось значимое снижение показателей биохимических печеночных тестов и уровня IgM. Однако влияние безафибрата на морфологические изменения не оценивали, а период отдаленных наблюдений был коротким (1 год). Поэтому достоверная интерпретация полученных результатов невозможна.

Те же авторы описывали результаты монотерапии безафибрата 3 больными. Через 2–4 года лечения положительной динамики в морфологической картине не выявлено.

В заключение следует отметить, что представленные материалы свидетельствуют об отсутствии оптимальных вариантов комбинированной терапии ПБЦ. В частности, не могут быть рекомендованы сочетания УДХК ни с иммунодепрессантами, ни с колхицином, а эффективность сочетания УДХК с безафибратом должна быть оценена в проспективном исследовании.

Комбинация УДХК с ММФ изучалась в клинике Мэйо в небольшом пилотном наблюдении. По предварительным данным, лечение отличалось умеренным улучшением биохимических показателей. Однако дальнейшая судьба больных остается неясной.

1.3. Трансплантация печени у больных ПБЦ

Ортопеченочная трансплантация (ОТП) увеличивает выживаемость больных ПБЦ. Показаниями к трансплантации являются печеночная недостаточность и низкое качество жизни больных, стра-

дающих стойким зудом или выраженным остеопорозом. В 1989 г. Markus и соавт. представили материалы об увеличении двухлетней выживаемости больных после ОТП с 31 до 74%. Отдаленные результаты ОТП были лучше при назначении УДХК в предтрансплантационный период.

По данным одного из центров, из 400 больных ПБЦ, которым проведена ОТП в 1982–1999 г., их выживаемость через 1 год, 5 и 10 лет составила соответственно 83, 78 и 67%. После разделения результатов трансплантации, выполненной до и после 1990 г., выживаемость больных после трансплантации в 80-х годах в те же сроки наблюдения равнялись 72, 70 и 66%, а после трансплантации в 90-х годах – 87, 83 и 80%. Частота рецидивов в аллотрансплантате в этой группе больных составила 17%.

Kim и соавт. использовали для анализа результатов трансплантации печени, выполненной в 1987–1994 г., показатель *Mayo Risk Score* и рекомендовали оптимальные условия для трансплантации. По их данным, максимальная летальность в посттрансплантационный период отмечается при количественной оценке $>7,8$. Кроме того, при показателе, превышающем 7,8 условных единиц, наблюдается прямая корреляционная связь между показателями *Mayo Risk Score* и потребностью в гемотрансфузии во время операции, продолжительностью искусственной вентиляции и сроками пребывания в стационаре.

1.4. Общее заключение

Стандартная терапия ПБЦ заключается в применении УДХК по 13–15 мг/(кг·сут). УДХК замедляет прогрессирование болезни и увеличивает продолжительность жизни без использования трансплантации печени. Показаниями к трансплантации являются конечная стадия болезни с развитием печеночной недостаточности или чрезвычайно низкое качество жизни,

связанное со стойким зудом или остеопорозом.

2. Первичный склерозирующий холангит

2.1. Общие положения

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) проявляется хроническим холестазом и характеризуется диффузным воспалением, облитерацией и фиброзом вне- и внутрипеченочных желчных путей, которые обычно приводят к развитию билиарного цирроза.

Хотя этиология ПСХ остается в основном неизвестной, имеются основания предполагать, что в его патогенезе важное значение имеют дисфункция иммунных механизмов. Это предположение подтверждается, например, часто встречающейся при ПСХ гипергаммаглобулинемией в сочетании с высоким содержанием рANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела). Около 75% больных ПСХ одновременно страдают *язвенным колитом* (ЯК). Однако только у 2,5–7,5% больных ЯК развивается ПСХ. Более $\frac{2}{3}$ больных ПСХ – мужчины.

У больных ПСХ высок риск развития холангиокарциномы, частота которой составляет 10–30%. В недавнем сообщении шведских авторов, обобщивших наблюдения за 604 больными ПСХ, отмечалось, что в среднем через 5,7 года в 13,3% случаев развиваются гепатобилиарные карциномы (холангиокарцинома, рак желчного пузыря и гепатоцеллюлярная карцинома). Кроме того, у больных ПСХ в 14 раз выше риск развития рака поджелудочной железы и в 10 раз – рака толстой кишки.

До применения трансплантации печени средняя продолжительность жизни больных после установления диагноза составляла 11,9 года или, по другим подсчетам, девятилетняя выживаемость наблюдалась в 75% случаев. В настоящее время не существует лечения, увеличивающего

продолжительность жизни больных, кроме трансплантации печени, при которой пятилетняя выживаемость наблюдается более чем у 90% больных.

В последних сообщениях отмечаются положительные перспективы при применении УДХК у больных ПСХ.

2.2. Лекарственные препараты, модифицирующие выживаемость больных

В ранее выполненных рандомизированных контролируемых и пилотных исследованиях у больных ПСХ не выявлено терапевтического эффекта при применении D-пенициллина, иммунодепрессантов (метотрексат, будесонид, циклоспорин), препаратов, обладающих антифиброгенным действием (колхицин, пирфенидон), никотина или пентоксифиллина (антифактор некроза опухоли и препарат с антифиброгенными свойствами).

Кладрибин, препарат с антилифоцитарными свойствами, назначали 4 больным ПСХ. И хотя у них уменьшилось перипортальное воспаление, однако положительной динамики биохимических показателей, на холангиограммах и в клинической симптоматике не отмечено.

2.2.1. УДХК

Как отмечалось выше, УДХК является гидрофильной желчной кислотой с холеретическими, гепатопротективными и иммуномодулирующими свойствами. Отмечая успешное применение УДХК в лечении ПБЦ, в нескольких наблюдениях изучались ее эффективность и безопасность у больных ПСХ. Перечень всех контролируемых исследований с применением УДХК при ПСХ представлен в табл. 3.

Levy и соавт. (клиника Мэйо) назначали УДХК 105 больным ПСХ по 13–15 мг/(кг·сут), в среднем – в течение 2,2 года. Несмотря на статистически достоверное улучшение у больных активности ЩФ и АлАТ, содержания билирубина и альбумина, лечение не предупреждало

прогрессирования морфологических изменений.

Положительную динамику биохимических показателей наблюдали и в других исследованиях, небольших по численности больных. Отсутствие клинического эффекта могло быть связано с отбором пациентов с выраженным прогрессированием процесса, короткой продолжительностью отдаленных наблюдений или с применением УДХК в неадекватных дозах.

В 1998 г. van Hoogstraten и соавт. опубликовали материалы рандомизированного контролируемого исследования по сравнительной оценке двух схем применения УДХК: суточную дозу препарата назначали ежедневно однократно или разделяли на несколько приемов. Эффект обеих схем оказался одинаковым и проявлялся снижением активности ЩФ в сыворотке крови, без влияния на содержание общего билирубина и IgG.

Авторы отметили тенденцию к уменьшению воспалительной активности в группе больных, получавших УДХК один раз в сутки, но ни в одной группе не обнаружено положительной морфологической динамики. Кроме того, лечение не влияло на зуд и слабость.

В двух исследованиях оценивали терапевтический эффект больших доз УДХК (табл. 4). Mitchell и соавт. назначали 26 больным УДХК по 20 мг/(кг·сут) или плацебо. Больных наблюдали в среднем 2 года. Приведенные материалы свидетельствуют о статистически значимом снижении активности ЩФ и γ -глутамилтрансферазы, более медленном прогрессировании процесса и положительной динамике на холангиограммах у больных, получавших УДХК.

В другом наблюдении 30 больным назначали УДХК по 25–30 мг/сут в течение года. Лечение сопровождалось статистически значимым снижением активности ЩФ, АсАТ и уровня общего билирубина. При использовании прогностической модели Мэйо пока-

затели ожидаемой четырехлетней летальности больных, получавших большие дозы УДХК, значительно улучшились, чем в группе плацебо: 11 и 17% соответственно.

В одном из последних одноментных исследований изучали распространенность дисплазии толстой кишки у больных ПСХ и ЯК. В динамике всем повторяли колоноскопию. Авторы отмечают, что применение УДХК ассоциируется с низкой распространенностью выраженных случаев дисплазии, что объясняется протективными свойствами УДХК.

В настоящее время проводится несколько рандомизированных контролируемых мультицентровых исследований по оценке терапевтической эффективности больших доз УДХК.

2.2.2. Такролимус

Такролимус – антибиотик из группы макролидов, обладающий выраженными иммунодепрессивными свойствами – назначали 10 больным ПСХ. Через 1 год от начала лечения наблюдали выраженную положительную динамику биохимических показателей, но без признаков регрессии морфологических и рентгенологических изменений.

Возможно, что для достижения морфологической регрессии требуется более продолжительный курс лечения. Существенных побочных явлений не обнаружено. В настоящее время в клинике Мэйо проводится пилотное исследование эффективности лечения ПСХ такролимусом.

2.2.3. Комбинированное лечение

2.2.3.1. Колихицин и преднизон

Lindor и соавт. в течение 2 лет лечили 12 больных колихицином и преднизолоном. Достоверных различий в биохимических показателях и биоптатах печени у больных, получавших лечение и не лечившихся, не отмечено, но в первой группе

наблюдали тенденцию к увеличению выживаемости.

2.2.3.2. Азатиоприн, преднизолон и УДХК

Представление об аутоиммунной природе ПСХ и неполный эффект от применения УДХК явились основанием для дополнительного назначения больным кортикостероидов и (или) иммунодепрессантов.

Schramm и соавт. назначали 15 больным сочетание азатиоприна по 1–5 мг/(кг·сут) и преднизолона по 1 мг/(кг·сут) с постепенным уменьшением дозы до 5–10 мг/(кг·сут) и УДХК (в среднем 650 мг/сут). Лечение продолжалось от 3 до 81 мес и сопровождалось снижением активности ЩФ и АлАТ и содержания общего билирубина. Однако, поскольку УДХК назначали в субоптимальных дозах, не ясно, обусловлена ли положительная биохимическая динамика дополнительным применением иммунодепрессантов.

2.2.3.3. Будесонид или преднизон и УДХК

Van Hoogstraten и соавт. в двойном слепом исследовании у 18 больных ПСХ оценивали эффективность терапии УДХК в дозе 12 мг/(кг·сут) в сочетании с преднизолоном по 10 мг/(кг·сут) в сравнении с лечением УДХК + будесонидом по 3 или 9 мг/сут.

Вначале все больные получали УДХК не менее 5 мес, а позднее им назначали кортикостероид в течение 8 нед. Дополнительное применение кортикостероида существенно не влияло на результаты лечения.

2.3. Другие лекарственные средства

Безафибрат – производное фибриковой кислоты – широко применяется при триглицеридемии и, как показано в недавно опубликованных материалах, снижает у больных ПСХ в сыворотке крови активность ЩФ, γ -глутамилтрансферазы и уровня IgM.

Kita и соавт. назначали УДХК 3 больным ПСХ. В связи с неполной реакцией на УДХК добавили к терапии безафибрат.

Дополнительный положительный эффект лечения выражался в дальнейшем снижении активности ЩФ. Однако период отдаленных наблюдений за больными был очень коротким. Для сравнения у больных не выполнена повторная биопсия печени. Кроме того, этим больным УДХК назначали в небольших дозах. Поэтому для окончательного заключения об эффективности терапии необходимо продолжить наблюдения.

2.4. Эндоскопическое лечение

До введения современной усовершенствованной эндоскопической техники дилатации желчного протока и стентирования основных стриктур у больных ПСХ осуществлялись попытки промывания желчных путей кортикостероидами с помощью назобилиарного орошения. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании положительный эффект от этой процедуры не доказан, но были предложены новые эндоскопические подходы в лечении ПСХ.

У 15–20% больных ПСХ большие («доминантные») стриктуры развиваются во внепеченочных желчных путях, у 30% могут сформироваться внутripеченочные камни. Применение УДХК может привести к увеличению доли больных, у которых развиваются «доминантные» стриктуры.

Stiehl и соавт. проследили в динамике 106 больных ПСХ (в среднем в течение 5,2 года) и обнаружили на фоне лечения УДХК по 8,8–17,4 мг/(кг·сут) развитие доминирующего стеноза у 39% больных.

Эндоскопическое лечение включает сфинктерэктомию, баллонноградуированную дилатацию с помощью катетера, стентирование и (или) назобилиарный дренаж. Эндоскопический подход показан

только отдельным больным с «доминантными» стриктурами.

Эти стриктуры, обычно расположенные в 2 см от бифуркации, можно достигнуть с помощью специального прибора. Описанное исследование выполняется только в специализированных центрах. Осложнения встречаются у 7–45% больных и обычно умеренно выражены. Тем не менее одним из достоинств эндоскопической терапии считается возможность с ее помощью отсрочить развитие злокачественной опухоли желчевыводящих путей, что оправдывает риск хирургического вмешательства.

Кроме того, у 75–80% больных после эндоскопического вмешательства наблюдается положительная динамика биохимических показателей. Имеются данные о том, при «доминантных» стриктурах после эндоскопической терапии увеличивается выживаемость пациентов без трансплантации печени, особенно с выраженными стадиями болезни.

Valuyut и соавт. оценивали выживаемость 63 больных ПСХ после эндоскопической терапии. Отдаленные наблюдения после операции продолжались в среднем 34 мес. Данные реальной выживаемости они сравнивали с расчетными показателями, вычисляемыми по *Mayo Risk Score*. Отмечено достоверное увеличение выживаемости: 83 и 65% соответственно.

Указанное исследование критиковали за использование показателей уровня билирубина для оценки величины *Mayo Risk Score* до дилатации, тем самым авторы завышали стадию поражения печени. Однако результаты исследования совпадают с данными Stiehl и соавт., наблюдавших увеличение выживаемости больных при сочетании применения УДХК и эндоскопического лечения, чем при назначении только одной УДХК.

В этой популяции пятилетняя выживаемость после первой эндоскопической операции составляла 100% при II стадии болезни, 72% – при III и 50% – при IV. Приведен-

ные результаты следует признать очень хорошими, поскольку больным с большими стриктурами при отсутствии улучшения обструкции целесообразна ОТП.

2.5. Хирургическое лечение

Ahrendt и соавт. опубликовали результаты эндоскопического и хирургического лечения, включая ОТП больных ПСХ, наблюдавшихся в госпитале Джона Гопкинса в 1980–1995 гг. У 50 больных резецирован внепеченочный проток, из них у 40 в сочетании с резекцией бифуркационного участка внутripеченочного тракта.

У 40 человек цирроза печени не было, и операционная летальность составила 2,5%. В целом выживаемость больных в течение 1 года, 3 и 5 лет составила соответственно 86, 84 и 76%. В подгруппе больных без цирроза соответствующие показатели выживаемости были выше и равнялись соответственно 95, 92 и 85%. Эти данные о выживаемости оказались лучше, чем у больных без цирроза, которым проводилось только эндоскопическое лечение.

Выживаемость без ОТП больных с низким и высоким риском (вычисляемым в соответствии с их мультицентрической количественной оценкой) была выше после хирургического лечения, чем пациентов, получавших только консервативную терапию.

По данным Ahrendt и соавт., у 25 больных диагностирована холангиокарцинома, из них у 9 выполнены хирургическое обследование и резекция опухоли, у 4 – ОТП, у 5 – резекция внепеченочного желчного протока и бифуркационного участка внутripеченочного тракта в сочетании (или без) с гепатэктомией или удалением левой доли печени. У 16 человек применялось паллиативное лечение. У 9 больных после резекции выживаемость в течение 1 года, 3 и 5 лет составила 56, 30 и 15% соответственно.

2.6. Трансплантация печени при ПСХ

ОТП считается радикальным методом лечения ПСХ. Показанием служит конечная стадия болезни (выраженный холестаз, портальная гипертензия, спонтанный бактериальный перитонит) или низкое качество жизни, выражающееся в неподдающемся лечению сильном зуде или остеопорозе.

Убедительных данных, свидетельствующих о том, что лечение влияет на сроки применения ОТП, нет. Тем не менее использование эндоскопических процедур при «доминантных» стриктурах может быстро облегчить холестаз или временно приостановить прогрессирование.

Отдаленные результаты ОТП при ПСХ считаются хорошими, и пятилетняя выживаемость составляет 73–100%. Результат значительно хуже у больных с холангиокарциномой: до применения трансплантации выживаемость в течение 1 года и 6 лет была равной 30 и 0% соответственно. Однако прогноз у больных с холангиокарциномой, выявляемой случайно при операции, остается дискуссионным.

В некоторых сообщениях отмечается, что продолжительность

жизни больных с диагнозом холангиокарциномы не отличается от таковой при ПСХ без опухолевого процесса.

Для ответа на вопрос, почему малигнизация желчевыводящих путей чаще встречается при ПСХ (частота рака варьирует от 10 до 30%), Nashan и соавт. попытались определить оптимальные сроки ОТП при ПСХ. С этой целью у 48 больных после ОТП использовали модель выживаемости, разработанную в клинике Мэйо и предложенную в качестве показаний для трансплантации. У 10 больных с малигнизацией желчевыводящих путей величина *Mayo Risk Score* была выше 4. Частота этих опухолей резко возрастала при сумме баллов выше 4,4. Авторы считают, что всем больным ПСХ с суммой баллов выше 4 показана ОТП.

Представляют интерес материалы, свидетельствующие о том, что ранее выполненные абдоминальные операции, за исключением холецистэктомии, ассоциировались с увеличением частоты посттрансплантационной внутрибольничной летальности. Эта информация указывает на важность выявления больных с оптимальными показаниями к ОТП.

Рецидив ПСХ после трансплантации печени наблюдается у 8–20% больных. Сотрудники клиники Мэйо изучали возможные факторы риска рецидива ПСХ. По их данным, развитие рецидива не связано с возрастом, полом, ранее выполненными операциями на желчных путях, хирургической техникой, числом эпизодов отторжения трансплантата, ВИЧ-инфицированием или лимфоцитотоксическим эффектом. Из числа больных с рецидивом ПСХ у 92% выявлен ЯК, у 76% – без рецидива (различие статистически недостоверно).

2.7. Общее заключение

Общепринятого лечения ПСХ не существует. По данным рандомизированных исследований, перспективные результаты получены при применении больших доз УДХК. Но этот метод не может быть рекомендован для широкого использования в клинической практике.

В настоящее время лечение ПСХ носит преимущественно симптоматический характер. При соответствующих показаниях оно включает эндоскопическую терапию или хирургические методы.

Применение метформина при неалкогольном стеатогепатите

П.О. Богомолов¹, Т.В. Павлова¹, Г.В. Цодиков¹, И.Г. Никитин²

(Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского¹, Российский государственный медицинский университет², Москва)

Изложены современные взгляды на патогенетическую основу развития неалкогольной жировой болезни печени и ее отдельной формы – *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ). Представлены сведения о распространенности и клиническом значении этой патологии). Главное внимание уделено рассмотрению новой сферы применения одного из препаратов, повышающих чувствительность к эндогенному инсулину, – *метформина*, вопросам лечения НАСГ, факторам у пациентов с инсулинорезистентностью без сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе. Приводятся и обсуждаются результаты собственного исследования.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, инсулинорезистентность, инсулиносенситайзеры, метформин.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) протекает в формах *жировой дистрофии (ЖД)* и *неалкогольного стеатогепатита (НАСГ)*, в том числе с исходом в *цирроз печени (ЦП)*.

Прогностическая значимость НАЖБП неоднозначна: ЖД характеризуется благоприятным течением с минимальным риском формирования фиброза печени. Риск формирования ЦП при НАСГ остается неизвестным. В то же время полагают, что до 25% случаев криптогенных ЦП являются следствием НАСГ [1, 4].

Истинная распространенность этого заболевания неизвестна. В странах Северной Америки, Европе и в Японии распространенность НАЖБП в популяции достигает 10–40%. При этом НАСГ верифицируется в 1,2–4,8% случаев. В США на долю НАЖБП приходится 69% больных с патологией печени.

Распространенность НАСГ среди пациентов, у которых длительно сохраняются лабораторные признаки цитолиза «неясного

происхождения», составляет 20–32% [4, 6, 8]. Отмечается неуклонный рост заболеваемости НАЖБП.

Инсулинорезистентность (ИР) – ключевое патогенетическое звено в развитии НАСГ [1, 5, 6]. Это позволяет наряду с наличием у таких пациентов абдоминально-висцерального ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе или сахарного диабета 2-го типа рассматривать НАСГ как проявление метаболического синдрома (*синдрома инсулинорезистентности*).

Позитивная роль снижения массы тела больных на течение НАСГ несомненна [1, 6, 7]. При этом заболевании ее снижение на 11–20 кг в год уменьшает выраженность стеатоза, воспалительной реакции и фиброза в печени. Эффективным и безопасным признано снижение массы тела не более чем на 1,6 кг/нед. Это достигается при уменьшении калорийности пищи до 25 ккал/кг массы тела в сутки и при активных физических упражнениях.

Установлено, что чрезмерно быстрое снижение массы тела законо-

мерно приводит к повышению активности клинического течения болезни: по данным биопсии печени, отмечено развитие центральных некрозов, нарастание выраженности воспалительной реакции в портальных трактах, прогрессирование перипортального фиброза. При этом активность аминотрансфераз в сыворотке крови нередко снижается или нормализуется.

Учитывая, что соблюсти грань безопасного снижения массы тела сложно, а строгое соблюдение гипокалорийной диеты приемлемо лишь для малой части пациентов, альтернативой активному похуданию может служить фармакотерапия.

Логично предположить, что фармакологические средства, снижающие степень инсулинорезистентности, могут с успехом использоваться в лечении больных НАСГ. Применяемые для лечения НАСГ, ассоциированного с сахарным диабетом 2-го типа, инсулиновые сенситайзеры тиазолидинеидоны (*глитазоны*) и *бигуаниды* продемонстрировали весьма высокую эф-

фективность и безопасность [3, 7, 9–13].

Вместе с тем остаются недостаточно изученными возможности применения инсулиновых сенситайзеров у больных НАСГ, не страдающих сахарным диабетом 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе, отсутствуют сведения о влиянии подобной фармакотерапии на гистологические изменения в печени [9, 12, 13].

Цель нашего исследования – изучение эффективности и безопасности применения инсулиновых сенситайзеров при НАСГ у пациентов, не страдающих сахарным диабетом 2-го типа или нарушением толерантности к глюкозе.

В задачи исследования входило:

- изучить возможность назначения *метформина* для лечения НАСГ у пациентов, не страдающих сахарным диабетом 2-го типа или нарушением толерантности к глюкозе;
- оценить влияние терапии метформинном на инсулинорезистентность у таких больных;
- определить динамику массы и компонентного состава тела у пациентов на фоне применения метформина;
- исследовать изменения функциональных проб печени, липидного спектра крови под влиянием терапии метформинном;
- изучить влияние терапии метформинном на выраженность морфологических изменений печени.

Материалы и методы исследования

В отделениях гастроэнтерологии и гепатологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского обследованы 30 больных НАСГ (25 женщин и 5 мужчин). Их средний возраст составил 51 год \pm 7 лет.

Диагноз НАСГ установлен на основании результатов соответствующего обследования, в ходе которого был исключен иной (алкогольный, вирусный, иммунный) генез заболевания печени.

В исследование не включали пациентов, страдавших сахарным диабетом 2-го типа или нарушением толерантности к глюкозе.

У всех пациентов по результатам обследования верифицированы гиперинсулинемия и клинические признаки синдрома инсулинорезистентности (абдоминально-висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия).

Всем обследованным выполнены *ультразвуковое исследование (УЗИ)* органов брюшной полости и пункционная биопсия печени. Выявленные при гистологическом исследовании изменения печени классифицировали по Е. М. Brunt [2].

Все пациенты помимо соблюдения гипокалорийной диеты [25 ккал/(кг·сут)] в течение 12 мес принимали метформин в дозе 20 ккал/(кг·сут). Подразумевалось постепенное увеличение дозы метформина на 500 мг/нед – трижды в день после приема пищи.

Мониторинг пациентов осуществляли ежемесячно. Обследование включало физикальный осмотр с контролем АД, *индекса массы тела (ИМТ)*, биоимпедансометрию с оценкой компонентного состава тела пациента, проведение анализов крови и мочи, исследование липидов крови, инсулина, С-пептида, определение индекса инсулинорезистентности (НОМА – *homeostasis model assessment method*).

По окончании курса лечения всем пациентам проведено повторное УЗИ органов брюшной полости, 15 больным (11 женщин и 4 мужчин) – повторная биопсия печени. По окончании исследования всем пациентам рекомендовано соблюдать гипокалорийную диету и контролировать показатели крови 1 раз в 3 мес.

Результаты исследования

По результатам первичного обследования НАСГ I степени активности верифицирован у 24 больных, II степени – у 6. У всех обследованных выявлен фиброз I–II стадии (табл. 1).

В течение 12 мес все пациенты принимали *метформин* по 1750–2000 мг/сут. Побочные эффекты (диспептические явления – вздутие, урчание в животе, послабление стула до 2–3 раз в сутки, металлический привкус во рту) отмечены у 4 больных, но ни один из них не потребовал отмены терапии.

Таблица 1. Результаты морфологического исследования биоптатов печени пациентов

Признак	Степень/стадия (по Е.М. Brunt, 1999)			<i>p</i> при попарном сравнении
	I	II	III	
Воспаление:				
перед началом лечения (<i>n</i> =30)	24	6	0	
по истечении 12 мес лечения (<i>n</i> =14)	10	4	0	< 0,05
Фиброз:				
перед началом лечения (<i>n</i> =30)	19	9	1	
по истечении 12 мес лечения (<i>n</i> =14)	7	6	1	> 0,05
Стеатоз:				
перед началом лечения (<i>n</i> =30)	6	21	3	
по истечении 12 мес лечения (<i>n</i> =14)	6	8	0	< 0,05

Таблица 2. Динамика массы тела и артериального давления у больных НАСГ, n=30

Показатель	Перед началом лечения	По истечении 6 мес лечения	По истечении 12 мес лечения	P до леч. – через 12 мес
Масса, Мг, кг	109,3	105,5	97,4	0,02
САД, мм рт. ст.	165±20	155±15	150±15	0,02
ДАД, мм рт. ст.	102±7	97±4	94±3	0,005

На фоне лечения отмечена позитивная динамика показателей объективного статуса, данных лабораторных исследований и других проявлений метаболического синдрома, ассоциированных с НАСГ. У 22 больных НАСГ снизилась масса тела на 4–16 кг, у 7 отсутствовала ее динамика. У 1 пациента масса тела возросла на 6 кг (табл. 2).

При биоимпедансометрии выявлено преимущественное снижение массы тела за счет потери жировой ткани. Однако ни у одного больного не нормализовывался компонентный состав тканей тел (табл. 3).

Снижение массы у больных НАСГ сопровождалось стойким снижением АД у 14 больных. Снижение систолического АД (САД) на 3–6-м месяце лечения достигло 15±5 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 8±3 мм рт. ст., сохранялось весь период лечения и в течение 3 мес после его прекращения. Не выявлено прогрессирования артериальной гипертензии (табл. 2).

Динамика активности аминотрансфераз и липидного спектра

крови у больных НАСГ на фоне лечения представлена в табл. 3. Терапия привела к нормализации активности аминотрансфераз у 19 больных, снижению активности АлАТ и АсАТ – у 5. Изменение активности аминотрансфераз отсутствовало у 5 пациентов, у одного отмечена тенденция к нарастанию активности АлАТ.

Исследование липидного спектра крови продемонстрировало снижение уровня холестерина в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и триглицеридов сыворотки крови у 14 больных НАСГ. У 2 пациентов снизилось содержание холестерина в составе ЛОНП и у одного – триглицеридов крови. Выявленные изменения биохимических показателей крови сохранялись весь период лечения и спустя 3 мес после его завершения.

Применение метформина достоверно снижало степень инсулинорезистентности у больных НАСГ. На 2–3-м месяце терапии содержание инсулина и С-пептида в сыворотке крови нормализовалось

у 24 больных, на 6-м месяце – у 26. Нормальное содержание инсулина и С-пептида в сыворотке крови сохранялось весь период лечения и спустя 3 мес после его завершения у 26 из 30 пациентов с скорректированной гиперинсулинемией (табл. 3).

При повторном морфологическом исследовании биоптатов печени выявлены уменьшение выраженности стеатоза печени на одну степень (с 66 до 33%) у 5 пациентов, снижение выраженности баллонной дистрофии – у 6 и некоторое снижение активности лобулярного и портального воспаления. Динамика фиброза печени отсутствовала (табл. 1).

Обсуждение результатов исследования

Применение инсулиновых сенситайзеров у больных НАСГ, не страдающих сахарным диабетом 2-го типа или нарушением толерантности к глюкозе, можно оценить как эффективный и безопасный вариант фармакотерапии.

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей у больных НАСГ, n=30

Показатель	Перед началом лечения	По истечении 1 мес лечения	По истечении 3 мес лечения	По истечении 6 мес лечения	По истечении 12 мес лечения	P до леч. – через 12 мес
АлАТ, МЕ (норма – до 40)	63,0±30,2	61,1±26,2	46,6±24,2	41,3±12,1	35,1±11,5	< 0,05
АсАТ, МЕ (норма – до 40)	45,5±22,3	45,11±24,10	40,01±18,10	30,23±11,6	23,17±11,80	< 0,05
ИМТ, Мг	36,02	35,80	35,34	34,10	33,13	0,2
% жира по данным биоимпедансометрии	43,55±19,94	42,99±15,67	42,12±15,45	39,89±12,80	37,10±13,12	0,44
Инсулин, нг/л	167,5±57,2	151,1±41,6	127,3±44,8	119,2±38,1	117,2±39,9	< 0,05
С-пептид, нмоль/л	4,21±1,61	3,93±1,44	3,78±1,37	3,01±1,42	2,49±1,41	< 0,05
НОМА, Мг	5,99	5,68	4,53	4,29	4,00	< 0,05
Холестерин, ммоль/л	6,25±1,27	6,23±1,22	6,17±1,21	5,71±1,23	5,75±1,19	0,42
Триглицериды, моль/л	2,81±0,90	2,78±0,90	2,54±0,60	2,30±0,50	2,12±0,40	0,06

Применение метформина в течение 12 мес позволяет уменьшить степень инсулинорезистентности у 86,6% больных НАСГ. Благодаря этому вторично корректируются и другие проявления синдрома инсулинорезистентности:

- снижается масса тела больных;
- оптимизируется компонентный состав тканей тела за счет уменьшения содержания жировой ткани в организме;
- снижается АД.

В итоге падает активность аминотрансфераз у 80% больных, в том числе их нормализация – у 63,3%. Коррекция дислипидемии достигнута у 46,6% больных.

Гистологическое исследование биоптатов печени до и после курса

лечения демонстрирует уменьшение на фоне терапии выраженности стеатоза печени, баллонной дистрофии гепатоцитов, тенденцию к снижению выраженности некровоспалительных изменений в печени. Отсутствует влияние терапии метформином на стадию фиброза печени.

Частота и выраженность побочных эффектов существенно не влияют на приверженность пациентов к лечению.

Выводы

1. Применение инсулиновых сенситайзеров в качестве патогенетической терапии показано у больных НАСГ, не страдающих сахарным диабетом 2-го типа или

нарушением толерантности к глюкозе.

2. Назначение больным НАСГ метформина позитивно влияет практически на все составляющие синдрома инсулинорезистентности – абдоминально-висцеральное ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию.

3. У 63,3% больных, получавших НАСГ в течение 12 мес метформин в дозе 20 мг/(кг-сут), отмечалась стойкая нормализация функциональных проб печени.

4. Использование метформина приводит к уменьшению выраженности стеатоза и баллонной дистрофии гепатоцитов, некровоспалительных изменений в печени, но не сопровождается уменьшением степени ее фиброза.

Список литературы

1. *Angulo P.* Non-alcoholic fatty liver disease // *New Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1221–1231.
2. *Brunt E.M.* Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 2467–247.
3. *Caldwell S.H.* et al. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 519–525.
4. *Caldwell S.H.* et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 29. – P. 664–669.

5. *Clark J.M.* The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98, N5. – P. 955–956.
6. *James O.* AASLD single topic Conference Nonalcoholic steatohepatitis – NASH, 2002. – P. 116–122.
7. *Lin H.Z., Yang S.Q.* et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *New Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 393–403.
8. *Marchesini G.* et al. Association of non-alcoholic liver disease with insulin resistance // *Amer. J. Med.* – 1999. – Vol. 92. – P. 73–79.
9. *Marchesini G.* et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet* – 2001. – Vol. 358. – P. 893–894.

10. *Neuschwander-Tetri B.A.* et al. Histological improvement in NASH following increased insulin sensitivity with the PPAR- γ ligand rosiglitazone for 48 weeks // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36. – P. 127–129.
11. *Neuschwander-Tetri B.A.* et al. Improved insulin sensitivity, aminotransferases and hepatic steatosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis treated with the PPAR- γ ligand rosiglitazone // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122. – DDW abstracts.
12. *Urso R.* et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet* – 2002. – Vol. 359. – P. 355–356.
13. *Uygun A., Kadayifci A.* et al. Metformin in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 19. – P. 537–544.

Холецистокардиальный синдром в клинической практике

П.С. Ветшев, В.А. Сулимов, П.В. Ногтев

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

Частота выявления сердечной патологии при заболеваниях желчевыводящих путей варьирует от единичных наблюдений до 60%. В патогенезе *холецистокардиального синдрома* (ХКС) участвуют рефлекторные влияния изменения метаболизма миокарда и инфекционно-токсическое воздействие на сердечно-сосудистую систему при остром холецистите. Диагноз ХКС часто устанавливают ретроспективно – после выполнения холецистэктомии. Решение о тактике лечения больного с ХКС должно приниматься совместно хирургом и кардиологом.

Ключевые слова: холецистокардиальный синдром, холецистит, холецистэктомия.

В последние десятилетия во всем мире достоверно увеличивается число пациентов с *желчнокаменной болезнью* (ЖКБ). Эта болезнь широко распространена в наиболее развитых урбанизированных странах. В России, многих странах Западной и Восточной Европы и США у 10–15% населения диагностируется ЖКБ. Ежегодно в мире выполняется около 3 млн холецистэктомий, что по своей частоте из всех операций в общехирургической практике уступает лишь грыжесечению и аппендэктомии.

В настоящее время ЖКБ страдают почти каждая пятая женщина и десятый мужчина [3, 5, 8]. ЖКБ диагностируют у 5–20% женщин в возрасте от 20 до 50 лет, а в возрасте старше 50 лет – у 25–30% [10, 14]. Соответственно у мужчин эти показатели несколько меньше.

Важно, однако, учитывать, что в старшей возрастной группе достоверно возрастает и число пациентов с заболеванием сердечно-сосудистой системы, в частности с *ишемической болезнью сердца* (ИБС), приступами стенокардии и нарушениями ритма.

В среднем в России ИБС страдает около 5% взрослого населения. Известно, что в общей популяции стенокардия напряжения в возрасте 45–55 лет встречается у 2–5% мужчин и у 0,5–1% женщин, а старше 65 лет – у 11–20% мужчин и у 10–14% женщин [6]. Рост заболеваемости ИБС в последние годы наблюдается преимущественно у больных молодого возраста. Сердечно-сосудистые заболевания у молодых чаще всего обуславливаются преждевременным развитием атеросклероза [1].

Многие годы клиницисты изучают связь заболеваний желчевыводящей и сердечно-сосудистой систем, осуществляемой посредством нервных и гуморальных механизмов. Впервые эту связь описал С.П. Боткин, который с 25-летнего возраста страдал ЖКБ, протекавшей с частыми приступами колики и сопровождавшей их жестокой стенокардитической болью.

На основании самоанализа и собственного опыта длительных клинических наблюдений С.П. Боткин в лекциях, прочитанных им в 1885–1888 гг. в Военно-медицинской академии, писал: «Нередко

cholelithiasis выражается в явлениях, сосредотачивающихся преимущественно в области сердца, ... в особенности в тех случаях, где, передвижение камня совершается в *ductus cysticus*, вы нередко не услышите жалоб на расстройство пищеварения, боль, вздутие живота и т. п., но больной будет жаловаться преимущественно на приступы болей в стороне сердца, идущие с явными изменениями его функции, картиной стенокардии. ... Такой приступ продолжается ... 8–10 часов, вместо $\frac{1}{2}$ часа или нескольких минут, а после нескольких таких приступов ваш друг пожелтеет.

В этих случаях дело идет о болевой стенокардии, но бывает и так, что расстройство сердца не сопровождается болями, а только аритмией и сильным затруднением дыхания или явлениями так называемой астмы, доходящей иногда до сильной степени. И мне не раз уже приходилось терять больных во время приступов, где на вскрытии оказался камень обыкновенно в *ductus cysticus*; подобные случаи вовсе не очень редки» [2].

Описывая возможные нарушения сердечной деятельности (стено-

кардия, аритмия, «паралич сердца», сердечная астма) при холецистолитиазе и холедохолитиазе, С.П. Боткин акцентировал внимание слушателей на возможное отсутствие боли в правом подреберье при обтурации камнем желчевыводящих путей, чаще пузырного протока. После его сообщений данный феномен в отечественной и зарубежной литературе описывали под такими названиями, как холециститное сердце, желчно-пузырное сердце, холангитическое сердце, холецистокардиальная болезнь, холецистокардиальный синдром, желчно-кардиальный синдром, холецистокардиальный синдром, коронарно-билиарный синдром Боткина, билиарно-кардиальный синдром.

Такое разнообразие терминологии обусловлено сложным патогенезом *холецистокардиального синдрома* (ХКС).

Наиболее широко рассматриваемая тема обсуждалась в 60–80 годах прошлого века, когда диагностика ЖКБ проводилась с использованием рентгенологических методов исследования при существенных клинических проявлениях болезни.

С внедрением в практику *ультразвуковых исследований* (УЗИ) диагностика ЖКБ значительно упростилась, что способствовало увеличению числа оперативных вмешательств до развития осложнений. Вероятно, поэтому ХКС в классическом варианте (описанном в клинических лекциях С.П. Боткина) встречается реже.

Развитие ХКС возможно при следующих заболеваниях желчевыводящих путей:

- 1) хроническом бескаменном холецистите;
- 2) первично-хроническом калькулезном холецистите;
- 3) хроническом рецидивирующим калькулезном холецистите (максимально проявляется во время желчной колики);
- 4) острым калькулезном холецистите;
- 5) холедохолитиазе без развития желчной гипертензии;

6) холедохолитиазе с желчной гипертензией и развитием механической желтухи;

7) патологических процессах, приводящих к сужению терминального отдела общего желчного протока (стенозирующем папиллите, опухоли большого сосочка двенадцатиперстной кишки, индуративном панкреатите).

Частота изменений функции сердца при заболеваниях желчевыводящих путей переменна – от единичных наблюдений до 60%. ХКС, по мнению некоторых авторов, встречается у 15% больных ЖКБ [8].

Примерно у половины из них ХКС манифестирует болью в области сердца, у другой половины – безболевым течением, характеризующимся нарушениями ритма сердца – суправентрикулярными либо желудочковыми экстрасистолами, мерцательной аритмией, АВ-блокадой.

С началом изучения ХКС наибольшее внимание клиницистов привлекала кардиалгия. По данным разных авторов, кардиалгия встречается у 12–79% больных ЖКБ. Характер боли в области сердца может быть различным. Клиницисты отмечают возникновение острых болей приступообразного характера у 85% больных, сжимающего – у 56–65%, колющего – у 13–58%.

Появление боли в области сердца у пациентов, страдающих ЖКБ, может быть связано с рядом причин:

- 1) иррадиацией боли из правого подреберья в левое и в область сердца (чаще при холецистопанкреатите);
- 2) рефлекторной стенокардией, сопровождающей желчную колику и острый холецистит, купирующейся после удаления желчного пузыря и устранения причин желчной гипертензии;
- 3) сопутствующей стенокардией без связи с заболеваниями желчевыводящей системы.

Стенокардия рефлекторного генеза при холецистите, по данным разных авторов, наблюдается у

2–85% больных. Такая вариабельность частоты, вероятно, связана с несовершенством диагностики рефлекторной стенокардии. Ее диагностика при холецистите во многих случаях проводится на фоне сопутствующего атеросклероза коронарных артерий у лиц старше 50 лет.

В то же время некоторые авторы отмечают, что стенокардия при холедохолитиазе может встречаться у лиц молодого возраста. Во всем мире отмечена тенденция к «омолаживанию» ИБС и ЖКБ. У пациентов молодого возраста чаще, чем у больных старшей возрастной группы, выявляется *безболевая форма ишемии* [1]. По этой причине нельзя судить об отсутствии атеросклероза венечных артерий без соответствующего обследования, принимая во внимание только возраст больного.

Наряду с кардиалгией острый холецистит может сопровождать *нарушение ритма сердца*. Аритмии сердца при холецистите, по данным литературы, встречаются у 16,2–21,8% больных. Проявления аритмии сердца различны: эктопический ритм (0,47%), экстрасистолии (9,6–13,9%), мерцательная аритмия (3,5–13,5%) [9].

К сожалению, нарушение ритма сердца в общей популяции наблюдается часто. Следовательно, не каждую аритмию можно рассматривать как следствие ЖКБ. Большинство авторов считает, что нарушение ритма сердца при ЖКБ можно расценивать как проявление ХКС в следующих случаях:

- появления аритмии с началом желчной колики;
- малой эффективности традиционной антиаритмической терапии;
- перехода аритмии в неблагоприятную форму при обострении воспаления желчевыводящих путей и нарастании билиарной гипертензии.

Первые проявления ХКС могут выражаться изменениями на ЭКГ, что удается выявить у 12,8–90,8% больных острым холециститом. Эти изменения ЭКГ обычно представ-

лены укорочением интервала атриовентрикулярной проводимости, блокадой правой ножки пучка Гиса, псевдокоронарными нарушениями сегмента S-T и зубца T [13].

В патогенезе ХКС участвуют несколько механизмов.

1. *Рефлекторное влияние.* Аfferентная патологическая импульсация, исходящая из экстар- и интрамуральных нервных сплетений желчевыводящих протоков при спазме сфинктеров Люткенса, Мирizzi, Одди и расширении желчных протоков при билиарной гипертензии, может посредством симпатических и парасимпатических нервных волокон влиять на работу сердца (спазм коронарных сосудов, нарушение ритма и т. п.).

2. *Изменение метаболизма сердечной мышцы.* При длительном течении ЖКБ с частыми приступами билиарной колики, хронического рецидивирующего холецистита и сопутствующими нарушениями функций печени и поджелудочной железы развивается дистрофия миокарда, связанная со сложными расстройствами электролитного, энзимного и углеводного баланса – так называемые осложненные формы ЖКБ.

3. *Инфекционно-токсическое воздействие на сердечную мышцу* при остром воспалительном процессе в желчевыводящей системе (остром холецистите, гнойном холангите, механической желтухе) с нарушениями в системе гомеостаза и развитием острой дистрофии миокарда, которая является причиной повышенной возбудимости, нарушений проводимости и сократительной способности миокарда.

К сожалению, оценить силу влияния этих факторов на сердце трудно, а в некоторых случаях вряд ли возможно.

Перед терапевтом и хирургом в ходе лечения пациента, страдающего ЖКБ, осложненной ХКС, стоят следующие основные задачи, требующие последовательного решения:

1) диагностика формы и стадии ЖКБ [4];

2) диагностика ИБС;

3) дифференциальная диагностика ИБС и ХКС;

4) оценка тяжести состояния больного, функциональных резервов жизненно важных органов и систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной и т. д.), необходимости и возможности предоперационной подготовки;

5) определение показаний и противопоказаний к оперативному лечению холелитиаза и оптимальных сроков его проведения, целесообразности применения тех или иных хирургических технологий (традиционных, миниинвазивных, эндоскопических и т. п.)

В сомнительных ситуациях при прочих равных условиях надо учитывать, что ХКС скорее является еще одним дополнительным аргументом в пользу операции, чем причиной отказа от нее.

В последние годы основное значение в объективной диагностике болезней печени, желчного пузыря, желчных путей и поджелудочной железы придают УЗИ. Чувствительность этого метода в выявлении камней в желчном пузыре достигает 98–99%, а в желчных протоках – 65–80% [4, 8].

Для диагностики холангиолитиаза, стриктур желчевыводящих путей хорошо себя зарекомендовала эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, которая из диагностической процедуры при необходимости может быть трансформирована в лечебную. В сложных диагностических случаях, особенно при обтурационной желтухе, все чаще применяют магнитно-резонансную холангиографию.

Диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы состоит из тщательного анализа жалоб больного, анамнеза болезни, данных объективного исследования, ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ) [9, 10]. С практической точки зрения из всех показателей ЭКГ наибольшее значение имеет фракция выброса. Рекомендуемый критерий для планового оперативного вме-

шательства – фракция выброса больше 45%.

В сложных диагностических ситуациях при достаточных показаниях и времени рекомендуются провести суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ, исследование функции внешнего дыхания, пробы с функциональными нагрузками (велозергометрия, тредмил-тест), стресс-ЭхоКГ, чреспищеводную электрическую стимуляцию сердца [6, 7].

Стресс-ЭхоКГ – недорогой и высокоинформативный неинвазивный метод выявления ИБС. Его результаты хорошо коррелируют с данными коронароангиографии. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца – простой, доступный, безопасный и управляемый селективный нагрузочный тест, результаты которого не зависят от сопутствующей патологии и физической тренированности больного. В связи с этим он является альтернативой традиционным нагрузочным пробам и методом выбора во многих диагностических ситуациях. Чувствительность метода в диагностике ИБС составляет 85%, специфичность – 77% [11].

ХКС можно заподозрить при отсутствии у больного самостоятельного заболевания сердца как нозологической формы. Однако убедительно подтвердить его наличие, по-видимому, возможно лишь после хирургического вмешательства. Результаты предоперационного обследования пациентов с сопутствующими заболеваниями органов сердечно-сосудистой системы позволяют оценить функциональную переносимость и прогнозировать результаты оперативного лечения.

Накопленный специалистами коллективный клинический опыт позволяет сформулировать **основные практические рекомендации в лечении этой категории больных.**

1. Тактика лечения больного должна приниматься коллегиально хирургом, терапевтом (кардиологом) и анестезиологом. При необходимости проводят медикамен-

тозную предоперационную подготовку, включая кардиотропную терапию [12].

2. При ЖКБ в сочетании с ХКС методом выбора является плановая холецистэктомия. Приоритет отдают щадящим хирургическим технологиям (хирургии малых доступов) – лапароскопической холецистэктомии, холецистэктомии из минилапаротомного доступа – минихолецистэктомии.

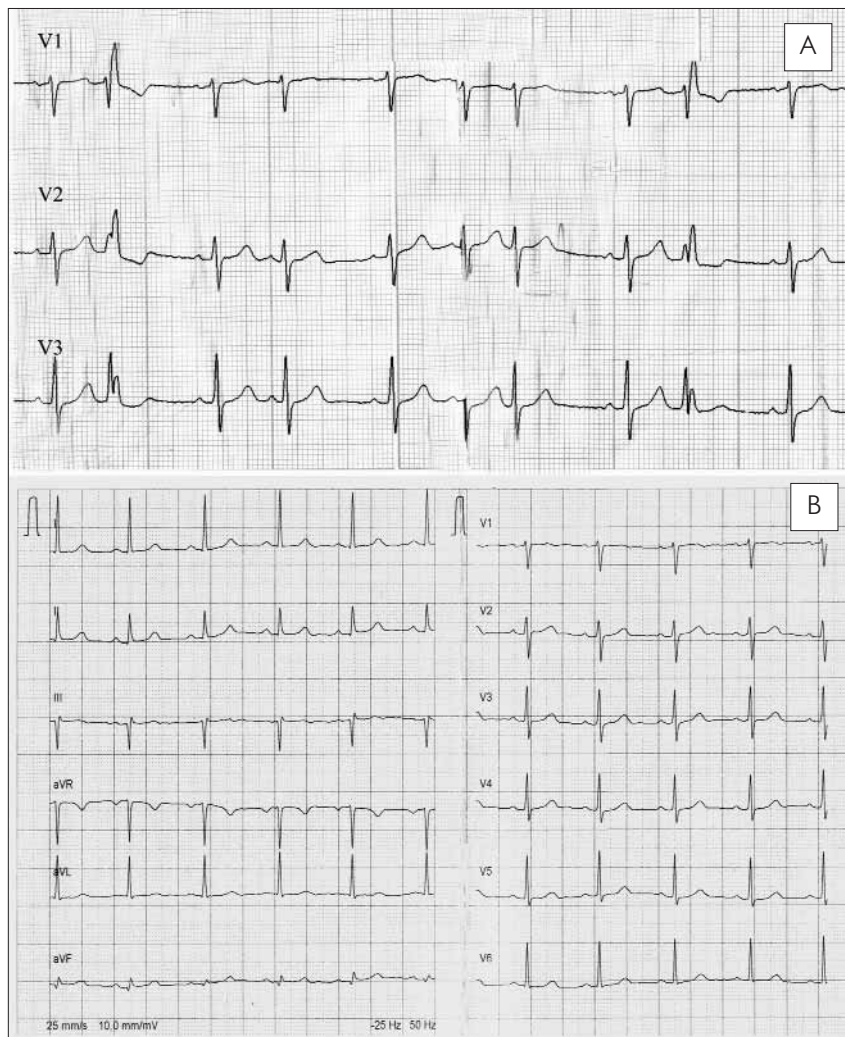
3. При остром катаральном холецистите в сочетании ХКС оперативное лечение показано в случае безуспешности консервативной терапии в первые 10–12 ч. Дальнейшее промедление с операцией с целью непрямого «снятия кардиального синдрома» может привести к более серьезным изменениям как в системе желчных путей, так и в сердце, что существенно повысит риск хирургического лечения.

4. При остром деструктивном холецистите в сочетании с ХКС оперативное лечение показано в экстренном порядке в течение 1–3 ч, после кратковременной интенсивной комплексной предоперационной подготовки (дезинтоксикационной, антибактериальной, кардиотропной и др.). При декомпенсации сердечно-сосудистой системы, особенно у пациентов группы высокого риска [4] с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, целесообразно использование *двухэтапной тактики* лечения.

Первый этап включает одномоментную или пролонгированную декомпрессию и санацию желчного пузыря (пункция либо микрохолецистостомия, выполняемые под контролем УЗИ или лапароскопа).

Второй этап реализуется в виде радикального хирургического вмешательства после купирования воспалительных проявлений болезни, то есть в более выгодных для хирурга и безопасных для больного условиях.

5. При ХКС и желчной гипертензии нарушения работы сердца в большинстве наблюдений удается купировать после ликвидации



ЭКГ больной X.: А – до операции (частые предсердные и желудочковые экстрасистолы), В – после операции на 4-е сутки (в пределах нормы)

желчной гипертензии, что достигается применением эндоскопических технологий и минимально инвазивных методов желчеотведения (папиллосфинктеротомии, эндоскопической литэкстракции, назобилиарного дренирования, чрескожной микрохолецистостомии либо микрохолангиостомии и др.).

В заключение в качестве иллюстрации приводим одно из клинических наблюдений.

Больная X., 64 лет, госпитализирована в клинику с диагнозом *острого холецистита*. Редкие приступы боли в правом подреберье и эпигастрии, иногда с иррадиацией за грудину беспокоили в течение последнего года, раз в 2–3 мес, которые купировались приемом спазмолитиков и анальгетиков. УЗИ органов брюшной полости не прово-

дилось. Наблюдалась у терапевта по месту жительства с диагнозом: *ИБС; атеросклеротический кардиосклероз с нарушением ритма по типу суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии; гипертоническая болезнь II ст.; алиментарно-конституциональное ожирение III ст.*

Осмотр. Состояние средней тяжести, положение вынужденное, одышка (число дыханий 24 в минуту). Грудная клетка бочкообразной формы. Перкуторно над легкими – коробочный звук. Хрипы не выслушиваются.

Границы сердца не расширены. Пульс 100 в минуту, аритмичный. АД 160/100 мм рт. ст.

Язык сухой, обложен белым налетом. Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, резко

болезненный при пальпации в проекции желчного пузыря. Положительные симптомы Ортнера, Кера, Мерфи. Печень перкуторно не увеличена.

В крови отмечаются лейкоцитоз до $12 \cdot 10^9/\text{л}$, сдвиг формулы влево, повышение СОЭ (50 мм/ч), уровень билирубина – в пределах нормы.

ЭКГ: ритм синусовый, тахикардия (100 в минуту). Частые предсердные экстрасистолы. Отмечаются желудочковые экстрасистолы. Признаки гипертрофии левого желудочка с изменениями миокарда, преимущественно в области задней стенки (см. рисунок).

При УЗИ органов брюшной полости: увеличение желчного пузыря, уплотнение его стенок, местами с двойным контуром, в просвете конкремент размерами 29×25 мм, неоднородная желчь; внутри- и внепеченочные протоки не расширены.

В течение 3 ч совместно с терапевтом и кардиологом проведена

комплексная предоперационная подготовка, включавшая назначение антиаритмических и антигипертензивных препаратов. На ее фоне частота сердечных сокращений снизилась до 75 в минуту, уменьшились АД до 130/70 мм рт. ст. и число экстрасистол на ЭКГ.

Больной выполнена *холецистэктомия*.

Интраоперационный диагноз: *острый флегмонозный калькулезный холецистит*.

Послеоперационный период протекал гладко. Швы сняты на 7-е сутки. В течение 3 дней после операции на ЭКГ наблюдались редкие суправентрикулярные экстрасистолы. В период наблюдения (6 мес) нарушений ритма сердца не было (см. рисунок).

Таким образом, накопленный коллективный опыт свидетельствует о том, что больным с выявленным ХКС рекомендуется возможно раннее хирургическое вмешательство на желчных путях. После ус-

пешно выполненной операции создаются благоприятные условия для купирования кардиальных проявлений ХКС.

Хотим еще раз подчеркнуть, что клиницистам все чаще приходится наблюдать сочетание ЖКБ и болезней сердечно-сосудистой системы. К сожалению, в клинической практике не всегда удается аргументированно установить ХКС до выполнения операции, исключив независимое сочетание ЖКБ и болезней сердца. Настойчиво добиваться этого, вероятно, и не следует, так как выполнять оперативное лечение желательнее как можно раньше и в том, и другом случае, не ожидая осложнений ни со стороны желчевыводящей, ни сердечно-сосудистой системы.

Устранение «сердечной симптоматики» после оперативного лечения, подтвержденное клинически и инструментально, позволяет достоверно судить о наличии у больного ХКС.

Список литературы

1. Березовец И.Г. Особенности хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца молодого возраста: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004.
2. Боткин С.П. Клинические лекции (1883–1888 гг.). – М.: Медгиз, 1950. – Т. 2.
3. Ветшев П.С., Чилингарики К.Е., Ипполитов Л.И. и др. Хирургический стресс при различных вариантах холецистэктомии // Хирургия. – 2002. – № 3. – С. 4–10.
4. Ветшев П.С., Шулуто А.М., Прудков М.И. Хирургическое лечение желчнокаменной болезни: незывлемые принципы и щадящие технологии // Врач. газ. – 2003. – № 5. – С. 14–16.
5. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуто А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. – М.: Изд. дом «Видар-М», 2000. – 144 с.

6. 2000 болезней от А до Я / Под ред. И.Н. Денисова, Ю.Л. Шевченко М.: ГЭОТАР-Мед., 2003. – 1344 с.
7. Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине // Под ред. И.Н. Денисова, В.И. Кулакова, Р.М. Хантова М.: ГЭОТАР-Мед., 2001. – 1248 с.
8. Майстренко Н.А., Нечай А.И. Гепатобилиарная хирургия. – СПб: Спец. лит., 1999. – 268 с.
9. Панфилов Б.К., Базилевич Ф.В., Малярчук В.И. Сердечные аритмии как факторы риска в хирургии холецистита // Вестн. РУДН. – 1999. – № 1. – С. 73–80.
10. Панфилов Б.К., Малярчук В.И., Степанов Н.В. и др. Значение эхокардиографии в прогнозе исхода операций при холецистите у пожилых людей // Хирургия. – 2002. – № 3. – С. 11–13.
11. Петрий В.В., Сулимов В.А., Макол-

кин В.И. Есть ли альтернатива традиционным нагрузочным тестам? (Или еще раз о чреспищеводной электрической стимуляции сердца) // Кардиология. – 2003. – № 3. – С. 67–70.

12. Шварц Ю.Г., Федотов В.Э. Особенности предоперационной подготовки больных с механической желтухой и холецистокордиальным синдромом // Сб.: Современные проблемы медицинской науки. – Саратов, 1994. – Ч. 2. – С. 19–21.

13. Furuhashi M., Uno K., Satoh S. et al. Right bundle branch block and cover-type ST-segment elevation mimicked by acute cholecystitis // Circ. J. – 2003. – Vol. 67. – P. 802–804.

14. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease / Ed. M. Feldman et al. – Philadelphia: W.B. Saunders company, 1998. – Vol. 1. – 1052 p.

Выбор антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

А.А. Самсонов, Е.В. Жаркова

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

В статье представлен опыт использования препарата «Ультоп» (омепразол) у 40 больных с различными вариантами течения *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ). Преобладали больные с неэрозивной и I степенью поражения пищевода по классификации Савари–Миллер в модификации Кариссон – 86% пациентов. Ультоп применяли в течение 8 нед по 20 мг утром у больных с 0–I степени ГЭРБ и по 20 мг 2 раза в сутки при II–IV степени болезни.

Применение препарата привело к купированию изжоги и других симптомов у 77,2% пациентов с 0–I ст. ГЭРБ и 88,9% больных со II–IV ст. заболевания к концу первой недели. Исчезновение клинических признаков болезни наблюдалось у всех пациентов к окончанию 8-й недели лечения, эндоскопических признаков – к 11-й. Мониторирование рН пищевода зарегистрировало уменьшение общего числа патологических рефлюксов с рН < 4, рефлюксов продолжительностью более 5 мин, а также уменьшение вдвое длительности «ночных кислотных прорывов» в пищевод. Результаты исследования дают основание рекомендовать препарат «Ультоп» как надежное и эффективное средство терапии ГЭРБ.

Ключевые слова: ультоп, лечение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, клиническая эффективность, эндоскопия, мониторирование рН, «ночной кислотный прорыв».



Одним из наиболее распространенных и потенциально серьезных заболеваний пищевода является *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ), имеющая в последнее время достоверную тенденцию к увеличению частоты поражения населения и значительно ухудшающая качество жизни.

По материалам зарубежных исследователей, распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет около 40%. По данным G. Collins (1999), у 12–16% обследованных, которым по разным поводам проводилось эндоскопическое исследование, выявляются морфологические изменения слизистой оболочки пищевода, характерные для рефлюксной болезни. Что касается России, то за-

болеваемость населения не отстает от мировых показателей, составляя в среднем 40–60%, а в таких городах, как Новосибирск и Санкт-Петербург, даже превышает их [5]. Разницы в уровнях заболеваемости мужчин и женщин практически нет.

Под термином ГЭРБ понимают клинический симптомокомплекс, возникающий в результате заброса содержимого желудка в пищевод (*гастроэзофагеальный рефлюкс* – ГЭР), вне зависимости от того, наступают ли при этом морфологические изменения дистального отдела пищевода или нет.

Краеугольный камень патогенеза ГЭРБ – нарушение баланса между действием факторов агрессии и защиты слизистой оболочки органа с преобладанием влияния

первых. К факторам агрессии относят соляную кислоту, пепсин, лизолецитин и желчные кислоты.

Среди факторов защиты слизистой оболочки пищевода особо выделяют:

- 1) антирефлюксную барьерную функцию гастроэзофагеального соединения и *нижнего пищеводно-го сфинктера* (НПС), поддержание его тонуса на протяжении суток и особенно после приема пищи, а также в ночные часы;
- 2) эзофагеальное очищение (клиренс);
- 3) резистентность слизистой оболочки пищевода;
- 4) своевременную эвакуацию желудочного содержимого в *двенадцатиперстную кишку* (ДПК), адекватную моторную активность желудка и ДПК;

5) адекватную кислотообразующую функцию желудка.

Нарушения координации функций перечисленных механизмов являются основой развития рефлюксной болезни. Вместе с тем ведущим патогенетическим фактором развития ГЭРБ в подавляющем числе случаев (93%) признан фактор избыточного закисления пищевода (на долю желчных рефлюксов приходится только 7%) [12]. Особое значение в патогенезе ГЭРБ особенно с ее тяжелым клиническим течением (при осложненных формах), имеет ночной ГЭР [10, 11].

Существуют несколько систематизаций ГЭРБ. Чаще всего используется наиболее ранняя, принятая в 1978 г., классификация *Savary–Miller*, сохраняющая (с учетом различных модификаций) свою популярность. Позднее, в 1994 г., появилась *Лос-Анджелесская* классификация ГЭРБ. Обе классификации используются как равнозначные. В 2002 г. участники Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе приняли новую клиническую классификацию ГЭРБ, согласно которой различают:

- неэрозивную форму болезни (НЭРБ) – ГЭРБ без признаков эзофагита, катаральный эзофагит;
- эрозивно-язвенную форму болезни, включающую осложнения в виде развития язв, стриктур пищевода;
- пищевод Баррета.

Для последнего характерно замещение многослойного плоского эпителия пищевода специализированным тонкокишечным цилиндрическим эпителием. В связи с развитием при пищеводе Баррета гистологической перестройки слизистой оболочки, важно упомянуть и о возможном (прогностически серьезном) осложнении данного заболевания – малигнизации. Так, пищевод Баррета в 20% случаев приводит к развитию в нем аденокарциномы [17].

В целом же ГЭРБ, ее эрозивно-язвенная форма, у 2% больных осложняются кровотечением, а у 32% – формированием стриктур

пищевода в результате нерегулярного приема препарата и вследствие этого неконтролируемого рН в нижней трети пищевода [13,15]. Кроме того, ГЭРБ может обуславливать развитие и других патологических процессов:

- рефлюкс-индуцированной бронхиальной астмы;
- хронического ларингита, представляющего благоприятный фон для развития злокачественных новообразований гортани;
- поражения зубов вследствие разрушения зубной эмали агрессивным желудочным содержимым.

Помимо опасности развития перечисленных патологических состояний болезни, в том числе и неосложненной ГЭРБ, за счет своих характерных клинических симптомов – изжоги, отрыжки, дисфагии, болезненного проглатывания пищи, болей в эпигастрии – значительно ухудшает качество жизни пациентов, снижает их работоспособность. Ситуацию может осложнять и возможная атипичная симптоматика болезни, имитирующая стенокардию. При загрудинных болях, требуется проведение дифференциальной диагностики со стенокардией, что иногда бывает сложно в связи с частым сочетанием ишемической болезни сердца и ГЭРБ, а в ряде случаев и индуцированием приступов стенокардии забросами кислого содержимого желудка в пищевод.

По частоте регистрации симптомов основными клиническими проявлениями ГЭРБ являются изжога – 81% случаев, отрыжка кислым – 57%, боли в эпигастрии – 42% [9].

«Золотым» стандартом диагностики ГЭРБ считается суточное мониторирование рН в нижней трети пищевода, которое помогает не только достоверно установить диагноз, но и атипичные формы болезни, верифицировать феномен *ночного кислотного прорыва* (НКП), а также позволяет контролировать эффективность основного патогенетического способа лечения ГЭРБ – коррекции патологического закисления пищевода.

Мониторирование рН пищевода позволяет оценить тип, количество и продолжительность ГЭР, их связь с субъективными симптомами, приемом пищи, временем суток, курением и положением тела. Основным маркером ГЭРБ, выявляемый при мониторировании рН пищевода, – процент времени с рН ниже 4 от общего времени исследования, прямо коррелирующий с клиническими проявлениями и морфологическими повреждениями пищевода [9].

Эндоскопическое исследование с использованием прицельной биопсии в первую очередь необходимо для выявления рефлюкс-эзофагита, уточнения его степени и обнаружения участков метаплазии Баррета. Кроме того, в диагностике ГЭРБ используются рентгенологический метод, эзофагеальная манометрия и сцинтиграфия пищевода [6].

Комплекс современного эффективного лечения ГЭРБ включает:

- изменение образа жизни, в первую очередь необходимость нормализации массы тела, исключение курения и употребления алкоголя;
- изменение характера питания – исключение употребления продуктов, способных снижать тонус НПС (чеснок, лук, перец, кофе, шоколад, жиры и пр.);
- коррекцию положения тела во время сна (подъем головного конца кровати с помощью подставок значительно уменьшает интенсивность ГЭР в ночное время);

Вместе с тем, несмотря на важность выполнения перечисленных лечебно-профилактических мероприятий, основным методом лечения ГЭРБ, как и любого другого кислотозависимого заболевания, является медикаментозный метод коррекции патологического влияния кислотного воздействия на слизистую оболочку пищевода. Главным способом коррекции патологического закисления в пищеводе считается адекватная супрессия кислотообразующей функции желудка. Активная современная антисекреторная медикаментозная те-

рапия приводит в короткие сроки к устранению клинических проявлений болезни, патологических изменений слизистой оболочки пищевода, эпителизации эрозий и язв.

Одновременное назначение эффективной антисекреторной терапии составляет основу профилактики осложнений, предотвращения прогрессирования и рецидивов ГЭРБ, значительно улучшает качество жизни пациентов. Следует особо подчеркнуть важность последнего фактора, приобретающего все большую актуальность.

Для лечения ГЭРБ используются различные лекарственные препараты, предотвращающие кислотную агрессию в пищеводе, – антациды, блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, ингибиторы протонной помпы (ИПП). Перечисленные группы препаратов являются и тремя основными этапами лечения ГЭРБ. Допускается (в ряде случаев при НКП рекомендуется) сочетанное применение препаратов перечисленных групп (ИПП плюс блокаторы H_2 -рецепторов гистамина на ночь вместе с антацидами или отдельно) [11].

Исторически первым и наиболее простым методом лечения последствий кислотной агрессии явился метод химической нейтрализации соляной кислоты в просвете желудка антацидными препаратами. Данное направление терапии ГЭРБ как основной ее метод практически не применяется.

Использование антацидов считается нецелесообразным для длительной терапии ГЭРБ, в первую очередь из-за недостаточной продолжительности их действия (1,5–2,5 ч) и, как следствия, из-за необходимости их частого применения (до 5–6 раз в день, через 30–40 мин после еды) [4, 7]. Эти особенности назначения антацидов часто ведут к погрешностям режима приема препарата пациентами и мало способствуют исчезновению симптомов ГЭРБ и тем более заживлению морфологических проявлений рефлюкс-эзофагита.

Однако существенное достоин-

ство данных лекарственных средств – быстрота действия. Поэтому их можно рассматривать в качестве вспомогательного симптоматического средства при всех стадиях ГЭРБ, прежде всего для купирования изжоги до начала действия базисных антисекреторных препаратов, действие которых достигает максимума клинической интенсивности по прошествии определенного латентного периода, длительность которого зависит от вида лекарственного средства.

Механизм действия блокаторов H_2 -рецепторов гистамина основан на ликвидации стимулирующего продукцию соляной кислоты эффекта гистамина на уровне H_2 -гистаминовых рецепторов обкладочных клеток, подавлению базальной и стимулированной кислотной продукции. В 80-е годы XX в. данные средства стали препаратами выбора в лечении всех кислотозависимых заболеваний, а некоторые из них снискали славу «золотого» стандарта.

Синтезированы 5 поколений блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, отличающихся друг от друга фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами, что определяет селективность и длительность их действия, степень активности ингибирования кислотной продукции, способность проникать через клеточные мембраны в ткани, переносимость, частоту побочных эффектов, степень выраженности так называемого синдрома отмены.

Существенные недостатки блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, особенно характерные для препаратов первого поколения, – прежде всего большой перечень побочных эффектов, сопровождающихся изменением функции многих органов и тканей: сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и центральной нервной систем, гематологические и иммунологические расстройства. У мужчин возможны нарушение потенции, связанное с угнетением синтеза андрогенов, и возникновение

гинекомастии. После прекращения приема блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов усиливается выработка соляной кислоты в желудке, так называемый синдром отмены, который также отражает негативную сторону лечения.

Кроме того, использование блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов ограничено из-за рефрактерности (резистентности) к ним многих пациентов. Резистентность можно выявить только при рН-метрии с фармакологической нагрузкой препаратами этой группы. Причина резистентности некоторой части населения к терапии блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов пока не выяснена. Ограничивает применение блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов и нестойкость их антисекреторного эффекта за счет развития толерантности, возникающей у ряда больных после их применения в течение месяца.

Все перечисленные побочные эффекты максимально выражены у циметидина, умеренно – у ранитидина и фамотидина [2–4, 7]. После однократного приема внутрь их действие наступает в первые 2 ч и продолжается в течение 10–12 ч с максимумом эффекта через 3 ч.

Такая фармакодинамика препаратов не обеспечивает полноценного суточного контроля уровня рН и требует двукратного приема лекарства. Именно поэтому препараты указанной группы практически исключены из национальных рекомендаций по терапии ГЭРБ.

Существует мнение, что блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов могут применяться у пациентов с НКП в комбинации с ИПП [11]. Однако авторы более поздних публикаций сомневаются в целесообразности такой тактики лечения, так как при изучении результатов мониторинга интрагастрального рН обнаружено, что терапия блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов имеет кратковременный эффект, который исчезает после 1-й недели лечения, а экспозиция

кислоты в пищеводе при приеме ИПП 2 раза в сутки была адекватной таковой при приеме ИПП 2 раза в сутки в комбинации с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов [16, 18, 19].

Наряду с этим обычные дозы блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, применяемые у больных с эрозивным рефлюкс-эзофагитом, часто оказываются недостаточно эффективными. В результате таким пациентам приходится назначать удвоенные дозы (600 мг ранитидина или 80 мг фамотидина в сутки), что может приводить к появлению большего количества побочных эффектов. Излечение при этом наблюдается у 75–90% пациентов с катаральным эзофагитом и всего лишь у 40–50% – с эрозивным поражением пищевода.

В связи с этим в соответствии с решениями *Нью-Хэйвенского консультативного совещания (1997)*, посвященного вопросам оптимизации лечения больных ГЭРБ, и рекомендациями *Российской гастроэнтерологической ассоциации* ИПП являются препаратами выбора при лечении данной патологии. Они должны назначаться в виде монотерапии при всех стадиях ГЭРБ: неэрозивных формах, эрозивном эзофагите и пищеводе Баррета.

Суть действия препаратов этого класса – блокада H⁺, K⁺-АТФазы протонной помпы обкладочных клеток желудка, которая участвует в продукции соляной кислоты. Являясь слабыми основаниями, препараты этой группы накапливаются во внутриклеточных канальцах париетальных клеток, связывают ионы водорода и только тогда становятся собственно ингибиторами, взаимодействующими с SH-группами протонной помпы, блокируя тем самым заключительную стадию синтеза соляной кислоты.

Таким образом, ИПП обеспечивают активное, мощное и длительное подавление кислотной продукции [7, 8, 14].

ИПП редко вызывают побочные эффекты. В первую очередь следует обратить внимание на то,

что при их применении развивается обратимая гипергастринемия, обусловленная реакцией G-клеток на повышение внутрижелудочного pH. Вместе с тем данная гипергастринемия является ожидаемым физиологическим эффектом и, как показали результаты тщательных исследований, не имеет существенного клинического значения, так как даже при длительном приеме препаратов не приводит к гиперплазии ECL-клеток или другим морфологическим изменениям слизистой оболочки желудка. Следует отметить, что в силу принципиально разного механизма действия и влияния на структуры париетальной клетки, в отличие от блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, после отмены ИПП не наблюдается феномена секреторного «рикошета». Обычно после прекращения приема препарата секреторная активность плавно восстанавливается через 3–5 сут.

Очевидно, что только ИПП, обеспечивая активное мощное и длительное подавление кислотной продукции вне зависимости от природы стимулирующего фактора, оптимально снижают секрецию и длительно сохраняют достигнутый эффект (более 18 ч). ИПП способны воздействовать на ночную секрецию соляной кислоты, что выгодно отличает их от других антисекреторных средств (блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов и м-холинорецепторов), которые блокируют лишь один из множества механизмов кислотной секреции.

Известно 5 групп препаратов класса ИПП: *омепразол*, его S-изомер *эзомепразол*, *рабепразол*, *лансопразол*, *пантопразол* и недавно зарегистрированный в Европе *тенатопразол*. Наиболее успешно в нашей стране в лечении больных ГЭРБ используются *омепразол*, *лансопразол*, *рабепразол* и *эзомепразол*.

Основной курс лечения ИПП составляет 8 нед. При неэрозивной форме ГЭРБ назначают препараты *омепразоловой* группы – 20 мг/сут или *рабепразол* –

10 мг/сут, или *лансопразол* – 30 мг/сут. При эрозивной форме ГЭРБ препараты *омепразоловой* группы назначаются в суточной дозе 40 мг (или 20 мг *рабепразола* или 60 мг *лансопразола*). Возможен прием «по требованию», то есть только при возникновении симптомов (изжоги), всех препаратов данной группы.

Важнейший фактор, влияющий на содержание рекомендаций по лечению ГЭРБ, – *фармакоэкономика*, учитывающая структуру и финансовое состояние системы здравоохранения в конкретной стране, уровень жизни населения и другие факторы. Интегральным их показателем считается соотношение *стоимость/эффективность*, существенно отличающееся в разных странах.

Учитывая экономическую ситуацию в России и финансовые возможности населения, оправдан вопрос о доступности терапии таких широко распространенных болезней, как ГЭРБ, соответствующей требованиям сегодняшнего дня. В нашей стране аптечная сеть предлагает более десятка ИПП, имеющих не только разных производителей, но и существенно разные цены. Поэтому фармакоэкономические аспекты терапии ГЭРБ интересны не только с научной, но и с практической точки зрения.

Одной из попыток удешевления терапии может стать разработка новых вариантов лечения с использованием медикаментозных препаратов меньшей стоимости – *генериков*, имеющих существенно более низкие стоимостные характеристики. Особенно привлекает внимание экономичность схемы с использованием высококачественного генерика *омепразола* европейского производства – препарата «*Ультоп*», выпускаемого фирмой «KRKA» (Словения), биоэквивалентность которого подтверждена в сертификационных лабораториях. Данный препарат не вызывает нежелательных побочных явлений.

Целью проведенного нами исследования явилась оценка клини-

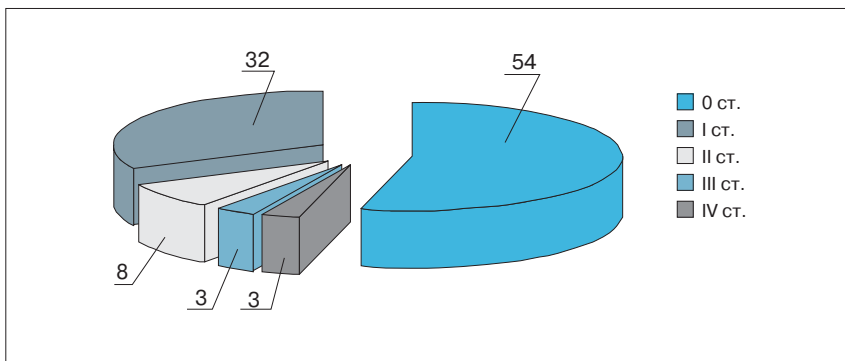


Рис. 1. Распределение больных ГЭРБ в зависимости от ее степени, по данным эзофагогастродуоденоскопии, при первичном исследовании, %

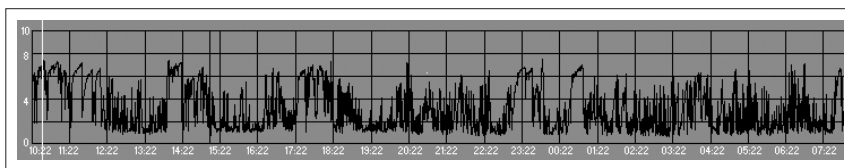


Рис. 2. pH-грамма пищевода больной К. до лечения. Эндоскопический диагноз: ГЭРБ III степени

ко-функциональной эффективности и безопасности применения ультопа у больных ГЭРБ на фоне терапии. Обследованы 40 пациентов (21 мужчина и 19 женщин) в возрасте от 18 до 73 лет с различными вариантами течения ГЭРБ. Ее диагностику осуществляли на основании типичной клинической картины (жалобы на изжогу, отрыжку, боль в эпигастрии и др.), результатов эндоскопического исследования и суточного мониторирования pH в нижней трети пищевода.

Клинические симптомы оценивали 3-кратно: в начале терапии и спустя 4 и 8 нед по окончании лечения по 3-балльной шкале с учетом выраженности каждого симптома. Эндоскопическим методом оценивали степень тяжести рефлюкс-эзофагита по наличию в пищеводе воспалительных изменений, эрозий, язв, стриктур, метаплазии Баррета в соответствии с классификацией Savary – Miller в модификации Кариссон (1996), подразделяющей ГЭРБ на 5 степеней:

- 0 – отсутствие воспалительных признаков;
- I – линейные эрозии, занимающие менее 10% поверхности слизистой оболочки дистальной части пищевода;
- II – сливные эрозии, занимаю-

щие 10–50% поверхности дистальной части пищевода;

– III – эрозии, занимающие более 50% дистальной части пищевода;

– IV – формирование глубоких язв, стриктур пищевода, развитие цилиндрической метаплазии эпителия с метаплазией Баррета.

Распределение пациентов, по данным эндоскопического обследования до лечения, представлено на рис. 1.

0 степень эзофагита имели 22 (54%) пациента, I степень – 13 (32%) человек, II – 3 (8%), III степень – 1 (3%), IV – 1 (3%). Повторно исследование проводилось всем, за исключением больных с 0 степенью ГЭРБ, в сроки от 3 до 5 дней по окончании курса лечения.

Пациентам проводили суточную pH-метрию. У всех зарегистрирован патологический рефлюкс в дневное и ночное время по данным pH-метрии (рис. 2).

НКП зарегистрирован у 2 пациентов с НЭРБ и у 1 пациента, имевшего эзофагит IV степени. Контроль pH-метрии осуществляли через 8 нед после основного курса лечения.

Обследуемых пациенты с ГЭРБ в зависимости от вида патологии и характера терапии разделили на две группы (см. таблицу).

При анализе результатов применения ультопа у больных с разными формами ГЭРБ выявлено достоверное снижение выраженности ее клинических симптомов. Ежедневный прием препарата сопровождался значимым исчезновением основного клинического симптома ГЭРБ – изжоги.

У большинства больных, как неэрозивной, так и эрозивной формой рефлюксной болезни, уменьшение выраженности изжоги и ее частоты наблюдалось уже на 2–3-й день приема препарата. Болевые ощущения также быстро теряли интенсивность к концу 1-й недели лечения, сменяясь у 2 больных на легкую дисфагию, купировавшуюся к середине 2-й недели лечения (больные III и IV степени ГЭРБ).

В целом купирование изжоги и других симптомов зарегистрировано у 77,2% пациентов с НЭРБ (1-я группа) и 88,9% – с эрозивной ГЭРБ (2-я группа) к концу 1-й недели (рис. 3).

По окончании 8-недельного курса терапии клинические признаки болезни исчезли у всех пациентов. Прием препарата не сопровождался какими-либо побочными эффектами. Не зарегистрировано случаев его непереносимости, а после отмены – явлений секреторного «рикошета». Наоборот, у одного пациента, утверждавшего, что он не переносит омепразол из-

Схемы лечения больных ГЭРБ ультопом

Группа	Доза ультопа	Продолжительность лечения, нед
1-я – больные эзофагитом 0 и I степени, n=35	20 мг утром	8
2-я – больные эзофагитом II–IV степени, n=5	20 мг 2 раза в сутки	8

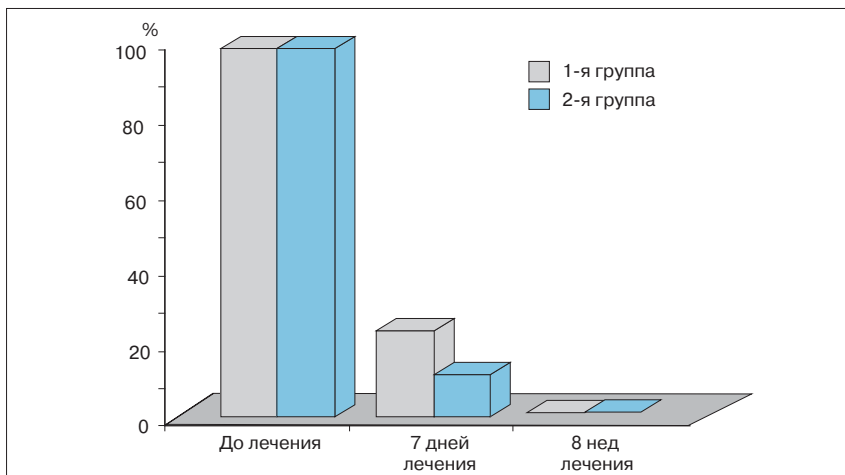


Рис. 3. Динамика исчезновения клинических симптомов ГЭРБ на фоне применения ультопа

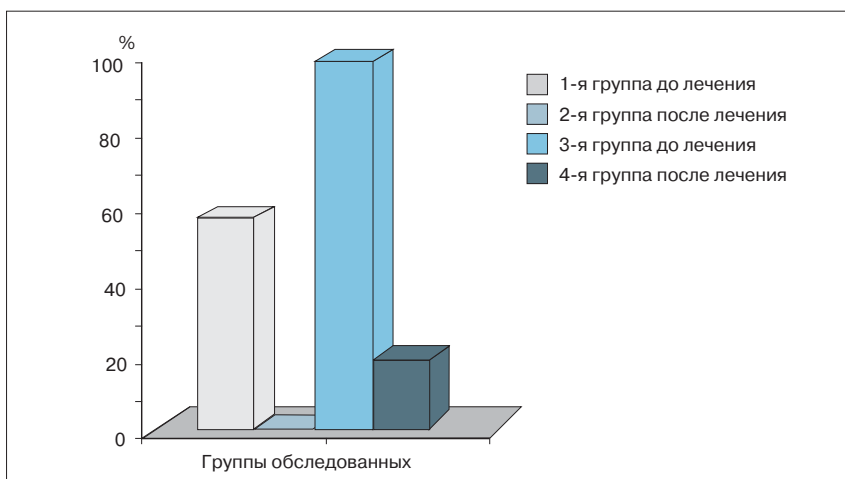


Рис. 4. Частота восстановления картины нормальной слизистой оболочки пищевода (по данным эндоскопии) на фоне применения препарата «Ультоп»

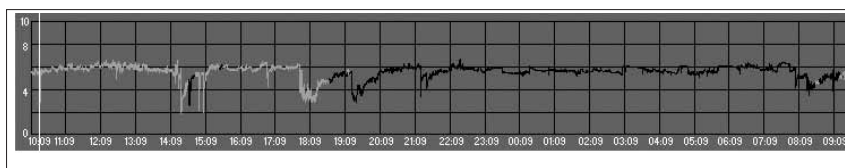


Рис. 5. pH-грамма пищевода больной К. после 8-недельного курса терапии препаратом «Ультоп». По данным эндоскопического исследования, у больной наблюдалось полное заживление эрозий. Светлая кривая – показатели кислотности в пищеводе в положении лежа, темная – при вертикальном положении тела

за диарейного синдрома, развивавшегося при приеме препаратов, выпускаемых некоторыми дру-

гими производителями, пробное назначение ультопа подобного состояния не вызвало, и пациент про-

шел полноценный курс лечения с отличным результатом.

Улучшение эндоскопической картины оценивали по заживлению эрозий пищевода через 8 нед лечения. В 1-й группе пациентов при контрольной гастроскопии каких-либо остаточных изменений слизистой оболочки пищевода не выявлено, регистрировалась картина нормальной слизистой оболочки (рис. 4). Во 2-й группе у 100% пациентов также наблюдалось полное заживление эрозий. Восстановилась картина нормальной слизистой оболочки у 4 больных. Только у одного обследуемого (IV степень ГЭРБ в исходе) после 8 нед терапии остались умеренные катаральные явления. При продолжении приема препарата «Ультоп» исчезли все визуальные изменения в пищеводе к 11-й неделе терапии.

В результате лечения у всех больных значительно улучшились показатели контрольной суточной рН-метрии: уменьшилось общее число патологических рефлюксов с рН ниже 4 и рефлюксов продолжительностью более 5 мин, а также вдвое редуцировалась длительность НКП (рис. 5).

Таким образом, в результате исследования обнаружены достоверные клинические сдвиги и коррекция основных функциональных показателей степени кислотной агрессии на фоне антисекреторной терапии ИПП, в частности препаратом «Ультоп», в лечении ГЭРБ: купирование изжоги как основного ее симптома, улучшение картины при эзофагогастроуденоскопии, показателей рН-метрии.

Данные исследования позволяют заключить, что препарат «Ультоп» является надежным средством терапии ГЭРБ, доказавшим свою высокую эффективность.

Список литературы

1. Балашова Н.Н. Оптимизация лекарственной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003.
2. Белоусова Е.А., Логинов А.Ф. Воз-

можности блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов в современной гастроэнтерологии // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, N 3. – С. 6–93. Васильев Ю.В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина. – М., 2002.

4. Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная

рефлюксная болезнь: патогенез, диагностика, медикаментозное лечение // Consilium Medicum. – 2002.

5. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Программное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в повседневной практике врача // Рос. журн. гастроэнтерол., ге-

патол., колопроктол. – 2003. – Т. 13, № 6.

6. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, терапия и профилактика // Фарматека. – 2003. – № 7.

7. Лапина Т.Л. Гиперацидные состояния: принципы лечения // Consilium Medicum. – 2001. – № 6. – Прил. «Гастроэнтерол.»

8. Лолина О.Д., Рубцов А.М. Н-, К-АТФаза и регуляция секреции HCl слизистой оболочкой желудка // Биохимия. – 1997. – № 62.

9. Маев И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Рос. мед. журн. – 2002. – № 3.

10. Маев И.В., А.С. Трухманов, Г.А. Бусарова и др. Клинико-функциональная оценка эффективности применения рабепразола, омепразола и эзомепразола у больных неэрозивной рефлюксной болезнью, ассоциированной с бронхиальной астмой.

11. Пасечников В.Д. Клиническое значение феномена ночного кислотного прощыва при применении ингибиторов протонной помпы // Фарматека. – 2004. – № 12.

12. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь: Руководство для врачей. М.: Мед. книга, 2000.

13. Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от мифов прошлого к

реалиям настоящего (памяти А.А. Гребенева) // Клин. мед. – 2003. – Т. 8, № 6.

14. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interaction of acid pump inhibitors // Clin. Pharmacokinet. – 1996.

15. Brossard E., Monnier J., Ollyo J. // Gastroenterol. – 1996.

16. Fackler W. et al. // Gastroenterology. – 2002.

17. Falk G. Barretts esophagus: screening, surveillance and decisions on dysplasia and cancer risk. Scientific sessions handouts // Dig. Dis. Week. – 2003.

18. Katz P. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1998.

19. Peghini P. Amer. J. Gastroenterol. – 1998.

Первый опыт использования дюфалака при подготовке больных к операциям на толстой кишке и к ее исследованиям

Ю.В. Иванов, А.И. Пастухов

(Клиническая больница № 83 Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Министерстве здравоохранения и социального развития РФ, Москва)

В статье описан опыт использования лактулозы при подготовке больных к операциям на толстой кишке и ее исследованиям. Сравнивались три метода подготовки кишечника: с помощью очистительных клизм и слабительных средств, фортранса и лактулозы. Премонстрирована эффективность дюфалака в подготовке толстой кишки. Указывается на возможность подбора и отработки оптимальной схемы подготовки больных с использованием дюфалака.

Ключевые слова: клизма, слабительные средства, ирригоскопия, фортранс, дюфалак, лактулоза

В стационарах лечебно-профилактических учреждений и в поликлинической практике в последние годы неуклонно возрастает количество операций и диагностических инструментальных и рентгенологических исследований на толстой кишке. В первую очередь это связано с увеличением заболеваемости в общей структуре патологии кишечника.

Кроме того, для успешного лечения любого заболевания толстой кишки необходима его своевременная и правильная диагностика, которая невозможна без инструментальных и рентгенологических исследований. Любое оперативное вмешательство в абдоминальной хирургии, тем более на толстой кишке, требует специальной подготовки кишечника накануне операции.

Идеальная подготовка кишечника к исследованиям или операциям предполагает полное очищение толстой кишки от содержимого при минимальном для пациента фи-

зическом и психологическом дискомфорте и отсутствии побочных явлений.

Большинство пациентов помимо основного заболевания имеет сопутствующую патологию, затрудняющую подготовку кишечника к исследованию или операции. Плохая подготовка больного может обуславливать неоднозначное трактование результатов рентгенологического исследования (ирригоскопии) и неполноценный осмотр толстой кишки во время фиброколоноскопии. При недостаточной подготовке кишечника больного у хирургов во время операции возникают значительные трудности, непосредственно влияющие на результаты лечения.

Таким образом, вопрос качества подготовки толстой кишки к предстоящему исследованию или операции остается актуальным и дискуссионным.

В отделениях хирургии и гастроэнтерологии Клинической больни-

цы № 83 (Москва) при подготовке к исследованиям и операциям на толстой кишке *дюфалак* используется с 2003 г. За истекший период накоплен опыт его применения у 36 больных.

Для оценки эффективности дюфалака у больных перед исследованиями или операциями нами проанализированы результаты подготовки кишечника с помощью других альтернативных методов.

В исследовании участвовали три группы пациентов, у которых кишечник подготавливали к исследованиям и операциям различными методами: в первой группе ($n = 46$) использовали *очистительные клизмы* и *слабительные средства* (традиционный метод), во второй ($n = 40$) – *фортранс*, в третьей ($n = 36$) – *дюфалак*. Возраст пациентов варьировал от 18 до 83 лет. Из 122 больных было 74 женщины и 48 мужчин.

Подготовку кишечника проводили перед:

- ирригоскопией и компьютерной томографией органов брюшной полости;

- фиброколоноскопией, сигмоскопией и ректороманоскопией;

- операциями на желудке (резекция, гастрэктомия), толстой кишке (опухоль), желчном пузыре, внепеченочных желчных путях и поджелудочной железе (опухоль, киста).

Результаты анализа нашего исследования показали, что наиболее эффективна подготовка кишечника с помощью дюфалака.

Так, визуально оценивая качество подготовки кишечника, отмечено, что в первой группе она была хорошей в 67% случаев, во второй – в 78%, в третьей – в 86%. Наибольшие трудности возникали при подготовке кишечника у пожилых пациентов, страдавших длительными запорами.

Традиционный метод очищения толстой кишки очистительными клизмами в сочетании с приемом слабительных средств, будучи пока наиболее распространенным в лечебно-профилактических учреждениях нашей страны, имеет некоторые недостатки.

Так, в течение 3 сут пациент должен соблюдать так называемую бесшлаковую диету, принимать слабительные средства (60–80 мл касторового масла 1 раз в день, реже – 200–250 мл сульфата магния), вечером накануне и в день исследования или операции проводить по 2 очистительные клизмы (2,5–3 л каждая).

Конечный результат качественной подготовки кишечника – появление чистых промывных вод. Этот процесс длительный, сопряжен с определенными ограничениями для пациента и требует участия медицинского персонала.

При некоторых функциональных изменениях и органических заболеваниях толстой кишки не удается полностью ее очистить при соблюдении стандартных правил подготовки. Индивидуальная непереносимость слабительных средств и подозрение на органическое поражение толстой кишки (обтурирующая

опухоль) являются относительными или абсолютными противопоказаниями к их использованию.

Некоторые слабительные средства, например касторовое масло, противопоказаны при подготовке к эндоскопическим исследованиям. Выраженные воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки и аноректальной зоны исключают возможность применения очистительных клизм.

Использование в амбулаторных условиях традиционного метода подготовки кишечника проблематично.

И наконец, психологический дискомфорт у части пациентов является важным фактором, ограничивающим применение традиционного метода подготовки кишечника.

Вследствие указанных причин качественная стандартная подготовка кишечника к исследованиям или операциям путем назначения пациенту повторных очистительных клизм и слабительных средств становится трудной и ответственной манипуляцией. Изложенное считается серьезным основанием для того, чтобы у пациента и врача имелась возможность обращения к альтернативным методам очистки толстой кишки, гарантирующим ее качественную подготовку к исследованию или операции.

Во многих стационарах и поликлиниках России стали широко использовать в качестве медикаментозной подготовки кишечника препараты на основе *макроголя*. Одним из них является *фортранс*. Его послабляющее действие основано на образовании гидрофильного коллоида в просвете кишки, значительно увеличивающего объем кишечного содержимого, стимулирующего перистальтику и эвакуацию каловых масс.

Однако следует учитывать, что прием фортранса не показан при сердечной недостаточности в связи со значительной водной нагрузкой на организм пациента. Подготовка кишечника к исследованиям или операциям с помощью данного препарата может проводиться в

один или два приема. В обоих случаях 1 пакетик препарата растворяется в 1 л воды. Таким образом получается 4 л разведенного раствора фортранса.

При однократном режиме подготовки пациент должен в течение 4 ч, например, с 15 до 19 ч, выпить 4 л раствора фортранса, тогда как действие препарата начинается в данном случае с 16 и до 21 ч. При двукратном режиме подготовки пациент накануне исследования или операции выпивает 2 л раствора фортранса, например, с 17 до 19 ч, а на следующий день – оставшиеся 2 л, например, с 7 до 9 ч утра. Действие же препарата наступает с 18 до 21 ч в первый день и с 8 до 11 ч утра – во второй.

Второй способ подготовки кишечника более предпочтителен, так как в ночное время сохраняется комфортное состояние пациента. В обоих случаях подготовки кишечника прием фортранса должен быть закончен за 3 ч до процедуры.

С 2003 г. мы широко используем дюфалак при предоперационной подготовке больных, а также перед инструментальными и рентгенологическими исследованиями кишечника. Средняя доза препарата – 60 мл на 2 приема с интервалом в 30 мин. Каждая доза дюфалака запивается 1–2 стаканами воды, чтобы усилить очищающее его действие.

В настоящее время апробируем схему использования дюфалака в качестве средства перорального лаважа, то есть в виде изоосмолярного раствора: 100 г лактулозы разводятся в 1 л воды, что соответствует 120–140 мл сиропа, которые доводятся водой до 1 л. Объем принимаемого раствора может варьировать от 0,5 до 2 л в зависимости от состояния и возраста пациента. Предварительные результаты указывают на возможность подбора эффективной схемы практически любому больному.

Слабительное действие дюфалака определяется двумя основными механизмами:

1) снижением рН содержимого толстой кишки и стимуляцией перистальтики;

2) бактериальным расщеплением лактулозы до короткоцепочечных жирных кислот с повышением осмотического давления в просвете кишки [1, 4].

Действие препарата проявляется только после его расщепления в толстой кишке, чем и обусловлен более мягкий послабляющий эффект.

При приеме дюфалака ускорение пассажа содержимого толстой кишки обусловлено увеличением объема химуса благодаря задержке воды внутри просвета кишки и усилению ее перистальтики. Поскольку кишечная микрофлора метаболизирует лактулозу очень быстро, препарат начинает действовать уже через несколько минут после попадания активного вещества в толстую кишку. При приеме натощак дюфалак может действовать уже через 1–2 ч.

Важный эффект дюфалака – его благоприятное действие на микрофлору кишечника [2, 3]. Препарат представляет собой источник

углеводов и энергии для сахаролитических бактерий, что может увеличивать их биомассу и соответственно объем кишечного содержимого.

Таким образом, помимо слабительного действия дюфалак обладает свойствами пребиотика. Вызванные им изменения состава микрофлоры длительно сохраняются после лечения.

Описана способность дюфалака проявлять антагонистическое действие на эндотоксины [1, 4, 5]. Он может снижать как их продукцию, так и всасывание.

Дюфалак эффективен в ситуациях, когда необходимо размягчить каловые массы в целях устранения боли или боязни дефекации: при геморрое, трещинах заднего прохода и др. Препарат можно назначать больным, которым противопоказано натуживание, например, при больших грыжах или после операции на сердце.

Быстрый и мягкий послабляющий эффект дюфалака, не сопровождающийся раздражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, является основа-

нием для его применения в послеоперационный период при хирургических вмешательствах. Об этом свидетельствует и наш опыт применения дюфалака.

Благоприятное действие дюфалака на биоценоз кишечника позволяет использовать его наряду с другими про- и пребиотиками при нарушении состава микрофлоры, развивающимся при применении антибиотиков широкого спектра действия, гормонов, противоопухолевых препаратов и лучевой терапии.

Наш опыт показывает, что дюфалак хорошо переносится больными. Побочных его эффектов не наблюдали. Учитывая благоприятный профиль безопасности дюфалака, его предпочтительно использовать у пациентов с тяжелым клиническим течением болезней.

В будущем показания к применению дюфалака могут существенно расширяться, если обнаружатся новые его терапевтические свойства. Указанные обстоятельства требуют дальнейшего изучения препарата в крупных клинических исследованиях.

Список литературы

1. Clausen M.R., Mortensen P.B. Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences // *Drugs*. – 1997. – Vol. 53. – P. 930–942.

2. Gardiner K.R., Erwin P.J., Anderson N.H. et al. Lactulose as an antiendotoxin in experimental colitis // *Brit. J. Surg.* – 1995. – Vol. 82. – P. 469–472.

3. Ewe K., Ueberschaer B., Press A.G. et al. Effect of lactose, lactulose and bisacodyl on gastrointestinal transit studied by metal detector // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1995. – Vol. 9. – P. 69–73.

4. Laker M.F., Menzies I.S. Increase in human intestinal permeability following ingestion of hypertonic solutions // *J. Physiol.* – 1977. – Vol. 265. – P. 881–894.

5. Shiller L.R. Review article: the therapy of constipation // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 15. – P. 749–763.

Сравнение эффектов внутривенного введения омепразола и фамотидина на интрагастральный pH

Оптимальный препарат для лечения кислотозависимых заболеваний, таких как пептическая или стрессовая язва желудка, осложнившаяся кровотечением, должен обладать быстрым гемостатическим эффектом и купировать основные клинические проявления болезни. Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка ингибирующего влияния на желудочную кислотопroduкцию внутривенного однократного введения 20 мг омепразола и с недельным интервалом 20 мг фамотидина.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании участвовали 10 здоровых *Helicobacter pylori*-негативных мужчин. Всем испытуемым после введения омепразола и фамотидина проводилось постоянное измерение внутрижелудочного pH в течение 4 ч.

У всех обследованных поддержание интрагастрального pH > 3 было более длительным при применении фамотидина, чем омепразола. Кроме того, фамотидин обеспечивал более высокий средний

pH в течение всего периода исследования. На протяжении 4-часового промежутка времени после инъекции фамотидина уровень pH более 2, 3, 3,5, 4, 5, 6 и 7 поддерживался дольше, чем после инъекции омепразола.

Таким образом, у *Helicobacter pylori*-негативных здоровых мужчин внутривенное введение 20 мг фамотидина повышает интрагастральный pH быстрее, чем после введения аналогичной дозы омепразола.

Y. Abe, M. Inamori, J.-I. Togawa et al. The comparative effects of single intravenous doses of omeprazole and famotidine on intragastric pH // J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39. – N 1. – P. 21–25.

Школа клинициста

Задача

Мужчина 42 лет страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки около 10 лет. Во время обострений самостоятельно лечился антисекреторными и антацидными препаратами. Осенью в очередной раз возобновились боли в эпигастральной области, по поводу чего обратился к гастроэнтерологу. При эндоскопическом исследовании обнаружена язва луковицы двенадцатиперстной кишки до 0,7 см в диаметре.

Для диагностики инфекции *Helicobacter pylori* исследовали кровь на выявление антител к *H. pylori* (титр антител – 120). Пациенту назначена 7-дневная эрадикационная терапия: омепразол – 40 мг/сут, амоксициллин – 2000 мг/сут и кларитромицин – 1000 мг/сут.

После отмены антибиотиков больной принимал омепразол в прежней дозе еще в течение 14 дней. Повторная эндоскопия проведена через 3 нед после окончания лечения: язва луковицы двенадцатиперстной кишки зарубцевалась.

Эффективности эрадикации контролировали на основании результатов быстрого уреазного теста с биоптатом антрального отдела желудка (результат отрицательный) и выявления в крови антител к *H. pylori* (титр антител – 115).

Вопрос.

Какие ошибки в ведении пациента допустил врач?

- А) назначение эрадикационной терапии без достаточных оснований;
- Б) неадекватное дозирование препаратов;
- В) недостаточная длительность эрадикационной терапии;
- Г) несвоевременный контроль эффективности эрадикации;
- Д) неправильно выбранные методы контроля.

Ответ

Г, Д

Согласно Международным и Российским рекомендациям по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* контроль эрадикации должен осуществляться не ранее чем через 4–6 нед после окончания курса антигеликобактерной терапии либо после завершения лечения любыми антибиотиками или антисекреторными средствами сопутствующих болезней.

Диагностировать эрадикацию рекомендуется как минимум, двумя методами. При использовании методов непосредственного обнаружения *H. pylori* в биоптате слизистой оболочки желудка (бактериологический, морфологический, уреазный) необходимо исследо-

вать два биоптата, взятые из тела желудка и одного – из антрального отдела (см. рис. на 1-й стороне обложки).

Это вызвано тем, что часто ложноотрицательные результаты бывают обусловлены отсутствием *H. pylori* или очень незначительным его количеством в случайно взятых единичных биоптатах слизистой оболочки. А применение любых блокаторов протонной помпы в силу особенностей адаптации *H. pylori* к определенным значениям pH приводит к перераспределению инфекции по слизистой оболочке, то есть бактерии элиминируются из антрального отдела и обнаруживаются в теле желудка.

Иммуноферментный анализ позволяет обнаруживать в сыворотке или капиллярной крови пациентов антитела к *H. pylori*. В связи с этим он используется для первичной диагностики инфекции *H. pylori*.

Однако для контроля эффективности эрадикационной терапии серологическая диагностика не рекомендуется, поскольку даже после уничтожения *H. pylori* антигеликобактерные антитела продолжают циркулировать в крови. Информативным считается только более чем 50% снижение титра антител в крови, взятой через 6 мес после окончания курса антигеликобактерной терапии.

Подготовили кандидаты медицинских наук О.Ю. Бондаренко, А.О. Буеверов

Список статей, опубликованных в 2004 г.

- Автандилов Г.Г., Байрамкулов М.Д.* Плоидометрическая диагностика функционального состояния гепатоцитов в области воздействия плазменного луча – 1, 2
- Алексеев С.А., Тимошин С.С., Болоняева Н.А.* Современные возможности и перспективы профилактики НПВП-гастропатий – 2, 32
- Арутюнов А.Г., Бурков С.Г., Щерба Е.П.* Механизмы взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы и тактика ведения больных – 2, 5
- Бацких С.Н., Хвостункова И.Н., Исаков В.А., Павлова Т.В.* Латентная HBV-инфекция у молодых мужчин, больных хроническим гепатитом С – 4, 13
- Богомолов П.О., Павлова Т.В., Цодиков Г.В., Никитин И.Г.* Применение метформина при неалкогольном стеатогепатите – 6, 11
- Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О.* Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит – 3, 20
- Борсуков А.В.* Методологические клиничко-экспериментальные аспекты применения малоинвазивных технологий в гастроэнтерологии – 1, 8
- Буеверов А.О.* Урсодезоксихолевая кислота при алкогольной болезни печени: патогенетическое и клиническое обоснование применения – 1, 15
- Буеверов А.О., Маевская М.В.* Принципы патогенетического лечения острого алкогольного гепатита – 5, 17
- Буклис Э.Р.* Трофологическая недостаточность при болезнях органов пищеварения – 2, 10
- Буторова Л.И.* Нарушение моторики толстой кишки при функциональных заболеваниях: возможности фармакологической коррекции метеоспазмом – 3, 28
- Буторова Л.И., Максимова И.Д.* Функциональный запор: рациональные подходы к диагностике и лечению – 2, 24
- Ветшев П.С., Сулимов В.А., Ногтев П.В.* Холецистокардиальный синдром в клинической практике – 6, 15
- Гриневиц В.Б., Богданов И.В., Саблин О.А.* Клинические и фармакоэкономические аспекты полиферментной заместительной терапии – 2, 16
- Джанашия Е.А., Калинин А.В.* Оценка эффективности пензитала в лечении хронического панкреатита – 4, 27
- Драпкина О.М., Маевская М.В., Корнеева О.Н., Тутнов Д.А., Ивашкин В.Т.* Клиническое исследование эффективности и безопасности даприла (лизиноприла) при патологии печени и сопутствующей артериальной гипертензии – 4, 30
- Ешану В.С.* Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени – 5, 11
- Иванов Ю.В., Пастухов А.И.* Первый опыт использования дюфалака при подготовке больных к операциям на толстой кишке и к ее исследованиям – 6, 27
- Иванченкова Р.А.* Принципы лечения диспепсии при дискинезиях желчевыводящих путей – 1, 26
- Калинин А.В., Логинов А.Ф., Дзюба К.В., Белоусов Е.Л.* Ночной кислотный «прорыв» при лечении кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы: возможности коррекции – 5, 31
- Кветина Я., Штединова В., Свобода З., Копецкий Ю.* Клиническая фармакокинетика препарата «Урсосан» (урсодезоксихолевой кислоты) фирмы «PRO.MED.CS Praha a.s.» – 2, 30
- Козлова Н.М., Тюрюмин Я.Л., Кулинский В.И., Леонова З.А., Якобсон Ю.А.* Эффективность применения Эссливера форте при болезнях желчевыводящей системы – 5, 23
- Крапивин Б.В., Давыдов А.А., Орлов Д.А.* Выбор метода эндоскопического пособия в комплексном лечении язвенной болезни – 4, 17
- Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Шалаева Т.И., Бронтвейн А.Т., Сумеди И.Р., Мальгина Н.В.* Проблема прогнозирования тяжести клинического течения и исхода некротического панкреатита – 1, 21
- Левитан Б.Н., Попов Е.А.* Иммуногенетические аспекты поздней кожной порфирии – 4, 2
- Маевская М.В.* Патогенез алкогольной болезни печени и роль генетической предрасположенности в ее развитии – 5, 2
- Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Елизарова Н.А.* Фармакоэкономическая эффективность длительного применения дюфалака при циррозе печени, осложненном печеночной энцефалопатией – 4, 22
- Никитин И.Г.* Стволовые клетки печени: современное состояние проблемы – 3, 10
- О роли антимикробных пептидов в механизмах врожденного иммунитета кишечника человека – 3, 2
- Отзыв на публикацию А.С. Эйбермана и Е.А. Сироткина «Урсосальк и урсосан в терапии муковисцидоза у детей» – 2, 29

- Пасечников В.Д., Минушкин О.Н., Алексеенко С.А., Котелевец С.М., Мостовов А.Н., Чуков С.З., Масловский Л.В., Зверьков И.В., Володин Д.В. Является ли эрадикация *Helicobacter pylori* достаточной для заживления язв двенадцатиперстной кишки? (Результаты открытого рандомизированного контролируемого проспективного исследования) – 5, 27
- Патогенетическое лечение первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита – 6, 2
- Самсонов А.А., Жаркова Е.В. Выбор антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – 6, 20
- Сторожаков Г.И., Байкова И.Е., Никитин И.Г. Острый гепатит С: вопросы диагностики и лечения – 4, 8
- Сценарии развития гастроэнтерологии и гепатологии к 2010 году – 2, 2
- Шифрин О.С., Юрьева Е.Ю., Ивашкин В.Т. Клиническое применение пензитала при хроническом панкреатите – 1, 32
- Вести мировой гастроэнтерологии – 1, 35; 2, 35; 5, 35; 6, 30
- Школа клинициста – 1, 36; 2, 36; 3, 33; 4, 34; 5, 36; 6, 31

Список авторов

Автандилов Г.Г.	1,2	Жаркова Е.В.	6,20	Павлова Т.В.	4,13; 6,11
Алексеев С.А.	2,32; 5,27	Зверьков И.В.	5,27	Пасечников В.Д.	5,27
Ардатская М.Д.	4,22	Иванов Ю.В.	6,27	Пастухов А.И.	6,27
Арутюнов А.Г.	2,5	Иванченкова Р.А.	1,26	Попов Е.А.	4,2
Байкова И.Е.	4,8	Ивашкин В.Т.	1,32; 4,30	Родоман Г.В.	1,21
Байрамкулов М.Д.	1,2	Исаков В.А.	4,13	Саблин О.А.	2,16
Бацких С.Н.	4,13	Калинин А.В.	4,27; 5,31	Самсонов А.А.	6,20
Белоусов Е.Л.	5,31	Кветина Я.	2,30	Свобода З.	2,30
Богданов И.В.	2,16	Козлова Н.М.	5,23	Сторожаков Г.И.	4,8
Богомолов П.О.	3,20; 6,11	Копецкий Ю.	2,30	Сулимов В.А.	6,25
Бондаренко О.Ю.	6, 31	Корнеева О.Н.	4,30	Сумеди И.Р.	1,21
Болоняева Н.А.	2,32	Котелевец С.М.	5,27	Тимошин С.С.	2,32
Борсуков А.В.	1,8	Крапивин Б.В.	4,17	Тутнов Д.А.	4,30
Бронтвейн А.Т.	1,21	Кузнецов Н.А.	1,21	Тюрюмин Я.Л.	5,23
Буеверов А.О.	1,15; 5,17;6,31	Кулинский В.И.	5,23	Хвостункова И.Н.	4,13
Буклис Э.Р.	2,10	Левитан Б.Н.	4,2	Цодиков Г.В.	6,11
Бурков С.Г.	2,5	Леонова З.А.	5,23	Чуков С.З.	5,27
Буторова Л.И.	2,24; 3,28	Логинов А.Ф.	5,31	Шалаева Т.И.	1,21
Ветшев П.С.	6,15	Маевская М.В.	4,30; 5, 2,17	Шифрин О.С.	1,32
Володин Д.В.	5,27	Максимова И.Д.	2,24	Штетинова В.	2,30
Гриневич В.Б.	2,16	Мальгина Н.В.	1,21	Шульпекова Ю.О.	3,20
Давыдов А.А.	4,17	Масловский Л.В.	5,27	Щерба Е.П.	2,5
Джанашия Е.А.	4,27	Минушкин О.Н.	4,22; 5,27	Юрьева Е.Ю.	1,32
Дзюба К.В.	5,31	Мостовов А.Н.	5,27	Якобсон Ю.А.	5,23
Драпкина О.М.	4,30	Никитин И.Г.	3,10; 4,8; 6,11		
Елизарова Н.А.	4,22	Ногтев П.В.	6,15		
Ешану В.С.	5,11	Орлов Д.А.	4,17,1,21		