

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

2008, № 6

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

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

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 3500 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

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

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

Для корреспонденции:
125284, Москва, а/я 74
E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий ВАК Минобразования
России, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени доктора наук
Информация о журнале на веб-сайте <http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2008

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>И.В. Маев, В.М. Говорун, Ю.А. Кучерявый, Э.В. Генерозов, И.А. Лисицина, Е.А. Буданова</i> Генетический полиморфизм интерлейкина-8 у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с <i>Helicobacter pylori</i>	3
<i>А.О. Буеверов, М.В. Маевская</i> Хронический гепатит С и сочетанная патология печени	9
<i>Д.Л. Сулима</i> Оценка клинической эффективности искусственной вентиляции легких у больных с печеночной недостаточностью при хронических вирусных гепатитах	17
<i>И.Г. Пахомова</i> Эффективность нимесулида при эзофагогастропатиях и поражениях печени, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов	23
<i>П.А. Никифоров, В.Н. Ляпунова, И.И. Мореев, А.Ю. Тарасова</i> Применение дульколакса в подготовке к колоноскопии	31
Резюме диссертаций: информация из ВАК России	34
Школа клинициста	42
Перечень статей, опубликованных в 2008 г.	43
Список авторов	44

Scientific
and practical
journal
for clinicians

2008, No 6

Editor-in-chief:
V.T. Ivashkin

Production Manager:
G.G. Piskunov

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

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

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

Periodicity of the edition:
bimonthly

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

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

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

Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

Contents

<i>I.V. Mayev, V.M. Govorun, Yu.A. Kucheryavy, E.V. Generozov, I.A. Lisitsina, Ye.A. Budanova</i> Interleukin-8 genetic polymorphism at chronic gastritis and peptic ulcer of duodenum associated to <i>Helicobacter pylori</i>	3
<i>A.O. Bueverov, M.V. Mayevskaya</i> Chronic hepatitis C and combined liver lesions	9
<i>D.L. Sulima</i> Clinical efficacy of assisted pulmonary ventilation at liver failure in chronic viral hepatitis	17
<i>I.G. Pakhomova</i> Efficacy of nimesulide in esophagogastropathies and NSAID-associated liver lesions	23
<i>P.A. Nikiforov, V.N. Lyapunova, I.I. Moreyev, A.Yu. Tarasova</i> Application of dulcolax for colonoscopy lead-up	31
Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	34
Tutorial for clinician	42
The List of Articles, published in 2008	43
The List of Authors	44

УДК (616.98:579.835.12)-092

Генетический полиморфизм интерлейкина-8 у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *Helicobacter pylori*

И.В. Маев¹, В.М. Говорун², Ю.А. Кучерявый¹, Э.В. Генерозов²,
И.А. Лисицина¹, Е.А. Буданова¹

¹ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава»,

²НИИ физико-химической медицины Росздрава, Москва)

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости полиморфных вариантов гена, кодирующего интерлейкин-8 (ИЛ-8), у больных хроническим гастритом (ХГ) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), ассоциированных с *Helicobacter pylori*, и влияние полиморфизма гена ИЛ-8 на возникновение и течение этих болезней.

Материал и методы. В одномоментном сравнительном исследовании наблюдали в параллельных группах 48 *H. pylori*-позитивных пациентов: 22 – с ЯБДПК и 26 – с ХГ. Полиморфизм гена ИЛ-8 определяли с помощью реакции минисеквенирования с последующей масс-спектрометрической детекцией продуктов реакции. Оценивали носительство аллеля ИЛ-8 – 251А с последующим установлением генотипов А/А, А/Т и Т/Т.

Результаты. У большинства больных (68,2%) ЯБДПК обнаружен мутантный гетерозиготный генотип ИЛ-8 –251 (А/Т), что было достоверно чаще, чем у пациентов с ХГ. У больных ХГ значительно чаще встречался мутантный гомозиготный генотип (А/А): 22,7% против 4,6% при ЯБ. Воспалительная инфильтрация и признаки нарушения клеточного обновления в слизистой оболочке желудка были наибольшими у носителей аллели А, особенно у гомозигот.

Выводы. Гетерозиготный мутантный генотип ИЛ-8 –251 А/Т, вероятно, связан с повышенным риском развития ЯБДПК. Мутантный генотип ИЛ-8 –251 А/А, повидимому, связан с повышенным риском развития атрофического гастрита.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, полиморфизм, интерлейкин-8.

Key words: *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer disease, polymorphism, interleukin-8.

Interleukin-8 genetic polymorphism at chronic gastritis and peptic ulcer of duodenum associated to *Helicobacter pylori*

I.V. Mayev, V.M. Govorun, Yu.A. Kucheryavy, E.V. Generozov,
I.A. Lisitsina, Ye.A. Budanova

Aim of investigation. To study the frequency of polymorphic variants of *interleukin-8* (IL-8) gene in patients with *chronic gastritis* (CH) and *peptic ulcer of duodenum* (PUD), associated to *Helicobacter pylori* infection and effect of IL-8 gene polymorphism on development and course of these diseases.

Methods. In comparative study 48 *H. pylori*-positive patients were observed in parallel groups: 22 with PUD and 26 with CH. IL-8 gene polymorphism was assessed by minisequencing reaction with the sub-

sequent mass-spectrometric detection of reaction product. Allele IL-8 -251A carriage was estimated with subsequent estimation of genotypes A/A, A/T and T/T.

Results. The mutant heterozygous IL-8 genotype -251 (A/T) was found in the majority of PUD patients (68,2%), that was significantly more frequent, than in CH patients. Patients with CH much frequently had mutant homozygous genotype (A/A): 22,7% vs 4,6% at PUD. Inflammatory infiltration and signs of cellular regeneration disorders in mucosa of the stomach were the greatest at allele A carriers, especially at homozygotes.

Conclusion. The heterozygous mutant IL-8 genotype -251 A/T, probably, is related to high risk of PUD development. The mutant IL-8 genotype -251 A/A is possibly related to high risk of atrophic gastritis development.

Key words: *Helicobacter pylori*, peptic ulcer of duodenum, polymorphism, interleukin-8.



дна из особенностей инфекции *Helicobacter pylori* – многообразие ее клинических форм.

Доказана взаимосвязь *H. pylori* с большинством случаев хронического гастрита (ХГ), язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), рака желудка кишечного типа и МАЛТ-лимфомы желудка [5, 12, 15, 21].

Несмотря на столь различные фенотипические проявления инфекции, всем случаям присущ общий механизм – воспаление слизистой оболочки (СО) желудка, развивающееся вслед за адгезией микроорганизма на желудочном эпителии.

Морфологически такое воспаление характеризуется инфильтрацией собственной пластинки СО нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками, формированием несвойственных желудку лимфоидных фолликулов и повреждением эпителия различной степени выраженности.

Нейтрофильная инфильтрация эпителия и собственной пластинки СО индуцируется посредством реализации двух различных механизмов – непосредственно *H. pylori* (за счет выделения растворимого белка, активирующего нейтрофилы) и опосредованно через экспрессию эпителиоцитами интерлейкина-8 (ИЛ-8) с последующим запуском всего провоспалительного каскада.

Вариабельность степени воспалительной инфильтрации, по всей видимости, обусловлена раз-

личиями в степени адгезии и обсемененности *H. pylori*, где первостепенное значение может приобретать ИЛ-8-обусловленный механизм.

Феномен хемотаксиса нейтрофилов после активации ИЛ-8 цитокинетического сигнального каскада более выражен у *cadA*-, *vacA*-позитивных штаммов. При этом выраженность воспалительной инфильтрации коррелирует со степенью обсеменения.

Другой потенциально возможной причиной формирования различных фенотипов геликобактериоза является генетически гетерогенный иммунный ответ хозяина, в большинстве случаев обусловленный полиморфизмом генов цитокинов [2]. Предпосылки к формированию такого мнения появились давно, когда было отмечено, что в ряде стран, несмотря на крайне высокую частоту инфицированности населения *H. pylori*, очень редко встречается рак желудка [11, 18].

За рубежом опубликовано множество работ, посвященных изучению вопросов фенотипического выражения геликобактериоза в зависимости от полиморфизма генов различных цитокинов. Исследованы эффекты ряда полиморфизмов генов ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли α , ИЛ-10, повышающие риск развития гипохлоргидрии, атрофии СО и некардиального рака желудка [7, 13, 16, 17].

Учитывая ведущую роль ИЛ-8 в патогенезе инфекции *H. pylori*, полиморфизм гена ИЛ-8, влияющий на выраженность иммунного ответа человека, может являться важ-

нейшим фактором организма хозяина, определяющим фенотип геликобактерного гастрита [22]. Подтверждает сказанное тот факт, что различные полиморфные варианты гена ИЛ-8 ассоциируются с различными фенотипическими формами инфекции *H. pylori*: мутантный гомозиготный генотип ассоциируется с развитием желудочной атрофии и аденокарциномы желудка (-251 A/A) [16, 19, 20], а гетерозиготный мутантный генотип (-251 A/T) – с повышенным риском развития ЯБДПК [9, 10].

Следует отметить, что данные в различных регионах мира неодинаковы. У азиатов даже гетерозиготный мутантный генотип ассоциируется с повышенным риском желудочной атрофии и рака желудка, в то время как связи с ЯБДПК не наблюдается [19, 20]. Подобные, только с меньшей достоверностью, данные получены недавно в Мексике [8].

Вероятно, что мутантный генотип -251A повышает риск атрофии СО желудка и рака желудка у азиатов и, возможно, латиноамериканцев, поскольку в последних крупных европейских исследованиях подобная взаимосвязь не подтверждена [3, 14]. Одно можно сказать с уверенностью: гетеро- или гомозиготная мутация гена ИЛ-8 -251A ассоциируются с более ярким иммунным ответом на инфекцию *H. pylori* с выраженной воспалительной инфильтрацией СО желудка.

Почему при одной и той же мутации в разных этнических группах формируются различные заболе-

вания, остается загадкой. Не исключено, что в развитии той или иной болезни на фоне инфицированности *H. pylori* имеет значение комбинация различных мутаций, в том числе и неидентифицированных до сих пор, либо сочетание данных мутаций с определенными ее штаммами.

Исследований полиморфизма гена интерлейкина-8 –251 на российской популяции пока не проводилось. Проблема фенотипического выражения геликобактериоза в нашей стране имеет несомненный интерес ввиду высокой распространенности инфекции *H. pylori* и рака желудка. Формирование групп риска рака желудка в зависимости от полиморфизма гена ИЛ-8 позволит целенаправленно наблюдать таких пациентов и претворять в жизнь тактику обязательной эрадикационной терапии.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости полиморфных вариантов гена, кодирующего ИЛ-8, у больных ХГ и ЯБДПК, ассоциированных с *H. pylori*, и влияние полиморфизма гена ИЛ-8 на возникновение и течение этих болезней.

Материал и методы исследования

Исследовали 48 *H. pylori*-позитивных пациентов: 22 – с ЯБДПК, 26 – с ХГ. Средний возраст больных составил $43,2 \pm 5,7$ года. Набор больных осуществляли на базе ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД».

Критерии включения и исключения

Критерии включения:

- европеоидная раса;
- ЯБДПК (или) ХГ по данным эзофагогастродуоденоскопии;
- наличие *H. pylori* по данным быстрого уреазного теста;
- подписанное информированное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения:

- оперативные вмешательства на желудке;
- прием ингибиторов протонной помпы за 2–4 нед до включения в исследование;
- прием любых антибактериальных препаратов в течение 3 мес до включения;
- стандартные противопоказания к плановой эзофагогастродуоденоскопии (декомпенсированная патология сердечно-сосудистой и легочной систем, тяжелые неврологические заболевания, психические нарушения и т. п.).

Дизайн исследования

Одномоментное (кросс-секционное) сравнительное исследование в параллельных группах.

Этика

Исследование одобрено к проведению этическим комитетом ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава».

Методы исследования

Анализировались все анамнестические данные, касающиеся прежних заболеваний, болезней желудка и двенадцатиперстной кишки у кровных родственников. Учитывался стаж курения. Проводилось полное физикальное обследование. Выраженность болевого абдоминального и диспепсического синдромов оценивалась по методике субъективной оценки выраженности болевого синдрома по 10-балльной шкале.

Всем больным проведена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией. Осуществлялся забор 9 биоптатов СО желудка: по 3 из фундального и антрального отделов для гистологического исследования, 1 из фундального и 2 из антрального отделов желудка для быстрого уреазного теста.

Быстрый уреазный тест проводился с использованием тест-систем «ХЕЛПИЛ» (ООО «АМА», Россия).

Биоптаты для морфологического исследования фиксировали в

10% нейтральном формалине по Лилли. После проводки заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Гимзе.

Выраженность нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрации СО, кишечную метаплазию и атрофию эпителия оценивали по обновленной Сиднейской системе (*Хьюстонский вариант*) в баллах: нормальная – 0, легкая – 1, умеренная – 2, выраженная – 3 [6].

Инфицированность *H. pylori* подтверждали гистологическим методом. Подсчет степени обсеменения был аналогичен: выделяли три степени обсеменения: слабая – до 20 микробных тел в поле зрения, средняя – от 20 до 50, сильная – больше 50 [1].

Изучали полиморфизм гена ИЛ-8. Образцы геномной ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови пациентов. Забор крови осуществляли с антикоагулянтом K_3 EDTA.

Нуклеотидный полиморфизм определяли с помощью реакции минисеквенирования с последующей масс-спектрометрической детекцией продуктов реакции с использованием коммерческого набора «QIAamp DNA mini kit» (Qiagen, Tokyo, Japan). Оценивали носительство аллели ИЛ-8 –251А с последующим установлением генотипов А/А, А/Т и Т/Т.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с применением программного пакета «Statistica 6.0» (Statsoft США).

Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании участвовали 48 *H. pylori*-позитивных пациента: 22 – с ЯБДПК и 26 – с ХГ. Средний их возраст составил $43,2 \pm 5,7$ года.

Основные клинические признаки приведены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, нозологически сформированные

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Характеристика	ЯБДПК	ХГ	р
Число больных, n	22	26	
Пол: мужской / женский, абс. число (%)	13/9 (59,1/40,9)	14/12 (53,8/46,2)	>0,05
Средний возраст, лет ($\bar{x} \pm m_x$)	41,5±6,8	49,1±7,3	>0,05
Курящие*, n (%)	14 (63,6)	19 (73,1)	>0,05
Отягощенный анамнез по язвенной болезни, n (%)	15 (68,2)	1 (3,9)	<0,05
Отягощенный анамнез по раку желудка, n (%)	0	3 (11,6)	<0,05

*Курящие больные, продолжавшие курить и бросившие.

Таблица 2. Частота полиморфизма -251 аллели гена ИЛ-8, абс. число (% - $p \pm m_p$)

Генотип	Больные		р (ЯБДПК vs ХГ)
	ЯБДПК, n=22	ХГ, n=26	
A/A	1 (4,5±4,5) ¹	6 (23,1±8,4)	<0,05
A/T	15 (68,2±10,2) ²	6 (23,1±8,4)	<0,05
A-носитель	16 (72,7±9,7)	12 (46,2±9,8)	>0,05
T/T	6 (27,3±9,7) ³	14 (53,8±9,9)	>0,05

¹ Достоверность отличия от A/T и T/T (p<0,05).

² Достоверность отличия от A/A и T/T (p<0,05).

³ Достоверность отличия от A/A и A/T (p<0,05).

Таблица 3. Полиморфизм гена ИЛ-8 -251 и болевой абдоминальный синдром, абс. число (% - $p \pm m_p$)

Генотип	Больные		р (ЯБДПК vs ХГ)
	ЯБДПК, n=22	ХГ, n=26	
A/A	1 (100)	5 (83,3±15,2)	>0,05
A/T	14 (93,3±6,5)	3 (50,0±20,4)	<0,05
A-носитель	15 (93,8±6,2)*	8 (75,0±15,3)*	>0,05
T/T	3 (50,0±20,4)	2 (14,3±9,4)	>0,05

* Достоверность отличия от T/T (p<0,05).

Таблица 4. Полиморфизм гена ИЛ-8 -251 и болевой абдоминальный синдром, баллы ($\bar{x} \pm m_x$)

Генотип	Больные		р (ЯБДПК vs ХГ)
	ЯБДПК, n=22	ХГ, n=26	
A/A	8,0±8,0	5,3±2,1	>0,05
A/T	5,6±1,4	2,9±1,2	>0,05
A-носитель	5,9±2,2*	4,0±1,5*	>0,05
T/T	1,6±0,7	0,9±0,5	>0,05

* Достоверность отличия от T/T (p<0,05).

группы были статистически сопоставимы по полу и возрасту. Частота курильщиков в группах была аналогична. Частота встречаемости ЯБЖ и рака желудка у ближай-

ших кровных родственников больных статистически достоверно отличалась в выделенных подгруппах.

Нормальный генотип ИЛ-8 -251 T/T обнаружен у 27,3% боль-

ных ЯБДПК, мутантный гомозиготный генотип (A/A) – у 1 (4,6%), мутантный гетерозиготный генотип (A/T) – у 68,2% (табл. 2).

У больных ХГ частота распределена следующим образом: T/T – 53,8%, A/A – 22,7%, A/T – 23,5%. Мутантный гомозиготный генотип интерлейкина-8 -251 (A/A) обнаружен у большего числа больных ХГ – у 22,7% по сравнению с таковым в группе пациентов с ЯБДПК – 4,6%. Мутантный гетерозиготный генотип встречался достоверно реже при ХГ, чем при ЯБДПК.

Клинические проявления – болевой абдоминальный синдром и симптомы желудочной диспепсии – статистически достоверно чаще встречались у больных, имевших мутантный ген, и были выражены сильнее (табл. 3–6).

Учитывая относительную малочисленность наблюдений и большую зависимость полученных результатов морфологического исследования от генотипа, чем от нозологической формы, нами проведен анализ с объединением всех больных в подгруппы с различным генотипом (табл. 7).

Воспалительная инфильтрация СО желудка была наибольшей у больных с мутантным генотипом (носители аллеля A), а у пациентов с мутантным гомозиготным генотипом (A/A) она сочеталась с кишечной атрофией и атрофией СО различной степени в 100% случаев вне зависимости от фоновой патологии. У больных с гомозиготным мутантным генотипом воспалительная инфильтрация отмечалась, как правило, и в антральном, и в фундальном отделах желудка.

Напротив, у пациентов с генотипом A/T наиболее выраженная воспалительная инфильтрация наблюдалась в антральном отделе желудка. Данный факт в некоторой степени объясняет более характерную ассоциацию ЯБДПК с гетерозиготным мутантным генотипом, поскольку в этом случае можно предполагать более выраженную гипергастринемию и, как

Таблица 5. Полиморфизм гена ИЛ-8 –251 и синдром желудочной диспепсии, абс. число (% – $p \pm m_p$)

Генотип	Больные		p (ЯБДПК vs ХГ)
	ЯБДПК, n=22	ХГ, n=26	
A/A	1 (100)	4 (66,7±19,3)	>0,05
A/T	10 (66,7±12,2)	3 (50,0±20,4)	>0,05
A-носитель	11 (68,8±11,6)*	7 (58,3±14,2)*	>0,05
T/T	3 (50,0±20,4)	1 (7,1±7,1)	>0,05

* Достоверность отличия от T/T (p<0,05).

Таблица 6. Полиморфизм гена ИЛ-8 –251 и синдром желудочной диспепсии, $\bar{x} \pm m_x$

Генотип	Больные		p (ЯБДПК vs ХГ)
	ЯБДПК, n=22	ХГ, n=26	
A/A	6,0±6,0	4,3±2,1	>0,05
A/T	5,6±1,4	2,9±1,2	>0,05
A-носитель	5,9±2,2*	4,0±1,5*	>0,05
T/T	1,6±0,7	0,9±0,5	>0,05

* Достоверность отличия от T/T (p<0,05).

Таблица 7. Полиморфизм ИЛ-8 –251 и морфологические изменения слизистой оболочки желудка, баллы ($\bar{x} \pm m_x$)

Генотип	Больные		p (Тело vs антрум)
	Фундальный отдел	Антральный отдел	
<i>Воспалительная инфильтрация</i>			
A/A	2,62±0,27*	2,21±0,12*	>0,05
A/T	1,59±0,18	2,72±0,17*	<0,05
A-носитель	1,74±0,19*	2,39±0,25*	>0,05
T/T	1,17±0,09	1,47±0,16	>0,05
<i>Атрофия</i>			
A/A	2,24±0,35*	2,77±0,12*	>0,05
A/T	1,14±0,11*	1,36±0,08*	>0,05
A-носитель	1,33±0,25*	1,52±0,14*	>0,05
T/T	0,34±0,12	0,68±0,21	>0,05
<i>Кишечная метаплазия</i>			
A/A	2,51±0,14*	2,74±0,07*	>0,05
A/T	1,24±0,13*	1,76±0,09*	<0,05
A-носитель	1,66±0,19*	2,02±0,14*	>0,05
T/T	0,47±0,07	0,79±0,16	>0,05

* Достоверность отличия от T/T (p<0,05).

следствие, гиперацидность. Однако статистически достоверной зависимости между генотипом и преобладающей локализацией воспалительной инфильтрации не выявлено.

Как известно, наличие мутантного аллеля А сопровождается ги-

перэкспрессией ИЛ-8 и более мощным воспалительным ответом на инфицирование и персистенцию *H. pylori* [20]. При этом гомозиготная мутация определяет максимально выраженный воспалительный ответ. Полученные результаты не совсем однозначны: часто-

та встречаемости мутантного аллеля в целом доминировала у больных ЯБДПК, однако гомозиготный мутантный генотип при ЯБ практически не встречался. В то же время частота регистрации мутантного аллеля у больных ХГ приближалась к 50% случаев. Встречаемость гомо- и гетерозиготного генотипов была статистически сопоставимой.

Результаты гистологического исследования (тенденция к взаимосвязи генотипа ИЛ-8 и топики наиболее выраженного воспаления СО желудка) в сочетании с частотами распределения генотипов в группах предполагают, что гетерозиготный мутантный генотип ИЛ-8 –251 А/Т может быть связан с повышенным риском развития ЯБДПК, а мутантный генотип ИЛ-8 –251 А/А – с повышенным риском развития атрофического гастрита. Эти результаты в некоторой степени совпадают с данными ряда зарубежных исследований по взаимосвязи А/Т генотипа с развитием ЯБДПК [9, 10] и А/А генотипа с атрофическим гастритом [8, 19, 20].

Некоторая неоднозначность полученных данных может быть объяснена малочисленностью наблюдений. С другой стороны, более строгие критерии отбора в группу ХГ может изменить частоту регистрации полиморфных вариантов гена ИЛ-8.

Выводы

1. Гетерозиготный мутантный генотип ИЛ-8 –251 А/Т, вероятно, связан с повышенным риском развития ЯБДПК. Это может быть обусловлено более выраженным воспалительным ответом на инфекцию *H. pylori*, вероятно, сочетающимся с более выраженной гипергастринемией.

2. Мутантный генотип ИЛ-8 –251 А/А, вероятно, связан с повышенным риском развития атрофического гастрита. Это может быть обусловлено наиболее выраженным воспалительным ответом на инфекцию *H. pylori* с развитием

нарушений клеточного обновления и реализацией каскада P. Correa [4]. Предположительно

гомозиготный мутантный вариант ИЛ-8 -251 А/А может являться од-

ним из факторов риска развития рака желудка кишечного типа.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М: Триада-Х, 1998. – 496 с.
2. Amieva M.R., El-Omar E.M. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134, № 1. – P. 306–323.
3. Canedo P., Castanheira-Vale A.J., Lunet N. The interleukin-8 -251*T/*A polymorphism is not associated with risk for gastric carcinoma development in a Portuguese population // Eur. J. Cancer. Prev. – 2008. – Vol. 17, № 1. – P. 28–32.
4. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis // IARC Sci. Publ. – 2004. – Vol. 157. – P. 301–310.
5. Cover T.L., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* factors associated with disease // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 117. – P. 257–261.
6. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston, 1994 // Am. J. Surg. Pathol. – 1996. – Vol. 20. – P. 1161–1181.
7. El-Omar E.M., Rabkin C.S., Gammon M.D. et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124. – P. 1193–1201.
8. Garza-Gonzalez E., Bosques-Padilla F.J., Mendoza-Ibarra S.I. et al. Assessment of the toll-like receptor 4 Asp299Gly, Thr399Ile and interleukin-8 -251 polymorphisms in the risk for the development of distal gastric cancer // BMC Cancer. – 2007. – Vol. 7. – P.70.
9. Gyulai Z., Klausz G., Tiszai A. et al. Genetic polymorphism of interleukin-8 (IL-8) is associated with *Helicobacter pylori*-induced duodenal ulcer // Eur. Cytokine Netw. – 2004. – Vol. 15, № 4. – P. 353–358.
10. Hofner P., Gyulai Z., Kiss Z.F. Genetic polymorphisms of NOD1 and IL-8, but not polymorphisms of TLR4 genes, are associated with *Helicobacter pylori*-induced duodenal ulcer and gastritis // Helicobacter. – 2007. – Vol. 12, № 2. – P. 124–131.
11. Holcombe C. *Helicobacter pylori*: the African enigma // Gut. – 1992. – Vol. 33. – P. 429–431.
12. Hopkins R.J., Girardi L.S., Turney E.A. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110. – P. 1244–1252.
13. Kamali-Sarvestani E., Bazargani A., Masoudian M. et al. Association of *H. pylori* cagA and vacA genotypes and IL-8 gene polymorphisms with clinical outcome of infection in Iranian patients with gastrointestinal diseases // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 32. – P. 5205–5210.
14. Kamangar F., Abnet C.C., Hutchinson A.A. et al. Polymorphisms in inflammation-related genes and risk of gastric cancer (Finland) // Cancer Causes Control. – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 117–125.
15. Kuipers E.J., Uytendiele A.M., Pena A.S. et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis // Lancet. – 1995. – Vol. 345. – P. 1525–1528.
16. Lu W., Pan K., Zhang L. et al. Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1 β , IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor alpha and risk of gastric cancer in a Chinese population // Carcinogenesis – 2005. – Vol. 26. – P. 631–636.
17. Machado J.C., Figueiredo C., Canedo P. et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 125. – P. 364–371.
18. Miwa H., Go M.F., Sato N. *H. pylori* and gastric cancer: the Asian enigma // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 1106–1112.
19. Ohyauchi M., Imatani A., Yonechi M. et al. The polymorphism interleukin 8 -251 A/T influences the susceptibility of *Helicobacter pylori* related gastric diseases in the Japanese population // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 330–335.
20. Taguchi A., Ohmiya N., Shirai K. et al. Interleukin-8 promoter polymorphism increases the risk of atrophic gastritis and gastric cancer in Japan // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2005. – Vol. 14. – P. 2487–2493.
21. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S. et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 784–789.
22. Xuan J., Deguchi R., Yanagi H. et al. Relationship between gastric mucosal IL-8 levels and histological gastritis in patients with *Helicobacter pylori* infection // Tokai J. Exp. Clin. Med. – 2005. – Vol. 30, № 2. – P. 83–88.

УДК (616.36-002.12:578.891)-06

Хронический гепатит С и сочетанная патология печени

А.О. Буеверов, М.В. Маевская

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

Цель обзора. Осветить основные вопросы естественного течения, диагностики и лечения сочетания хронической HCV-инфекции с алкогольной болезнью печени, неалкогольным стеатогепатитом и синдромом перегрузки железом.

Последние данные литературы. Сочетанная патология в большинстве случаев диктует необходимость коррекции тактики ведения пациентов. В последние годы пересматривается правило обязательной абстиненции больных хроническим гепатитом С (ХГ С), которым планируется или проводится противовирусная терапия. Продемонстрировано, что употребление малых доз алкоголя не влияет на основной результат комбинированной противовирусной терапии – достижение устойчивого вирусологического ответа. Патогенетически обосновано дополнительное назначение препаратов с гепатопротективными свойствами, в частности адеметионина.

Стеатоз печени при ХГ С может быть обусловлен как влиянием самого вируса (преимущественно 3-м генотипом) на обмен липидов в гепатоците, так и этиопатогенетическими факторами неалкогольной жировой болезни печени. В первом случае основой лечения является противовирусная терапия, во втором, как правило, требуется сочетание последней с изменением образа жизни и назначением инсулиновых сенситайзеров.

При выявлении синдрома перегрузки железом в первую очередь требуется исключение наследственного гемохроматоза. Многие литературные источники, хотя и не все, указывают на улучшение результатов противовирусного лечения после уменьшения тканевого содержания железа посредством кровопусканий.

Заключение. Перечисленные заболевания часто сочетаются с ХГ С и в большинстве случаев вынуждают врача корректировать стандартные схемы лечения, что подтверждает необходимость тщательного обследования больного до окончательного выбора тактики его ведения.

Ключевые слова: хронический гепатит С, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром перегрузки железом, лечение.

Chronic hepatitis C and combined liver lesions

A.O. Bueverov, M.V. Mayevskaya

The aim of review. To emphasize basic issues of natural course, diagnostics and treatment of combination of chronic HCV-infection with alcohol-induced liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and iron overload syndrome.

Original standpoints. Combined pathology in most of the cases requires correction of patient management tactics. In the last years the rule of obligatory alcohol abstinence for *chronic hepatitis C* (CH C) patients with scheduled or ongoing antiviral therapy is reconsidered. It is shown, that intake of small doses of alcohol does not influence main result of combined antiviral therapy – achievement of sustained virologic response. Additional prescription of agents with hepatoprotective properties, in particular ademetonine is pathogenetically ascertained.

Steatosis of the liver at CHC may be caused both by action of the virus (mainly of the 3-rd genotype) on lipid metabolism in hepatocytes and ethipathogenic factors of non-alcoholic fatty liver disease. As a rule, in the first case treatment should be based on antiviral therapy, in the second – combination of antiviral drugs with the lifestyle modifications and prescription of insulin sensitizers is required.

At iron overload syndrome ruling out of hereditary hemochromatosis is mandatory first of all. Many references though not all, point out improvement of antiviral treatment results after decrease of the tissue iron contents by phlebotomies.

Conclusion. Diseases, mentioned above, are frequently combined with CHC and in the most cases impose doctor to adjust standard modes of treatment that confirms necessity of careful patient assessment before final choice of medical approach.

Key words: chronic hepatitis C, alcohol-induced liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, iron overload syndrome, treatment.

оявление в терапевтическом арсенале пегилированных интерферонов и разработка тактики индивидуального подбора схемы лечения существенно уменьшили частоту неудач в лечении *хронического гепатита С* (ХГ С). Вместе с тем, учитывая общую инфицированность *вирусом гепатита С* (HCV), абсолютное число пациентов, у которых не удастся достичь устойчивого вирусологического ответа, весьма велико. При этом даже, на первый взгляд, данная группа гетерогенна.

Факторы, препятствующие успеху противовирусной терапии, могут быть разделены на два вида: *немодифицируемые* и *модифицируемые*.

К немодифицируемым факторам относятся пол, возраст, расовая принадлежность, генетические особенности вируса и организма, в частности аллельные варианты главного комплекса гистосовместимости.

Модифицируемые факторы представлены:

- 1) знаниями и опытом врача, проводящего терапию;
- 2) возможностью выбора противовирусных препаратов;
- 3) готовностью пациента выполнять врачебные назначения;
- 4) сопутствующими заболеваниями.

К сожалению, иногда обнаружение у больного маркеров HCV-инфекции вызывает у врача *«выпадение периферических полей зрения»*, побуждающее его объяснять все выявленные патофизиологические феномены – от повышения активности аминотрансфераз и уровня сывороточного билирубина до кожной сыпи и депрессии – исключительно ХГ С. Вследствие этого не всегда обоснованно не-

медленно назначается противовирусная терапия, после которой, даже при успешной элиминации возбудителя, могут сохраняться признаки персистирующего, а нередко и прогрессирующего поражения печени.

Если же устойчивый вирусологический ответ не достигается, следуют повторные курсы лечения, чаще всего с аналогичным результатом. Предположение о сочетанной патологии, требующей изменения лечебной тактики, оказывается порой запоздалым.

Действие нескольких этиологических факторов в генезе заболевания всегда существенно усложняет стоящую перед врачом задачу точной диагностики и выбора наиболее эффективной комбинации методов лечения.

Рассмотрим болезни, наиболее часто сочетающиеся с хронической HCV-инфекцией и вынуждающие внести коррективы в стандартные схемы противовирусной терапии.

Алкогольная болезнь печени

Течение смешанного поражения печени гепатотропным вирусом и алкоголем определяется сложным и не всегда предсказуемым взаимодействием:

- 1) этанола и продуктов его метаболизма;
- 2) вируса;
- 3) физиологических и патологических процессов, протекающих в организме человека.

По мнению многих исследователей, среди факторов, способствующих развитию тяжелых форм *алкогольной болезни печени* (АБП), прежде всего цирроза, важное место занимают вирусы гепатитов, в первую очередь HCV [3, 11, 27].

Распространенность маркеров HCV варьирует у пациентов с АБП от 14% в Северной Европе до 37% в Италии. В России, по данным Т.Н. Лопаткиной и Е.Л. Танащук, из 105 больных АБП маркеры HCV-инфекции выявлены почти у 45,7% [3, 5, 11].

По мнению ряда авторов, прием «опасных» доз алкоголя ухудшают течение и прогноз ХГ С [5, 9]. Понятие «опасной» дозы алкоголя подразумевает ее связь с риском развития АБП: для мужчин – 40–80 г, для женщин – 20–40 г чистого этанола в день на протяжении 10 и более лет [27]. Большинство исследований эффекта алкоголя на течение ХГ С проводилось у лиц, употреблявших именно опасные дозы алкоголя. В качестве примера можно привести американское исследование, выполненное на 11 700 пациентах со смешанным поражением печени в результате хронической HCV-инфекции и алкоголя [24].

Результаты логистического регрессионного анализа показали, что для пациентов, инфицированных HCV и злоупотреблявших алкоголем, риск летального исхода болезни был выше: отношение шансов 1,4, 95% доверительный интервал – 1,2–1,5. Кроме того, пациенты с алкогольно-вирусной патологией печени были моложе тех, у кого заболевание обуславливалось влиянием каждого из этих двух факторов отдельно.

Вопрос о естественном течении и эффективности противовирусной терапии ХГ С у лиц, систематически употребляющих спиртные напитки, остается открытым. Общепринято, что злоупотребление алкоголем ускоряет прогрессирование болезни у таких пациентов. В то же время необходимо уточнить, что проведенные исследования, как

правило, были ретроспективными и не всегда методически выдержанными. В результате научно обоснованное понимание сути взаимоотношений алкоголя и HCV может быть искажено.

Данные собственного исследования пациентов с ХГ сочетанной этиологии (алкоголь + HCV, медиана для среднего значения принимаемого в день алкоголя – 65,4 г чистого этанола) демонстрируют, что биохимические показатели воспалительной активности печеночного процесса выше, чем у «трезвенников» с ХГ С.

Несмотря на отсутствие достоверной разницы средних значений баллов, отражавших степень выраженности фиброза у больных хроническим гепатитом сочетанной этиологии и у «трезвенников» с ХГ С, их распределение по тяжести течения заболевания показало, что в первом случае фиброз II и III стадий имеют многие пациенты: 21 (47%) из 45, чем во втором – 6 (26%) из 23. Различие этих показателей оказалось статистически достоверным ($\chi^2=4,38$, $p=0,03$), что обусловлено большим количеством пациентов со II стадией фиброза в первой группе больных [3].

Следовательно, можно говорить о более тяжелом повреждении печени у больных с сочетанным действием алкоголя и HCV.

Вместе с тем эффективность комбинированной противовирусной терапии достоверно не отличалась от таковой у «трезвенников»: устойчивый вирусологический ответ получен у 18 (86%) из 21 и у 15 (65%) из 23 ($p=0,31$) пациентов с отягощенным алкогольным анамнезом, страдавших ХГ С. Полученные результаты дают основания рассматривать последнюю категорию пациентов в качестве кандидатов для противовирусного лечения с учетом особенностей их психики, о чем свидетельствует анализ частоты и типов побочных реакций.

При сравнительном анализе частоты побочных реакций противовирусной терапии не выявлено

достоверных отличий таковых в группах больных с сочетанным поражением печени и «трезвенников» с ХГ С. Тем не менее психоневрологические побочные действия терапии чаще встречались у больных с отягощенным алкогольным анамнезом и имели яркую психоэмоциональную окраску. Данное обстоятельство требовало участия в лечении психолога, иногда – психиатра.

Депрессии, случаи прерывания лечения также наблюдались только у больных с отягощенным алкогольным анамнезом. Причина заключается в исходных изменениях психики у этих пациентов. Этой особенности необходимо уделять особое внимание при противовирусном лечении, привлекать к процессу терапии членов семьи, близких пациента, психолога и психиатра.

Вопрос о влиянии малых доз алкоголя (10–20 г/сут этанола) на течение гепатита окончательно не решен. Однако большинство исследователей склоняются к мнению об отсутствии существенного их влияния на результаты терапии [3].

Клиническое наблюдение. Больной Л., 30 лет, обратился к гепатологу в ноябре 2006 г. В момент обращения жаловался на повышенную утомляемость и периодически возникавшую тяжесть в правом подреберье.

При сборе анамнеза выяснено, что на протяжении 3 лет регулярно вводил внутривенные наркотики, преимущественно героин (ремиссия 1,5 года). С мая 2005 г. употреблял спиртные напитки в виде слабоалкогольных коктейлей (400–900 мл/сут чистого этанола) в псевдозапойной форме*.

В октябре 2006 г. госпитализирован по поводу острого алкогольного

гепатита: появились резкая слабость, в крови – лейкоцитоз до 12 тыс. в 1 мкл, повышение активности АлАТ до 86 ед./л (норма – до 40 ед./л), АсАТ – до 203 ед./л (норма – до 40 ед./л), *гамма-глутамил-транспептидаза* (γ -ГТП) – до 2235 ед./л (норма – до 50 ед./л). Во время госпитального лечения впервые были выявлены анти-HCV.

Так как степень тяжести течения алкогольного гепатита была расценена как средняя, глюкокортикостероиды не назначались; проводилась инфузионная дезинтоксикационная и метаболическая терапия. После улучшения самочувствия и снижения активности биохимических показателей направлен на консультацию в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ММА им. И.М. Сеченова.

При обращении состояние удовлетворительное. На коже груди единичные телеангиэктазии. Лимфоузлы не увеличены. Над легкими везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, шумы не выслушивались. АД – 125 и 80 мм рт. ст., пульс – 80 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень на 2 см ниже края реберной дуги, плотная, с заостренным краем. Селезенка не пальпировалась.

В ноябре 2006 г. общий анализ крови – без патологических сдвигов. При биохимическом анализе активность АлАТ – 151 ед./л, АсАТ – 118 ед./л, γ -ГТП – 399 ед./л. Выявлены HCV РНК, генотип 3а, вирусная нагрузка – 10^5 коп./мл. Изменение соотношения активности АлАТ и АсАТ в пользу первой. Коэффициент де Ритиса <1 указывал на снижение роли алкогольного фактора в генезе поражения печени и активизации хронической HCV-инфекции.

Небольшой срок абстиненции с позиций классических представлений о лечении алкогольно-вирусных гепатитов обуславливал необходимость 6-месячного наблюдения до назначения противовирусных препаратов. В то же время па-

* Периодический тип злоупотребления алкоголем подразделяется на псевдозапой и истинные запои. Псевдозапой начинаются и заканчиваются под влиянием социальной ситуации, в то время как истинные запои «подчиняются» биологическим закономерностям. По мнению ряда авторов, псевдозапой являются более ранней стадией истинных заповей.

циент был мотивирован на терапию ХГ С. Кроме того, анамнестические данные позволяли предполагать дебют очередного псевдозапоя, спровоцированного отказом от лечения. Указанные обстоятельства и отсутствие убедительных литературных данных о снижении частоты устойчивого вирусологического ответа на фоне предшествовавшего злоупотребления алкоголем послужили основанием для назначения комбинированной терапии пегинтерфероном α -2а и рибавирином.

Пациент прекратил употребление алкоголя. Через 4 нед лечения констатирован быстрый вирусологический ответ, характеризовавшийся снижением сывороточной HCV РНК до неопределяемого уровня. Это сопровождалось полной нормализацией таких биохимических показателей, как АлАТ, АсАТ, γ -ГТП при отсутствии клинически значимых побочных эффектов.

Однако в январе 2007 г., после новогодних праздников, пациент в состоянии алкогольного опьянения самостоятельно обратился к лечащему врачу с просьбой госпитализировать его в наркологическую клинику в связи с появлением непреодолимого влечения к употреблению спиртных напитков.

В канун госпитализации он выпил около 1,5 л водки. Срочный

биохимический анализ крови показал 2-кратное повышение активности АлАТ и АсАТ и 3-кратное повышение γ -ГТП. Принято решение осуществлять наркологическую помощь в стандартном объеме, не прерывая противовирусное лечение. Через неделю больной выпиан из наркологического стационара. В начале февраля активность печеночных ферментов нормализовалась.

В апреле 2007 г. отмечен единственный эпизод употребления алкоголя, не перешедший в псевдозапой. В мае курс противовирусной терапии был завершен при отсутствии сывороточной HCV РНК и нормальных биохимических показателях. Наблюдение за больным продолжалось. В конце ноября 2007 г. получен устойчивый вирусологический ответ (см. рисунок), сохранившийся через год после окончания лечения.

В настоящее время пациент периодически употребляет алкоголь, работает и полностью социально адаптирован.

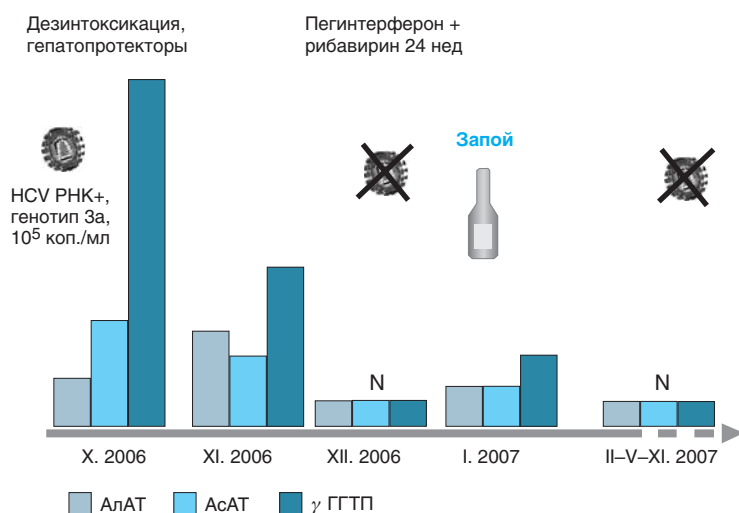
Наше клиническое наблюдение свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к выбору тактики ведения больного с действием двух факторов поражения печени. Отказ в противовирусной терапии, как и ее прерывание в связи с возобновлением употребления алкоголя, неминуемо привело бы

к психологическому срыву, очередному псевдозапою, возможно, и к истинному запою, что существенно ухудшило бы жизненный прогноз. Вместе с тем продолжение лечения ХГ С, несмотря на алкогольные эксцессы, привело к ожидаемому успеху: были достигнуты устойчивые вирусологический и биохимический ответы. В немалой степени это обусловило социально-психологическую адаптацию пациента.

Во многих случаях алкогольно-вирусный гепатит, в отличие от «изолированного» ХГ С, считается показанием к назначению препаратов с гепатопротективными свойствами. Одним из наиболее эффективных препаратов для лечения алкогольных поражений признан *S-аденозил-L-метионин* (адеметионин, гептрал).

Адеметионин участвует, по крайней мере, в трех типах биохимических реакций – трансметилировании, транссульфурировании и синтезе полиаминов. Реакции трансметилирования – важный этап синтеза фосфолипидов, в первую очередь фосфатидилхолина (обеспечивается восстановление структуры и свойств клеточных мембран). Нарушение транссульфурирования приводит к дефициту глутатиона; последний, являясь важнейшим клеточным антиоксидантом, защищает гепатоциты от оксидативного стресса. Синтез полиаминов имеет непосредственное отношение к процессам регенерации печени. Он занимает существенное место в формировании рибосом.

Несколько лет назад появились новые данные о способности адеметионина регулировать цитокиновый каскад, ослаблять действие провоспалительных цитокинов, в первую очередь $TNF-\alpha$, и усиливать синтез его физиологического антагониста – $IL-10$ [32]. Результаты исследований группы J.M. Mato и соавт. продемонстрировали достоверное увеличение выживаемости больных алкогольным циррозом классов А и В по Чайльду–Пью на



Динамика течения алкогольно-вирусного гепатита у пациента Л., 30 лет (пояснения в тексте)

фоне длительного приема адеметионина по сравнению с таковой плацебо [26].

Кроме того, имеются экспериментальные работы, указывающие на улучшение передачи интерферонового сигнала путем обработки клеток адеметионином за счет метилирования сигнального белка STAT-1, которое нарушается при инфекции HCV [16, 22]. Эти весьма интересные результаты, свидетельствующие о возможности противовирусного эффекта адеметионина, безусловно, требуют клинического подтверждения.

Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит

В последние годы значительно возрос интерес к роли избыточной массы тела и стеатоза печени в эффективности терапии ХГ С, особенно с учетом того факта, что эти состояния часто сосуществуют у одного пациента.

По данным различных исследователей, жировая дистрофия гепатоцитов присутствует почти у 50% пациентов, инфицированных HCV [10, 12, 13, 25, 38]. Стеатоз представляет собой более частую находку при исследовании гистологических препаратов печени больных ХГ С, чем при других хронических заболеваниях печени, такими как ХГ В и аутоиммунный гепатит. У пациентов, инфицированных HCV, стеатоз встречается в 2,5 раза чаще, чем в общей популяции [25, 29, 37, 38].

По данным исследований, проведенных в Индии, значительное число случаев стеатоза выявлено у больных с 3-м генотипом вируса (28,1%), в то время как при генотипе 1 – у 23,5%, генотипе 4 – у 20%, 0% – при 2-м и смешанном генотипах [20].

Для практикующих врачей существенный интерес представляет вопрос о влиянии стеатоза на естественное течение ХГ С и результативность противовирусной тера-

пии. По мнению многих исследователей, стеатоз относится к числу факторов, ускоряющих прогрессирование болезни до стадии цирроза, а также снижающих вероятность успеха противовирусной терапии [8, 10, 15, 21, 38].

Мнение о том, что имеется корреляционная связь между выраженностью метаболического синдрома и скоростью прогрессирования ХГ С [31], заставляет задуматься о наличии подобной связи между стеатозом и некровоспалительной активностью у пациентов с хронической HCV-инфекцией.

Известно, что *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП) не во всех случаях проявляется повышением активности аминотрансфераз, которая дает возможность косвенно прогнозировать прогрессирование фиброза [1, 2, 7, 12, 21]. У тучных пациентов с ХГ С можно оправдать постепенное снижение массы тела, как и отказ или ограничение потребления алкоголя.

Исследование 19 пациентов показало, что при снижении массы тела на 5,9 кг и соответствующем уменьшении индекса массы тела лишь на 2 кг/м² можно рассчитывать на значительное снижение скорости прогрессирования стеатоза и фиброза при ХГ С [37].

Достоверно установлено, что 3-й генотип вируса независимо ассоциирован со стеатозом у пациентов с ХГ С [15, 25, 29, 37, 38]. Более того, тяжесть течения стеатоза у этих пациентов прямо связана с вирусной нагрузкой [29, 33, 38]. Подобной связи при других генотипах вируса не выявлено.

Стеатоз, изначально существующий у пациентов с генотипом 3, исчезает после достижения устойчивого вирусологического ответа на лечение пегилированным интерфероном и рибавирином [15, 29, 37, 38]. Данное явление также не отмечается при наличии вируса других генотипов. Все эти исследования прямо указывают на то, что генотип 3 вируса непосредственно индуцирует стеатоз.

Имеются указания на то, что у пациентов с не 3-м генотипом HCV наличие вирус-индуцированного стеатоза относится к числу предвестников неудачной терапии, в то время как у пациентов с небольшой степенью стеатоза вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа больше [37].

Тяжесть поражения печени имеет связь с выраженностью нарушения углеводного обмена. Следует учитывать, что, по данным большинства исследователей, у больных ХГ С даже без явных признаков сахарного диабета 2-го типа представляется целесообразным активное выявление инсулинорезистентности, так как ее выраженность коррелирует с индексом фиброза [1].

Безусловно, существует также группа пациентов с 3-м генотипом вируса, у которых могут сосуществовать обе формы стеатоза – *вирус-индуцированный* и *метаболический*. У этих пациентов следует ожидать частичной регрессии стеатоза на фоне противовирусной терапии, а сохраняющийся стеатоз можно расценивать как жировую инфильтрацию в результате НАЖБП.

Стеатоз, независимо от его формы – метаболический или вирус-индуцированный – ухудшает прогноз относительно скорости развития фиброза у пациентов с ХГ С. Однако определение формы стеатоза у конкретного больного в значительной степени может определить подход к лечению. В связи с этим необходимо уделять внимание данной проблеме во время подбора терапии у пациентов с ХГ С.

Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для выявления различий между вирус-индуцированным и метаболическим стеатозом и их влияния на скорость прогрессирования фиброза у пациентов с ХГ С.

Основой лечения больных ХГ С, в том числе в сочетании с НАЖБП, остается противовирусная терапия *α-интерфероном* (стандартным или пегилированным) в сочетании с *рибавирином*. У пациентов с метабо-

лическим стеатозом необходимо уделять внимание снижению массы тела и уменьшению инсулинорезистентности, в то время как у больных с вирус-индуцированным стеатозом главной задачей является элиминация вируса [1, 7, 37].

Накоплены убедительные доказательства, что использование инсулиновых сенситайзеров – *метформина* и *глитазонов* – уменьшает как жировую, так и воспалительную инфильтрацию ткани печени у больных неалкогольным стеатогепатитом [1, 7, 14].

Следовательно, применение данных препаратов оправданно и у пациентов с ХГ С, и с метаболическим стеатозом. Патогенетически обоснованно также назначение лекарственных средств метаболического действия, в том числе адеметионина (гептрала), учитывая в первую очередь его антиоксидантный эффект.

Синдром перегрузки железом

Еще в первой половине 90-х годов XX в., на заре изучения хронической HCV-инфекции, обратили внимание на то, что у этих пациентов по сравнению с общей популяцией и больными с другой патологией печени существенно чаще изменяется метаболизм железа. Логичным последствием данной находки явилась формулирование трех вопросов:

- 1) каковы механизмы указанных нарушений?;
- 2) в какой степени они влияют на естественное течение ХГ С?;
- 3) улучшает ли снижение перегрузки железом результаты противовирусной терапии?

Если на первый вопрос ответ был найден достаточно быстро, то два последующие за полтора десятилетия изучения проблемы так и

остались вопросами ввиду весьма противоречивых результатов научных исследований.

Большая часть отечественных и зарубежных источников указывает на перегрузку железом как на важный фактор прогрессирования ХГ С [4, 6, 18, 28]. Изучение наследственного гемохроматоза и вторичных синдромов перегрузки железом продемонстрировало, что железо как металл с переменной валентностью способно индуцировать образование активных форм кислорода, которые, в свою очередь, запускают реакции перекисного окисления липидов.

Перекисное окисление липидов как универсальный механизм повреждения клеточных мембран и индуктора апоптоза обуславливает хроническое воспаление печеночной ткани со следующим за ним каскадом реакций фиброгенеза [6, 18].

Обращается внимание на роль в развитии перегрузки железом при ХГ С мутаций гена наследственного гемохроматоза [4, 18, 28], злоупотребления алкоголем [20], стеатоза печени [18], курения [17].

Хорошо известно, что концентрация сывороточного железа – крайне ненадежный признак его избытка в организме. Существенно больше информации несет уровень ферритина – комплекс белка апоферритина с трехвалентным железом. В макрофагах ферритин превращается в гемосидерин. Железо ферритина может быть быстро использовано для синтеза гема, в то время как железо гемосидерина гораздо медленнее включается в метаболизм [4, 6].

Сывороточная концентрация ферритина находится в равновесии с его содержанием в тканях и отражает величину запасов железа в организме. Кроме того, ферритин – один из острофазовых по-

казателей. В связи с этим его концентрация может повышаться при воспалении различной локализации. Однако для хронических гепатитов, в том числе ХГ С, острофазовый ответ, включающий повышение концентраций С-реактивного белка, сиаловых кислот, фибриногена, церулоплазмينا и т. д., не характерен.

Следовательно, на уровень ферритина можно ориентироваться при выявлении синдрома перегрузки железом у больных ХГ С [6, 18, 19, 28].

В качестве эффективного метода снижения содержания железа в печени называются кровопускания, хорошо зарекомендовавшие себя для лечения наследственного гемохроматоза [35, 36]. Имеются наблюдения, что даже желудочно-кишечные кровотечения у этой категории больных ведут к стойкому снижению активности аминотрансфераз [23].

Однако другие авторы не выявили какой-либо связи между мутациями HFE и показателями перегрузки железом, одной стороны, и скоростью прогрессирования ХГ С, а также ответом на противовирусное лечение, с другой [19, 30, 34].

Несомненно, рассмотренные болезни не исчерпывают перечень патологических состояний, осложняющих течение хронической HCV-инфекции. Пациент «имеет право» иметь два, три и более заболевания одновременно, что требует отражения в диагнозе.

В то же время перечисленные нозологические формы не только наиболее часто сочетаются с ХГ С, но и в большинстве случаев вынуждают врача вносить коррективы в стандартные схемы лечения. Это еще раз подтверждает необходимость тщательного обследования больного до окончательного выбора тактики его ведения.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Мавская М.В. Патогенетическое лечение не-

алкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Тер. арх. – 2007. – Т. 79, № 8. – С. 88–92.

2. Дуболазова Ю.В., Буеверов А.О.

Стеатоз печени при хроническом гепатите С: две причины – два решения // Рос. мед. вести. – 2008. – Т. 13, № 3. – С. 3–10.

3. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М.: Литтерра, 2007. – 160 с.
4. *Кулагина Е.А.* Фенотипические проявления генотипа HFE у больных хроническим гепатитом С с синдромом перегрузки железом // Бюл. СО РАМН. – 2006. – № 4. – С. 154–159.
5. *Лопаткина Т.Н., Танащук Е.Л.* Алкоголь и хроническая HCV-инфекция // Информ. бюл.: Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. – 2001. – № 1. – С. 11–14.
6. *Маммаев С.Н., Лукина Е.А., Павлов Ч.С.* и др. Показатели метаболизма железа и антиоксидантная активность сыворотки крови у больных хроническим вирусным гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 32–37.
7. *Никитин И.Г., Богомолов П.О.* Инсулинорезистентность и гепатит С: могут ли наши новые представления изменить подходы к лечению? // Фарматека. – 2007. – № 2. – С. 15–19.
8. *Огурцов П.П.* Лечение больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела // Гепатол. форум. – 2006. – № 3. – С. 21–27.
9. *Хазанов А.И., Васильев А.П., Пехташев С.Г.* и др. Значение основных и дополнительных этиологических факторов в развитии HCV- и HBV-циррозов печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 4. – С. 8–13.
10. *Antunez I., Aponso N., Fernandez-Carbia A.* et al. Steatosis as a predictive factor for treatment response in patients with chronic hepatitis C // PR Health Sci. J. – 2004. – Vol. 23, suppl. 2. – P. 57–60.
11. *Befrits R., Hedman L., Blomquist L.* et al. Chronic hepatitis C in alcoholic patients: prevalence, genotypes and correlation to liver disease // Scand. J. Gastroenterol. – 1995. Vol. 30. – P. 1113–1118.
12. *Bjornsson E., Angulo P.* Hepatitis C and steatosis // Arch. Med. Res. – 2007. – Vol. 38, suppl. 6. – P. 621–627.
13. *Bondini S., Younossi Z.M.* Non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C infection // Minerva Gastroenterol. Dietol. – 2006. – Vol. 52, suppl. 2. – P. 135–143.
14. *Caldwell S.H., Argo C.K., Al-Osaimi A.M.* Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40. – P. 61–66.
15. *Castera L., Hezode C., Roudot-Thoraval F.* et al. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis // Gut. – 2004. – Vol. 53, suppl. 3. – P. 420–424.
16. *Duong F.H., Christen V., Fillipowicz M., Heim M.H.* S-Adenosylmethionine and betaine correct hepatitis C virus induced inhibition of interferon signaling in vitro // Hepatology. – 2006. – Vol. 43. – P. 796–806.
17. *El-Zayadi A.R.* Heavy smoking and liver // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 14. – P. 6098–6101.
18. *Fernandez-Rodriguez C.M., Gutierrez M.L.* Factors influencing the rate of fibrosis progression in chronic hepatitis C // Dig. Dis. Sci. – 2004. – Vol. 49. – P. 1971–1976.
19. *Gattoni A., Parlato A., Vangieri B.* et al. Role of hemochromatosis genes in chronic hepatitis C // Clin. Ter. – 2006. – Vol. 157. – P. 61–68.
20. *Hissar S.S., Goyal A., Kumar M.* et al. Hepatitis C virus genotype 3 predominates in North and Central India and is associated with significant histopathologic liver disease // J. Med. Virol. – 2006. – Vol. 78, suppl. 4. – P. 452–458.
21. *Hu K.-Q., Currie S.L., Shen H.* et al. Clinical implications of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C: a multicenter study of U.S. veterans // Dig. Dis. Sci. – 2007. – Vol. 52, suppl. 2. – P. 570–578.
22. *Jiang D., Guo H., Xu C., Chang J.* et al. Identification of three interferon-inducible cellular enzymes that inhibit the replication of hepatitis C virus // J. Virol. – 2008. – Vol. 82. – P. 1665–1678.
23. *Kato S., Arao M., Kuriki J.* et al. Biochemical improvement of chronic hepatitis C after gastrointestinal bleeding // Nagoya J. Med. Sci. – 1994. – Vol. 57. – P. 153–157.
24. *Kim W., Gross J., Poterucha J.* Outcome of hospital care of liver disease associated with hepatitis C in the United States // Hepatology. – 2001. – Vol. 33. – P. 201–206.
25. *Lonardo A., Adinolfi L.E., Loria P.* et al. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126, suppl. 2. – P. 586–597.
26. *Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J.* et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. – P. 1081–1089.
27. *Monto A., Patel K., Bostrom A.* et al. Risks of a range of alcohol intake on C-related fibrosis // Hepatology. – 2004. – Vol. 39. – P. 826–834.
28. *Nozic D., Balint B., Stankovic N.* et al. Significance of iron reduction for the therapy of chronic hepatitis C // Vojnosanit. Pregl. – 2005. – Vol. 62. – P. 161–164.
29. *Poynard T., Ratziu V., McHutchison J.* et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C // Hepatology. – 2003. – Vol. 38, suppl. 1. – P. 75–85.
30. *Pulvirenti D., Neri S., Bertino G.* et al. Heterozygosis H63D in patients with steatohepatitis and chronic hepatitis C // Clin. Ter. – 2006. – Vol. 157. – P. 485–488.
31. *Sanyal A.J.* Review article: non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C – risk factors and clinical implications // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 22. – P. 48–51.
32. *Song Z., Barve S., Chen T.* et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) modulates endotoxin stimulated interleukin-10 production in monocytes // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2003. – Vol. 284. – P. G949–G955.
33. *Soresi M., Tripi S., Franco V.* et al. Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis // Liver Int. – 2006. – Vol. 26, suppl. 9. – P. 1119–1125.
34. *Souza R.M., Freitas L.A., Lyra A.C.* et al. Effect of iron overload on the severity of liver histologic alterations and on the response to interferon and ribavirin therapy of patients with hepatitis C infection // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2006. – Vol. 39. – P. 79–83.
35. *Sumida Y., Kanemasa K., Fukumoto K.* et al. Effects of dietary iron reduction versus phlebotomy in patients with chronic hepatitis C: results from a randomized, controlled trial on 40 Japanese patients // Intern. Med. – 2007. – Vol. 46. – P. 637–642.
36. *Tanaka N., Kiyosawa K.* Phlebotomy: a promising treatment for chronic hepatitis C // J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39. – P. 601–603.
37. *Yoon E.J., Hu K.-Q.* Hepatitis C virus (HCV) infection and hepatic steatosis // Int J Med. Sci. – 2006. – Vol. 3, suppl. 2. – P. 53–56.
38. *Wyatt J., Baker H., Prasad P.* et al. Steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C // J. Clin. Pathol. – 2004. – Vol. 57, suppl. 4. – P. 402–406.

УДК (616.36-008.64)-085.816

Оценка клинической эффективности искусственной вентиляции легких у больных с печеночной недостаточностью при хронических вирусных гепатитах

Д.Л. Сулима

(Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург)

Цель исследования. Оценка клинической эффективности *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ) у больных хроническими вирусными гепатитами с печеночной недостаточностью, осложнившейся дыхательной недостаточностью.

Материал и методы. ИВЛ применялась у 39% (40/101) больных с вентиляционной и у 67% (36/54) – с паренхиматозной дыхательной недостаточностью. Остальные 61 и 18 больных соответственно составили группы сравнения. Оценка клинической эффективности ИВЛ основывалась на результатах изучения характера влияния этого метода лечения на выживаемость.

Результаты. Благоприятный клинический исход печеночной недостаточности у больных с вентиляционными и паренхиматозными дыхательными расстройствами в группах лечебного вмешательства отмечался соответственно у 25 и 11% случаев. У больных в группах сравнения благоприятный клинический исход наблюдался достоверно реже – соответственно у 11 и 5,5% случаев.

Вывод. Установлено достоверное положительное влияние ИВЛ на выживаемость больных с печеночной недостаточностью при хронических вирусных гепатитах и с различными патогенетическими вариантами вторичных дыхательных расстройств. Это позволяет обосновать целесообразность применения ИВЛ у данной категории инфекционных больных.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, цирроз печени, печеночная недостаточность, дыхательная недостаточность, отделение интенсивной терапии, искусственная вентиляция легких, выживаемость.

Clinical efficacy of assisted pulmonary ventilation at liver failure in chronic viral hepatitis

D.L. Sulima

Aim of investigation. Evaluation of clinical efficacy of *assisted ventilation of the lungs* (AVL) at chronic viral hepatitis with liver failure, complicated by respiratory failure.

Methods. AVL was applied in 39% (40/101) of patients with ventilational and in 67% (36/54) – with parenchymatous respiratory failure. The rest – 61 and 18 patients respectively constituted comparison group. Efficacy was assessed by its effect on survival rate.

Results. The favorable clinical outcome of liver failure at ventilational and parenchymatous respiratory disorders in medical intervention groups was respectively 25 and 11%. At patients in comparison groups favorable clinical outcome was significantly less frequent – 11 and 5,5% respectively.

Conclusions. Significant positive effect of AVL on survival rate of patients with liver failure was shown at chronic viral hepatitis with different variants of secondary respiratory disorders. It allows to prove usefulness of AVL application at these contagious patients.

Key words: chronic viral hepatitis, liver cirrhosis, liver failure, respiratory failure, intensive care unit, assisted ventilation of the lungs, survival rate.

Синдром печеночной недостаточности при хронических диффузных заболеваниях печени представляет собой потенциально обратимую полиорганную дисфункцию. Основой ее развития является метаболическая несостоятельность печени.

Наиболее характерные осложнения печеночной недостаточности у гепатологических больных, в том числе у больных *хроническими вирусными гепатитами* (ХВГ), – отек головного мозга при печеночной коме, геморрагический (гиповолемический) шок при массивных коагулопатических пищеводно-желудочных кровотечениях и олигурическая почечная недостаточность при гепаторенальном синдроме [4, 5, 12, 13].

Кроме того, течение печеночной недостаточности при ХВГ нередко осложняется развитием *острой дыхательной недостаточности* (ОДН), что значительно утяжеляет общее состояние больных и ухудшает прогноз.

Методы лечения отека головного мозга, гиповолемического шока и олигурической почечной недостаточности у больных с тяжелой дисфункцией печени хорошо известны и широко применяются в клинической практике [4, 6, 13, 20].

В то же время тактика лечения дыхательных расстройств, причинами развития которых у данной категории инфекционных больных являются дисфункция дыхательного центра на фоне отека головного мозга при печеночной коме и нарушение диффузии O_2 и CO_2 через *альвеолокапиллярную мембрану* (АКМ) на фоне вторичных инфилтративных изменений паренхимы легких при пневмониях и (или) отеке легких, остается разработанной недостаточно [23, 24]. Это послужило основанием для оценки клинической эффективности *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ), применявшейся нами у больных ХВГ с печеночной недостаточностью, течение которой осложнялось

развитием различных патогенетических вариантов ОДН.

Материал и методы исследования

В отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) трех инфекционных стационаров Санкт-Петербурга в течение 6 лет (2002–2007 гг.) наблюдали 346 больных с печеночной недостаточностью при ХВГ В, С, D и смешанной этиологии. Из них 232 пациента – с декомпенсированным циррозом печени вирусной этиологии и 114 – с прецирротической стадией болезни, доказанной результатами аутопсий или прижизненных морфологических исследований ткани правой доли печени.

Термином «печеночная недостаточность» в настоящем исследовании обозначался потенциально обратимый клинико-лабораторный синдром, диагностика которого определялась совокупностью специфических проявлений печеночной недостаточности – *печеночной энцефалопатии* (ПЭП), коагулопатического геморрагического синдрома, гепатоинтестинального синдрома и (или) гепаторенального синдрома – и характерных изменений функциональных проб печени (конъюгированной гипербилирубинемии, гипоальбуминемии, гипопропротеинемии и гипопротромбинемии).

Диагноз ХВГ у каждого больного основывался на результатах эпидемиологических, анамнестических, клинических, лабораторных, морфологических и инструментальных исследований и подтвержден прижизненно у всех пациентов.

У 155 из 346 больных отмечались дыхательные расстройства, которые развивались вследствие дисфункции дыхательного центра при отеке головного мозга (острая вентиляционная дыхательная недостаточность – у 101 больного) или нарушения диффузии газов через АКМ при пневмониях и (или) отеке легких (острая паренхиматозная

дыхательная недостаточность – у 54 больных).

Под ОДН понималось остро возникшее потенциально обратимое патологическое состояние, при котором максимальное напряжение компенсаторных механизмов не обеспечивало достижения нормальных уровней PaO_2 и $PaCO_2$, или обеспечение последних неизбежно приводило к снижению функциональных резервов организма.

Основываясь на рекомендациях ведущих специалистов по лечению дыхательных расстройств [6, 11, 14–18, 22], выделяли два патогенетических варианта ОДН – *вентиляционный* и *паренхиматозный*. Дифференциальная диагностика между ними представлена в таблице.

Ввиду отсутствия единых стандартов лечения дыхательных расстройств у больных с печеночной недостаточностью при ХВГ ИВЛ проводилась только у 76 больных: у 40 – с вентиляционной и у 36 – с паренхиматозной дыхательной недостаточностью. Коррекция дыхательных расстройств у остальных 79 больных (у 61 – с вентиляционной и у 18 – с паренхиматозной дыхательной недостаточностью) осуществлялась с помощью инсуффляций увлажненного кислорода через носовые катетеры.

ИВЛ, представляющая собой общий метод интенсивной терапии (приказ Минздрава СССР от 11.06.1986 г. № 841), в настоящем исследовании применялась в качестве способа временной коррекции нарушений функции внешнего дыхания для обеспечения необходимого уровня насыщения венозной крови кислородом, выведения углекислоты и освобождения больного от работы дыхательной мускулатуры с целью снижения метаболических потребностей организма [2, 3, 8, 11].

В качестве основных критериев при определении показаний к переводу больных на ИВЛ рассматривалась гипоксемическая гипоксия (уровень PaO_2 ниже

Дифференциальная диагностика дыхательных расстройств у больных с печеночной недостаточностью при ХВГ (n=151)

Особенности клинической ситуации	Патогенетический вариант дыхательных расстройств	
	Вентиляционная ОДН (n=101)	Паренхиматозная ОДН (n=54)
Клинико-лабораторные признаки тяжелого поражения печени	Есть	Есть
Уровень сознания (стадия ПЭП)	Ниже 9 баллов по шкале Глазго (ПЭП III–IV стадий)	Не имеет диагностического значения (ПЭП I–IV стадий)
Ведущая причина расстройств дыхания	Дисфункция дыхательного центра при печеночной коме	Нарушения диффузии газов через АКМ при пневмониях и (или) отеке легких
Клинические признаки дыхательной недостаточности	Сочетание поверхностного дыхания с его учащением, нарушение проходимости верхних дыхательных путей вследствие западения языка или скопления густого секрета	Сочетание поверхностного дыхания с его учащением свыше 30 дыхательных циклов в минуту, участие в акте дыхания вспомогательной дыхательной мускулатуры
Основные причины поражения паренхимы легких	Нет	Бактериальная инфекция или грибковая инвазия, аспирация, экстракорпоральное кровообращение, массивная кровопотеря, массивные плазмо- и гемотрансфузии, грамотрицательный сепсис, панкреатит, парез кишечника, длительная холемия
Клинико-лабораторные признаки поражения паренхимы легких	Нет	Ослабление дыхания и (или) мелкопузырчатые хрипы над легочными полями, продуктивный кашель с мокротой, лихорадка, лейкоцитоз
Специфические изменения на рентгенограмме органов грудной клетки	Нет	В виде очаговых и (или) инфильтративных изменений в паренхиме легких
Уровень газов артериальной крови при самостоятельном дыхании атмосферным воздухом ($M_{cp} \pm СКО$)	PaO_2 83,1±6,3 мм рт. ст. $PaCO_2$ 31,8±4,5 мм рт. ст.	PaO_2 65,6±6,4 мм рт. ст. $PaCO_2$ 34,7±8,4 мм рт. ст.
Положительная динамика дыхательных расстройств на фоне регресса ПЭП	Есть	Нет

80 мм рт. ст.) или гиперкапния (уровень $PaCO_2$ выше 50 мм рт. ст.) любого происхождения.

Снижение уровня PaO_2 ниже 60 мм рт. ст. и (или) повышение уровня $PaCO_2$ выше 60 мм рт. ст. расценивались как абсолютные показания к началу ИВЛ и чаще всего были обусловлены:

1) альвеолярной гиповентиляцией вследствие угнетения самостоятельного дыхания при печеночной коме [19, 21, 25–27];

2) нарушением диффузионной способности АКМ при пневмониях и (или) отеке легких [23, 24].

В качестве не менее важного критерия рассматривалась клиническая динамика дыхательных расстройств и основного заболевания, что соответствует общепринятым рекомендациям [9, 11, 18].

ИВЛ осуществлялась с помощью зарубежных аппаратов

«Bird-8400» и «Servoⁱ-9000». Основные параметры контролируемой механической вентиляции (V_T – дыхательный объем, ДО, мл, MV – минутная вентиляция легких, МВЛ, л/мин, и f – частота дыхательных циклов) в момент начала ИВЛ рассчитывались по номограмме Энгстрема–Герцога [2, 3, 8].

В дальнейшем при проведении продленной ИВЛ режимы вентиляции (синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция, в том числе с поддержкой давлением, вентиляция с положительным давлением в конце выдоха и т. д.) и параметры вентиляции подбирались и корректировались у каждого больного индивидуально в зависимости от клинических особенностей, которые определялись значениями показателей газообменной функции легких, функциональных проб

печени и уровнем сознания пациента.

Оценка клинической эффективности ИВЛ в соответствии с современными рекомендациями [1, 7, 10, 28–30] основывалась на результатах сравнения с помощью двухвыборочного теста Гехана–Вилкоксона (*Gehan's–Wilcoxon Test*) показателей выживаемости больных в сопоставимых группах, в которых для лечения ОДН соответственно применялась и не применялась ИВЛ.

Под «выживаемостью» понималась вероятность выживания, или кумулятивная доля выживших больных в определенный период наблюдения, прошедший от момента включения в исследование.

Статистическая обработка накопленных данных осуществлялась на персональном компьютере с помощью прикладной программы «Statistica 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение

ИВЛ при вентиляционной ОДН. Наблюдаясь 101 больной с печеночной недостаточностью при ХВГ (средний возраст – 39,3±14,3 года, М \bar{e} – 40 лет), течение которой осложнилось развитием вентиляционной дыхательной недостаточности вследствие дисфункции дыхательного центра на фоне отека головного мозга при печеночной коме. Средние уровни общего билирубина, альбумина, общего белка и протромбинового индекса в сыворотке крови у больных составляли соответственно 364,5±40,8 мкмоль/л, 24,5±4,4 г/л, 52,2±8,6 г/л и 51,4±14,0%.

Диагностика вентиляционной дыхательной недостаточности основывалась на особенностях клинической картины, результатах рентгенографии органов грудной клетки и лабораторного исследования газов артериальной крови (см. таблицу). Угнетение функции центральной нервной системы при печеночной коме сопровождалось нарушением не только центральной регуляции дыхания вследствие воздействия на дыхательный центр церебротоксичных субстратов, характерных для печеночно-клеточной недостаточности, но и проходимости верхних дыхательных путей (ВДП) вследствие западения языка и скопления густого секрета в ВДП в результате нарушения процесса откашливания.

ИВЛ применялась в комплексной терапии вентиляционной дыхательной недостаточности только у 40 (39%) из 101 пациента, которые составили группу лечебного вмешательства. В группу сравнения вошел 61 больной. В момент начала ИВЛ между 40 больными группы лечебного вмешательства и 61 пациентом группы сравнения не было выявлено достоверных различий (*Mann-Whitney U Test*) в результатах лабораторного исследования газообменной функции легких.

Средние значения уровней PaO₂ и PaCO₂ при самостоятельном дыхании атмосферным воздухом у 40 больных группы лечебного вмешательства составляли соответственно 82,6±5,3 и 32,4±7,4 мм рт. ст., а у 61 больного группы сравнения – 83,7±7,1 и 31,6±8,2 мм рт. ст. Кроме того, между больными сравниваемых групп не выявлено и других достоверных различий (*Mann-Whitney U Test, Chi-square*) по полу, возрасту, основным клиническим и лабораторным характеристикам и результатам инструментального обследования.

Благоприятный клинический исход при вентиляционной дыхательной недостаточности отмечался у 10 из 40 больных группы лечебного вмешательства (25%). Продолжительность ИВЛ у этих больных составила 8,2±3,6 сут, а длительность их лечения в стационаре после начала ИВЛ – 36,9±11,6 сут. Длительность лечения в стационаре 30 погибших больных группы лечебного вмешательства после начала ИВЛ соответствовала продолжительности ИВЛ и составила 6,5±3,3 сут.

Из 61 больного с вентиляционной дыхательной недостаточностью, которые составили группу сравнения, благоприятный клинический исход наблюдался только у 7 (11%). Длительность лечения в стационаре этих больных после включения в исследование составила 18,6±4,5 сут и была достоверно больше (*Mann-Whitney U Test, p<0,0001*) средней длительности лечения в стационаре после включения в исследование у 54 погибших больных группы сравнения, у которых она составила лишь 5,8±2,1 сут.

Оценка клинической эффективности ИВЛ в лечении вентиляционной дыхательной недостаточности, которая развивалась на фоне отека головного мозга при печеночной коме у больных с печеночной недостаточностью при ХВГ, основывалась на результатах сравнения выживаемости в сопоставимых группах больных, в которых соот-

ветственно применялась и не применялась ИВЛ (рис. 1).

Результаты сравнения свидетельствуют о том, что выживаемость больных в группе лечебного вмешательства была достоверно выше таковой у пациентов группы сравнения (М \bar{e} времени выживания больных составили соответственно 10 vs 6 сут, $p=0,0004$).

Длительность стационарного лечения после включения в исследование у 40 больных группы лечебного вмешательства с вентиляционной дыхательной недостаточностью составила 15,6±13,9 сут и была достоверно больше (*Mann-Whitney U Test, p=0,006*) средней длительности стационарного лечения после включения в исследование у 61 больного группы сравнения, у которых она составила 7,3±4,7 сут.

ИВЛ при паренхиматозной ОДН. В настоящем исследовании наблюдали 54 пациента с печеночной недостаточностью при ХВГ (средний возраст – 33,2±9,8 года, М \bar{e} – 32 года), течение которой осложнилось развитием паренхиматозной дыхательной недостаточности вследствие нарушения диффузии O₂ и CO₂ через АКМ на фоне вторичных инфильтративных изменений в паренхиме легких при пневмониях и (или) отеке легких. Уровни общего билирубина, альбумина, общего белка и протромбинового индекса в сыворотке крови у больных составляли соответственно 314,7±39,5 мкмоль/л, 27,3±6,9 г/л, 55,3±6,2 г/л и 39,0±12,7%.

Диагностика паренхиматозной дыхательной недостаточности основывалась на особенностях клинической картины, результатах рентгенографии органов грудной клетки и лабораторного исследования газов артериальной крови (см. таблицу).

ИВЛ применялась в комплексной терапии паренхиматозной дыхательной недостаточности только у 36 (67%) из 54 пациентов, которые составили группу лечебного вмешательства. Остальные 18 больных составили группу сравне-

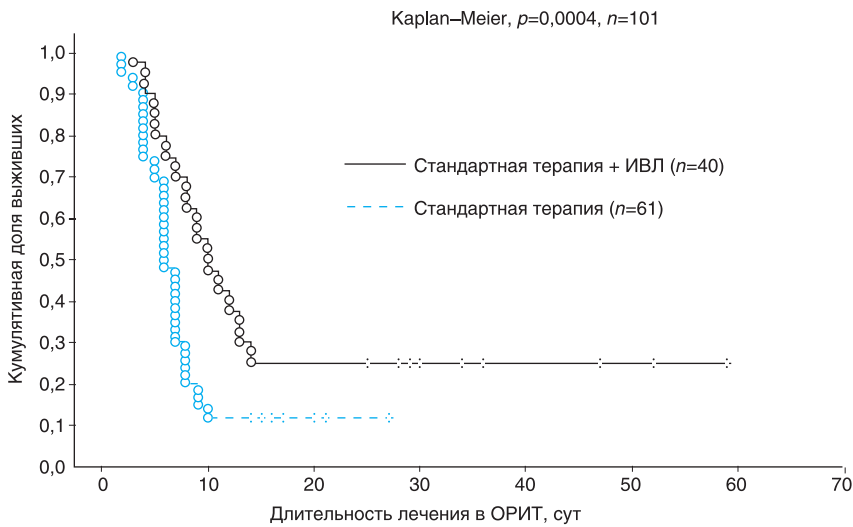


Рис. 1. Выживаемость в ОРИТ больных с печеночной недостаточностью при ХВГ и вентиляционной острой дыхательной недостаточностью

ния. В момент начала ИВЛ между 36 больными группы лечебного вмешательства и 18 больными группы сравнения не установлено достоверных различий (*Mann-Whitney U Test*) в результатах лабораторного исследования газообменной функции легких.

Уровни PaO_2 и $PaCO_2$ при самостоятельном дыхании атмосферным воздухом у 36 больных группы лечебного вмешательства составляли соответственно $67,1 \pm 3,2$ и $31,8 \pm 6,6$ мм рт. ст. против $65,9 \pm 5,3$ и $32,3 \pm 4,2$ мм рт. ст. у 18 больных группы сравнения. Кроме того, между больными сравниваемых групп не выявлено других достоверных различий (*Mann-Whitney U Test*, *Chi-square*) по полу, возрасту, основным клиническим и лабораторным характеристикам и результатам инструментального обследования.

Благоприятный клинический исход при паренхиматозной дыхательной недостаточности отмечался у 5 (14%) из 36 больных группы лечебного вмешательства. Продолжительность ИВЛ у этих больных составила $10,2 \pm 3,1$ сут, а длительность их лечения в стационаре после начала ИВЛ – $39 \pm 5,5$ сут. Длительность лечения в стационаре 31 погибшего больного группы лечебного вмешательства после начала ИВЛ соответствовала про-

должительности ИВЛ и составила $2,7 \pm 1,1$ сут. Из 18 больных группы сравнения благоприятный клинический исход наблюдался только у 1 (5,5%) пациента.

Длительность лечения в стационаре этого больного после включения в исследование составила 29 сут, в то время как длительность лечения в стационаре остальных 17 больных группы сравнения после включения в исследование составила $5,8 \pm 2,1$ сут.

Оценка клинической эффективности ИВЛ в лечении паренхиматозной дыхательной недостаточности, которая развивалась на фоне вторичных инфильтративных пора-

жений паренхимы легких при пневмониях и (или) отеке легких у больных с печеночной недостаточностью при ХВГ, основывалась на результатах сравнения показателей выживаемости в сопоставимых группах больных, в которых соответственно применялась и не применялась ИВЛ (рис. 2).

Результаты сопоставления свидетельствуют о том, что выживаемость больных в группе лечебного вмешательства была достоверно выше, чем в группе сравнения (*M \bar{e}* времени выживания больных составили соответственно 8 vs 5 сут, $p=0,005$).

Длительность стационарного лечения после включения в исследование у 36 больных группы лечебного вмешательства составила $11,3 \pm 6,1$ сут и была достоверно больше (*Mann-Whitney U Test*, $p=0,002$), чем длительность стационарного лечения после включения в исследование 18 больных группы сравнения, у которых она составила $6,5 \pm 5,7$ сут.

Заключение

Результаты оценки клинической эффективности ИВЛ, применявшейся с целью временной коррекции нарушений функции внешнего дыхания у больных ХВГ с печеночной недостаточностью, течение которой осложнялось развитием

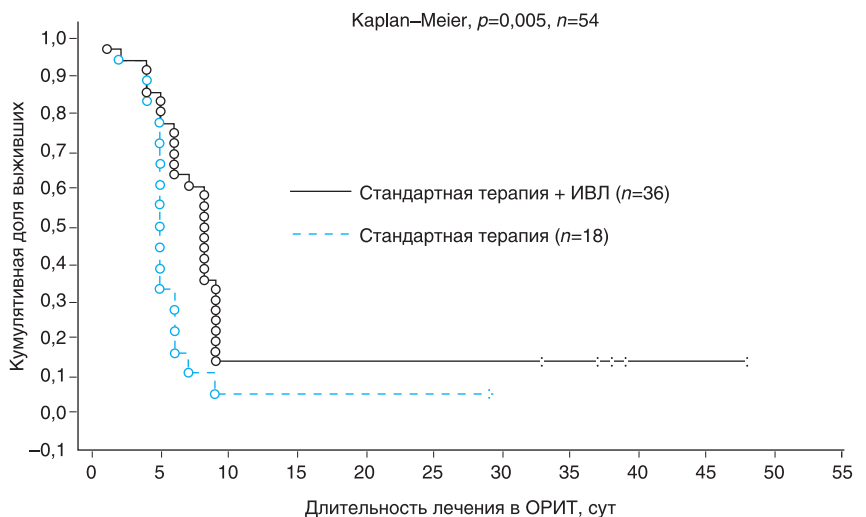


Рис. 2. Выживаемость в ОРИТ больных с печеночной недостаточностью при ХВГ и паренхиматозной острой дыхательной недостаточностью

вентиляционной (при печеночной коме) или паренхиматозной – при пневмониях и (или) отеке легких –

ОДН, позволяют рекомендовать применение ИВЛ у данной категории инфекционных больных в каче-

стве эффективного метода лечения, достоверно повышающего выживаемость больных.

Список литературы

1. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. – М.: МедиаСфера, 2001. – 392 с.
2. Кассиль В.Л., Рябова Н.М. Искусственная вентиляция легких в реаниматологии. – М.: Медицина, 1977. – 259 с.
3. Кассиль В.Л., Петраков Г.А. Некоторые вопросы адекватности искусственной вентиляции легких в реаниматологии // Современные проблемы реаниматологии. – М.: Медицина, 1980. – С. 198–205.
4. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство: Пер. с нем. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 432 с.
5. МакНелли П.Р. Секреты гастроэнтерологии: Пер. с англ. – М.; СПб: БИНОМ, Невский диалект, 1998. – 1023 с.
6. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия: Патогенетические подходы к лечению. // Consilium med. – 2004. – Прил. № 1. – С. 20–24.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2003. – 305 с.
8. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. – М.: Медицина, 1998. – 288 с.
9. Спригинс Д., Чемберс Д., Джеффри Э. Неотложная терапия: Практическое руководство: Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – 336 с.
10. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. – М.: МедиаСфера, 1998. – 347 с.
11. Шанин Ю.Н., Костюченко А.Л. Реанимационная терапия острых дыхательных

- расстройств // Реаниматология. – Л.: Медицина, 1975. – С. 39–55.
12. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей: Практическое руководство: Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 864 с.
13. Яковлев, А.А., Виноградова Е.Н., Рахманова А.Г. Хронические вирусные гепатиты (клинико-лабораторные аспекты). – СПб: НИИХ СПбГУ, 2002. – 290 с.
14. Carocaccia L., Angelico M. Fulminant hepatic failure: Clinical features, etiology, epidemiology and current management // Dig. Dis. Sci. – 1991. – Vol. 32. – P. 775–779.
15. Conn H., Bircher J. Hepatic encephalopathy: Syndromes and therapies. – Bloomington, Illinois: Medi – Ed. Press, 1994. – 429 p.
16. Cordoba J., Blei A.T. Brain edema and hepatic encephalopathy // Semin. Liver Dis. – 1996. – Vol. 16. – P. 271–280.
17. Ellis A., Wendon J. Circulatory, respiratory, cerebral and renal derangement in acute liver failure: Pathophysiology and management // Semin. Liver Dis. – 1996. – Vol. 16. – P. 379–388.
18. Gimson A.E.S. Multiple organ failure // Brit. J. Anaesthesiol. – 1996. – Vol. 77. – P. 90–98.
19. Iredale J.P. Cirrhosis: New research provides a basis for rational and targeted treatments // BMJ. – 2003. – Vol. 337. – P. 143–147.
20. Jalan R., Hayes P.C. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients // Gut. – 2000. – Vol. 46, suppl. 3. – P. 1–15.
21. Jalan R., Williams R. Acute-on-chronic liver failure: Pathophysiological basis of therapeutic options // Blood Purif. – 2002. – Vol. 20, № 4. – P. 252–261.

22. King P.D., Rumbaut R., Sanchez C. Pulmonary manifestations of chronic liver disease // Dig. Dis. Sci. – 1996. – Vol. 14. – P. 73–82.
23. Krowka R.J. Hepatopulmonary syndrome: Current concepts in diagnostic and therapeutic consideration // Chest. – 1994. – Vol. 5. – P. 1528–1537.
24. Meyer C.A., White C.S. Diseases of the hepatopulmonary axis // Radio-Graphics. – 2000. – Vol. 20. – P. 687–698.
25. O'Grady J.C., Schalm S.W., Williams R. Acute liver failure: Redefining the syndromes // Lancet. – 1996. – Vol. 342. – P. 273–275.
26. Ong J.P., Mullen K.D. Hepatic encephalopathy // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol. 13. – № 4. – P. 325–334.
27. Shana S.B., Gollan J.L. Fulminant hepatic failure // Gastrointestinal Emergencies. – Williams & Wilkins, 1996. – P. 226–241.
28. Shellman R.G., Fulkerson W.J., Delong E. et al. Prognosis of patients with cirrhosis and chronic liver disease admitted to the medical intensive care unit // Crit. Care Med. – 1988. – Vol. 16. – P. 671–678.
29. Singh N., Gayowski T., Wagener M. et al. Outcome of patients with cirrhosis requiring intensive care unit support: Prospective assessment of predictors of mortality // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 33, № 1. – P. 73–79.
30. Zimmerman J.E., Wagner D.P., Se-nneff M.G. et al. Intensive care unit admission with cirrhosis: Risk-stratifying patient groups and predicting individual survival // Hepatology. – 1996. – Vol. 23. – P. 1393–1401.

УДК (616.329+616.33+616.36)-02:615.276.065

Эффективность нимесулида при эзофагогастропатиях и поражениях печени, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

И.Г. Пахомова

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

Цель обзора. Показать актуальность и значимость поражений пищевода и печени на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), определить эффективность и безопасность селективного ингибитора циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) нимесулида.

Последние данные литературы. НПВП – эффективные средства патогенетической терапии острой или хронической боли. Они обладают специфическим негативным действием на желудочно-кишечный тракт. Данная проблема чрезвычайно актуальна не только с медицинских, но и с социально-экономических позиций, поскольку увеличивает частоту госпитализации и летальность. В последние годы растет число работ, посвященных поражениям пищевода и печени на фоне приема НПВП. Селективный ингибитор ЦОГ-2 нимесулид имеет преимущества перед традиционными НПВП как эффективное и практически безопасное средство купирования острой и хронической боли.

Заключение. Важная задача при назначении любого НПВП – обоснованный выбор в пользу наиболее эффективного и безопасного препарата. Нимесулид обладает мощным и быстрым эффектом, является существенно более безопасным для развития гастро- и гепатотоксических осложнений,

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, эффективность, безопасность, гастротоксичность, гепатотоксичность.

Efficacy of nimesulide in esophagogastropathies and NSAID-associated liver lesions

I.G. Pakhomova

The aim of review. To demonstrate relevance and role of lesions of the esophagus and the liver developing on a background of *nonsteroid anti-inflammatory drugs* (NSAID) intake, to determine efficacy and safety of selective *cyclooxygenase-2* (COX-2) inhibitor nimesulide.

Original positions. NSAID are effective drugs of pathogenic therapy for acute or chronic pain. They have specific damaging action for gastro-intestinal tract. This problem is extremely actual not only from medical, but also from social and economic point of view as it increases frequency of hospital admissions and mortality rate. At the last years the number of the publications devoted to NSAID-associated lesions of the esophagus and the liver grows. Selective COX-2 inhibitor nimesulide has advantage over traditional NSAIDs as effective and practically safe agent for acute and chronic pain relief.

Conclusion. The important mission at prescription of any NSAID is the substantiated choice in favor of the most effective and safe agent. Nimesulide has potent and rapid-onset effect, it is much more safe concerning development of gastric and hepatotoxic complications.

Key words: nonsteroid anti-inflammatory drugs, efficacy, safety, gastrototoxicity, hepatotoxicity.

Для лиц, страдающих различными хроническими заболеваниями, прежде всего поражением опорно-двигательной (ревматические заболевания) и сердечно-сосудистой систем, ныне неуклонно растет. Соответственно существенно увеличивается и потребность в регулярном приеме различных лекарственных препаратов. Многие из них вызывают нежелательные эффекты на функцию пищеварительной системы.

Наибольшее значение для гастроэнтерологической практики имеет патология, возникающая на фоне приема *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП) [8].

НПВП – эффективные средства патогенетической терапии острой или хронической боли, возникающей вследствие тканевого повреждения и воспаления (ноцицептивная боль). При широкой распространенности болей как наиболее тягостного проявления многих болезней НПВП стали наиболее часто используемой в клинической практике и повседневной жизни группой лекарств [4].

Миллионы пациентов принимают НПВП ежедневно, многие из них – годами и десятилетиями. По статистике ВОЗ, данный показатель составляет почти 30 млн человек. Из них лиц пожилого возраста – около 40%, и этот показатель постоянно возрастает [27, 32]. В мире каждый год выписывается более 500 млн рецептов на НПВП. Число назначений также прогрессивно увеличивается. Около 20 млн человек принимают НПВП без назначения и контроля врача. Таким образом они не попадают в поля зрения официальной медицинской статистики [21]. В этих условиях, к сожалению, средства массовой информации все чаще способствуют бесконтрольному использованию НПВП, что чревато неконтролируемым риском развития осложнений.

Проблема НПВП-ассоциированных поражений *желудочно-ки-*

шечного тракта (ЖКТ) чрезвычайно актуальна и приобретает важное значение не только с сугубо медицинских, но и с социальных позиций, поскольку частота госпитализации и летальность, связанные с приемом НПВП, а также экономические затраты на лечение НПВП-ассоциированных болезней с каждым годом неуклонно растут.

Болезни, связанные с применением НПВП, вносят существенный «вклад» в общие показатели заболеваемости и смертности во многих странах мира [32]. В конце XX в. ежегодные затраты на лечение болезней ЖКТ, явившихся следствием приема препаратов данной группы, составляли около 3,9 млрд долларов [21].

Как уже отмечалось, универсальными патологическими механизмами развития ревматических болезней являются *боль и воспаление*. НПВП обладают не только анальгетическим, но и противовоспалительным эффектом.

Существуют базовые требования к болеутоляющим средствам. Основными из них являются [2]:

- 1) эффективность (при острой и хронической болях, вызванными стимулами различной природы);
- 2) безопасность применения у разных категорий больных, в том числе у пожилых и пациентов с функциональными расстройствами печени и почек;
- 3) медленное развитие толерантности при длительном применении;
- 4) низкий наркогенный потенциал (малая вероятность формирования лекарственной зависимости);
- 5) незначительное взаимодействие с другими препаратами;
- 6) разнообразные лекарственные формы и пути их введения.

Среди перечисленных требований, бесспорно, первоочередное значение при выборе лекарственного средства имеют безопасность и высокая эффективность. Они особенно актуальны для пациентов с хронической болью, вынужденных принимать НПВП ежедневно, многие месяцы и годы. Это осо-

бенно важно для пациентов старшей возрастной группы. Данные обстоятельства диктуют необходимость более пристального внимания к вопросам безопасности при назначении НПВП.

Уже со времени определения фармакотерапевтической роли НПВП разной химической природы и выделения их в самостоятельную группу противоревматических препаратов международное сообщество обратило внимание на вопросы контроля за безопасным применением данной группы препаратов, разработки мер лечения и профилактики НПВП-ассоциированных осложнений фармакотерапии.

Как известно, во второй половине XX в. был накоплен огромный опыт предупреждения негативных проявлений (в большей мере гастроинтестинальных) на фоне приема НПВП, а производители данной группы препаратов благодаря неуклонному техническому прогрессу стали предлагать более современные и безопасные формы лекарств [14, 35].

НПВП-ассоциированные побочные эффекты стали предметом масштабных научно-практических дискуссий и объектом многочисленных экспериментальных и клинических исследований, а доказательная база по НПВП-ассоциированным заболеваниям ЖКТ постоянно развивается. Долгие годы пристальный интерес ученых-медиков был прикован к НПВП-индуцированным поражениям желудка и двенадцатиперстной кишки. Хорошо изучены и известны как клинические, так и патоморфологические особенности данной патологии.

Кроме того, в последние годы растет число работ, посвященных поражениям пищевода на фоне приема НПВП, являющихся нередко серьезной лекарственной патологией. Так, согласно данным ряда исследователей, прием НПВП, включая низкие дозы аспирина, способен существенно (примерно в 2 раза) увеличивать вероятность

развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формирования стриктуры [6, 13].

Повреждающее действие НПВП в большей мере обусловлено опосредованным снижением эффективности защитных антирефлюксных механизмов и устойчивости слизистой оболочки пищевода к повреждающему действию данного класса препаратов [5]. Клинически НПВП-ассоциированные повреждения пищевода проявляются симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Особенно они распространены среди пациентов пожилого возраста.

Интересные данные получены А.Е. Каратеевым и соавт. на базе Института ревматологии РАМН в 2002–2006 гг., где они провели ретроспективный анализ результатов при эзофагогастродуоденоскопии у 5608 больных с такими ревматическими заболеваниями, как ревматоидный артрит, остеоартроз и серонегативные спондилоартриты (пациенты принимали не менее одного месяца НПВП) [5].

По результатам данного исследования, отмечено, что клинические проявления, связанные с патологией пищевода – изжога, отрыжка, загрудинные боли и дисфагия – встречались у $35,0 \pm 0,3\%$ обследованных ($n=1962$). Эрозивный эзофагит (градация 1–4 по Савари–Миллеру) выявлен у 125 ($2,2 \pm 0,2\%$) больных. У подавляющего большинства больных с этой патологией (92%) отмечались выраженные клинические проявления изжоги, отрыжки, дисфагии. И лишь у 10% пациентов эрозивный эзофагит оказался случайной находкой. Эндоскопическая картина *грыжи пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД) была выявлена у 289 ($5,3 \pm 0,1\%$) больных.

Нежелательные эффекты НПВП могут потенциально играть роль в развитии патологии пищевода. Некоторые препараты способны усиливать желудочную секрецию. Так, при суточном мониторинге рН у больных рефлюкс-эзофагитом

существенно снижался рН на фоне приема индометацина [3]. НПВП способны снижать выработку бикарбонатов и изменять свойства поверхностной слизи, снижая защитный потенциал слизистой оболочки. Возможно, что НПВП могут влиять на моторику ЖКТ, вызывать застой содержимого желудка и тем самым провоцировать рефлюкс (Bassotti G. et al., 1998).

Но даже если НПВП существенно не влияют на неизмененную слизистую оболочку пищевода, то при исходном гастроэзофагеальном рефлюксе или предпосылках к его появлению они способны потенцировать развитие тяжелого пептического эзофагита.

Так, из 15 случаев острого некритизирующего эзофагита, которые наблюдали Н. Yasuda и соавт. (2006) в одной из клиник Иокогамы (Япония), половина была связана с приемом НПВП [5]. Немаловажным является и тот факт, что в отличие от НПВП-индуцированных язв, которые часто не сопровождаются выраженными симптомами, а иногда имеют бессимптомный характер, НПВП-ассоциированные эзофагиты часто сопровождаются выраженной клинической симптоматикой [5, 13].

Значимый аспект данной проблемы – риск развития опасных осложнений, таких как пептическая язва, кровотечение и стриктуры нижней трети пищевода. В масштабном исследовании по типу «случай–контроль» В. Avidan и соавт. (2001) при анализе возможных факторов, влияющих на развитие эрозивного эзофагита, показали, что прием НПВП статистически достоверно связан с развитием язв пищевода [10]. Кроме того, по данным М. Vigard и соавт. (2004), тяжелые осложнения в пищеводе, такие как стриктура и кровотечения, значительно чаще отмечаются у лиц пожилого возраста [6].

Достижением в изучении НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ стало открытие в 1971 г. J.R. Vane основного механизма действия этих препаратов: блокады

ЦОГ-1 и ЦОГ-2. [35]. Основное фармакологическое действие НПВП связано с подавлением активности ЦОГ-2 – фермента, в обычных условиях отсутствующего в большинстве тканей, но активно синтезирующегося в очагах тканевого повреждения и отвечающего за локальный синтез провоспалительных простагландинов [6].

В то же время, согласно общепризнанной концепции, системные побочные эффекты НПВП связаны с блокадой биохимического «двойника» ЦОГ-2 – фермента ЦОГ-1, обеспечивающего синтез гастропротекторных простагландинов E_2 и I_2 (PGE_2 , Pgl_2) из арахидоновой кислоты, что проявляется в развитии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки, а порой и развитием таких деструктивных осложнений, как кровотечение и перфорация [35].

Например, в 1997 г. в США от НПВП-индуцированных гастропатий погибло 16 500 больных (данные Национального центра статистики здоровья, 1998), что превысило число погибших от таких социально значимых болезней, как астма и лимфогранулематоз, а затраты на лечение данной патологии достигали миллиардов долларов.

Российская статистика также неутешительна: 34,9% пациентов госпитализируется с острым желудочно-кишечным кровотечением, а летальность от НПВП-ассоциированных осложнений приближается к 10% [4].

Данное обстоятельство послужило импульсом к созданию и внедрению в медицинскую практику НПВП нового поколения препаратов: сначала с преимущественным влиянием на ЦОГ-2 (*мелоксикам* и *нимесулид*), а позже – нового класса НПВП, обладающего способностью селективно ингибировать ЦОГ-2 (*коксибы*), лечение которыми должно было стать практически безопасным [11].

Однако публикации о способности коксибов провоцировать кардиоваскулярные осложнения, особенно у страдающих патологи-

ей сердечно-сосудистой системы, существенно ограничили использование данных препаратов [31]. Важно отметить, что в июне 2008 г. *Европейский комитет по лекарственным средствам (ЕМЕА)*, проанализировав соотношение *польза / риск* при применении препаратов, содержащих *эторикоксиб*, сделал вывод, что его прием противопоказан больным с плохо контролируемой гипертензией в связи с подтвержденной более высокой частотой развития сердечно-почечных нежелательных проявлений, чем при применении других ингибиторов ЦОГ-2 [29].

Подавляющее большинство эпизодов серьезных гастротоксических осложнений, возникающих на фоне приема НПВП, отмечаются у больных при действии так называемых «факторов риска». Важнейшими среди них считаются: пожилой возраст (старше 65 лет), язвенный анамнез, прием высоких доз НПВП или одновременный прием нескольких препаратов этой группы, тяжелые сопутствующие болезни (застойная сердечная недостаточность и т. д., сопутствующий прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов и низких доз аспирина).

К дополнительным факторам риска относят ревматоидный артрит, женский пол, курение, прием алкоголя [4, 6].

Таким образом, при назначении того или иного НПВП врач должен учитывать влияние факторов риска развития гастротоксических осложнений.

При оценке факторов, влияющих на развитие НПВП-ассоциированного эзофагита, по данным ряда исследователей, отмечено, что клинические симптомы поражения пищевода, особенно симптом дисфагии, а также эндоскопические признаки ГПОД четко ассоциировались с высоким риском выявления изменений слизистой оболочки пищевода [5]. Эрозивный эзофагит значительно чаще выявлялся у больных с развитием язв желудка и двенадцатиперстной

кишки. Иными факторами, ассоциирующимися с повышением риска развития патологии пищевода, оказались мужской пол, пожилой возраст и прием глюкокортикоидов.

Существенно повышал риск выявления эрозивного эзофагита прием *алендроната* и низких доз *аспирина*. Полученные данные не противоречат результатам зарубежных авторов. Так, по данным А. Таха (2006) и соавт., анализировавших причины развития желудочно-кишечного кровотечения у 674 больных, прием низких доз аспирина удваивает (ОШ 2,0), а при назначении иных антитромботических препаратов утраивает (ОШ 3,0) риск развития данного осложнения, связанного с эрозивным эзофагитом [33].

Наряду с НПВП-ассоциированным поражением верхних отделов ЖКТ нельзя не сказать о таком нежелательном явлении, как *гепатотоксичность*. НПВП-индуцированное поражение печени обусловлено не столько частотой возникновения нежелательных реакций, сколько большей вероятностью неблагоприятных исходов в случае их возникновения: до 25% всех случаев фульминантной печеночной недостаточности связано именно с лекарственным поражением печени [16, 24].

Патогенетическая модель гепатотоксического влияния НПВП включает непосредственно прямое токсическое их действие на интактную или патологически измененную паренхиму печени. Предполагаются поражение митохондрий гепатоцитов как результат блокады ферментных систем цикла Кребса, разобщения окислительного фосфорилирования, блокада фосфодиэстеразы IV типа, нарушение экскреции желчи вследствие образования комплексов с желчными кислотами и энтеропеченочной рециркуляции НПВП, иммунологические нарушения. Указанные обстоятельства могут привести к возникновению острой или усугублению хронической печеночной недоста-

точности и к развитию цирроза печени [9].

Интересен тот факт, что возникновение НПВП-индуцированной острой печеночной недостаточности некоторыми авторами связывается с нарушением синтеза простагландинов под действием тех же самых НПВП [11]. В условиях снижающегося при острой печеночной недостаточности эффективного объема циркулирующей крови особенно важными являются регионарные вазодилатирующие эффекты простагландинов, синтезируемых при участии конститутивной ЦОГ-1. Угнетение синтеза простагландинов традиционными НПВП приводит к дисбалансу в системе «эндотелины – простагландины» (вазоконстрикция–вазодилатация) с возникновением длительной ишемии.

Что же касается факторов риска развития НПВП-индуцированной патологии печени, то они изучены недостаточно. Вероятно, данное обстоятельство обусловлено не столь частой встречаемостью данного лекарственного поражения в отличие, например, от НПВП-гастропатий. К таковым можно отнести: женский пол, пожилой возраст, патологию гепатобилиарной системы, тяжелые заболевания, способствующие ухудшению кровотока в печени, сочетанный прием препаратов, влияющих на метаболизм НПВП, генетические аномалии активности ферментов, определяющих биотрансформацию НПВП и их метаболитов, гипоальбуминемию, повышение активности *аланинаминотрансферазы (АлАТ)* и *аспартатаминотрансферазы (АсАТ)* при приеме НПВП в анамнезе [3].

Определенную роль в развитии лекарственных осложнений НПВП играют генетические особенности метаболизма данных лекарств, что создает предпосылки для подбора индивидуальной фармакотерапии [6].

Метаболизм НПВП, как и многих других лекарственных средств, зависит от генетического полимор-

физма ферментов системы цитохрома P-450 печени, в данном случае – CYP2C9, что отражается на фармакокинетических показателях препарата и развитии побочных действий и осложнений. В связи с этим отмечено, что индивидуумы с низкой активностью метаболизирующих ферментов имеют более высокий риск развития побочных реакций в ответ на применение НПВП. Интенсивный метаболизм при участии изофермента цитохрома P-450 (CYP2C9) отмечен у большинства НПВП, в том числе и селективных, частичный метаболизм – у *парацетамола* и *салицилатов*.

Учитывая широкий спектр НПВП на российском рынке, необходимо руководствоваться в первую очередь эффективностью и быстротой наступления терапевтического эффекта препарата, его лекарственной токсичностью с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. При назначении НПВП важность обоснованного выбора препарата имеет наибольшую актуальность и значимость ввиду, как уже отмечалось, не только эзофагогастротоксических побочных эффектов, но и их гепатотоксичности.

Известно, что *диклофенак натрия* и *аспирин*, особенно при длительном применении, вызывают повышение активности ферментов печени (аминотрансфераз, щелочной фосфатазы). Так, в 1995 году *Food and Drug Administration* (FDA) были представлены данные о 180 случаях гепатотоксичности *диклофенака*. Наиболее часто (68%) поражение печени носило гепатоцеллюлярный характер и отмечалась четкая зависимость между длительностью терапии НПВП и развитием гепатотоксических реакций [25]. Также были зарегистрированы случаи тяжелого идиосинкразического гепатита на фоне приема *индометацина*, *диклофенака*, *фенилбутазона*, *сулиндака*.

Описаны случаи холестаза на фоне приема НПВП [11]. Вместе с тем после суммирования информа-

ции 5 популяционных исследований в США, охвативших более 1 млн больных, был сделан вывод о том, что клинически выраженные гепатотоксические реакции, такие как острый лекарственный гепатит, отмечаются редко – около 1 случая на 10 тыс. пациенто-лет регулярного применения НПВП [36].

В клинической практике, прежде всего врача-терапевта, часто возникает необходимость решения сочетанных проблем ревматологии и неврологии, когда одновременно имеются болевой синдром и воспалительная реакция в тканях опорно-двигательного аппарата, а также необходимость длительного назначения НПВП. В связи с этим предпочтительны ингибиторы ЦОГ-2, обладающие селективностью, которые, безусловно, являются менее токсичными, чем традиционные препараты данной группы лекарств, и сочетают в себе быстрое обезболивающее действие и мощный противовоспалительный эффект.

Одним из наиболее популярных и широко применяемых препаратов в России обладающим такой палитрой универсальных положительных свойств, является *нимесулид*. Он был создан и лицензирован в 1980 г., когда еще не было известно об изоформах ЦОГ. Впервые нимесулид начали продавать в 1985 г. в Италии (где до настоящего времени остается наиболее часто продаваемым НПВП). Сейчас он используется в 50 странах мира [14].

Популярность нимесулида заключается в его клинических достоинствах, которые объясняются фармакологическими особенностями. Как известно, благодаря своим химическим свойствам нимесулид может легко проникать и накапливаться в очагах воспаления (например, в воспаленном суставе) в концентрации большей, чем в плазме крови [12].

Кроме того, нимесулид обладает и хондропротекторным действием. Так, в пилотном исследовании W. Kullich и соавт. (2002) показали

положительное влияние приема нимесулида на деградацию хряща у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов, оцениваемой по изменению концентрации маркеров катаболизма хрящевой ткани [22]. Нельзя не отметить и способность нимесулида восстанавливать сродство рецепторов синовиальных фибробластов человека к глюкокортикоидам, предупреждать развитие резистентности к гормональным препаратам в процессе длительного лечения [27].

Нимесулид отличается очень высокой биодоступностью. После его приема внутрь уже через 30 мин достигается 25–80% от максимальной концентрации в крови, и в это время уже отмечается обезболивающий эффект. Пик концентрации препарата и соответственно максимальное анальгетическое действие достигается через 1–3 ч [12]. Наряду с блокадой ЦОГ нимесулид имеет иные фармакологические свойства, позволяющие прогнозировать его высокую эффективность при лечении боли и воспаления, включающих: влияние на синтез важнейших провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, TNF- α), антигистаминное действие, блокаду синтеза металлопротеиназ и фосфодиэстеразы IV, активирующей особенно агрессивные в очагах воспаления клетки (макрофаги и нейтрофилы) [7].

Анальгетическое и противовоспалительное действие нимесулида сравнимо с действием индометацина и диклофенака. Так, согласно данным зарубежных авторов, нимесулид в дозе 200 мг/сут имеет сходный (или даже несколько более высокий) эффект при плечелопаточном периартрите, бурситах и тендинитах при купировании боли и восстановлении функции, чем при высоких дозах традиционных НПВП (*диклофенак* – 150 мг/сут, *напроксен* – 1000 мг/сут) [29].

Особое значение имеют российские данные, показавшие высокую эффективность нимесулида при подагрическом артрите. При

его применении купировались основные проявления артрита даже в тех случаях, когда предшествующая терапия традиционными НПВП в высоких дозах (диклофенак) оказывалась недостаточно эффективной [1].

Область применения селективных НПВП не ограничивается только пределами симптоматической анальгетической и противовоспалительной терапии. В ряде эпидемиологических и проспективных клинических исследованиях был доказан онкопротективный эффект с-НПВП [24]. Имеется достаточное количество работ, подтверждающих антипролиферативный эффект нимесулида при гепатоцеллюлярной карциноме, крупноклеточном раке легких (*in vitro* и *in vivo*), злокачественных новообразованиях молочных желез, мочевого пузыря и предстательной железы [18, 19].

Наряду с высокой клинической эффективностью нимесулид обладает и достаточным профилем безопасности, который «заложен» в физико-химических свойствах данного препарата.

Нимесулид – 4-нитро-2-феноксиметан-сульфонанилид – является нейтральным НПВП с умеренной липофильностью, что отличает его от многих традиционных НПВП. Слабая кислотность (практически нейтральность) – важный фактор, обуславливающий низкую гастро-токсичность нимесулида [7]. Однако в большей степени его безопасность, как и других препаратов группы с-НПВП, заключается в избирательности действия по отношению к ЦОГ-2 (о чем упоминалось выше) и, как следствие, в значительно меньшем риске развития серьезных желудочно-кишечных осложнений (не менее чем в 2 раза), чем при назначении традиционных НПВП [8].

Так, согласно данным популяционного исследования в Северной Италии (анализ 10 608 сообщений о побочных действиях НПВП в течение 12 лет), осложнения функции ЖКТ наблюдались в 10,4% боль-

ных, принимавших нимесулид. Подобные явления наблюдались при использовании диклофенака у 21,2% пациентов, кетопрофена – у 21,7%, пироксикама – у 18,6% [14]. Что же касается поражения пищевода на фоне приема нимесулида, то пока не получено достоверных данных о его влиянии на развитие НПВП-индуцированных эзофагопатий.

Наряду с гастротоксичностью немаловажную значимость имеет вопрос о гепатотоксичности нимесулида, поскольку данная проблема в последние 5 лет неоднократно поднималась в ряде отечественных и зарубежных публикаций. В 2003 г. медицинские контролирующие органы ряда европейских стран, первой из которых была Финляндия, заявили о приостановке продажи нимесулида вследствие появившихся сообщений о серьезных нежелательных его действиях на печень [3]. Однако, по официальным данным компании «Helsinn Healthcare SA» на 2001 г., за 16 лет использования нимесулида зарегистрировано всего 192 значимых осложнения на печень. При этом суммарная частота гепатотоксических реакций составляла менее 1 на 1 000 000 курсов терапии [21].

Принципиально важное значение в оценке безопасности нимесулида имеют данные крупнейшего исследования итальянских ученых эпидемиологии (1997–2001 гг.) и гепатотоксических реакций, возникших на фоне приема этого препарата. Частота этих осложнений при использовании нимесулида составила 35,3 на 100 тыс. человеко-лет, что оказалось ниже, чем на фоне приема диклофенака, – 39,2, ибупрофена – 44,6.

Кроме того, на уровне популяции печальное первенство среди лекарств, ответственных за тяжелые осложнения на функцию печени, принадлежит «безопасному» парацетамолу, а не нимесулиду. Так, в исследовании, проведенном в нескольких медицинских центрах США, было показано, что из 662

эпизодов острой печеночной недостаточности, наблюдавшихся в 1998–2003 гг., 275 (42%) были связаны именно с приемом парацетамола [23].

Крайне важно отметить, что за почти 10-летний период использования нимесулида в России в медицинской литературе не сообщалось ни об одном серьезном осложнении на функцию печени. Ряд исследований в нашей стране показал, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем диклофенака [3]. При оценке эффективности высоких доз НПВП при раннем ревматоидном артрите показано, что повышение активности АлАТ более чем в 2 раза у пациентов, получавших нимесулид (400 мг в течение 4 нед), отмечалось лишь у 4,2% (4,8% – при использовании 200 мг диклофенака). Следует учитывать, что у 12,5% из этих пациентов исходно имелась сопутствующая патология гепатобилиарной системы.

Интересные данные о влиянии нимесулида на биохимические показатели функции печени у больных подагрой получены отечественными исследователями [1]. Для этого они проанализировали 81 историю болезни мужчин с подагрическим артритом, лечившихся в клинике Института ревматологии РАМН и получавших 100–400 мг/сут нимесулида не менее 2 нед. В результате анализа отсутствовало повышение активности этих ферментов на фоне приема нимесулида даже у больных, исходно имевших значительное повышение активности аминотрансфераз [1].

Эти данные показывают, что даже у больных подагрой, имеющих высокий риск гепатотоксических осложнений: часто отмечают метаболические нарушения, сопутствующая патология печени, например, жировой гепатоз, и желчного пузыря (желчнокаменная болезнь), злоупотребление алкогольными напитками, алиментарные нарушения (прием пищи, содержащей большое количество жиров),

прием нимесулида не приводит к повреждению печени.

С учетом изложенного можно отметить, что нет четких убедительных данных о более высокой гепатотоксичности нимесулида, чем у других НПВП. Данный факт еще в 2003 г. способствовал взятию под контроль *Общеввропейским органом по надзору за лекарственными средствами* (ЕМЕА) вопрос безопасности нимесулида [17], что дало возможность продолжать использование данного препарата в странах Европейского союза.

Однако проблема гепатотоксичности нимесулида неоднократно пересматривалась. Так, 15 мая 2007 г. регуляторными органами Ирландии было приостановлено разрешение на маркетинг для препаратов, содержащих нимесулид, после получения отчетов о серьезных побочных эффектах, поражающих печень.

В дальнейшем *Комитет по лекарственным продуктам для ис-*

пользования у человека (СНМР) в составе ЕМЕА начал расследование печеночной безопасности этих препаратов, чтобы выяснить, следует ли решение Ирландии применить для всего ЕС? Тем не менее 21 сентября 2007 г., завершив изучение безопасности в отношении печени препаратов нимесулида для системного применения, ЕМЕА пришел к выводу, что преимущества этих препаратов перевешивают возможный риск [18].

Аналогичное решение приняла и *Ассоциация ревматологов России* в ноябре 2007 г. При этом врачам следует решать о назначении нимесулида, основываясь в первую очередь на индивидуальной оценке общего риска у пациента с целью сведения к минимуму развития возможных осложнений на функцию печени.

Таким образом, важной задачей при назначении любого НПВП считается правильный выбор в пользу эффективного и наиболее

безопасного препарата. Подобными свойствами наделены селективные НПВП, ярким представителем которых является наиболее широко применяемый в России нимесулид, обладающий мощным и быстрым эффектом, являющийся существенно более безопасным для развития гастротоксических осложнений, чем традиционные НПВП.

Что же касается поражения печени на фоне терапии нимесулидом, то данный препарат способствует гепатотоксичности не чаще, а по-видимому, даже значительно реже, чем иные НПВП.

В завершение следует подчеркнуть, что *нимесулид можно по праву считать клинически эффективным и безопасным НПВП*. Вместе с тем успех и безопасность любой терапии зависит от учета индивидуальных особенностей каждого пациента, а также от обоснованного и рационального подхода к конкретной клинической ситуации.

Список литературы

1. Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нимесулида при подагрическом артрите // Тер. арх. – 2003. – Т. 75, № 5. – С. 60–64.
2. Басманов С.Н. Механизмы боли и анальгетики // Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике. – Киев, 2001. – С. 20–23.
3. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Новое в доказательной медицине. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? // Consilium med. – 2007. – Т. 9, № 2.
4. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Проблема НПВП-индуцированной гастропатии: прошлое и настоящее // Болезни органов пищеварения (прил. к РМЖ). – 2004. – № 1. – С. 36–43.
5. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Эрозивный эзофагит у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: частота и факторы риска // Эксперимент. клин. гастроэнтерол. – 2008. – № 3 (в печати).
6. Конорев М.Р., Ковалева Л.Ф. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами: факторы риска, лечение, профилактика. – Минск, 2006. – С. 24–25.
7. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные // РМЖ. – 2001. – № 15. – С. 6–8.
8. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Белен-

- ков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации. – М., 2006. – 88 с.
9. Супорник Г.В., Кочетков С.Г. Особенности гастродуоденальной патологии у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Вестн. СамГУ. – 2007. – № 2 (52). – С. 277–284.
10. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T., Sontag S. Risk factors for erosive reflux esophagitis: a case-control study // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 41–46.
11. Banks A.T., Zimmerman H.J., Ishak K.G. et al. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions // Hepatology. – 1995. – Vol. 22. – P. 820–827.
12. Bernareggi A. Pharmacokinetics of nimesulide // Clin. Pharm. – 1998. – Vol. 35, N 4. – P. 247–274.
13. Bigard M., Pelletier A. Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2004. – Vol 3. – P. 58–61.
14. Conforti A., Leone R., Moretti U. et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area // Drug. Saf. – 2001. – Vol. 24. – P. 1081–1090.
15. Denda A., Kitayama W., Murata A. et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein during rat hepatocarcinogenesis caused by a choline-deficient, L-amino acid-

- defined diet and chemopreventive efficacy of a specific inhibitor, nimesulide // Carcinogenesis [Lond.]. – 2002. – Vol. 23. – P. 245–256.
16. European Medicines Evaluation Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. Nimesulide containing medicinal products. CPMP/1724/04. <http://www.emea.eu.int>
17. European Medicines Evaluation Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. Nimesulide containing medicinal products. EMEA/432604/2007. <http://www.emea.europa.eu>
18. Fodera D., D'Alessandro N., Cusi-mano A. et al. Induction of apoptosis and inhibition of cell growth in human hepatocellular carcinoma cells by COX-2 inhibitors // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1028. – P. 440–449.
19. Grimes K., Warren G., Fang F. et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor, nimesulide, improves radiation treatment against non-small cell lung cancer both in vitro and in vivo // Oncol. Rep. – 2006. – Vol. 16, N 4. – P. 771–776.
20. Hawkey C.J., Lanas A.I. Doubt and certainty about non-steroidal anti-inflammatory drug in the year 2000: a multidisciplinary expert statement // Am. J. Med. – 2001. – Vol. 8, N 110. – P. 79–100.
21. HELSINN's response. На сайте: HELSINN, 2002, 12. <http://www.pharmabiz.com>
22. Kullich W., Niksic F., Klein G. Effect of

nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study // *Int. J. Clin. Pract.* – 2002, suppl. 128. – P. 24–30.

23. *Larson A., Polson J., Fontana R.* et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42, N 6. – P. 1364–1372.

24. *Masferrer J., Leahy K., Koki A.* et al. Antiangiogenic and Antitumor Activities of Cyclooxygenase-2 Inhibitors // *Cancer Research.* – 2000. – Vol. 60. – P. 1306–1311.

25. *McCormack T.T., Sims J., Eyre-Brook I.* et al. Lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? // *Gut.* – 1985. – Vol. 26. – P. 1226–1232.

26. *McNamara D.* Gastroesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe: NSAID-related gastroduodenal pathology // *The Burden of Gastrointestinal Diseases in Europe.* – 2004. – P. 31–36.

27. *Pelletier J.P., Di Battista J.A., Zhang M.* et al. Effect of nimesulide on gluco-

corticoid receptor activity in human synovial fibroblasts // *Rheumatology.* – 1999. – Vol. 38, suppl. 1. – P. 11–13.

28. Press release «EMA recommends strengthening warnings and contraindications for etoricoxib-containing medicines used in the treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis», EMA/CHMP/333636/2008, <http://www.emea.europa.eu>

29. *Rainsford K.* Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2006. – Vol. 22, N 6. – P. 1161–1170.

30. *Scott P., Kingsley G., Smith C.* et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and myocardial infarctions (MI): systematic assessment of the available evidence // *Arthritis Rheumat.* – 2006. – Vol. 54, N 9 (abstr. suppl.). – P. 109.

31. *Singh G., Triadafilopoulos G.* Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26, suppl. 56. – P. 18–24.

32. *Taha A., Angerson W., Morran C.* Correlation between erosive oesophageal and gastro-duodenal diseases. The influence of aspirin, simple analgesics, and *Helicobacter pylori* // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – Vol. 14. – P. 1313–1317.

33. *Teoh N.C., Farrell G.C.* Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Clin. Liver Dis.* – 2003. – Vol. 7. – P. 401–413.

34. *Traversa G., Bianchi C., Da Cas R.* et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ.* – 2003. – Vol. 327. – P. 18–22.

35. *Vane J.R.* The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 51. – P. 573–586.

36. *Walker A.M.* Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 201–208.

УДК 616.348-072.1

Применение дульколакса в подготовке к колоноскопии

П.А. Никифоров, В.Н. Ляпунова, И.И. Мореев, А.Ю. Тарасова

(Учебно-научный Медицинский центр, Клинический санаторий «Барвиха» Управления делами Президента РФ)

Цель. Оценка возможностей применения препарата «Дульколакс» (бисакодил) в качестве средства оптимизации подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию.

Материал и методы. Дульколакс использовался в качестве дополнительного средства при проведении лаважной подготовки фортрансом для улучшения эвакуации остаточной промывной жидкости. Препарат применялся в форме свечей, назначаемых не позднее 3 ч до начала колоноскопии. Обследовано 80 пациентов стационара и санатория в возрасте 18–92 лет, из них 40 назначался дульколакс.

Результаты. Качество подготовки у всех пациентов основной группы было хорошим и отличным. Сравнительная оценка результатов установила преимущество дополнительного использования свечей дульколакса как средства эвакуации остаточной промывной жидкости. Осложнений и существенных побочных явлений не отмечено.

Выводы. Полученные результаты позволяют рекомендовать дульколакс в качестве дополнительного средства подготовки к эндоскопическому исследованию.

Ключевые слова: колоноскопия, фортранс (макрогол), дульколакс, лаважный способ подготовки.

Application of dulcolax for colonoscopy lead-up

P.A. Nikiforov, V.N. Lyapunova, I.I. Moreyev, A.Yu. Tarasova

Aim of investigation. Evaluation of dulcolax (bisacodylum) potentials as a drug for improvement of large intestine preparation for endoscopic investigation.

Methods. Dulcolax was used as a supplemental agent at lavage preparation by fortrans to improve evacuation of residual lavage fluid. The agent was applied as suppository form, prescribed at least 3 hours prior to colonoscopy. 80 patients of hospital and health resort aged 18 to 92 years were investigated, 40 of them received dulcolax.

Results. Quality of preparation in all patients of the main group was good and excellent. Comparative evaluation of results has found advantage of additional application of dulcolax suppositories for evacuation of residual contents. No complications or significant adverse effects were noticed.

Conclusions. Obtained results allow to recommend dulcolax application to improve lead-up for endoscopic study.

Key words: colonoscopy, fortrans (macrogoal), dulcolax, lavage lead-up method.

Качественная подготовка к эндоскопическому исследованию – залог его эффективного проведения как с точки зрения диагностики и выявления патологических изменений, проведения диагностических и лечебных процедур, так и применительно к техническому осуществлению манипуляции [1, 2, 8, 20].

Эволюция методов подготовки основана на совершенствовании «традиционных» методов очистки кишечника, разработке способов, основанных на новых технологиях и

лекарственных препаратах. К широко используемым в России способам подготовки толстой кишки относится применение *повторных очистительных клизм* в сочетании с *приемом слабительных средств*, чаще всего *касторового масла*. Подобная подготовка в целом достаточно удовлетворительная. Однако она не гарантирует качественной очистки кишечника. Кроме того, имеет ряд противопоказаний, ограничивающих ее использование в клинической практике, требует участия медицинского персонала и по-

мимо прочего вызывает психологическое отторжение у части пациентов [9–11].

Другой метод подготовки – *пероральный лаваж*, благодаря которому может быть достигнута полная очистка органа. Исходно лаваж кишечника проводился большими объемами растворов электролитов (до 10–12 л) с применением назогастрального зонда [13, 14]. Очевидно, что подобный способ может иметь только ограниченные и специфические показания и применяться в стационарных условиях.

Современная модификация лаважного способа – прием *изосмолических* или *гиперосмолярных слабительных растворов*, позволяющих с большой вероятностью достигнуть хороших результатов. К ним относятся препараты на основе *полиэтиленгликоля* (ПЭГ): *фортранс* производства фирмы «Ипсен» (Франция). В его состав входят осмотическое слабительное средство *макроголь* и *солевые добавки* [15]. Определенным недостатком препарата является необходимость приема значительного объема жидкости, что иногда вызывает тошноту и ощущение переполнения.

Кроме того, эндоскопистам известен феномен неполного опорожнения кишечника, когда в просвете ко времени исследования сохраняются остатки промывной жидкости [6].

Другим препаратом, недавно появившемся на нашем фармацевтическом рынке, является *флит фосфо-сода* [5], который является гиперосмолярным соевым слабительным, принимается в сочетании с достаточным объемом жидкости. Последнее, как и при использовании макроголя, является обязательным условием эффективной очистки кишечника.

Применение гиперосмолярных солевых слабительных, как и других слабительных препаратов, имеет ряд ограничений и противопоказаний. Они используются как дополнительные средства, позволяющие улучшить очистку кишечника и вместе с тем нивелировать отрицательные свойства основного препарата. К одному из них относится применение в качестве дополнительного средства при лаважной очистке кишечника препарата «Дульколак» (*бисакодил*). Он является слабительным средством стимулирующего действия и давно используется в практике [3, 17].

При приеме внутрь бисакодил, являясь пролекарством, взаимодействует с ферментами слизистой оболочки толстой кишки и кишечной микрофлорой, трансформиру-

ется в активную форму и усиливает секрецию слизи, жидкости и электролитов в просвет, непосредственно стимулирует моторику толстой кишки. Для улучшения эвакуации, а также с целью уменьшения общей дозы осмотического слабительного бисакодил используется в сочетании с препаратами *группы макроголя и фосфата натрия* [4, 5, 16, 18, 19].

В настоящем сообщении мы рассматриваем результаты применения препарата «Дульколак» в форме суппозиториев для улучшения опорожнения толстой кишки от остаточной промывной жидкости при подготовке к колоноскопии лаважным способом при помощи препарата «Фортранс». В число обследованных включены пациенты, находившиеся на лечении в стационаре 51-й ГKB Москвы и клиническом санатории «Барвиха».

Проанализированы результаты обследования 80 больных (57 женщин и 43 мужчин) в возрасте от 43 до 78 лет. Показанием к колоноскопии было диспансерное обследование ($n=52$), проводившееся большей частью в санатории, или клинические признаки, указывающие на заболевание толстой кишки.

С учетом возраста практически у всех пациентов имелись сопутствующие болезни сердечно-сосудистой системы, легких, желудочно-кишечного тракта. Противопоказанием к подготовке являлось подозрение на острое хирургическое заболевание, тяжелое соматическое состояние, острую фазу воспалительных заболеваний толстой кишки, поражение аноректальной зоны.

Методика подготовки предполагала применение двух режимов приема. Часть больных получала фортранс однократно во второй половине дня перед исследованием в течение 4 ч. Второй вариант предусматривал двукратный прием 2 л препарата вечером перед процедурой и 1–2 л в день колоноскопии. В этом случае исследовали после обеда. С целью эвакуации остаточной промывной жидкости

40 пациентам дополнительно назначали препарат «Дульколак» по 10 мг в форме свечей, вводимых ректально.

Основная и контрольная группы были аналогичными по составу и применяемым способам приема фортранса. Условием включения в анализируемую группу был прием полной дозы фортранса (3–4 л препарата) и осмотр при колоноскопии всех отделов толстой кишки. Из первоначальной выборки были исключены 7 (8%) человек с плохой или удовлетворительной подготовкой, у которых в просвете кишки имелись каловые массы, мешавшие полноценному осмотру.

Препарат «Дульколак» в свечах назначали не позднее 3 ч до начала колоноскопии. Время, через которое наступало опорожнение после введения свечей, составляло 15–60 мин. Качество подготовки, рассматриваемое в нашем исследовании в зависимости от наличия в просвете кишки промывной жидкости, оценено по следующей шкале:

- 1) + – отсутствие жидкости или минимальное количество в одном из отделов кишки;
- 2) ++ – умеренное количество жидкости, частью с примесью слизи, в одном или двух отделах кишки, затруднявшие осмотр и требовавшие аспирации;
- 3) +++ – значительное количество жидкости в различных отделах, включая слепую кишку; поступление содержимого из подвздошной кишки в процессе исследования (см. таблицу).

Как следует из данных таблицы, качество очистки толстой кишки в основной группе по рассматриваемому параметру достоверно выше, чем в группе контроля ($p<0,05$). У половины больных удалось достигнуть полной или почти полной эвакуации остаточной жидкости из просвета кишки. Осложнений, связанных с назначением дульколакса, не отмечено. Действие препарата при опорожнении кишечника не сопровождалось болезненными

Распределение больных в зависимости от наличия в просвете кишки промывной жидкости, абс. число (%)

Группа	+	++	+++	Итого
Основная	21(54)	16(40)	3(6)	40
Контрольная	1 (3)	27(67)	12(30)	40
Всего ...	22(27)	43(54)	15(18)	80

ощущениями. Отмечали жжение в заднем проходе и прямой кишке 11 пациентов. При эндоскопии у 14 больных визуально отмечался умеренный отек слизистой оболочки в дистальных отделах и слизи в просвете, не мешавшие осмотру.

Лаважный метод подготовки к колоноскопии с применением препаратов, включавших ПЭГ, получил в настоящее время широкое распространение. Данный метод, обладая несомненными достоинствами, как и любой другой, имеет определенные недостатки и ограничения, связанные, в частности, с необходимостью приема значительного объема жидкости. С целью оптимизации подготовки и нивелирования указанных недостат-

ков могут использоваться препараты другой группы, также воздействующие на перистальтику.

Дульколак относится к стимулирующим слабительным средствам и оказывает эффект при непосредственном взаимодействии со слизистой оболочкой толстой кишки, а также усиливает секрецию слизи, воды и электролитов. Доказана его эффективность в лечении запоров различной этиологии [17].

Применение дульколакса как дополнительного средства при подготовке к колоноскопии потенцирует действие основного препарата, дает возможность уменьшить объем принимаемой жидкости и сохранять вместе с тем хороший конечный эффект [5, 7].

Одним из побочных явлений лаважного метода является остаточная промывная жидкость в просвете толстой кишки к моменту колоноскопии, что может быть связано, в частности, с недостаточной моторной функцией кишечника у лиц пожилого возраста.

В настоящем исследовании мы оценили действие препарата в качестве средства для эвакуации остаточной жидкости, используя свечи «Дульколак», содержащие 10 мг действующего вещества (бисакодила). Сравнительный анализ продемонстрировал эффективность подобной формы подготовки и отсутствие побочных явлений при ее применении.

Наш опыт демонстрируют еще один аспект возможного использования препарата «Дульколак» в клинической практике и позволяют рекомендовать его применение с целью оптимизации подготовки к эндоскопическому исследованию.

Список литературы

1. Потт Герхард. Атлас колоноскопии с руководством по профилактике карцином толстой кишки. – М.: Логосфера, 2006. – С. 215.
2. Шапошников А.В., Дмитриева С.Ю., Горина И.И. Базовые принципы подготовки к фиброколоноскопии // Consilium med. [Гастроэнтерология]. – 2007. – № 2. – С. 57–62.
3. Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Патогенез и лечение запоров // РМЖ. – 2004. – № 6. – С. 6–8.
4. Adams W.J., Meagher A.P., Lubowski D.Z. et al. Bisacodyl reduces the volume of PEG solution required for bowel preparation // Dis. Colon. Rectum. – 1994. – Vol. 27. – P. 229–233.
5. Afridi S.A., Barthel J.S., King P.D. et al. Prospective, randomized trial comparing a new sodium phosphate-bisacodyl regimen with conventional PEG-ES lavage for outpatient colonoscopy preparation // Gastrointest. Endosc. – 1995. – Vol. 41. – P. 485–489.
6. Beck D.E., Fazio V.W., Jagleman D.G. Comparison of oral lavage methods or preoperative colon cleansing // Dis. Colon. Rectum. – 1986. – Vol. 29. – P. 699–703.
7. Brady C.E. 3rd, DiPalma J.A., Beck D.E. Effect of bisacodyl on gut lavage cleansing for colonoscopy // Am. Clin. Res. – 1987. – Vol. 19. – P. 34–38.
8. Church J.M. Effectiveness of polyethylene glycol antegrade gut lavage bowel

- preparation for colonoscopy-timing is the key // Dis. Colon. Rectum. – 1998. – Vol. 41. – P. 1223–1225.
9. Davis G.R., Santa-Ana C.A., Moranwski S.G., Fordtran J.S. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion // Gastroenterology. – 1980. – Vol. 78. – P. 991–995.
10. Delmotte J.S., Desurmont Ph., Houcke Ph., Paris J.S. Use of a solution containing polyethylene glycol (called fordtran's solution*) to prepare colon for endoscopy or surgery // Ann. Gastroenterol. Hepatol. – 1988. – Vol. 24, N 4. – P. 211–216.
11. DiPalma J.A., Marshall J.B. Comparison of a new sulfate-free polyethylene glycol lavage solution versus a standard solution for colonoscopy cleansing // Gastrointest. Endosc. – 1990. – Vol. 36. – P. 285–289.
12. Ell C., Fischbach W., Keller R. et al. A randomized, blinded, prospective trial to compare the safety and efficacy of three bowel-cleansing solutions for colonoscopy (HSG-01*) // Endoscopy. – 2003. – Vol. 35. – P. 300–304.
13. Lever E.L., Walter M.H., Condon S.C. et al. Addition of enemas to oral lavage preparation for colonoscopy is not necessary // Gastrointest. Endosc. – 1992. – Vol. 38. – P. 369–372.
14. Marschall H.-U., Bartels F. Life-threatening complications of nasogastric administration of polyethylene glycol-electrolyte solu-

- tions (Golytely) for bowel cleansing // Gastrointest. Endosc. – 1998. – Vol. 47. – P. 408–410.
15. Ray J.F., Souquet J.C. Acceptability of the colonic preparation. The interest in fractioning Fortrans doses for a better preparation to colonoscopy // Med. Chir. Dig. – 1990. – 19, N 8. – P. 507–511.
16. Rings E.H., Mulder C.J., Tytgat G.N. The effect of bisacodyl on whole-gut irrigation in preparation for colonoscopy // Endoscopy. – 1989. – Vol. 21. – P. 172–173.
17. Schiller L.R. Clinical pharmacology and use of laxatives and lavage solutions // J. Clin. Gastroenterol. – 1988. – Vol. 28. – P. 11–18.
18. Sharma V.K., Chockalingham S.K., Ugheoke E.A. et al. Prospective, randomized, controlled comparison of the use of polyethylene glycol electrolyte lavage solution in four-liter versus two-liter volumes and pretreatment with either magnesium citrate or bisacodyl for colonoscopy preparation // Gastrointest. Endosc. – 1998. – Vol. 47. – P. 167–171.
19. Ziegenhagen D.J., Zehnter E., Tacke W. et al. Senna versus bisacodyl in addition to Golytely lavage for colonoscopy preparation: A prospective randomized trial // Z. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 30. – P. 17–19.
20. Zmora O., Wexner S.D. Bowel preparation for colonoscopy // Clin. Colon. Rectal Surg. – 2001. – Vol. 14. – P. 309–315.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Е.Г. Бурдина – **Роль персистенции инфекции *Helicobacter pylori* в патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта.**

Ye.G. Burdina – **The role of *Helicobacter pylori* infection persistence in diseases of the upper gastro-intestinal tract (The theses for PhD degree).**

Цель работы – на основании длительного наблюдения за больными с различной патологией желудка (Ж), ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*, установить группы риска, угрожаемые в прогрессировании морфологических изменений *слизистой оболочки* (СО), в том числе пренеопластических, и разработать тактику их ведения.

Учитывая роль персистенции *H. pylori* в прогрессировании болезни Ж, больных с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта – с хроническим активным гастритом, язвой Ж и (или) *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), атрофическим гастритом, гиперпластическими изменениями СО, желудочной и (или) кишечной метаплазией, неоплазией – необходимо тестировать на наличие *H. pylori*.

Стандартом диагностики патологических состояний СОЖ, ассоциированных с *H. pylori*, остается морфологическое изучение СО антрально-пилорического отдела, тела Ж и определение уреазной активности в гастробиоптате.

Для формирования группы *динамического наблюдения* (ДН), кроме наличия инфекции *H. pylori*, необходимо определить морфофункциональный статус (кислотообразование, гастрин-17, пепсиноген-1) с целью определения сроков трансформации неатрофического гастрита в атрофический и провести гастробиопсию. Хромогастроскопия дает возможность установить распространенность ки-

шечной метаплазии СО и ее динамику.

Алгоритм наблюдения за больными с патологией Ж необходимо формировать в зависимости от наличия или отсутствия *H. pylori*.

Помимо показаний, установленных международными и российскими рекомендациями, тестированию на наличие *H. pylori* и эрадикации подлежат больные с гиперпластическими изменениями СОЖ (фовеолярная гиперплазия, гиперплазиогенные полипы, аденомы), так как их прогрессирование зависит от персистенции микроба.

У больных с впервые выявленной язвой ДПК степень обсемененности СО *H. pylori* определяет степень активности хронического воспаления и формирование типа течения *язвенной болезни* (ЯБ).

Успешная эрадикация *H. pylori* устраняет активность воспаления СО в ранние сроки, предупреждает прогрессирование и трансформацию пренеопластических изменений в рак (атрофии, кишечной метаплазии и неоплазии) в отдаленные сроки после лечения.

Больным с неэффективной эрадикацией, но показавшим уменьшение степени обсемененности СО *H. pylori*, используется кватертерапия; больным, сохранившим исходную степень обсеменения, необходим повторный курс антигеликобактерной терапии после установления чувствительности возбудителя к антибиотикам.

Перед плановой операцией по поводу заболеваний Ж больной

должен быть тестирован на наличие *H. pylori* и пройти эрадикацию либо до операции, либо в ранний послеоперационный период.

За 5-летний период наблюдения 1248 больных обследованных групп оперативное лечение (резекция Ж) потребовалось 10 (0,8%): одному (0,08%) – по поводу осложненного течения ЯБЖ и 9 (0,72%) – вследствие прогрессирования морфологических изменений в дисплазию высокой степени и рак.

Формирование групп наблюдения и тактика лечения зависят от морфологических изменений СО, угрожаемых развитием онкотрансформации и других осложнений – кровотечение, пенетрация, перфорация, часто и непрерывно рецидивирующие формы ЯБ.

Целесообразно сформировать следующие группы наблюдения, каждая из которых подлежит особой форме ведения.

1-я группа – хронический неатрофический гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*. Активное наблюдение за пациентами этой группы осуществляет участковый терапевт с осмотром 1 раз в 6 мес и исследованием Ж 1 раз в год: *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС) с биопсией СО из антрально-пилорического отдела и тела Ж. Консультация гастроэнтеролога – после получения данных исследования. В случае необходимости длительного приема НПВС показана эрадикационная терапия. В других случаях лечение проводится по желанию пациента после подроб-

ной консультации с врачом. В случае успешной эрадикационной терапии пациент может быть снят с ДН.

2-я группа – хронический атрофический гастрит, в том числе с кишечной метаплазией и (или) с неоплазией, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*. Активное наблюдение за пациентами с кишечной метаплазией осуществляет участковый терапевт с осмотром 1 раз в 6 мес и исследованием Ж 1 раз в год (чередовать ЭГДС с рентгенологическим исследованием). Больным показано эрадикационное лечение.

Эндоскопический контроль динамики распространенности кишечной метаплазии целесообразно проводить с хромогастроскопией с определением зоны распространения. После успешной эрадикационной терапии (что должно быть подтверждено результатами морфологического исследования и уреазным тестом) пациенты продолжают активно наблюдаться участковым терапевтом для своевременного прохождения контрольных исследований Ж с той же кратностью: 1 раз в год, чередуя ЭГДС с рентгенологическим исследованием.

Группа больных с неоплазией требует более активного наблюдения, которое осуществляет участковый терапевт с осмотром 1 раз в 6 мес, эндоскопическое исследование 2 раза в год и более с расширенной биопсией, по показаниям – проведение оперативного вмешательства (резекции Ж или местного эндоскопического лазерного воздействия). Консультация гастроэнтеролога и (или) онколога по показаниям.

3-я группа – ЯБЖ, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*. Независимо от стадии болезни всем больным назначается эрадикационное лечение с последующим контролем за его эффективностью

в установленные сроки. ДН проводится гастроэнтерологом с осмотром 1 раз в 6 мес и исследованием Ж 1 раз в год постоянно (чередовать ЭГДС с рентгенологическим исследованием).

В случаях, когда эрадикацию провести не удалось или она оказалась неэффективной, возможно прогрессирование исходных показателей (воспаление, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия). Тогда интенсивность наблюдения зависит от характера атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии и их динамики.

4-я группа – ЯБДПК, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*. Всем пациентам проводится эрадикационное лечение независимо от стадии болезни. При неосложненном течении болезни ДН проводится участковым терапевтом с осмотром 1 раз в 6 мес и исследованием Ж 1 раз в год (чередовать ЭГДС с рентгенологическим исследованием). Консультация гастроэнтеролога – по показаниям. При часто рецидивирующем или осложненном течении ДН больных осуществляется гастроэнтерологом, при изменении типа течения болезни, которое возможно после успешной эрадикации, передается участковому терапевту. При отсутствии обострений ЯБДПК в течение 5 лет и стабильном отсутствии *H. pylori* пациент снимается с ДН.

5-я группа – гиперпластические изменения СОЖ (фовеолярная гиперплазия, гиперплазиогенные полипы, аденомы), ассоциированные с инфекцией *H. pylori*. Всем больным с гиперпластическими изменениями СО и персистенцией инфекции *H. pylori* показано эрадикационное лечение.

Активное наблюдение пациентов с фовеолярной гиперплазией осуществляет участковый терапевт, с гиперплазиогенными полипами и аденомами – хирург с осмотром 1 раз в 6 мес. Сроки иссле-

дования Ж определяются индивидуально, но не реже 1 раза в год. Пациенты после операции по поводу полипов или доброкачественных опухолей должны находиться в группе повышенного онкологического риска не менее 3 лет. Больные с выраженной структурной перестройкой СОЖ, в частности с атрофией, кишечной метаплазией и (или) дисплазией, составляют группу риска по раку Ж и требуют более интенсивного наблюдения (эндоскопическое исследование 2 и более раз в год с расширенной биопсией), по показаниям – проведение оперативного вмешательства (полипэктомия, резекция Ж).

6-я группа – оперированный Ж, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*. Активное наблюдение за больными после резекции Ж по поводу осложненного течения ЯБ проводится хирургом и гастроэнтерологом в течение 12 мес. Если обнаруживается инфекция *H. pylori*, то проводится эрадикационное лечение. Затем пациенты передаются под наблюдение участковому терапевту с осмотром 1 раз в 6 мес и исследованием Ж 1 раз в год (чередовать ЭГДС с рентгенологическим исследованием). Через 5 лет при отсутствии болезни оперированного Ж больной может быть снят с ДН. Консультация гастроэнтеролога – по показаниям.

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

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

Дата защиты: 18.06.2007 на заседании диссертационного совета Д 121.001.01 при Учебно-научном Медицинском центре Управления делами Президента РФ.

С.М. Котелевец – Хронический атрофический гастрит и проблема скрининга предраковых изменений слизистой оболочки желудка.

S.M. Kotelevets – **Chronic atrophic gastritis and the issue of screening diagnostics of premalignant changes of the stomach mucosa** (*The theses for PhD degree*).

Цель исследования – изучить особенности развития *H. pylori*-ассоциированного хронического атрофического гастрита, его взаимоотношения с другими заболеваниями желудка и определить возможности неинвазивного скрининга предраковых изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ).

В исследование включены 410 человек: из них 360 – пациенты в возрасте от 16 до 89 лет, обратившиеся за медицинской помощью с симптомами диспепсии. Контрольные группы при проведении различных разделов исследования составили 50 человек в возрасте от 17 до 45 лет, у которых в анамнезе отсутствовали заболевания желудочно-кишечного тракта и при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлялась практически неизменная СО гастродуоденальной зоны.

Диагностика гастродуоденальной патологии основывалась на комплексной оценке характерных жалоб больных, данных анамнеза, ЭГДС с гистологическим изучением биопсийного материала, результатов клинического и лабораторного обследований. Диагностика *H. pylori*-инфекции основывалась на результатах быстрого уреазного и дыхательного тестов, серологических исследований (выявление антител к *H. pylori* в сыворотке крови), гистологических исследований и *Western blot analysis*.

Критерий включения в исследование: диспепсические жалобы. Городские жители составили 60,6% от числа всех обследуемых (n=218), сельские – 39,4% (n=142).

В зависимости от диагностированной нозологической формы пациенты распределились следующим образом: атрофический гастрит (АГ) – 268 (74,4%), язвенная болезнь двенадцатиперстной киш-

ки (ЯБДПК) – 36 (10%), язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) – 27 (7,5%), рак желудка (РЖ) – 24 (6,7%), неатрофический гастрит (НАГ) – 4 (1%).

Развитие хронического АГ и ЯБДПК чаще всего ассоциировалось с инфицированием штаммами *H. pylori*, относящимися ко 2-му серотипу, для которого не характерна продукция CagA- и VacA-антигенов. Большинство штаммов *H. pylori*, вызывавших развитие ЯБЖ, относилось к 1b серотипу, для которого характерна изолированная продукция VacA-антигена. Большинство штаммов *H. pylori*, вызывавших развитие РЖ, относилось к 1a серотипу, для которого характерна продукция CagA-антигена. Указанные различия отражают роль патогенных факторов микроорганизма в развитии той или иной нозологической формы *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии.

Существуют особенности гуморального ответа пациентов с *H. pylori*-ассоциированной патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта на продукцию антигенов *H. pylori* массой 19,5 и 35 кДа. Эти особенности позволяют определить 4 фенотипа гуморального ответа, которые являются в определенной степени специфичными для каждой нозологической формы. Так, лишь при хроническом АГ наблюдается развитие 2-го фенотипа гуморального ответа к *H. pylori*, который не выявляется у пациентов с ЯБЖ и ДПК и при РЖ. При ЯБЖ и РЖ фенотипы гуморального ответа весьма сходные, что отражает общность патогенеза двух указанных заболеваний и объясняет предраковое значение ЯБЖ в отличие от ЯБДПК, при которой гуморальный ответ на *H. pylori*-инфекцию имеет свой характерный профиль.

У пациентов с *H. pylori*-ассоциированным антралдоминирующим хроническим гастритом достоверно снижена функциональная активность клеток антрального отдела желудка при развитии и прогрессировании атрофических изменений, что подтверждается снижением сывороточных концентраций *гастрина-17* (G-17). В случае корпудоминирующего *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита выявляется достоверное снижение функциональной активности главных желез желудка при развитии и прогрессировании атрофических изменений СО, что подтверждается снижением сывороточных концентраций *пепсиногена-1* (PG-1).

У пациентов с мультифокальным *H. pylori*-ассоциированным хроническим АГ имеются функциональная недостаточность антральной СОЖ и (в сравнении с контрольной группой) функциональная недостаточность СО тела желудка. Функциональная недостаточность тела и антрального отдела желудка проявляется уже начиная со стадии слабо выраженной атрофии.

Результаты эндоскопических и серологических сопоставлений при исследовании СОЖ по схеме Kimura-Takemoto показали, что концентрации PG-1 достоверно снижаются по сравнению с таковыми при неатрофическом статусе СО начиная со степени атрофии C-2. Аналогичное достоверное снижение концентрации G-17 отмечается при более выраженном атрофическом процессе – начиная со стадии 0–II. Достоверно более высокие титры сывороточных anti-*H. pylori* IgG выявляются при C-3 и 0–1-й степени атрофии по сравнению с таковыми при НАГ.

Различие уровней PG-1 достоверно только между его уровнем при АГ и ЯБЖ. Различие в продук-

ции PG-1 при хроническом АГ, РЖ, ЯБДПК, как и различие между уровнями G-17 при этих заболеваниях, статистически не значимо. Титры специфических сывороточных антител против *H. pylori* существенно не различались в зависимости от вида исследуемой гастродуоденальной патологии.

Метод определения сывороточных концентраций PG-1 и G-17 обладает высокой чувствительностью при диагностике неатрофического и выраженного атрофического антрального и фундального гастрита. За исключением случаев слабо выраженной атрофии СОЖ в теле или антруме, обсуждаемый метод характеризуется высокой позитивной и негативной прогностической ценностью.

Серологические маркеры функциональной активности СОЖ – PG-1 и G-17 – могут служить объектами достоверного скрининга атрофии соответствующих отделов данного органа при диспепсических жалобах у *H. pylori*-инфицированных пациентов. Дальнейшее развитие дисрегенераторных процессов в СОЖ в виде появления очагов кишечной метаплазии и (или) дисплазии не сопровождается статистически значимыми изменениями сывороточных концентраций PG-1 и G-17 на ранних этапах и носит непостоянный характер. В связи с этим применение неинвазивного скрининга не может быть рекомендовано для своевременной диагностики кишечной метаплазии и (или) дисплазии. В данном случае методом выбора является хромоэндоскопическое исследование СОЖ, позволяющее с высокой степенью достоверности выявлять очаги кишечной метаплазии и заменить гистологическое исследование при диагностике кишечной метаплазии. Показатели чувствительности, специфичности, негативной и позитивной прогностической ценности метода являются обоснованием для хромоэндоскопического скрининга.

Всем группам населения старше 50 лет рекомендуется проводить неинвазивный серологический скрининг АГ как предракового заболевания в амбулаторно-поликлинической практике путем определения маркеров атрофии СО антрального отдела и тела желудка, таких как PG-1 и G-17.

По результатам скрининга рекомендуется составить регистр пациентов с формированием групп повышенного риска развития РЖ (низкий, умеренный и высокий) соответственно степени тяжести (слабая, умеренная, выраженная) атрофии СО антрума и тела желудка.

Пациентам с выявленной атрофией СО антрального отдела желудка тяжелой степени, по результатам неинвазивного серологического скрининга (маркер – G-17), рекомендуется ЭГДС с биопсией. В случае выявления тяжелой атрофии СО в антральном отделе желудка, сочетающейся с кишечной метаплазией, этой группе пациентов (высокого риска) рекомендуются дальнейшие ежегодное эндоскопическое и хромоэндоскопическое исследование желудка с обязательной оценкой степени тяжести кишечной метаплазии. При дальнейшем мониторинге кишечной метаплазии можно ограничиться хромоэндоскопией без биопсии. Пациентам с выявленной слабой и умеренной атрофией СО антрального отдела желудка (низкий и умеренный риск) рекомендуется ежегодно проводить неинвазивный серологический скрининг (маркер – G-17).

Группам пациентов с корпусдоминирующим АГ, умеренной и тяжелой атрофией СО тела желудка (умеренный и высокий риск), сформированным исходя из результатов неинвазивного серологического скрининга (маркер – PG1), рекомендуется обязательное эндоскопическое исследование с биопсией по системе Kimura-Takemoto (нижней, средней и верхней трети тела желудка по малой кривизне, пе-

редней стенки и большой кривизны). Пациентам со слабой атрофией СО тела желудка рекомендовано ежегодное проведение неинвазивного серологического скрининга (маркер – PG-1).

По результатам эндоскопического исследования СО тела желудка с биопсией по Kimura-Takemoto необходимо определить тактику дальнейшего наблюдения за такими пациентами. При выраженной атрофии СО тела желудка хотя бы в двух очагах рекомендуется ежегодное эндоскопическое исследование с биопсией из очагов, а также для исключения диффузного РЖ – ежегодное рентгенологическое исследование.

В случаях, когда атрофия СО выявляется в антральном отделе и теле желудка одновременно, тактика наблюдения пациентов с АГ определяется по наибольшей степени тяжести атрофии СО в том или ином отделе.

При выявлении пациентов с *H. pylori*-ассоциированными диспепсическими жалобами рекомендуется *Western blot analysis* сыворотки крови с определением специфических anti-*H. pylori* IgG с целью составления профилей иммунного ответа, которые могут использоваться с диагностической целью для выявления АГ, ЯБЖ, ЯБДПК и РЖ.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор В.Д. Пасечников.

Дата защиты: 15.06.2007 на заседании диссертационного совета Д 208.089.01 при ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Е.А. Климова – **Вирусные гепатиты: клико-эпидемиологический анализ и совершенствование тактики лечения.**

Ye.A. Klimova – **Viral hepatitis: clinical and epidemiologic analysis and improvement of treatment approach** (*The theses for PhD degree*).

Цель работы – разработка программы и методов этиопатогенетического лечения *хронического гепатита С* (ХГ С) на основе современной генно-инженерной диагностики и обоснование тактики комбинированной противовирусной терапии, анализ факторов риска инфицирования *вирусами гепатитов В* (HBV) и *С* (HCV) с использованием методов аналитической эпидемиологии для совершенствования профилактики парентеральных вирусных гепатитов.

Особенностью этиологической структуры острых вирусных гепатитов в Москве в 1998 г. по сравнению с 1993–1994 г. явилось значительное увеличение удельного веса числа больных вирусными гепатитами с парентеральным путем передачи (78 и 53% соответственно). HBV и дельта-вирус играют ведущую роль в развитии фульминантного течения и летального исхода при остром вирусном гепатите, обуславливая развитие заболевания в 80% случаев. У 6% пациентов, имевших эпидемиологические и клинико-лабораторные признаки фульминантного вирусного гепатита, идентифицировать возбудителя не удалось.

Микст-инфекция в различных сочетаниях (HBV/HDV/HCV/HGV/TTV/Parvovirus B19) регистрировалась более чем у половины умерших. Однако одновременное инфицирование несколькими вирусными агентами существенно не влияло на клинико-биохимические проявления болезни.

Наибольшее значение в инфицировании HBV и HCV в Москве в 1998 г. имело внутривенное введение психоактивных веществ. Атрибутивный риск развития острого гепатита В у потребителей инъекционных наркотиков составил 46%, острого гепатита С – 78%.

Гемотрансфузия не является существенным фактором риска заражения HBV. Однако в инфицировании HCV переливание крови играет важную роль. Существует риск инфицирования HBV при парентеральных манипуляциях в стационаре, амбулаторных условиях и при посещении стоматолога.

Вирус гепатита G (HGV) не является основным возбудителем вирусного гепатита неустановленной этиологии, *рибонуклеиновая кислота* (RNA) HGV обнаружена только у 3,6% пациентов с острым вирусным гепатитом ни А ни Е. Значительно чаще RNA HGV обнаруживается у больных острыми гепатитами В и С (35–40%). Дополнительное инфицирование HGV не изменяло клинико-биохимических проявлений острого периода гепатита С и не влияло на тяжесть его течения. У 38% больных с фульминантным течением острого гепатита В в сыворотке крови обнаруживалась RNA HGV. Однако это существенно не изменяло характерных для этой формы болезни клинико-лабораторных показателей.

В начальный период инфекционного процесса при острой желтушной форме вирусного гепатита С, как и при хронической форме инфекции, выявляются генетическая неоднородность и изменчивость индивидуальной популяции вируса, циркулирующей в крови. Изменчивость генома HCV выражена при различных генотипах вируса, у больных с гипералатемией и при стойко нормальных показателях активности АлАТ и не зависит от уровня вирусной нагрузки.

Геномная форма RNA HCV в различных биологических субстратах организма (при одновременном исследовании сыворотки крови, лимфоцитов периферической крови и ткани печени) определяет-

ся у 90% больных ХГ С. RNA HCV значительно чаще обнаруживается в печени, чем в сыворотке и лимфоцитах периферической крови. Более чем у 70% больных ХГ С при отсутствии вирусной RNA в сыворотке крови этот маркер определяется в ткани печени, у половины – в лимфоцитах периферической крови.

У больных ХГ С выявлены количественные и качественные различия в соотношении структурных и неструктурных белков HCV в клетках печени. Вирусные белки (core, NS3, NS4A, NS4B) обнаружены только в цитоплазме гепатоцитов. При этом не определяется связи между локализацией окраски, выявляющей белки HCV, и очагами воспаления и некроза ткани печени.

Каждый третий больной ХГ С, в ткани печени которого была обнаружена геномная форма RNA HCV, имеет репликативную форму вирусной RNA в этом субстрате. В то же время «минус цепь» RNA HCV в лимфоцитах периферической крови не выявлена ни у одного пациента. Белки HCV обнаруживались у 97% пациентов, имевших геномную RNA в ткани печени. Выявление core-белка значительно чаще ассоциировалось с репликативной формой RNA HCV.

При повышенном уровне активности АлАТ достоверно чаще RNA HCV выявляется в сыворотке крови, лимфоцитах периферической крови и при одновременном исследовании трех субстратов (сыворотка крови, лимфоциты периферической крови, ткань печени), чем у пациентов, у которых ХГ С протекает с постоянно нормальной активностью АлАТ. В ткани печени геномная и репликативная формы RNA HCV обнаруживались в сравниваемых группах одинаково часто.

Степень морфологических изменений в ткани печени у больных ХГ С не взаимосвязана с обнаружением RNA HCV в сыворотке крови, лимфоцитах периферической крови и в ткани печени. Достоверная зависимость между обнаружением антигенов HCV в гепатоцитах, степенью воспалительного процесса и стадией ХГ С также отсутствовала.

Благодаря комбинированной противовирусной терапии больных ХГ С с использованием лекарственных препаратов различных фармакологических групп значительно повышается ее эффективность. Устойчивый вирусологический ответ при лечении препаратами отечественного производства – *рибавирином* в комбинации с *интерфероном альфа 2а* (ИФН- α 2а) – зарегистрирован у 51% больных ХГ С (при 1-м генотипе – у 41%, при не 1-м генотипе – у 69% больных). Лечение больных ХГ С с использованием

ИФН- α 2а и рибавирина позволяет добиться клинической эффективности, сопоставимой с эффективностью аналогичных лекарственных препаратов при контролируемых клинических испытаниях, и существенно снизить стоимость противовирусного лечения ХГ С.

Использование рекомбинантного интерферона α 2b в сочетании с гистамином дигидрохлоридом при лечении больных ХГ С продемонстрировало безопасность и высокую клиническую эффективность, чем при монотерапии ИФН- α 2а. Комплексная терапия позволяет существенно улучшить результаты лечения, чем монотерапия рекомбинантным ИФН- α 2: устойчивый вирусологический ответ наблюдается у 35% пациентов, в группе больных, инфицированных генотипом 1, – у 29%.

Данная схема лечения может быть назначена больным ХГ С в режиме индивидуального курса –

в случаях, когда существуют противопоказания к лечению рибавирином или стандартный комбинированный курс терапии невозможен в связи с развитием серьезных побочных явлений рибавирина.

Диссертация на соискание *ученой степени доктора медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный консультант: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **Н.Д. Ющук**.

Дата защиты: 19.01.07 на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 при ФГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека».

Т.Ю. Тупицына – Совершенствование диагностики и выбор способа лечения больных с постхолецистэктомическим синдромом.

T.Yu. Tupitsyna – Improvement of diagnostics and choice of treatment method of patients with postcholecystectomy syndrome (The theses for MD degree).

Цель работы – повысить уровень качества жизни пациентов с *постхолецистэктомическим синдромом* (ПХЭС) посредством совершенствования диагностики морфофункционального состояния желчевыводящей системы и дифференцированного подхода к проведению лечебно-реабилитационных мероприятий.

Обследованы 174 больных с ПХЭС. Критерием включения в исследование являлись жалобы на диспепсические расстройства и абдоминальные боли после выполненной ранее *холецистэктомии* (ХЦЭ) по поводу хронического или острого калькулезного холецистита. Пациенты, перенесшие ХЦЭ, дополненную формированием билиодигестивных анастомозов, в исследование не включались.

На *первом этапе* исследования у пациентов с ПХЭС изучали:

- состояние печени и желчевыводящей системы в целях выявления признаков нарушения *оттока желчи* (ОЖ) как наиболее частой причины *постхолецистэктомических расстройств* (ПХЦЭР);
- функциональные и органические причины нарушения желчевыделения;
- сопутствующие болезни органов *гепатопанкреатодуоденальной зоны* (ГПДЗ) и степень их компенсации.

Кроме того, изучали клинико-anamnestические данные, проводили физикальные исследования, анализы биохимических показателей, ультразвуковое исследование с дифференциальной диагностикой функциональных и органических причин нарушений ОЖ, результаты доплерографической оценки печеночной гемодинамики, радиологического исследования печени и желчных протоков посредством динамической гепатобилисцинти-

графии. Определенной категории пациентов осуществляли эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию.

При мониторинге состояния больных наряду с клинико-инструментальными методами контроля использовали специализированный опросник для определения уровня качества жизни больных гастроэнтерологического профиля – *гастроинтестинальный индекс* – *Gastrointestinal Quality of Life Index* (GIQLI) [Eypasch E. et al., 1995].

Пациентов разделили на 3 группы: I ($n=112$) – с функциональными расстройствами желчевыделения; II ($n=28$) – с органическими причинами нарушения ОЖ; III ($n=34$) – ПХЦЭР были обусловлены поражением органов ГПДЗ.

На *втором этапе* исследования проводили коррекцию ПХЭС в зависимости от механизма развития, анализ эффективности лечебных и реабилитационных мероприятий в ранние и отдаленные сроки наблюдения.

Пациентам I группы проводили консервативное лечение для устранения клинических симптомов, ликвидации дисфункции сфинктера Одди и коррекции моторно-кинетических нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Пациентам II группы осуществляли хирургическую коррекцию органических препятствий оттоку желчи вследствие:

- 1) рубцового стенозирования большого сосочка двенадцатиперстной кишки;
- 2) наличия конкрементов в холедохе;
- 3) протяженных стриктур общего желчного протока.

Пациентам III группы проводилось лечение обострения хронических болезней органов пищеварения, обусловивших (при отсутствии

признаков гипертензии желчевыводящей системы) развитие абдоминальных болей и диспепсических расстройств (клиническую симптоматику ПХЭС).

К факторам риска развития ПХЦЭР следует отнести длительный анамнез желчнокаменной болезни, выполнение ХЦЭ в экстренном порядке на фоне выраженного воспалительного процесса в гепатобилиарной системе, отсутствие в послеоперационный период адекватной коррекции гипертензии желчевыводящих протоков. Ведущим фактором в этиопатогенезе ПХЭС следует считать нарушения ОЖ, выявляющиеся в 80,5% случаев.

Основными причинами развития ПХЭС являются функциональные (64,4%) и органические (16,1%) нарушения желчевыделения, наличие в 19,5% случаев обострений болезней органов ГПДЗ. Этиопатогенетические факторы существенно не влияют на клинические проявления ПХЦЭР, которые характеризуются преобладанием абдоминального болевого синдрома и диспепсии, сопровождаются значительным снижением уровня качества жизни пациентов.

Полиморфность и неспецифичность клинических проявлений ПХЭС диктуют необходимость углубленной оценки морфофункционального состояния органов желудочно-кишечного тракта с целью верификации причин неудовлетворительных результатов холецистэктомии.

Эхоскопически патологические изменения паренхимы печени обнаружены у 82,7% пациентов с ПХЭС. В 25,3% случаев имелось сопутствующее поражение поджелудочной железы с признаками панкреатэктазии (22,4%).

При анализе результатов доплерографического исследования печеночной гемодинамики особен-

ности внутрипеченочного кровотока выявлялись у 48,3% пациентов в виде усиления артериального компонента (на $22,3 \pm 4,9\%$) с одновременным снижением притока по системе воротной вены (на $19,8 \pm 5,7\%$).

Нарушения поглотительно-экскреторной функции печени, по данным динамической гепатобилисцинтиграфии, определялись у 72,2% пациентов. Наибольшие изменения наблюдались преимущественно у больных с нарушением ОЖ.

Использование разработанного способа ультразвуковой дифференциальной диагностики функциональных и органических причин ОЖ у пациентов после ХЦЭ, основанного на динамической оценке показателя индекса опорожнения холедоха, позволяет с высокой степенью точности (94,1%) верифицировать причину гипертензии желчевыводящей системы, связанную с патологическими изменениями большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Комплексное обследование пациентов, не удовлетворенных результатами ранее перенесенной ХЦЭ, включавшее уг-

лубленную ультразвуковую оценку морфофункционального состояния гепатобилиарной системы и поджелудочной железы, позволило определить четкие критерии выбора способа коррекции ПХЭС в зависимости от механизма его развития. Дифференцированный подход к коррекции ПХЭС позволил в подавляющем большинстве (89,7%) случаев значительно повысить уровень качества жизни данной категории больных.

Пациентам с функциональными расстройствами желчевыделения показано проведение комплекса терапевтических мероприятий, включающих охранительный лечебный режим, диету, назначение препаратов, корригирующих сократительную способность сфинктера Одди, а также ферментных средств – алюминийсодержащие буферные антациды, в ряде случаев – про- и пребиотики.

Показаниями к оперативной декомпрессии желчевыводящей системы при органических препятствиях ОЖ являются рубцовое стенозирование большого сосочка двенадцатиперстной кишки, протя-

женные стриктуры общего желчного протока, холедохолитиаз. При выявлении патологических изменений других органов желудочно-кишечного тракта, развившихся до ХЦЭ или после нее, показано консервативное лечение основной патологии, направленное на восстановление морфофункционального состояния органов пищеварения.

Динамическое изучение уровня качества жизни пациентов, страдающих ПХЭС, позволяет осуществлять постоянный мониторинг течения болезни.

Диссертация на соискание *ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в Томском военно-медицинском институте.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент **И.О. Гибадулина.**

Научный консультант: доктор медицинских наук, доцент **Н.В. Гибадулин.**

Дата защиты: 09.06.2006 на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном медицинском университете.

Школа клинициста

Женщина 36 лет на протяжении 15 лет страдает хронической обструктивной болезнью легких. Регулярно пользуется β_2 -адреномиметиками и м-холинолитиками, в последние годы – ингаляционными глюкокортикостероидами. Несмотря на проводимое лечение отмечается неуклонно прогрессирующее течение болезни, в связи с чем 2 нед назад назначен преднизолон *per os* в дозе 30 мг/сут.

При исследовании крови пульмонолог обратил внимание на незначительное повышение активности сывороточных аминотрансфераз (АлАТ – 1,5 нормы, АсАТ – 2 нормы), повышение уровня билирубина в 2,5 раза преимущественно за счет конъюгированной фракции, снижение содержания общего белка до 54 г/л.

Вопрос 1

Какое заболевание следует заподозрить в первую очередь?:

- А) хронический гепатит С;
- Б) алкогольный гепатит;
- В) аутоиммунный гепатит;
- Г) недостаточность α_1 -антитрипсина;
- Д) лекарственный гепатит.

Ответ

Г.

Маркеры вирусных гепатитов и аутоантитела у пациентки не обнаружены, алкогольный анамнез неотягощен. Для уточнения диагноза и стадии поражения печени выполнена пункционная биопсия (см. рисунок на 1-й стороне обложки).

Вопрос 2

Какую стадию фиброза печени можно констатировать у больной на основании биохимических параметров и гистологического исследования печени? Имеются ли патогномоничные гистологические признаки α_1 -антитрипсиновой недостаточности?

Ответ

Цирроз печени. Для поражения печени при недостаточности α_1 -антитрипсина типичны PAS-позитивные, диастазанегативные депозиты преимущественно в перипортальной зоне. При стандартной окраске гистологического препарата гематоксилином и эозином данные депозиты не видны.

Диагноз α_1 -антитрипсиновой недостаточности подтвержден низким уровнем α_1 -глобулинов при электрофорезе белков сыворотки и снижением сывороточной концентрации α_1 -антитрипсина до 26 мг/дл (норма – 190–330 мг/дл).

Вопрос 3

Развивается ли патология печени у гетерозиготных носителей дефектных аллелей гена α_1 -антитрипсина?

Ответ

Гетерозиготы по недостаточности α_1 -антитрипсина имеют предрасположенность к поражению печени другими факторами (вирусы, алкоголь и др.), а также к развитию гепатоцеллюлярной карциномы.

Вопрос 4

Какой прогноз у этой больной?

Ответ

Неблагоприятный – ввиду отсутствия специфической терапии. У 10–30% больных развивается гепатоцеллюлярная карцинома. Радикальным методом лечения в отсутствие необратимых изменений легких является трансплантация печени.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буеверов

Перечень статей, опубликованных в 2008 году

- Алексеев С.А., Щупак А.Ю., Лебедько О.А.* Применение урсосана в комплексной терапии токсических поражений печени вследствие употребления спиртосодержащих дезинфектантов 2,32
- Березников А.В., Конев В.П., Ахмедов В.А.* Технология экспертизы качества медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника 5,27
- Борсуков А.В., Моисеев Д.О., Буеверов А.О.* Клиническое значение денситометрии в определении степени тяжести цирроза печени 3,27
- Бращенкова А.В., Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А.* Неалкогольная жировая болезнь печени: факторы прогрессирования и критерии выбора терапии больных сахарным диабетом 2-го типа 1,3
- Буеверов А.О., Ешану В.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза 1,17
- Буеверов А.О., Маевская М.В.* Хронический гепатит С и сочетанная патология печени 6,9
- Горковцов А.В., Ромашка Е.М., Левушкина А.И., Ракчеев Б.Ю.* Метод подготовки толстой кишки к ректосигмоскопии в амбулаторно-поликлинических условиях 5,23
- Григорьева И.Н., Романова Т.И.* Возможности этиологической и симптоматической терапии болевого синдрома при хроническом панкреатите 1,23
- Зингеренко В.Б.* Влияние дополнительного внутривенного введения орнитина на эффективность парентерального питания в коррекции метаболических нарушений при перитоните 4,40
- Ивашкин В.Т., Федосьина Е.А., Маевская М.В., Буеверов А.О., Золотаревский В.Б., Широкова Е.Н., Кокина Н.И., Глушенков Д.В., Павлов Ч.С., Соколова И.А.* Сфера применения эссенциальных фосфолипидов (Клинические наблюдения) 5,3
- Казюлин А.Н., Бяхов М.Ю., Королева И.А., Козлов С.В., Кучерявый Ю.А.* Ранняя и поздняя панкреатоксичность при неоадьювантной и адьювантной химиотерапии Нег-негативного рака молочной железы: ретроспективное мультицентровое исследование 1,11
- Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г., Буеверов А.О., Матвеева И.И., Добровольская М.М.* Возможности коррекции нарушений печеночного метаболизма при химиотерапии онкогематологических больных ... 5,9
- Маев И.В., Говорун В.М., Кучерявый Ю.А., Генерозов Э.В., Лисицина И.А., Буданова Е.А.* Генетический полиморфизм интерлейкина-8 у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *Helicobacter pylori* 6,3
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А.* Билиарнозависимый панкреатит: от патологической физиологии к патогенетическому лечению 3,3
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б.* Квашиоркор взрослых при хроническом панкреатите 4,3
- Маммаев С.Н., Каримова А.М., Хасаев А.Ш.* Некоторые аспекты нейроэндокринных и иммунных нарушений при абдоминальном ожирении 1,29
- Маммаев С.Н., Рамазанов Ш.Р., Буеверов А.О., Маевская М.В., Абдуллаева А.М., Арбуханова Р.М., Дибиров Д.А., Амирова Х.М.* Динамика уровней цитокинов сыворотки крови при противовирусной терапии хронического гепатита С 2,28
- Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Бращенкова А.В., Кравчук Ю.А.* Принцип выбора полиферментных препаратов у пациентов с хроническим панкреатитом и нарушенной толерантностью к глюкозе 3,16
- Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Лощина Ю.Н., Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А., Маев И.В., Самсонов А.А., Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Мотузова Е.В.* Оценка эффективности маалокса в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 4,23
- Никитин И.Г.* Рекомендации по диагностике и подходам к лечению хронического гепатита В (По материалам Американской ассоциации по изучению болезней печени, 2007 г.) 2,3
- Никифоров П.А., Ляпунова В.Н., Мореев И.И., Тарасова А.Ю.* Применение дульколакса в подготовке к колоноскопии 6,31
- Пахомова И.Г.* Эффективность нимесулида при эзофагогастропатиях и поражениях печени, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов 6,23
- Полужктова Е.А., Курбатова А.А.* Синдром раздраженного кишечника с запорами: клиника, диагностика, подходы к лечению 3,34
- Спесивцев В.Н., Калинин А.В.* Факторы риска развития хронического панкреатита и рака поджелудочной железы 2,17
- Сулима Д.Л.* Оценка клинической эффективности искусственной вентиляции легких у больных с печеночной недостаточностью при хронических вирусных гепатитах 6,17
- Тропская Н.С., Попова Т.С.* Некоторые аспекты регуляции моторной функции желудка и тонкой кишки 4,12
- Успенский Ю.П., Пахомова И.Г.* Болевой абдоминальный синдром у больных хроническим панкреатитом: патогенетическое обоснование фармакотерапии полиферментными препаратами 4,17
- Успенский Ю.П., Пахомова И.Г.* Хронический панкреатит и алкоголь: время поиска новых решений старой проблемы 5,16
- Филон А.Ф., Калганов И.Д., Китчиева Г.М.* Эффективность применения нормазе в ранний послеоперационный

период после хирургических вмешательств
на толстой кишке 5,32
Широкова Е.Н. Современные подходы к диагностике
и лечению холестаза 4,33
Шкитин В.А., Панисяк Н.А., Алимов А.В. Фармако-
экономические аспекты лечения язвенной болезни
двенадцатиперстной кишки 3,22

Перечень статей, опубликованных в 2008 году 6,43
 Правила для авторов 1,40
 Резюме диссертаций: информация
из ВАК России 1,35; 2,37; 3,39;
4,47; 5,36; 6,34
 Список авторов 6,44
 Школа клинициста 1,39; 2,40; 3,40; 4,48; 5,40; 6,42

Список авторов

Абдуллаева А.М. 2,28
 Алексеенко С.А. 2,32
 Амирова Х.М. 2,28
 Арбуханова Р.М. 2,28
 Ахмедов В.А. 5,27
 Березников А.В. 5,27
 Бордин Д.С. 4,23
 Бращенкова А.В. 1,3
 Буданова Е.А. 6,3
 Буеверов А.О. 1,17; 2,28; 5,3,9; 6,9
 Бяхов М.Ю. 1,11
 Генерозов Э.В. 6,3
 Глушенков Д.В. 5,3
 Говорун В.М. 6,3
 Горковцов А.В. 5,23
 Горожанская Э.Г. 5,9
 Григорьева И.Н. 1,23
 Гриневич В.Б. 1,3
 Дибиров Д.А. 2,28
 Добровольская М.М. 5,9
 Ешану В.С. 1,17
 Зингеренко В.Б. 4,40
 Золотаревский В.Б. 5,3
 Ивашкин В.Т. 1,17; 4,23; 5,3

Казюлин А.Н. 1,11
 Калганов И.Д. 5,32
 Калинин А.В. 2,17
 Каримова А.М. 1,29
 Китчиева Г.М. 5,32
 Козлов С.В. 1,11
 Кокина Н.И. 5,3
 Конев В.П. 5,27
 Королева И.А. 1,11
 Кравчук Ю.А. 1,3
 Кучерявый Ю.А. 1,11; 4,3; 6,3
 Лазебник Л.Б. 4,23
 Ларионова В.Б. 5,9
 Лебедько О.А. 2,32
 Левушкина А.И. 5,23
 Лисицина И.А. 6,3
 Лощина Ю.Н. 4,23
 Ляпунова В.Н. 6,31
 Маев И.В. 4,3,23; 6,3
 Маевская М.В. 1,17; 2,28; 5,3; 6,9
 Маммаев С.Н. 1,29; 2,28
 Масловский Л.В. 4,23
 Матвеева И.И. 5,9
 Машарова А.А. 4,23
 Мехтиев С.Н. 1,3
 Минушкин О.Н. 4,23
 Мореев И.И. 6,31
 Москалева А.Б. 4,3
 Мотузова Е.В. 4,23

Никитин И.Г. 2,3
 Никифоров П.А. 6,31
 Павлов Ч.С. 5,3
 Пахомова И.Г. 4,17; 5,16; 6,23
 Попова Т.С. 4,12
 Ракчеев Б.Ю. 5,23
 Рамазанов Ш.Р. 2,28
 Романова Т.И. 1,23
 Ромашка Е.М. 5,23
 Самсонов А.А. 4,23
 Соколова И.А. 5,3
 Спесивцев В.Н. 2,17
 Сулима Д.Л. 6,17
 Тарасова А.Ю. 6,31
 Тропская Н.С. 4,12
 Трухманов А.С. 4,23
 Успенский Ю.П. 4,17; 5,16
 Федосьина Е.А. 5,3
 Филон А.Ф. 5,32
 Хасаев А.Ш. 1,29
 Широкова Е.Н. 4,33; 5,3
 Щупак А.Ю. 2,32