

Scientific
and practical
journal
for clinicians

2009, No 6

Editor-in-chief:

V.T. Ivashkin

Production Manager:

G.G. Piskunov

Editorial Board:

A.O. Bueverov (secretary-editor),

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>A.V. Kozlova, O.I. Andreytseva, V.Ye. Syutkin, A.A. Saliyenko, A.V. Chzhao, M.Ch. Khubutia</i> Transplantation of the liver in patients with liver cirrhosis of HBV-etiology and prophylaxis of graft HBV-infection	3
<i>Ye.A. Kulyushina</i> Syndrome approach in radiology of liver cirrhosis	10
<i>V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya, Ye.A. Fedos'ina</i> Application of ursodeoxycholic acid in treatment of patients with hepatitis C	17
<i>B.Z. Sirotin, Yu.L. Fedorchenko, L.G. Vit'ko, S.N. Marenin</i> Diabetes mellitus and diseases of the esophagus.....	22
<i>A.S. Nikitin, V.A. Nikonenko</i> Efficacy of various methods of preparation of patients to investigation and surgical interventions of the large intestine	27
<i>I.V. Mayev, Ye.V. Melnikova, T.V. Kryukova, S.V. Kashin, A.S. Nadezhin</i> New methods of serological and endoscopic diagnostics of chronic atrophic gastritis and early stomach cancer	30
Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	35
Tutorial for clinician.....	40
List of articles published in 2009.....	41
List of authors.....	42

УДК 616.36-089.843

Трансплантация печени у пациентов с циррозом печени HBV-этиологии и профилактика HBV-инфекции в трансплантате

А.В. Козлова, О.И. Андрейцева, В.Е. Сюткин, А.А. Салиенко, А.В. Чжао, М.Ш. Хубутия

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, г. Москва

Козлова Алевтина Владимировна, эл. почта: alevtinaalja@mail.ru

Цель исследования. Изучить результаты применения различных вариантов профилактики инфицирования пересаженной печени вирусом гепатита В у пациентов с ЦП HBV±HDV-этиологии после ортотопической трансплантации печени (ОТП).

Материал и методы. В отделении трансплантации печени НИИ СП им. Н.В.Склифосовского 20 HbsAg-позитивных пациентов с ЦП с начала 2002 г. по май 2009 г. перенесли трансплантацию печени. Из них у 5 больных ЦП развился в исходе хронического гепатита В, у 13 больных – сочетанной инфекции HBV и HDV, у 2 больных – инфекции тремя вирусами – HBV, HCV и HDV. Профилактика возвратной инфекции HBV проводилась в дооперационном, интраоперационном и послеоперационном периодах. Исходы профилактики рецидива инфекции HBV проанализированы у 18 пациентов.

Результаты. Комбинированную профилактику возвратной инфекции HBV (HBVlg не менее 6 мес в сочетании с аналогами нуклеоз(т)идов) получили 11 пациентов. Со 2-й послеоперационной недели уровень HBs-Ab >50 МЕ/мл был выявлен в 81,8% случаев. Частота возвратной инфекции HBV в этой группе пациентов составила 9,1%. Редукция доз HBVlg в интраоперационный и ближайший послеоперационный периоды значительно увеличила риск возвратной инфекции HBV.

Двое пациентов, оперированных по поводу ЦП HBV±HDV-этиологии, в послеоперационный период получали монотерапию ламивудином. У одного из пациентов через 18 мес после ОТП отмечается возвратная инфекция HBV.

У пациента, инфицированного тремя вирусами гепатита В, С, D и не получавшего профилактического лечения в послеоперационный период, возвратная инфекция HBV отсутствовала в течение 19 мес после ОТП.

Выводы. Проведение комбинированной профилактики возвратной инфекции HBV в посттрансплантационный период с применением HBVlg не менее 6 мес в сочетании с аналогами нуклеозидов позволило в 90,9% случаев предотвратить инфицирование пересаженной печени на протяжении 1–6 лет после ОТП. При редукции доз HBVlg значительно увеличивается риск возвратной инфекции HBV.

У HBsAg-позитивных пациентов при проведении монотерапии ламивудином риск возвратной инфекции HBV значительно выше, чем у больных при проведении комбинированной терапии.

Ключевые слова: трансплантация печени, возвратная инфекция HBV, иммуноглобулин против гепатита В (HBVlg), ламивудин, энтекавир.

Transplantation of the liver in patients with liver cirrhosis of HBV-etiology and prophylaxis of graft HBV-infection

A.V. Kozlova, O.I. Andreytseva, V.Ye. Syutkin, A.A. Saliyenko, A.V. Chzhao, M.Ch. Khubutia

Aim of investigation. To study various variants of prophylaxis of hepatitis B virus infection of transplanted liver in patients with LC of HBV±HDV-etiology after *transplantation of the liver* (TL).

Methods. In the liver transplantation department of N.V.Sklifosovsky ambulance scientific research institute 20 HbsAg-positive patients with LC underwent transplantation of the liver from the beginning of 2002 to May, 2009. Of them in 5 patients LC developed as an outcome of chronic hepatitis B, in 13 patients at combined infection HBV and HDV, in 2 patients – at three viruses coinfection – HBV, HCV and HDV. Prophylaxis of recurrent HBV infection was carried out in preoperative, intraoperative and postoperative periods. Outcomes of prophylaxis of HBV infection relapse were analyzed for 18 cases.

Results. Eleven patients received combined prophylaxis of recurrent HBV infection (HBIg for at least 6 months in combination to nucleoside analogues). From the 2nd postoperative week the level of HBs-Ab >50 U/ml has been detected in 81,8% of cases. Frequency of recurrent HBV infection in this group of patients was 9,1%. Decrease of HBIg dose during intraoperative and early postoperative periods considerably increased the risk of recurrent HBV infection.

Two patients operated for LC of HBV±HDV-etiology, in postoperative period received monotherapy by lamivudine. In one of patients in 18 months after TL recurrent infection HBV was detected.

At patient, infected by three hepatitis viruses B, C, D and not receiving preventive treatment in postoperative period, recurrent HBV infection was absent for 19 months after TL.

Conclusions. Carrying out of combined prophylaxis of recurrent HBV infection in post-transplantation period with application of HBIg for 6 months or more in combination to nucleoside analogues allowed to prevent infection of the transplanted liver for 1–6 years after TL in 90,9% of cases. At reduction of HBIg doses the risk of recurrent HBV infection is considerably increased.

In HBsAg-positive patients at lamivudine monotherapy the risk of recurrent HBV infection is much higher, than at patients receiving combined treatment.

Key words: transplantation of the liver, recurrent HBV infection, immunoglobulin to hepatitis B (HBIg), lamivudine, entecavir.

Трансплантация печени у пациентов с ЦП HBV±HDV-этиологии ассоциирована с высокой частотой интраоперационного инфицирования печеночного трансплантата вирусом гепатита В, быстрым прогрессированием вирусного гепатита в пересаженной печени, потерей печеночного трансплантата в сроки от 1 до 5 лет после ОТП и, как следствие, с низким уровнем выживаемости реципиентов при развитии возвратной инфекции HBV [20]. В связи с этим в прошлом столетии в большинстве трансплантационных центров США цирроз печени HBV-этиологии даже рассматривался как противопоказание к ОТП [3].

Исследования ученых были направлены на поиск мер, которые могли бы максимально увеличить сроки выживания реципи-

ентов, перенесших операцию по поводу HBV-ассоциированного поражения печени. Главным условием этого является предотвращение инфицирования пересаженной печени вирусом гепатита В.

Целью исследования было изучить результаты применения различных вариантов профилактики инфицирования пересаженной печени вирусом гепатита В у пациентов с ЦП HBV±HDV-этиологии после ОТП.

Материал и методы

В отделении трансплантации печени НИИ СП им. Н.В.Склифосовского с сентября 2000 г. по сентябрь 2009 г. 125 пациентов перенесли ОТП, в том числе 20 HbsAg-положительных пациентов с *циррозом печени* (ЦП). Из них у 5 больных ЦП развился в

исходе хронического гепатита В, у 13 – в исходе сочетанной инфекции HBV и HDV, у 2 – в исходе инфекции тремя вирусами – HBV, HCV и HDV.

Из анализа были исключены двое пациентов, инфицированных HBV и HDV, умерших в раннем послеоперационном периоде. Таким образом, исходы профилактики рецидива инфекции HBV были проанализированы у 18 пациентов. За время наблюдения умерло двое пациентов через 12 и 15 мес после ОТП от причин, не связанных с инфекцией HBV. Двое больных с сочетанной инфекцией HBV и HDV перенесли ретрансплантацию печени, причины которой также не были связаны с возвратной инфекцией HBV, через 15 и 18 мес после ОТП.

Среди анализируемых больных было 6 женщин и 12 мужчин

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Нозология	Пол	Возраст (в годах)					Всего
		21–30	31–40	41–50	51–60	Более 60	
Цирроз печени HBV-этиологии	Муж/жен	–	–	1/0	2/1	–	4(3/1)
Цирроз печени HBV+ГЦР		–	–	–	0/1	–	1(0/1)
Цирроз печени HBV+HDV		3/0	0/2	2/1	1/1	–	10(6/4)
Цирроз печени HBV+HDV+ГЦР		–	–	–	–	0/1	1(0/1)
Цирроз печени HBV+HDV+HCV		–	–	1/0	1/0	–	2(2/0)

Таблица 2. Распределение больных по группе крови

O(II)	A(II)	B(III)	AB(III)
4 (22,2%)	8 (44,4%)	4 (22,2%)	2 (11,2%)

Таблица 3. Распределение больных на момент ОТП в соответствии с классификацией Child–Pugh

Класс по классификации Child–Pugh	Число больных (n=18)		
	Цирроз печени HBV-этиологии	Цирроз печени HBV+HDV	Цирроз печени HBV+HDV+HCV
A	–	1 (5,5%)	–
B	2 (11,1%)	7 (38,9%)	–
C	3 (16,7%)	3 (16,7%)	2 (11,1%)

(табл. 1) в возрасте от 25 до 67 лет, средний возраст пациентов составил 45,7 ($\pm 9,3$) года.

Большинство (44,4%) пациентов были с A(II) группой крови по ABO системе (табл. 2).

Тяжесть состояния пациентов на момент ОТП оценивалась по классификации Child–Pugh. Из представленных данных видно (табл. 3), что большинство пациентов относились к классам B и C по Child–Pugh.

Профилактика возвратной инфекции HBV проводилась в дооперационный, интраоперационный и послеоперационный периоды.

В дотрансплантационный период необходимо добиться подавления или, как минимум, значительного снижения уровня репликации вируса гепатита В, что ведет к снижению риска инфицирования пересаженной печени. Для этого пациентам назначается противовирусная терапия аналогами нуклеоз(т)идов. Ранее единствен-

ным препаратом в этой группе был ламивудин (LAM), который назначался по 100 мг в сутки. Следует отметить, что данный препарат не обладает гепатотоксичностью, может назначаться пациентам с декомпенсированным циррозом печени. Если репликация вируса прекращена, а пациент продолжает ожидать трансплантацию печени (его фамилия внесена в «лист ожидания»), лечение следует продолжить до проведения операции, так как после прекращения приема препарата возможно возвращение активности вируса. Однако при длительном применении препарата имеется риск развития у пациента мутантного ламивудинустойчивого штамма вируса гепатита В. В последние годы появились аналоги нуклеоз(т)идов нового поколения – адефовир (ADV), энтекавир (ETV), тенофовир, телбивудин и др.

В нашем исследовании в дотрансплантационный период пять пациентов с моноинфекцией HBV до ОТП получали терапию ламиву-

дином в связи с наличием репликации ДНК HBV.

Один пациент вплоть до ОТП получал терапию ламивудином в течение 10 мес, на фоне которой через 3 мес в крови перестала отмечаться репликация ДНК HBV. Другой пациент лечился ламивудином в течение 2 мес за 2 года перед ОТП, на фоне которой в крови вплоть до ОТП отсутствовала репликация ДНК HBV.

У двух других пациентов после 4 и 6 мес приема препарата при отсутствии репликации ДНК HBV в крови была предпринята попытка отменить ламивудин. Через 2 мес у обоих возвратилась репликация ДНК HBV. Лечение ламивудином было возобновлено через 1 год и 4 мес соответственно после возврата репликации ДНК HBV. Через 1 мес повторного лечения у одного пациента перестал реплицировать вирус гепатита В. У другого больного репликация ДНК HBV в титре ниже 500 копий/мл определялась в течение 14 мес. Через 4,5 мес и 2 года соответственно пациенты были оперированы.

У пятого больного в процессе терапии в течение двух лет появился устойчивый к ламивудину вариант вируса гепатита В (YMDD) в высоком титре ($4,2 \times 10^7$ МЕ/мл), в связи с чем ламивудин был заменен на энтекавир в дозе 1 мг в сутки, на фоне которого в течение 1 мес значительно снизилась концентрация ($7,7 \times 10^3$ МЕ/мл) вируса гепатита В в крови. Пациент получал терапию энтекавиром вплоть до операции в течение 10 мес. На момент ее проведения у пациента сохранялся низкий уровень репли-

кации ДНК HBV (100 копий/мл), у остальных четырех пациентов ДНК HBV в крови не определялась.

Из 11 больных, инфицированных двумя вирусами (HBV и HDV), предоперационное лечение ламивудином получали только 4. Терапия была направлена на подавление репликации ДНК HBV. У 3 пациентов подавить репликацию ДНК HBV удалось в течение 2–3 мес терапии и сохранить ее вплоть до операции. Последнему пациенту при постановке в «лист ожидания» был назначен ламивудин, который он принимал только 2 мес перед операцией. Полного отсутствия репликации ДНК HBV за этот период не было достигнуто, и на момент операции определялся низкий уровень вирусемии (менее 1 000 копий/мл) ДНК HBV. Остальным 7 пациентам терапия не требовалась в связи с отсутствием репликации ДНК HBV вследствие активности РНК HDV. У всех в сыворотке крови присутствовала РНК HDV.

Один из пациентов, инфицированных тремя вирусами гепатита (В, С и D), в дооперационный период получал энтекавир, другой не получал терапию аналогами нуклеозидов. Репликация всех трех вирусов гепатита к моменту операции у обоих пациентов отсутствовала.

В *интраоперационный* и *послеоперационный* периоды 11 больным проводилась комбинированная профилактика инфицирования печеночного трансплантата. В интраоперационный период назначалось 10 000 МЕ HBVg внутривенно, в первые 7 дней послеоперационного периода по 2 000 МЕ HBVg и далее, со второй недели, от 1 000 до 2 000 МЕ HBVg внутривенно 1 раз в 2 нед (в среднем – 3 000 МЕ в мес). Девяти больным проводили иммунопрофилактику в течение 12 мес, еще 2 больным в течение 7 и 9 мес после операции. Общая доза полученного каждым из двух больных HBVg была не менее 35 000 МЕ. Эти 11 пациентов составили первую группу анализируемых больных.

У двух из 11 пациентов был использован отечественный HBVg (антиген), у 9 больных – HBVg производства Германии (неогепатект). В одном случае внутривенное введение неогепатекта с 10-го мес после операции заменено на внутримышечное введение антигена.

Вторую группу составили 3 пациента, получившие в интраоперационный и ближайший послеоперационный периоды суммарную дозу HBVg от 7 000 до 10 000 МЕ.

Помимо иммуноглобулина с третьих суток после ОТП в течение 18 мес всем пациентам 1-й и 2-й групп назначали аналоги нуклеозидов – ламивудин (9 пациентов), энтекавир (1 пациент) или телбивудин (1 пациент).

Из остальных 4 пациентов двое больных не получали иммунопрофилактику, находились на монотерапии ламивудином. У них ведущим показанием к ОТП явилось наличие очагов *гепатоцеллюлярного рака* (ГЦР) на фоне цирроза печени. Пациенты были в возрасте 57 и 67 лет, в связи с чем от проведения дорогостоящей терапии HBVg решено было воздержаться.

Еще один пациент получает комбинированную иммунопрофилактику HBVg и энтекавиром в течение 5 мес после ОТП. Пациент, инфицированный тремя вирусами гепатита (В, С и D), профилактического лечения в посттрансплантационный период не получал.

Результаты

У всех 11 больных первой группы в среднем через 2 нед ($15,2 \pm 11,9$ дня) отмечалось исчезновение HBsAg (на 1–40-е сутки после ОТП).

У 8 больных после ОТП и на всем протяжении наблюдения (1–6 лет) отсутствовала репликация ДНК HBV. У 2 других пациентов репликация вируса гепатита В отмечалась на низком уровне (<100 МЕ/мл) в течение 2 и 12 мес соответственно после ОТП. У последнего пациента ДНК HBV реплицировалась в сыворотке крови в течение 34 мес.

Определение РНК HDV методом ПЦР не проводилось у пациентов, у которых в крови не определялся HBsAg. Перед очередным введением HBVg определялся титр HBsAb, по уровню которого проводилась коррекция HBVg.

HBsAb в крови в течение первой посттрансплантационной недели не выявлено у 5 больных, у 3 уровень HBsAb был выше 100 МЕ/мл, у других троих ниже 50 МЕ/мл.

С 2-й по 12-ю неделю уровень HBsAb выше 250 МЕ/мл определялся только у одного пациента, у 6 – выше 100 МЕ/мл, у 2 ниже 100 МЕ/мл и у 2 ниже 50 МЕ/мл.

На 6-й мес после ОТП уровень HBsAb выше 100 МЕ/мл отмечался у 9 больных, у 2 он был ниже 50 МЕ/мл.

К 12 мес после операции уровень HBsAb выше 50 МЕ/мл был у 9 больных, у одного – ниже 50 МЕ/мл и у одного пациента HBsAb не определялся. В дальнейшем еще у 4 больных HBsAb в крови не обнаруживали, при этом признаков возвратной инфекции HBV не было (HBsAg и ДНК HBV – отрицательные тесты). Срок наблюдения от 15 мес до 6 лет.

В дальнейшем в сроки после завершения введения HBVg у одного пациента через 16 мес после ОТП стал определяться в крови HBsAg, при этом к 12 мес у него не определялись HBsAb, отмечалась репликация ДНК HBV. Это позволяет констатировать факт возвратной инфекции HBV.

Таким образом, возвратная инфекция HBV в 1-й группе составила 9,1%.

У одного пациента 2-й группы, получившего в интраоперационный и ближайший послеоперационный периоды суммарную дозу неогепатекта 9 000 МЕ и принимающего ламивудин, элиминации HBsAg не удалось добиться. Через 1 год 10 мес после ОТП у него развился устойчивый к ламивудину вариант вируса гепатита В (YMDD). Через 2 года 2 мес после ОТП пациент стал получать ком-

бинированную терапию аналогами нуклеоз(т)идов – ламивудином и адефовиrom, на фоне которой через 8 мес удалось добиться элиминации ДНК HBV.

У другого пациента 2-й группы, получившего суммарную дозу неогепатекта 7 000 МЕ, HBsAg определялся в течение 6 недель после ОТП. В течение 9 мес HBs-Ab не определялись. После 9 мес наблюдения на протяжении 13 мес отмечалась циркуляция HBs-Ab в низком титре (5–40 МЕ/мл), отсутствовала репликация ДНК HBV. Через 2 года 5 мес после ОТП появилась активность ДНК HBV ($4,86 \times 10^3$ МЕ/мл) и еще через 2 мес стал определяться HBsAg. Таким образом, через 2 года 5 мес после ОТП зафиксирована возвратная инфекция HBV.

Третий пациент этой группы получил суммарно 10 000 МЕ неогепатекта. HBsAg перестал определяться в крови через 4 мес после ОТП. За время наблюдения (2 года 5 мес) не определяется активность ДНК HBV, при этом отсутствуют HBs-Ab.

У 2 пациентов, оперированных по поводу ЦП HBV±HDV-этиологии с очагами ГЦР на фоне ЦП, HBsAg перестал определяться в крови через 2 мес. Оба пациента не получали для профилактики возвратной инфекции HBV неогепатект и находились на монотерапии ламивудином. У одного пациента на протяжении 1 года 10 мес после ОТП отсутствуют HBs-Ab и репликация ДНК HBV. У другого пациента через 1 год 6 мес после ОТП появилась репликация ДНК HBV и еще через 1 мес стал определяться HBsAg, что говорит о возвратной инфекции HBV.

Пациент, оперированный по поводу ЦП HBV+HDV+HCV-этиологии, профилактического лечения в посттрансплантационный период не получал. В течение 2 мес после операции в крови определялся HBsAg. При дальнейшем наблюдении (общий срок 19 мес) HBsAg – отр., HBs-Ab – отр., отсутствует репликация ДНК HBV, РНК HDV и РНК HCV в крови.

У пациента, оперированного по поводу ЦП HBV+HDV+HCV-этиологии и получающего в течение 5 мес после ОТП комбинированную иммунопрофилактику HBIg и энтекавиrom, отсутствует HBsAg в крови, репликация вирусов гепатита В, С, D и уровень HBs-Ab выше 200 МЕ/мл.

Обсуждение

Чтобы добиться у пациентов с вирус-В-ассоциированными заболеваниями печени в дотрансплантационный период подавления или, как минимум, значительного снижения уровня репликации вируса гепатита В [3], пациентам назначается противовирусная терапия аналогами нуклеоз(т)идов. Ранее единственным препаратом в этой группе был ламивудин (LAM). Пациентам, находящимся в «листе ожидания» трансплантации печени без репликации вируса гепатита В в крови, следует продолжить терапию вплоть до операции, так как после прекращения приема препарата возможно возвращение активности вируса [1, 7, 13, 17, 18, 19]. Однако при длительном применении препарата имеется риск развития мутантного ламивудинустойчивого штамма вируса гепатита В (YMDD).

В последние годы применяют аналоги нуклеоз(т)идов нового поколения, такие как адефовир (ADV), энтекавир (ETV), тенофовир, телбивудин и др. Главной целью назначения аналогов нуклеоз(т)идов является подавление репликации вируса в краткосрочной перспективе для снижения риска инфицирования трансплантата.

А.М. Pellicelli и соавт. сообщают об эффективности препарата энтекавир в отношении снижения уровня ДНК HBV и АлАТ в течение первых 6 мес терапии у пациентов с ламивудинрезистентным вирусом гепатита В, ожидающих операции по трансплантации печени. При этом энтекавир в монотерапии более эффективен, чем комбинация ADV+LAM [12].

В нашем исследовании в дотрансплантационный период 5 пациентов с моноинфекцией HBV и 4 пациентов, инфицированных двумя вирусами (HBV и HDV), получали терапию аналогами нуклеозидов (ламивудином или энтекавиrom). Терапия была направлена на подавление репликации ДНК HBV. Семи пациентам с микст-инфекцией HBV и HDV терапия не требовалась в связи с отсутствием репликации ДНК HBV вследствие активности РНК HDV. На фоне лечения аналогами нуклеозидов у 8 из 9 пациентов удалось добиться подавления репликации вируса гепатита В на момент операции. Из-за короткого срока, прошедшего после внесения в «лист ожидания», у одного пациента не удалось до конца подавить репликацию ДНК HBV перед операцией.

У одного больного с моноинфекцией HBV при длительной терапии ламивудином в дотрансплантационный период развился устойчивый к ламивудину вариант вируса гепатита В (YMDD) в высоком титре. Препарат был заменен энтекавиrom, на фоне которого быстро значительно снизилась концентрация вируса гепатита В в крови.

В те времена, когда ОТП в мире выполнялась без профилактики инфицирования пересаженной печени вирусом гепатита В, возврат инфекции, диагностируемый по наличию HBsAg и ДНК HBV в крови, отмечался в 70% случаев в ранние сроки после операции [14, 15]. С тех пор как оперированным пациентам стали назначать либо HBIg, либо ламивудин в монотерапии, случаев возвратной инфекции стало примерно на 50% меньше [1, 15].

Первые исследования (W. Lauthart и соавт., 1987) по применению HBIg в качестве монотерапии показали возможность предотвращения инфицирования печеночного трансплантата вирусом гепатита В [5]. Однако при проведении терапии HBIg значительным ограничивающим фактором стала

высокая стоимость препарата. Дальнейшие поиски ученых были направлены на минимизацию доз HBVg. Обсуждались возможности минимизации доз HBVg при смене пути его введения (переход с внутривенного введения на внутримышечное), длительность проведения терапии [2, 9, 11].

После 1990 г. и вплоть до 2000 г. появились исследования по профилактике инфицирования пересаженной печени вирусом гепатита В с применением ламивудина в монотерапии. К сожалению, надежды, возложенные на этот препарат, не оправдались. Были получены данные, что применение ламивудина в течение года даже у иммунокомпетентных пациентов с активной HBV-инфекцией вызывает развитие мутантного ламивудин-резистентного штамма вируса в 15% случаев, а у иммуносупрессированных больных после ОТП – в 45% [8, 16]. Также высока частота возвратной инфекции HBV после ОТП при проведении монотерапии ламивудином: 10% (L. Grellier и соавт.) [1], 24% (С.М. Lo и соавт.) [7], 41% (R.P. Perrillo и соавт.) [13], 50% (D. Mutimer и соавт.) [10] через 12, 16, 36 и 36 мес после ОТП соответственно. Другие авторы приводят данные о частоте возврата посттрансплантационной инфекции HBV через 1 год – у 8–27% реципиентов, через 2 года – у 13–40%, через 3 года – у 26–28%, через 4 и 5 лет – у 35% и через 6 лет – у 49% [4, 6, 21].

В нашем исследовании двое пациентов, оперированных по поводу ЦП HBV±HDV-этиологии, в посттрансплантационный период получали ламивудин в монотерапии. У одного из них после длительной ремиссии через 18 мес после ОТП констатирована возвратная инфекция HBV (HBsAg – пол., ДНК HBV – пол.). Надо отметить, что у этого больного до ОТП была

активная репликация вируса гепатита В, которую не удалось подавить за короткий срок постановки в «лист ожидания» ОТП.

Примерно с 2000 г. большинство трансплантационных центров отказалось от идеи монотерапии ламивудином при профилактике инфицирования печеночного трансплантата и пришло к выводу о необходимости комбинированной профилактики с применением HBVg и ламивудина.

В последние 10 лет в большинстве центров получила распространение схема комбинированной профилактики возвратной инфекции HBV, включающая внутривенное введение высоких доз HBVg в сочетании с назначением LAM. HBVg начинали вводить во время агепатического периода операции в дозе 10 000 МЕ, продолжали введение ежедневно в течение первой посттрансплантационной недели по 2 000 МЕ, затем – 1 раз в 2 нед в течение 6–12 мес от 500 до 2 000 МЕ. Доза зависела от уровня HBs-Ab в крови реципиента, который стремились поддерживать выше 100 МЕ/мл [3].

Данной схемы профилактики возвратной HBV-инфекции в трансплантате придерживается и наш центр.

Большинство исследуемых нами пациентов получили комбинированную профилактику возвратной инфекции HBV (9 больных HBVg в течение 12 мес и 2 больных в течение 7 и 9 мес соответственно, в сочетании с аналогами нуклеозидов). Уровень HBs-Ab выше 50 МЕ/мл со 2-й посттрансплантационной недели явился достаточным для профилактики инфицирования печеночного трансплантата. Редукция доз HBVg в интраоперационный и ближайший послеоперационный периоды значительно увеличила риск возвратной инфекции HBV.

Следует отметить интересное наблюдение за пациентом, инфицированным тремя вирусами гепатита (В, С и D), не получающего профилактического лечения в посттрансплантационный период, у которого не было возвратной инфекции HBV в течение 19 мес после операции.

Заключение

- Все пациенты с моноинфекцией HBV и часть больных с микст-инфекцией HBV+HDV должны в дооперационный период получать противовирусную терапию аналогами нуклеозидов вплоть до операции для подавления вирусной активности ДНК HBV. Часть пациентов с инфекцией HBV и HDV в терапии аналогами нуклеозидов в дооперационный период не нуждаются, если вследствие активности РНК HDV отсутствует репликация ДНК HBV.

- Проведение комбинированной профилактики возвратной инфекции HBV в послеоперационный период с применением HBVg не менее 6 мес в сочетании с аналогами нуклеозидов позволило в 90,9% случаев предотвратить инфицирование пересаженной печени на протяжении 1–6 лет. Частота возвратной инфекции HBV в этой группе пациентов составила 9,1%.

- Редукция доз HBVg значительно увеличивает риск возвратной инфекции HBV.

- Уровень HBs-Ab выше 50 МЕ/мл со 2-й послеоперационной недели достаточен для обеспечения профилактики инфицирования печеночного трансплантата вирусом гепатита В.

- У HBsAg-позитивных пациентов при монотерапии ламивудином риск возвратной инфекции HBV значительно выше, чем при комбинированной терапии.

Список литературы

1. Grellier L., Mutimer D., Ahmed M. et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348, N 9036. – P. 1212–1215.
2. Hwang S., Lee S.G., Ahn C.S. et al. Prevention of hepatitis B recurrence after living donor liver transplantation: primary high-dose hepatitis B immunoglobulin monotherapy and rescue antiviral therapy // *Liver Transpl.* – 2008. – Vol. 14, N 6. – P. 770–778.
3. Jiang L., Jiang L.S., Cheng N.S., Yan L.N. Current prophylactic strategies against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation // *World. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, N 20. – P. 2489–2499.
4. Jiao Z.Y., Jiao Z. Prophylaxis of recurrent hepatitis B in Chinese patients after liver transplantation using lamivudine combined with hepatitis B immune globulin according to the titer of antibody to hepatitis B surface antigen // *Transplant. Proc.* – 2007. – Vol. 39, N 5. – P. 1533–1536.
5. Lauchart W., Muller R., Pichlmayr R. Long-term immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allografts // *Transplant. Proc.* – 1987. – Vol. 19, N 5. – P. 4051–4053.
6. Limquiaco J.L., Wong J., Wong V.W. et al. Lamivudine monoprophyllaxis and adefovir salvage for liver transplantation in chronic hepatitis B: a seven-year follow-up study // *J. Med. Virol.* – 2009. – Vol. 81, N 2. – P. 224–229.
7. Lo C.M., Cheung S.T., Lai C.L. et al. Liver transplantation in Asian patients with chronic hepatitis B using lamivudine prophylaxis // *Ann. Surg.* – 2001. – Vol. 233, N 2. – P. 276–281.
8. Lok A.S., Heathcote E.J., Hoofnagle J.H. Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120, N 7. – P. 1828–1853.
9. McGory R.W., Ishitani M.B., Oliveira W.M. et al. Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization // *Transplantation*. – 1996. – Vol. 61, N 9. – P. 1358–1364.
10. Mutimer D., Dusheiko G., Barrett C. et al. Lamivudine without HBIg for prevention of graft reinfection by hepatitis B: long-term follow-up // *Transplantation*. – 2000. – Vol. 70, N 5. – P. 809–815.
11. Patterson S.J., Angus P.W. Post-liver transplant hepatitis B prophylaxis: the role of oral nucleos(t)ide analogues // *Current opinion in organ transplantation*. – 2009. – Vol. 14. – P. 225–230.
12. Pellicelli A.M., Barbaro G., Barbarini G. et al. Efficacy of Entecavir as rescue therapy in lamivudine-resistant patients with HBV liver cirrhosis and waiting for orthotopic liver transplantation, [RTF bookmark start: OLE_LINK1][RTF bookmark start: OLE_LINK2]59th AASLD Meeting, October 31 November 4, 2008, San Francisco, USA // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 48. – N 4 – P. 701 (abstract 885).[RTF bookmark end: OLE_LINK1][RTF bookmark end: OLE_LINK2].
13. Perrillo R.P., Wright T., Rakela J. et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 33. – P. 424–432.
14. Samuel D., Bismuth A., Mathieu D. et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBs-Ag-positive patients // *Lancet*. – 1991. – Vol. 337. – P. 813–815.
15. Samuel D., Muller M., Alexander G. et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 1842–1847.
16. Seehofer D., Rayes N., Berg T. et al. Lamivudine as first- and second-line treatment of hepatitis B infection after liver transplantation // *Transpl. Int.* – 2000. – Vol. 13. – P. 290–296.
17. Villeneuve J.P., Condreay L.D., Willems B. et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31. – P. 207–210.
18. Yao F.Y., Bass N.M. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 33. – P. 301–307.
19. Yao F.Y., Terrault N.A., Freise C. et al. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 34. – P. 411–416.
20. Yilmaz N., Shiffman M.L., Todd Stravitz R. et al. Prophylaxis Against Recurrence of Hepatitis B Virus After Liver Transplantation: A Retrospective Analysis Spanning 20 Years // *J. Liver Int. January*. – 2008. – Vol. 28, N 1. – P. 72–78.
21. Zheng S., Chen Y., Liang T. et al. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation using lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B immunoglobulin prophylaxis // *Liver Transpl.* – 2006. – Vol. 12. – P. 253–258.

УДК 616.36-006.6

Синдромальный подход в лучевой диагностике цирроза печени

Е.А. Кулюшина

Кафедра лучевой диагностики Московского государственного медико-стоматологического университета

Кулюшина Елена Анатольевна, г. Москва, ул. Вучетича, 21, ГКБ № 50. Тел.: (495)611-2744, эл. почта: bavgusta@mail.ru

Цель исследования. Повышение эффективности методов лучевой диагностики в обследовании больных с циррозом печени.

Материал и методы. Проведено комплексное клиническое обследование 155 больных с циррозом печени. Применены эхографические методики, спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия с соединениями технеция. Выделены 10 синдромов, в целом дающих полное описание структуры, размеров, функции, изменения кровотока в печени, а также отражающих состояние соседних с печенью органов.

Результаты. Анализ полученного материала показал, что методы лучевой диагностики имеют различную диагностическую эффективность в изучении печени и окружающих ее органов у больных с циррозом.

Выводы. Для полноценного обследования пациентов с циррозом необходимо применять методы лучевой диагностики в комплексе.

Ключевые слова: цирроз печени, эхография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, радионуклидные исследования, диагностическая эффективность.

Syndrome approach in radiology of liver cirrhosis

Ye.A. Kulyushina

Aim of investigation. Increase of radiology methods efficacy in assessment of patients with liver cirrhosis.

Material and methods. Complex clinical investigation of 155 patients with liver cirrhosis was. Echographic techniques, spiral computer tomography, magnetic-resonance tomography, scintigraphy with technetium agents were applied. Ten syndromes, giving the complete description of the structure, dimensions, functions, changes of blood flow in the liver, and reflecting state of neighboring organs were defined.

Results. Analysis of obtained data showed, that methods of radiology have various diagnostic efficacy in studying liver and surrounding organs in patients with cirrhosis.

Conclusions. Rigorous investigation of patients with cirrhosis requires application of complex including several methods of radiology.

Key words: liver cirrhosis, echography, computer tomography, magnetic-resonance tomography, radionuclide investigations, diagnostic efficacy.

Цирроз печени (ЦП) относится к наиболее распространенным заболеваниям органов желудочно-кишечного тракта, составляя около 25% их патологии, и является основной причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы [1, 9, 11].

Лучевая диагностика цирроза печени сопряжена с многочисленными, но неспецифическими проявлениями заболевания, с разнообразием подходов к тактике обследования больных, с различной прогностической значимостью выявляемых изменений [2–6, 8, 12–14].

Целью работы стало выделение синдромов, устанавливаемых при лучевом обследовании пациентов с циррозом.

Работа основана на анализе результатов комплексного клиничко-лабораторного и лучевого обследования 155 пациентов с циррозом печени различных стадий по классификации Чайлда–Пью: 48 больных с циррозом стадии А, 55 с циррозом стадии В и 52 – с циррозом стадии С. Обследованные были в возрасте от 18 до 72 лет. Средний возраст составил $47,2 \pm 9,1$ года. Максимальный возраст зарегистрирован у больных с циррозом стадии В – $64,1 \pm 5,3$ года, минимальный – $32,6 \pm 4,9$ года – у больных с циррозом стадии С. Среди пациентов было 129 (83,2%) мужчин и 26 (16,8%) женщин.

Обследование включало в себя сбор анамнестических данных, жалоб, результатов визуального и инструментального осмотров, учет лабораторных показателей (биохимические анализы крови, анализы мочи). Был применен комплекс лучевых обследований: *ультразвуковое исследование* (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства – выполнено всем пациентам, *рентгеновская спиральная компьютерная томография* (РСКТ) – 94 больным, *магнитно-резонансная томография* (МРТ) – 49 пациентам и *радионук-*

лидные диагностические исследования (РНДИ) с пертехнетатом – 149 больным.

Ультразвуковые исследования выполнены на аппаратах Siemens 60/Versa-Pro, Medison 6600/Sonoline и Acuson/Sequoia-512 с использованием мультисекторных конвексных и линейных трансдюсеров с диапазоном частот 3,5–5 МГц. Проводились исследования в В-режиме, а также дуплексное доплеровское сканирование сосудов печени и селезеночной вены в цветовом и энергетическом режимах, импульсная доплерография с определением традиционных параметров гемодинамики: V_{max} , V_{min} , TAMX, RI, PI. При РСКТ использовались аппараты PQ-2000 (Picker, USA) и AVPS (Philips, Германия). МРТ выполнена на аппарате Polaris 1,0 T. Сцинтиграфические исследования проведены на двухдетекторном гаммамографе Prism 2000 XP Picker (USA).

Данные обследований были проанализированы и подвергнуты статистической обработке с применением программы Statistica 6.0.

Результаты исследования позволили выделить и систематизировать комплекс синдромов у больных с циррозом и объединить их в группы. Первая группа синдромов – изменения непосредственно самой печени: ее контуров, размеров, структуры, функции, нарушений в билиарном тракте, а также изменение внутripеченочной гемодинамики. Вторая группа – внепеченочные проявления цирроза: нарушения внепеченочной гемодинамики, спленомегалия, наличие жидкости в брюшной полости, поражение других органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Рассмотрим все названные синдромы.

1. Изменение контуров печени

Изменение контуров печени было обнаружено у 19 больных, в том числе при УЗИ – у 15

(4,9%), при РСКТ – у 15 (13,5%), при МРТ – у 16 (23,8%) пациентов. Синдром был представлен в виде разного размера бугристости контуров и скругления краев печени. Применение радионуклидного исследования не позволяло выявить изменения контуров вследствие низкой разрешающей способности метода.

Точность УЗИ, РСКТ и МРТ составила 97,4, 95,2 и 96,3% соответственно. Таким образом, методом выбора при установлении синдрома изменения капсулы печени является эхография.

2. Изменение размеров печени

Изменение проявлялось как в увеличении, так и в уменьшении всей печени в целом и/или ее отдельных сегментов. Подходы к определению размеров печени во всех методах неодинаковы, поэтому полученные результаты значительно отличались у одного и того же пациента. Сравнивались размеры по данным не разных методов, а по данным, получаемым у больных разными стадиями заболевания внутри одного метода. Размеры печени, выявляемые в ходе РСКТ, также зависели от стадии заболевания. Проведение МРТ позволило сформулировать несколько ранних признаков образования цирроза печени, в частности атрофию медиального сегмента левой доли печени, увеличение хвостатой и затем левой доли печени, атрофию правой доли. Увеличение отношения ширины хвостатой доли к ширине правой доли происходило позднее и было более характерно для больных со сформированным циррозом.

Точность методов лучевой диагностики в описании этого синдрома составила: УЗИ – 97,5%, РСКТ – 98,6%, МРТ – 97,2% и РНДИ – 94,4%.

Ясно, что с помощью различных методов лучевой диагностики получены сходные по качеству данные об изменении размеров печени. Для установления синдро-

ма наиболее предпочтительным методом признана РСКТ.

3. Нарушение структуры паренхимы печени

Структура печени была изменена у всех пациентов, причем определялись как диффузные, так и очаговые изменения.

При ультразвуковом исследовании основными признаками изменения структуры печени служили повышение или снижение эхогенности паренхимы, ее зернистость и неоднородность. Однако наличие участков повышенной эхогенности не позволяло дифференцировать, является ли это вариантом фиброзирования или это участки стеатоза паренхимы.

При КТ нарушения структуры визуализировались как гипер- или гиподенсные участки; дельта плотностей составила от 15 до 27 НУ. Следует отметить, что данные эхографии и компьютерной томографии совпадали лишь у 63 больных.

МР-семиотика наличия изменений в паренхиме печени проявлялась в определении участков ткани, отличавшихся по плотности. Использовали режим подавления жира, в основном снижалась интенсивность сигнала на T1-взвешенных томограммах.

Нарушения структуры паренхимы печени при гепатосцинтиграфии с ^{99m}Технефитом, проведенной 149 больным, проявлялись в виде очаговых дефектов накопления, снижения и неравномерности захвата препарата.

Точность методов лучевой диагностики в выявлении диффузных изменений в паренхиме печени составила: УЗИ – 79,4%, РСКТ – 77,1, при МРТ – 73,9, при РНДИ – 71,3%. В обнаружении очаговых дефектов паренхимы – 77,1%, 90,1, 97,1 и 71,2% соответственно.

В обнаружении изменений структуры паренхимы наиболее точным методом является МРТ. Лучевая оценка наличия синдрома изменений паренхимы, иными словами стадии фиброза, возможна только при комплексном приме-

нении всех методов медицинской визуализации.

4. Нарушение функции печени

Данный синдром выявлен у всех больных.

Единственным методом лучевой диагностики, позволяющим оценить функциональную активность печени, стало сканирование с технефитом. Отклонение от нормальных параметров функции регистрировалось в виде дефектов и снижения накопления препарата в печени, перераспределения накопления коллоида, определения его фиксации в селезенке, костях и легких. Это также выявлялось у обследованных в разной мере.

5. Нарушения в билиарном тракте

Состояние билиарного тракта оценено у всех больных по данным динамического УЗИ внепеченочных желчевыводящих путей с определением диаметра общего желчного протока до и после приема желчегонных завтраков, у части пациентов – по показателям фракционного дуоденального зондирования, данным РСКТ и МРТ.

По данным динамического УЗИ у 92 (55,8%) обследованных выявлена дискинезия желчного пузыря (ЖП) по гиперкинетическому типу. У 36 (21,8%) пациентов верифицирована гипокинезия ЖП. Определена прямая корреляционная зависимость (коэффициент Пирсона) между гиперкинезией и стадией цирроза ($r=0,466$; $p=0,037$). Достоверной корреляционной зависимости между возникновением гипокинезии ЖП и степенью цирроза отмечено не было ($r=0,350$, $p=0,411$). Наличие дисфункции желчевыводящих путей у пациентов с циррозом было ассоциировано с активностью процесса и не зависело от стадии заболевания.

В ходе УЗИ билиарного тракта у большинства пациентов с циррозом обнаружены признаки воспалительных изменений желчного пузы-

ря: уплотнение и/или утолщение его стенки, появление в нем неомогенного содержимого, деформации в области шейки и/или тела. Учитывая наличие УЗ-признаков, характерных для воспалительных изменений ЖП, у 71 (43,0%) пациента с болями билиарного характера установлен хронический бескаменный холецистит.

РСКТ позволила выявить: уплотнение стенок ЖП (51,5% больных), неомогенность его содержимого (70,3%), уменьшение количества пузырной желчи (46,8%), сгущение желчи (31,5%), конкременты в ЖП (18,9% больных). Также обнаружено уплотнение паравезикального пространства у 45 (27,3%) больных.

Лучшая визуализация мягкотканых структур на МР-томограммах позволила дополнительно выявить признаки дисфункции сфинктера Одди у 22 больных, что было невозможно сделать при проведении динамического УЗИ. Отек стенок желчного пузыря отмечался у 12 (7,2%) больных, также определялись неомогенность его содержимого (10,4%), уменьшение количества пузырной желчи (8,9%), сгущение желчи (16,4%), конкременты в ЖП (11,9% больных). Паравезикальное пространство уплотнено у 11 (6,7%) больных.

Точность методов лучевой диагностики составила: УЗИ – 64,4%, РСКТ – 70,4%, МРТ – 74,5%.

На основании полученных данных ясно, что определить нарушения в билиарном тракте с наибольшей точностью возможно при использовании компьютерной томографии и магнитного резонанса. Методом выбора в данном случае является МРТ. С помощью радионуклидных исследований информация об изменении парабиллярных тканей и стенок пузыря не получена.

6. Нарушение внутривисцеральной гемодинамики

Гемодинамика сосудов печеночного бассейна изменена у 98

(59,4%) больных с циррозом печени различной стадийности.

УЗ-признаками изменения характеристик кровотока стали снижение линейной и объемной скорости кровотока в воротной вене, увеличение средней и объемной скорости кровотока в общей печеночной артерии, уменьшение средней скорости кровотока в собственной печеночной артерии, увеличение индекса резистентности и пульсационного индекса в собственной печеночной артерии, изменение скорости кровотока в нижней полой вене.

РСКТ с болюсным контрастированием позволила выявить прогрессирующее уменьшение воротного и увеличение артериального кровотока (артериализация кровотока печени).

Увеличение диаметра воротной вены по результатам МРТ на T2-взвешенных томограммах выявлено у 38 (56,7%) больных с терминальной стадией цирроза.

МРТ в отличие от КТ позволила диагностировать внутритканевую печеночную гемодинамику. Отличительной особенностью МРТ стала возможность визуализации артериопортальных шунтов. Так, МРТ с двойным контрастированием позволила увидеть артериопортальные шунты у 20% больных с циррозом стадии А, у 27,7% – стадии В, у 42,8% – стадии С. В артериальной фазе отмечалось типичное гомогенное клиновидное усиление, в портальной изо- или легкое гиперзатухание изображения. Кроме этого, удалось обнаружить раннее усиление периферических портальных ветвей при отсутствии усиления селезеночной и верхней брыжеечной вен. Эти данные коррелировали с данными УЗДГ портальной системы, согласно которым дополнительные сосудистые образования венозного характера у больных с циррозом стадии А отмечались в 6 (27,3%) случаях, стадии В – 44 (62,8%), стадии С – 40 (87,0%).

Радионуклидное исследование не позволило выявить нарушений

печеночного кровотока как такового. Судить об измененном кровоснабжении печени можно было лишь косвенно, по снижению накопления препарата в паренхиме.

Точность методов медицинской визуализации такова: УЗИ – 79,5%, РСКТ – 59,4%, МРТ – 60,2%.

Проведенный анализ диагностической значимости различных методов лучевой диагностики в оценке нарушения внутripеченочного кровотока у пациентов с циррозом показал наиболее высокую диагностическую эффективность УЗИ. Оно же принято за метод выбора. РСКТ позволила косвенно судить о наличии и выраженности изучаемого синдрома по феномену «раннего контрастирования ствола воротной вены», сделать выводы об артериализации печеночного кровотока у больных с циррозом печени. Преимуществом МРТ с контрастным усилением стали визуализация внутripеченочных шунтов и оценка внутripеченочной гемодинамики с выявлением зон нарушения перфузии. Радионуклидное исследование дало информацию о нарушении внутripеченочного кровотока снижением и дефектом накопления препарата в паренхиме.

7. Спленомегалия

Размеры селезенки так же, как и размеры печени, определяются при использовании разных методов неодинаковыми способами. В связи с этим возможно сравнивать показатели размеров селезенки у разных больных внутри одного метода. Спленомегалия, как правило, отмечалась у пациентов с циррозом стадий В и С.

У всех больных, имевших УЗ-признаки спленомегалии, диагноз подтвердился на РСКТ и МРТ.

РСКТ с контрастом позволила дополнительно выявить: негомогенность паренхимы селезенки в артериальной фазе, наличие клиновидных теней, усиление контрастирования в поздней венозной фазе, свидетельствующее о нарушении венозного оттока.

Проведение МР-томографии с контрастным усилением позволило визуализировать расширение *v. lienalis*, извитость ее хода у всех больных с синдромом спленомегалии, признаки формирования спленоренальных анастомозов у 5 больных.

Гепатосцинтиграфия с ^{99m}Технецием выявила увеличение селезенки у 114 (63,3%) больных. Однако радионуклидное исследование не позволило разработать критерии оценки степени поражения паренхимы селезенки.

Наиболее диагностически эффективна в настоящем исследовании РСКТ.

8. Нарушение внепеченочной гемодинамики

При циррозе печени как отражение прогрессирования синдрома портальной гипертензии увеличиваются показатели объемного кровотока по селезеночной и верхней брыжеечной венам, расширяется селезеночная вена и увеличиваются линейный и объемный кровотока по ней.

Другим важным признаком портальной гипертензии при циррозе стало обнаружение функционирующих портосистемных коллатералей. К ним относятся варикозно расширенные вены пищевода и желудка, функционирующая параумбиликальная вена, диафрагмальные, спленоретроперитонеальные анастомозы, коллатерали в стенке желчного пузыря и т. д.

В ходе УЗИ внепеченочные шунты определялись только у 2 больных с циррозом стадии А (9,1%). У больных с циррозом стадии В портосистемные шунты выявлялись в 36,4% наблюдений. В основном в спленоренальной области лоцировались коллатерали, реканализованная пупочная вена, наличие кровотока в которой является высокоспецифичным признаком портальной гипертензии при циррозе печени. Она была выявлена у 10 (14,1%) больных с циррозом печени стадии В. У 40

(87%) больных с циррозом стадии С имелись дополнительные сосудистые образования венозного характера, преимущественно в спленоренальной области.

Компьютерная томография позволила определить реканализацию параумбиликальной вены, что имело место на поздних стадиях цирроза печени: у 37 (52,1%) больных с циррозом стадии В и у 32 (69,6%) больных стадии С. Другими КТ-признаками прогрессирования ХДЗП являлись расширение диаметра селезеночной вены у больных с циррозом стадии А до $1,06 \pm 0,20$ см, стадии В – до $1,08 \pm 0,16$ см, стадии С – до $1,10 \pm 0,17$ см. Извитость селезеночной вены выявлена у 27,3% больных с циррозом стадии А, у 62,7% больных с циррозом стадии В и у 74,3% больных с циррозом стадии С.

По результатам МРТ на T2-взвешенных томограммах увеличение диаметра селезеночной вены определялось у всех больных. Признак извитости селезеночной вены присоединялся у 3 (13,6%) больных с циррозом стадии А, у 19 (66,7%) с циррозом стадии В и у 23 (69,2%) с циррозом стадии С. МРТ позволила также визуализировать внепеченочные портосистемные коллатерали у 20% обследуемых с циррозом стадии А, у 36,8% – стадии В и у 54,3% – стадии С. Наличие портосистемных коллатералей имело прямую достоверную связь с размером воротной вены ($r=0,59$; $p<0,05$).

Гепатосцинтиграфия выявила выраженное внепеченочное накопление коллоида у 77,7% пациентов в селезенке и у 48,1% – в позвоночнике. Показатели коэффициентов печень/селезенка, печень/позвоночник снижались при прогрессировании цирроза, а соотношение позвоночник/фон – увеличивалось. Однако получить представление о самой гемодинамике по данным РНДИ не представляется возможным.

Точность методов такова: УЗИ – 79,4%, СКТ – 67,3%, МРТ – 78,9%.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ультразвуковой метод позволяет выявить основные признаки нарушения внепеченочной гемодинамики при прогрессировании цирроза – расширение печеночной артерии и усиление кровотока по ней (как линейного, так и объемного), аналогичные изменения селезеночной вены, усиление венозного кровотока по брыжеечным венам, наличие функционирующих портосистемных коллатералей. Эхография расценена как метод выбора в установлении патологических отклонений параметров кровотока в сосудах внепеченочного бассейна, поскольку позволяет оценить параметры, играющие ведущую роль в диагностике изучаемого синдрома.

9. Наличие жидкости в брюшной полости

Свободная жидкость в брюшной полости обнаружена у 59 (38,1%) больных с циррозом, в том числе у 1 (2,0%) с циррозом стадии А, у 21 (63,6%) с циррозом стадии В, у 37 (86,5%) с циррозом стадии С. Катамнез цирроза у пациентов с асцитом протекал от одного года до восьми лет, составив в среднем $3,9 \pm 2,6$ года.

При количестве около 200 мл жидкость визуализировалась только в пределах малого таза, при возрастании объема до 1 л ее содержимое определялось во всех отделах брюшной полости. Исследование показало, что при адекватном выполнении диагностической процедуры и отсутствии препятствий визуализации в виде газов кишечника метод позволяет выявить 150–200 мл интраперитонеальной жидкости, прежде всего расположенной перед печенью или под диафрагмой. Применение РСКТ значительно облегчило и убыстрило диагностический поиск и позволило визуализировать даже менее 100 мл асцитической жидкости.

Эхографически наличие свободной жидкости было установлено у 53 больных, РСКТ выявила наличие асцита у 57 пациентов,

МРТ позволила обнаружить асцит у 58 больных.

Тринадцати пациентам (22,0%) были произведены лапароцентез и эвакуация свободной жидкости. Проанализированы соотношения между количеством жидкости, обнаруживаемой различными методами медицинской визуализации, и истинным ее объемом. При скоплении жидкости только в полости малого таза лапароцентез и эвакуация жидкости не проводились, следовательно, достоверной верификации количества жидкости проведено не было. У пациентов с локализацией жидкости в полости малого таза и одном латеральном канале (7 человек) лучевые методы диагностики позволили предположить наличие от 400 до 700 мл жидкости, среднее количество 526 ± 52 мл. При лапароцентезе было эвакуировано от 430 до 670 мл жидкости, в среднем 488 ± 46 мл. У 4 пациентов с асцитической жидкостью в полости малого таза и обоих латеральных каналах в среднем ее количество составило, по данным методов лучевой диагностики, 820 ± 84 мл. При лапароцентезе было выведено от 550 до 960 мл, в среднем 752 ± 74 мл. В случае обнаружения жидкости во всех отделах брюшной полости (3 пациента) лучевая оценка ее количества была затруднена. Предполагалось наличие не менее 1,5 л свободной жидкости. При лапароцентезе было получено 1400, 1750 и 2100 мл жидкости.

Лучевая оценка количества асцитической жидкости оказалась достаточно точной и достоверно не отличалась от реального количества, полученного при лапароцентезе.

Гепатосцинтиграфия не позволила выявить наличие асцита.

Точность примененных лучевых методов в обнаружении асцита оказалась следующей: УЗИ – 86,1%, РСКТ – 82,9%, МРТ – 93,7%.

Однако МРТ нельзя рассматривать как метод выбора для установления наличия асцита. Это обусловлено сравнением использова-

ния эхографии по соотношению диагностической эффективности и себестоимости. Относительная дешевизна и доступность УЗИ определяют его ведущую роль в установлении данного синдрома.

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что при обследовании пациентов в поисках свободной жидкости в брюшной полости следует проводить ультразвуковое исследование. В отдельных случаях, когда требуется верификация количества и локализации асцитической жидкости, целесообразна МРТ.

10. Изменение состояния других органов брюшной полости и забрюшинного пространства

Оценка состояния слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с циррозом показала следующие результаты: признаки хронического гастрита выявлены у 83 (50,3%) больных, дуоденит установлен у 34 (20,6%), эрозии слизистой желудка определялись у 46 (27,8%), дуоденогастральный рефлюкс у 67 (40,6%), пептический эзофагит – у 88 (53,3%) больных. Таким образом, наличие хронического воспаления слизистой желудка не коррелировало со стадией цирроза, а скорее определялось пищевыми привычками больных и кратностью этанолового фактора.

По данным ультразвукового исследования неоднородность структуры поджелудочной железы выявлена у 46,8% больных с циррозом стадии А, 61,3% с циррозом стадии В, 78,6% с циррозом стадии С. У 52% больных отмечена неровность контуров поджелудоч-

ной железы. Главный панкреатический проток расширен в основном у больных на поздних стадиях цирроза, при которых нарушались пропорции сегментов печени и как следствие смещалась и нарушалась ориентация главного и общего печеночного протока. Этот признак был выявлен у 11 (15,5%) больных с циррозом стадии В и у 10 (21,8%) больных с циррозом стадии С.

Воротная лимфаденопатия (увеличенные пакеты перипортальных лимфоузлов) четче визуализировались на МР-томографии. На серии поперечных томограмм размеры отдельных узлов до 15 мм в диаметре, дополнительно сдавливающих сосудистые структуры ворот печени, определялись у 4 (40,0%) больных с циррозом печени стадии А. Эти изменения были менее характерны для больных с поздними стадиями цирроза: для 5 (27,7%) больных с циррозом стадии В и для 7 (33,3%) с циррозом стадии С.

Заключение

Таким образом, различные методы медицинской визуализации имеют неодинаковые возможности в установлении патологических изменений как самой печени, так и окружающих ее органов. Для выявления симптомов поражения печени с разной степенью эффективности могут быть применены все известные лучевые методы.

Проведенное исследование позволило определить наиболее типичные синдромы поражения печени при различных диффузных заболеваниях. Изучение симптоматики поражений печени, нали-

чия жидкости в брюшной полости, сосудов внутри- и внепеченочного бассейна позволяет в полном объеме оценить состояние пациента. Применение синдромального подхода с учетом особенностей каждого метода лучевой диагностики позволило наиболее точно сформулировать единое диагностическое заключение. Изучение информативной ценности применяемых в исследовании лучевых методов (УЗИ в серошкальном и доплеровском режимах, РСКТ с контрастированием, МРТ в нативном режиме и с контрастированием, РНДИ) показало, что наиболее приемлемым в выявлении синдромов при наличии хронических гепатитов В, С и цирроза является УЗИ. Скрининговое проведение УЗИ в серошкальном и доплеровском режимах в комплексной оценке больных циррозом позволяет выявить признаки синдромов изменения контуров и размеров печени, нарушения ее структуры и функции, спленомегалии, наличия жидкости в брюшной полости, нарушения внутри- и внепеченочной гемодинамики, нарушений в билиарном тракте и других органах брюшной полости и забрюшинного пространства. РСКТ менее информативна в посиндромной диагностике хронических диффузных поражений печени. МРТ имеет ряд преимуществ перед КТ, поэтому ее проведение целесообразно для изучения характеристик объемного поражения. РНДИ фактически позволяет только оценить степень нарушения функции печени по обеднению накопления радиофармпрепарата в печени и его увеличения в селезенке и костном мозге.

Список литературы

1. Воинова Л.В. Этиологическая и нозологическая структура заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – № 5. – С. 111–113.
2. Волошина Н.Б. Клинико-патогенетическая характеристика внепеченочных желчевыводящих путей при хронических

3. Ибадильдин А.С., Борисов Г.Н. Полисиндромность цирроза печени. М.: Медицина, 1999. – 196 с.
4. Митьков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов. М.: Видар-М, 2000. – 243 с.
5. Пальцев А.И., Осипенко М.Ф.,

6. Ратников В.А. и др. Возможности МРТ в диагностике патологии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы // Радиология-2000: лучевая диагностика на пороге третьего тысячелетия. – М.: Мораг-Экспо, 2000. – С. 496–497.

7. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ГОУ ВУНМЦ, 2003. – 383 с.

8. Archimandritis A.J., Zonios D.I., Karadima D. et al. Gross chylous ascites in cirrhosis with massive portal vein thrombosis: diagnostic value of lymphoscintigraphy. A case report and review of the literature // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – N 15(1). – P. 81–85.

9. Brancatelli G. Primary malignancies in the cirrhotic liver // *ESR 2008: Book of Abstracts.* 2008. February. Vol. 18. Sup. 1. – P.17.

10. Bru C. Surveillance of the cirrhotic patient // *Ibid.* – P. 69.

11. Cioni D. How to characterize a small focal lesion in cirrhosis // *Ibid.*

12. Chen T., Chen R.-C., Chou J.-M. et al. MRI for quantification of hepatic steatosis with histopathologic correlation // *Ibid.* – P. 173.

13. Tarantino L., Sordelli I.F.V., Nocera V. et al. Hypoechoic focal fatty infiltration in liver steatosis at US: Fast and definitive assessment with contrast enhanced ultrasound // *Ibid.*

14. Zhao K.F. Clinical use of ultrasonic in diagnosis of ascites // *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2001. – N 26(4). – P. 373, 376.

УДК (616.36-002.12:578.891)-06

Применение урсodeоксихолевой кислоты в лечении больных гепатитом С

В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Е.А. Федосьина

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки – v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

Цель обзора. Привести данные литературы, подтверждающие эффективность применения урсodeоксихолевой кислоты при хроническом гепатите С, осложненном холестазаом.

Основные положения. Урсodeоксихолевая кислота (УДХК) обладает антиапоптотическим, цитопротективным, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием. Эти свойства УДХК могут служить основанием для ее назначения в случаях, когда есть противопоказания к проведению стандартной противовирусной терапии, а также при наличии отягощающих факторов (синдром холестаза при вирусных гепатитах, алкогольно-вирусные поражения печени, холестаз беременных и др.).

Заключение. УДХК – лекарственный препарат, обладающий широким спектром биохимических и иммунологических эффектов, а также хорошим профилем безопасности. Применение УДХК можно рекомендовать пациентам, страдающим хроническим гепатитом С с холестатическим синдромом, как дополнение к противовирусной терапии, беременным женщинам с внутрпеченочным холестазаом, пациентам с комбинированными поражениями печени.

Ключевые слова: урсodeоксихолевая кислота, урсосан, хронический гепатит С, холестаз.

Application of ursodeoxycholic acid in treatment of patients with hepatitis C

V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya, Ye.A. Fedos'ina

The aim of review. To present literature data, confirming efficacy of ursodeoxycholic acid at chronic hepatitis C, complicated by cholestasis.

Original positions. *Ursodeoxycholic acid* (UDCA) has antiapoptotic, cytoprotective, immunomodulating and anti-oxidative action. These properties of UDCA can establish its prescription in cases where there are contraindications to standard antiviral therapy, and also at presence of aggravating factors (cholestasis syndrome at viral hepatitis, alcoholic and viral lesions of the liver, cholestasis in pregnancy etc.).

Conclusion. UDCA is a drug with wide spectrum of biochemical and immunologic effects, and good safety profile. Application of UDCA can be recommended for patients with chronic hepatitis C with cholestatic syndrome as addition to antiviral therapy, for pregnant women with intrahepatic cholestasis, for patients with combined lesions of the liver.

Key words: ursodeoxycholic acid, ursosan, chronic hepatitis C, cholestasis.

Лечение вирусного гепатита С – сложный, не всегда успешный процесс, в связи с чем предпринимаются множество попыток сделать более эффективной общепринятую терапию. В то же время многие пациенты имеют противопоказания к назначению интерферонов и рибавирина или им невозможно провести адекватное лечение по другим причинам. Кроме того, синдром холестаза у больных хроническим гепатитом С нередко затрудняет проведение противовирусной терапии.

Ключевым механизмом патогенеза хронического вирусного гепатита С служит апоптоз инфицированных гепатоцитов, что способствует элиминации внутриклеточно расположенного вируса и лежит в основе повреждения печеночной ткани. Основным механизмом гибели клеток при патологии печени представлен рецепторопосредованным апоптозом, т. е. взаимодействием Fas-лиганда и Fas-рецептора, а также TNF α - и TNF-рецептора. Лимфоциты воспалительного инфильтрата также могут уничтожаться инфицированными гепатоцитами, что представляет один из механизмов выживания вируса [2].

В этой связи целесообразно назначать лечение урсodeоксихолевой кислотой (УДХК), обладающей антиапоптотическим, цитопротективным, иммуномодулирующим, антиоксидантным действием (см. таблицу). Это особенно важно при противопоказаниях к стандартной противовирусной терапии, а также

при наличииотягчающих факторов, таких как, например, синдром холестаза при вирусных гепатитах, алкогольно-вирусные поражения печени, холестаз беременных и т. д. [1].

Обнаруженная Hammarsten в 1902 г. в желчи медведя УДХК была выделена и кристаллизована Shoda в 1927 г. Десятью годами позже ее химическая структура была расшифрована Iwasaki в Окаямском медицинском университете. В 1954 г. химик из токийского технологического института Kanazawa описал метод синтеза УДХК из холиевой и хенодеоксихолевой кислот. Через три года фармацевтическая компания в Токио начала выпуск препарата «Urso», позиционируя его как желчегонное средство. А в 1961 г. Ishida с соавт. впервые показали эффективность применения УДХК при хронических гепатитах. С того времени выполнено множество клинических исследований, оценивающих возможность применения УДХК при вирусном гепатите С.

Так, в одном из последних (M. Omata с соавт., 2007) мультицентровом двойном слепом клиническом исследовании с включением 596 больных хроническим гепатитом С (ХГС) УДХК применялась в дозе 150 ($n=199$), 600 ($n=200$) и 900 ($n=197$) мг в день в течение 24 нед. Уровни аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой аминотрансфераз (АсАТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) снизились уже на 4-й нед лечения и затем оставались на постоянном уровне на

протяжении всего времени приема препарата (рис. 1, 2, 3). При этом ни в одной из групп не изменялась концентрация вируса гепатита С в сыворотке крови. Доза 600 мг в сутки оказалась оптимальной для снижения уровня АлАТ и АсАТ у исследуемой группы больных, доза 900 мг в сутки более значительно уменьшала ГГТП, что предпочтительнее для больных с холестатическим компонентом заболевания [7].

В 2007 г. проводился систематический метаанализ рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности желчных кислот в лечении больных хроническими вирусными гепатитами. Использовались дозы УДХК 400–800 мг в сутки или 10–15 мг/кг в сутки. У больных хроническим гепатитом С, получавших УДХК, к концу лечения значительно снизился уровень сывороточной АлАТ (данные 25 рандомизированных клинических исследований). Переносимость указанных доз УДХК была очень хорошей [4].

В исследовании 2009 г. S. Sato и соавт. были включены 32 пациента с хроническим гепатитом С или компенсированным циррозом печени вирусной С этиологии (HCV RNA+) в возрасте 43–80 лет, которые уже принимали УДХК в дозе 600 мг в сутки. Биохимические параметры крови определялись на 4, 8 и 24-й неделях после повышения дозы с 600 до 900 мг в сутки. АлАТ, АсАТ и ГГТП достоверно снижались при назначении 900 мг в сутки УДХК по сравнению с

Некоторые эффекты действия урсodeоксихолевой кислоты

Эффект	Механизм действия
Антиапоптотический	Снижение концентрации ионизированного Ca ²⁺ в клетках, ведущее к блокаде выхода цитохрома С из митохондрий, блокирующее в свою очередь активацию каспаз и соответственно апоптоз гепатоцитов
Цитопротективный	Улучшение текучести фосфолипидного слоя мембраны гепатоцитов, что приводит к ее стабилизации и повышению устойчивости к повреждающим факторам
Иммуномодулирующий	Уменьшение экспрессии антигенов гистосовместимости на гепатоцитах и холангиоцитах предотвращает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов. Уменьшение продукции аутоантител и снижение иммунопатологических реакций
Антиоксидантный	Изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот

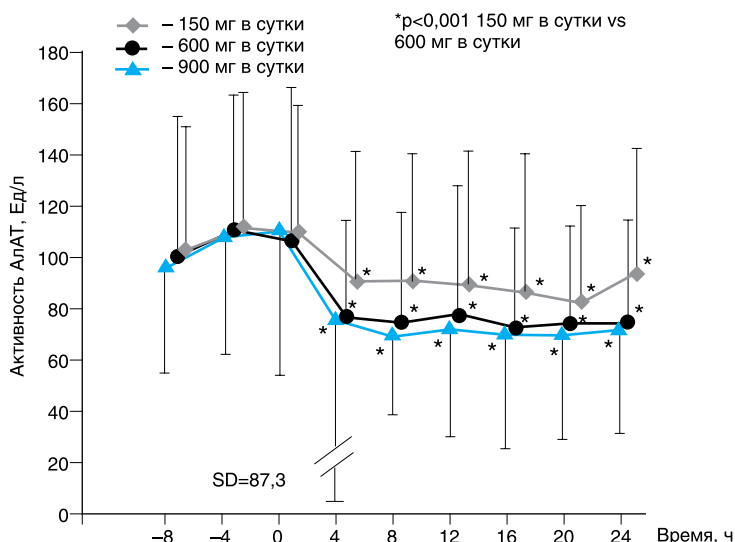


Рис. 1. Изменение уровня сывороточной АлАТ у пациентов с ХГС перед терапией и во время нее

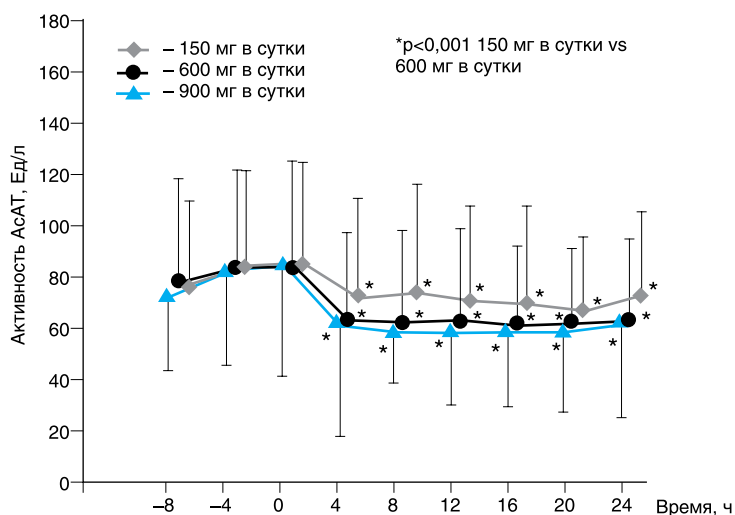


Рис. 2. Изменение уровня сывороточной АсАТ у пациентов с ХГС перед терапией УДХК и во время нее

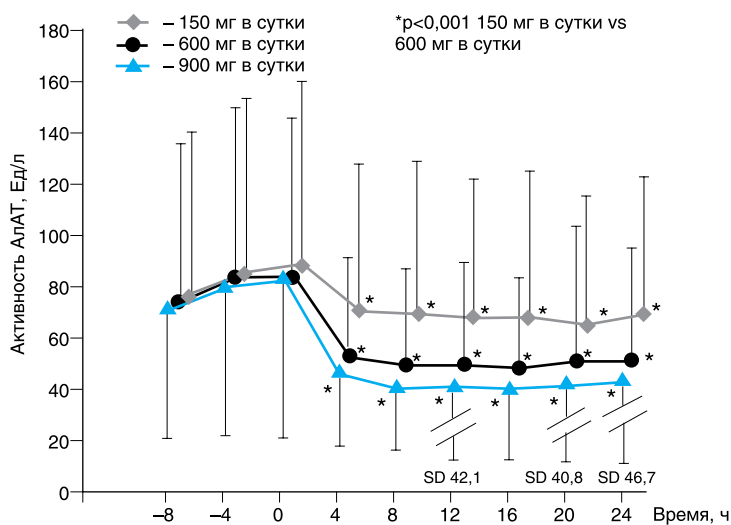


Рис. 3. Изменение уровня сывороточной ГГТП у пациентов с ХГС перед терапией УДХК и во время нее

суточной дозой 600 мг (рис. 4). При назначении 900 мг УДХК в сутки также отмечалась тенденция к росту количества тромбоцитов ($p=0,05$). Незначительные побочные эффекты развились в трех случаях. Таким образом, полученные данные подтвердили, что назначение 900 мг УДХК в сутки безопаснее и эффективнее по сравнению с назначением 600 мг в сутки для снижения АлАТ, АсАТ и ГГТП у больных HCV-ассоциированными заболеваниями печени [8].

В исследовании S. Nojiri и соавт. 2009 г. оценивалось действие УДХК на уровень сывороточных ферментов и метаболизм желчных кислот у больных хроническим гепатитом С. Пятнадцати пациентам была назначена УДХК в дозе 600 мг в сутки на период более 24 нед. Лечение оказалось эффективным у 9 пациентов. На 24-й неделе лечения отмечалась обратная связь между концентрацией хенодеоксихолат в билиарной желчи и уровнем печеночных ферментов (рис. 5). При эффективном лечении концентрация УДХК в сыворотке и хенодеоксихолевой кислоты в билиарной желчи была достоверно выше [6].

Имеются данные (H. Kumada, 2002), что у больных ХГС с постоянно нормальным уровнем АлАТ более низкий риск развития *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК). В исследовании K. Terao и соавт. 2005 г. показано, что прием УДХК хотя и не приводит к элиминации вируса, но, снижая АЛТ, служит профилактикой развития ГЦК у этой категории больных. В исследовании были включены 102 пациента с компенсированным циррозом печени вирусной С-этиологии (класс А по Child-Pugh), 56 из них получали УДХК в средней дозе 470 мг в сутки (150–600) на протяжении $37,3 \pm 15,9$ мес. Пятилетняя заболеваемость ГЦК в группе леченных больных была на уровне 17,9% – достоверно меньше, чем в группе контроля (39,1%, $p=0,035$) [9].

Немаловажная проблема – ведение беременных с хрониче-

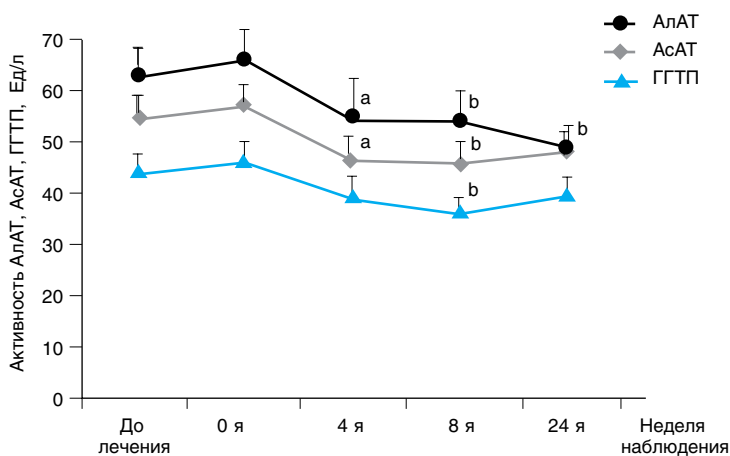


Рис. 4. Изменение уровня АлАТ, АсАТ, ГГТП у пациентов перед терапией 900 мг/сутки УДХК и во время нее; а – $p < 0,05$, b – $p < 0,01$

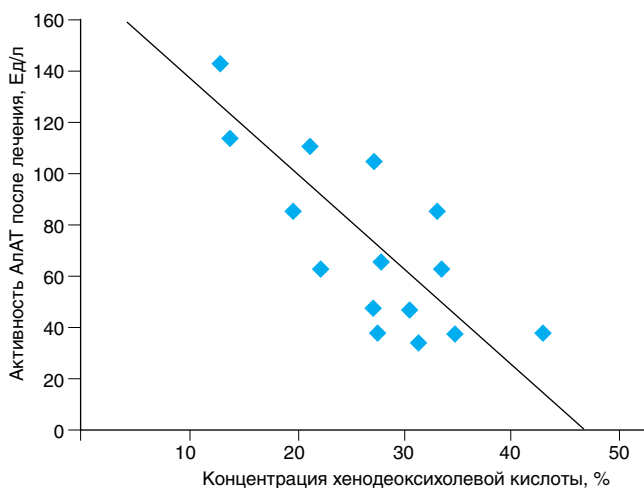


Рис. 5. Корреляция между уровнем активности печеночных ферментов и концентрацией хенодеоксихолевой кислоты в билиарной желчи ($p < 0,01$)

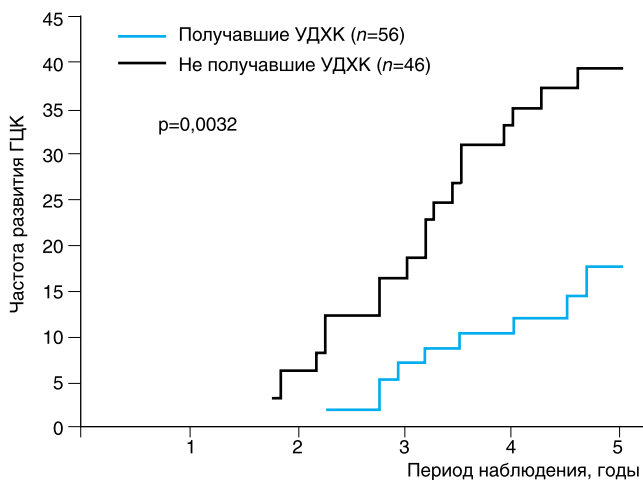


Рис. 6. Суммарная частота развития ГЦК у пациентов, принимающих и не принимающих УДХК, %

ским гепатитом С. Назначение препаратов интерферона, особенно рибавирина, оказывающего тератогенное действие на плод,

противопоказано. Применение же УДХК не только результативно у больных ХГС, но и безопасно даже для беременных женщин.

Эффективность УДХК при лечении внутрипеченочного холестаза беременных (уменьшение кожного зуда, улучшение печеночных проб), безопасность терапии для матери и плода показаны в исследованиях Liu (2006) и Ambros-Rudolph и соавт. (2007). Дозы УДХК составили 15–18 мг/кг в день в течение двух–четырех недель [3, 5].

Учитывая данные исследований, мы активно используем препараты УДХК (урсосан) при ведении пациентов с холестатическим компонентом в патогенезе заболевания.

Приведем собственное клиническое наблюдение. В клинику обратилась женщина 27 лет на сроке беременности 30 нед с жалобами на неинтенсивный кожный зуд, усиливающийся ночью, который появился около двух недель назад. В анамнезе – хронический гепатит С (HCV RNA+, 1b генотип), уровень сывороточных аминотрансфераз не превышал 1,5 нормы, противовирусное лечение не проводилось.

При осмотре: состояние удовлетворительное; ИМТ в пределах нормы. Склеры субиктеричны. Со стороны органов дыхания и кровообращения – без патологии. Живот увеличен в объеме за счет увеличения размеров матки, в связи с чем пальпация внутренних органов затруднена. Периферических отеков нет.

По данным лабораторно-инструментального обследования: общий анализ крови – без отклонений от нормы; в биохимическом анализе – повышение активности АсАТ в 2,5 раза, АлАТ в 3 раза, ГГТП – в 1,5 раза, щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина – в 2 раза. Белково-синтетическая функция печени не нарушена. Согласно данным ультразвукового исследования размеры печени не увеличены, стеатоз. Пациентке был выставлен клинический диагноз: хронический гепатит С (HCV RNA+, 1-й генотип) в сочетании с холестазом беременных.

На основании данных вирусологического обследования диа-

гностирован синдром холестаза, имеются противопоказания к назначению противовирусной терапии. Пациентке был рекомендован прием препарата «Урсосан» в дозе 15 мг/кг в сутки. Через две недели лечения у пациентки исчез кожный зуд, а показатели ГГТП, ЩФ и билирубина пришли к нормальным значениям. В дальнейшем

до конца беременности и в послеродовой период биохимические печеночные тесты не превышали верхнего лимита нормы.

Заключение

УДХК (урсосан) обладает широким спектром биохимического и иммунологического дейс-

твия, а также хорошим профилем безопасности. Поэтому назначать УДХК целесообразно пациентам, страдающим хроническим гепатитом С с холестатическим синдромом, беременным женщинам с внутрипеченочным холестазом, пациентам с комбинированными поражениями печени.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Рук-во для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: ООО «Изд. дом «М-Вести». – 2002. – 432 с.

2. Буверов А.О. Некоторые аспекты изучения апоптоза при хронических вирусных гепатитах // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – № 2. – С. 11–17.

3. Ambros-Rudolph C.M, Glatz M., Trauner M., Kerl H., Mullegger R.R. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe // Arch Dermatol. – 2007. – N 143(6). – P. 757–762.

4. Chen W., Liu J., Gluud C. Bile acids for viral hepatitis // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2007. – Issue 4. Art. No.: CD003181. DOI: 10.1002/14651858.CD003181.Pub 2.

5. Liu Y., Qiao F., Liu H., Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy // J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. – 2006. – N 26(3) – P. 350–352.

6. Nojiri S. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on serum liver enzymes and bile acid metabolism in chronic active hepatitis C virus infection // Hepatol Res. – 2009. – N 39(1). – P. 21–30.

7. Omata M. et al. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxy-

cholic acid in patients with chronic hepatitis C // Gut. – 2007. – N 56. – P. 1747–1753.

8. Sato S. et al. A dose-up of ursodeoxycholic acid decreases transaminases in hepatitis C patients // World J Gastroenterol. – 2009. – N 15(22). – P. 2782–2786.

9. Taro K. et al. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis // Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2005. – Vol. 14, N 1. – P. 164–169.

УДК 616.36-002.12.072

Сахарный диабет и патология пищевода

Б.З. Сиротин, Ю.Л. Федорченко, Л.Г. Витько, С.Н. Маренин

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск, Россия

Сиротин Б. З., заведующий кафедрой факультетской терапии

Цель. Определить особенности течения *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) у больных *сахарным диабетом* (СД) 1-го и 2-го типов, изучить состояние слизистой оболочки пищевода у больных СД при кетоацидозе.

Материал и методы. 180 больным СД 1-го и 2-го типов проведена внутрпищеводная рН-метрия, ЭГДС с биопсией слизистой оболочки пищевода и желудка. У 304 больных СД и кетоацидозом изучено состояние слизистой оболочки пищевода и желудка по данным ЭГДС.

Результаты. ГЭРБ выявлена у 19,6% больных СД 1-го типа и у 31,1% – с СД 2-го типа. У больных СД 1-го типа чаще диагностировалась эндоскопически негативная ГЭРБ, при СД 2-го типа – эзофагит различной степени тяжести. ГЭРБ протекала бессимптомно у 22,7% больных СД 1-го типа и у 42,3% – при СД 2-го типа. У больных СД 2-го типа, получавших инсулин, чаще встречалась и тяжелее протекала ГЭРБ. При развитии у больных СД кетоацидоза в 27% случаев обнаруживали эрозии пищевода, в 18% – поверхностный гастрит, в 54% патологических изменений в верхних отделах желудочно-кишечного тракта не обнаружено. Данные изменения при кетоацидозе не зависели от типа СД.

Выводы. Поражение пищевода у больных СД 1-го и 2-го типов, в том числе при кетоацидозе, является распространенным явлением. Эта патология служит причиной абдоминального болевого и диспептического синдромов, но может протекать и бессимптомно.

Ключевые слова: сахарный диабет, пищевод, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диабетический кетоацидоз.

Diabetes mellitus and diseases of the esophagus

B.Z. Sirotin, Yu.L. Fedorchenko, L.G. Vit'ko, S.N. Marenin

The aim. To determine features of course of *gastroesophageal reflux disease* (GERD) at patients with *diabetes mellitus* (DM) of the 1st and 2nd type, to study the state of mucosa of the esophagus in patients with diabetic ketoacidosis.

Methods. Totally 180 patients with DM of the 1st and 2nd type were investigated including intraesophageal pH-metry, upper endoscopy with biopsy of esophageal and stomach mucosa. In 304 patients with DM and ketoacidosis the state of mucosa of the esophagus and the stomach was assessed by upper endoscopy.

Results. GERD was revealed in 19,6% of patients with DM of the 1st type and in 31,1% of the 2nd type. Endoscopically negative GERD was more frequently diagnosed in patients of DM with 1-st type, in DM of the 2nd type – esophagitis of various stages of severity. GERD proceeded asymptotically in 22,7% of patients with DM of the 1st type and at 42,3 % – at DM of 2nd type. At the patients of DM of 2nd type receiving insulin, GERD was more frequent and had more severe course. At ketoacidosis development in patients with DM in 27% of cases erosions of esophagus were found, in 18 % – superficial gastritis, in 54% – no pathological changes in upper regions of gastro-intestinal tract. These changes at ketoacidosis did not depend on DM type.

Conclusions. The lesions of the esophagus at patients with DM of the 1st and 2nd types, including ketoacidosis, is the widespread phenomenon. These lesions may cause abdominal pain and dyspeptic syndromes, but can be asymptomatic.

Key words: diabetes mellitus, the esophagus, gastroesophageal reflux disease, diabetic ketoacidosis.



Многолетние наблюдения за больными СД позволили установить, что наиболее часто пациенты обращаются к врачу в связи с появлением у них различных диспептических жалоб [1, 2]. Несмотря на то что история изучения патологии *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) при СД берет свое начало с 40-х годов XX века, многие вопросы, касающиеся особенностей клиники, течения, функционального состояния органов пищеварения, до настоящего времени являются малоисследованными. Особенно это относится к поражениям пищевода при СД 1-го и 2-го типов. Экспериментальных и клинических исследований, посвященных этой проблеме, мало, и результаты их противоречивы. Они в основном отражают особенности моторики пищевода у больных СД, которая в большинстве случаев оказалась сниженной, что объясняли поражением блуждающего нерва [4, 6, 11, 13]. Последние 15–20 лет проводились лишь единичные исследования по изучению морфологии *слизистой оболочки пищевода* (СОП), состояния его внутренней среды у больных СД [7, 8]. Однако в данных работах многие вопросы, касающиеся особенностей течения патологии пищевода в зависимости от типа диабета, состояния рН пищевода, вида сахароснижающей терапии, освещены недостаточно. С появлением современных методов диагностики открылись новые возможности для более углубленного изучения эзофагеальных поражений у пациентов с СД.

В последние годы ГЭРБ привлекает внимание гастроэнтерологов всего мира. Это обусловлено широкой распространенностью данного заболевания среди взрослого населения развитых стран [5, 15]. Известно, что в основе ГЭРБ лежит патологический *гастроэзофагеальный рефлюкс* (ГЭР) вследствие различных причин, в том числе – недостаточности ниж-

него сфинктера пищевода. Дефект в работе мышечного замыкательного аппарата этого отдела пищевода в большой мере связывают с нарушением функционирования автономной нервной системы [6].

Одним из тяжелых заболеваний, способных повредить вегетативную нервную систему человека, является СД [4, 14]. Диабетическая полинейропатия и автономная нейропатия стоят в числе серьезных осложнений этого эндокринного заболевания [1]. В литературе, посвященной поражению пищевода при СД, в основном речь идет о его дискинезии, симптоме дисфагии, и мало данных о развитии ГЭРБ [4, 12].

Существует еще один аспект патологии верхних отделов ЖКТ у больных СД, связанный с кетоацидозом. Ранее при диабетическом кетоацидозе было замечено появление у отдельных больных эрозивно-язвенных изменений со стороны гастродуоденальной зоны [9]. Эти наблюдения позволяют предполагать возникновение подобной патологии и в пищеводе. Однако специальных исследований в данном направлении мы не встретили.

Цель исследования. Выявить и определить особенности течения ГЭРБ у больных СД 1-го и 2-го типа, а также изучить состояние СОП у больных СД в условиях кетоацидоза.

Материал и методы исследования

Исследование состояло из двух этапов. На первом проведено изучение ГЭРБ у больных СД. Обследовано 180 больных СД (1-го типа – 58 человек, средний возраст $32,8 \pm 4,6$ года, 29 мужчин и 29 женщин), с СД 2-го типа – 122 пациента (возраст $54,8 \pm 7,1$ года, 36 мужчин и 86 женщин). В исследование не включали больных СД, которые ранее страдали клинически проявляющимися заболеваниями гастродуоденальной зоны. Каждому типу СД соответ-

ствовала своя контрольная группа практически здоровых лиц примерно равного возраста и пола, всего 130 человек. В группе больных СД 2-го типа 48 пациентов получали в качестве сахароснижающей терапии инсулин. Из них была сформирована отдельная группа с целью выяснить, как влияет вид сахароснижающей терапии на развитие и течение ГЭРБ. Следует отметить, что все больные СД 1-го и 2-го типов были в стадии компенсации или субкомпенсации по уровню гликемии. Среднее значение сахара в крови составляло $8,4 \pm 2,8$ ммоль/л, ацетон в моче отсутствовал. Все пациенты с СД, а также контрольной группы давали письменное согласие на проведение обследования.

Кроме сбора жалоб и анамнеза, больным и группе контроля проводили рН-метрическое исследование пищевода с помощью аппарата «Гастроскан 24» (ПО «Исток-система», г. Фрязино) по общепринятой методике [3, 10]. Показатели регистрировали на протяжении 24-часового наблюдения. Если в течение суток общий процент времени, когда рН в пищеводе становился менее 4,0, составлял 4,5% и выше, то этот рефлюкс считался патологическим. Кроме данного показателя, рассчитывали число ГЭР, зафиксированных за сутки. Всем пациентам, у которых выявляли патологический ГЭР, проводили ЭГДС с биопсией для визуальной оценки изменений слизистой оболочки пищевода. Биопсийный материал брали из трех разных отделов желудка (антрального, тела и фундального) и не менее трех участков нижней трети пищевода.

Выделяли эндоскопически негативную форму ГЭРБ и ГЭРБ с эзофагитом. Степень повреждения пищевода при ГЭРБ оценивали согласно Лос-Анджелесской классификации (1997). Определяли 4 степени тяжести эзофагита (А, В, С, Д). Для сравнения с больными СД и ГЭРБ была проанализирована контрольная группа (15 человек),

Таблица 1. Показатели рН-метрии пищевода у больных СД 1-го и 2-го типов

Показатель	Норма	СД 1-го типа, n= 58	Контроль по СД 1-го типа, n=72	СД 2-го типа, n=122	Контроль по СД 2-го типа, n=48
рН<4 (% за 24 ч)	<4,5	9,4±1,1 ¹	4,3±1,1	12,3±2,1 ¹	6,2±1,4
Число ГЭР за 24 ч	<46,9	56,2±2,7 ¹	40,3±3,8	88,3±6,7 ^{1, 2}	50,2±6,9
Больные с патологическим ГЭР, абс. число (%)	–	11 (19,6 ¹)	9 (13,1 ¹)	38 (31,1 ^{1, 2})	10 (20,8)

Примечание. ¹ Достоверность различий с контролем, p<0,05.
² Достоверность различий между СД 1-го и СД 2-го типов, p<0,05.

состоящая из пациентов только с ГЭРБ соответствующего пола и возраста.

Второй этап исследования включал обследование и анализ историй болезни 340 больных СД 1-го и 2-го типов с признаками кетоацидоза. Проводили ЭГДС с биопсией и оценкой изменений слизистой оболочки пищевода и желудка по правилам, описанным выше.

Статистический анализ проводили с использованием программы Excel 2003, Statistica 6.0 с расчетом двухвыборочного и парного критерия Стьюдента, непараметрическим анализом в выборках с малым количеством наблюдений.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты суточного рН-метрического исследования нижней трети пищевода у больных СД представлены в табл. 1. Ее данные свидетельствуют о том, что у больных СД 1-го типа такие показатели рН-метрии пищевода, как % времени с рН<4 и число ГЭР за 24 ч, оказались достоверно выше, чем в норме и в группе контроля по этому типу СД. Количество больных с патологическим ГЭР, что эквивалентно ГЭРБ, среди пациентов СД 1-го типа также было больше, чем в контроле (19,6 и 13,1% соответственно, p<0,05). В группе больных СД 2-го типа основные показатели рН-метрии, свидетельствующие о патологических забросах кислого содержимого желудка в пищевод, в среднем имели более высокие значения, чем в норме или у конт-

рольной группы по этому типу СД. Как и в случае с пациентами с СД 1-го типа, среди больных СД 2-го типа было достоверно больше лиц с выявленным патологическим ГЭР, а значит – с ГЭРБ, чем в контроле (31,1 и 20,8% соответственно, p<0,05). При сравнении пациентов с СД 1-го и 2-го типов оказалось, что при СД 2-го типа достоверно чаще встречаются лица с патологическим ГЭР (p<0,05).

В группе пациентов с СД, у которых обнаружена ГЭРБ, был изучен характер жалоб, свидетельствующих о патологии верхних отделов ЖКТ, в том числе пищевода. Данные представлены на рис. 1, из которого следует, что у больных СД как 1-го, так и 2-го типа, реже, чем в контрольных группах, наблюдались диспептические жалобы. Особенно это было характерно для пациентов с СД 2-го типа и ГЭРБ. У них жалобы встречались реже даже по сравнению с СД 1-го типа. Например, изжога наблюдалась у 66,7% больных СД 1-го типа

и ГЭРБ и у 52,6% пациентов с СД 2-го типа и ГЭРБ (p<0,05). Результаты данного фрагмента исследования свидетельствуют о том, что у больных СД, особенно 2-го типа, течение ГЭРБ может быть бессимптомным.

При проведении эзофагоскопии пациентам с СД и ГЭРБ установлено (табл. 2), что в группе больных СД 1-го типа у 7 из 11 больных имела место эндоскопически негативная картина ГЭРБ. У пациентов с СД 2-го типа и ГЭРБ достоверно реже, чем при СД 1-го типа и в контроле, наблюдалась эндоскопически негативная картина в пищеводе на ЭГДС (31,6%, 66,7% и 60% соответственно, p<0,05) и чаще эзофагит А–С степени. В контрольных группах как по СД 1-го типа, так и СД 2-го типа эндоскопически негативные формы ГЭРБ преобладали над эзофагитом. Ни в одном случае у обследованных пациентов и в контрольной группе визуально и гистологически не выявлен пищевод Баррета.

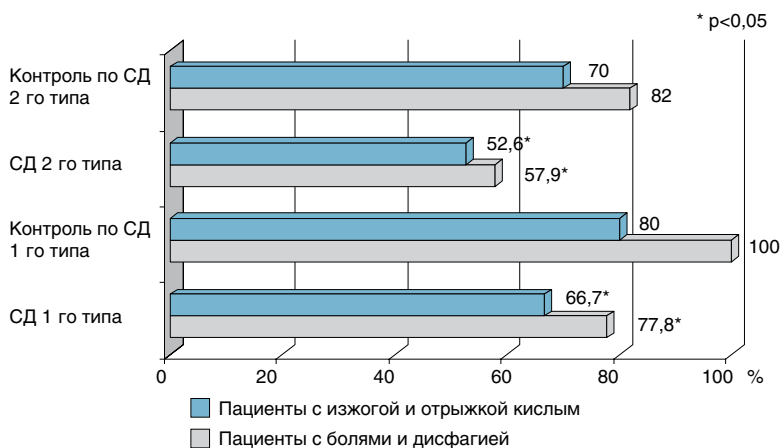


Рис. 1. Клинические симптомы ГЭРБ у больных СД 1-го и 2-го типов

Таблица 2. Результаты эндоскопии пищевода у больных ГЭРБ и СД 1-го и 2-го типов, абс. число (%)

Эндоскопическая картина ГЭРБ	СД 1-го типа, n=11	Контроль по СД 1-го типа, n=9	СД 2-го типа, n=38	Контроль по СД 2-го типа, n=10
Негативная	7 (63,6)	6 (66,7)	12 (31,6 ^{1, 2})	6 (60)
Эзофагит А–В ст.	3(27,3)	3 (33,3)	16 (42,1 ^{1, 2})	3 (30)
Эзофагит С–Д ст.	1 (9,1)	–	10 (26,3 ^{1, 2})	1 (10)

Примечание. ¹ Достоверность различий с контролем, p<0,05.
² Достоверность различий между СД 1-го и СД 2-го типов, p<0,05.

Наше внимание привлекал также вопрос, как влияет на формирование ГЭРБ назначаемая больным СД сахароснижающая терапия, особенно в группе, получающей инъекции инсулина. Для решения этого вопроса были проанализированы результаты рН-метрии у пациентов с СД 2-го типа, принимавших сахароснижающие таблетированные препараты, и получавших инсулин. Оказалось, что у пациентов с СД 2-го типа, которым вводили

инсулин чаще, чем в группе, принимавших сахароснижающие таблетированные препараты, чаще встречалась ГЭРБ (41,6 и 24,3% соответственно, p<0,05). Это может свидетельствовать о причастности инсулинотерапии к возникновению ГЭРБ среди инсулинотребных больных СД 2-го типа.

Анализ течения ГЭРБ у больных СД 2-го типа в зависимости от вида сахароснижающей терапии показал (рис. 2), что пациенты, получав-

шие инсулин, по сравнению с принимавшими таблетированные препараты, достоверно чаще предъявляли диспептические жалобы, у них чаще наблюдали эзофагиты С–Д степени. Все это свидетельствует о неблагоприятном течении ГЭРБ у больных СД 2-го типа, получающих инсулинотерапию. Данный феномен требует дальнейшего анализа, но уже сейчас можно предположить, что инсулин, влияя на некоторые пищеварительные гормоны (гастрин, гастроинтестинальный пептид и др.) [2] через повышение тонуса парасимпатической нервной системы, способен к стимуляции секреции желудка и развитию дисмоторики верхних отделов ЖКТ [6].

Еще один раздел работы, как уже упоминали, был посвящен изучению влияния кетоацидоза на состояние СО верхних отделов ЖКТ, в частности пищевода. Из 340 больных СД 1-го и 2-го типов с кетоацидозом у 285 (84%) отмечались боли в различных отделах живота, часто сочетающиеся с другими диспептическими симптомами (тошнота, рвота, изжога). У всех больных с абдоминальным синдромом была проанализирована эндоскопическая картина изменений пищевода и гастродуоденальной зоны. Результаты этого исследования представлены на рис. 3.

Установлено, что у большинства больных (54%) при ЭГДС патологии не выявлено, у 18% обнаружен поверхностный гастрит или гастродуоденит, у 27% – эрозивный эзофагит, изолированный или в сочетании с поражением желудка. И только в 1% случаев наблюдали атрофический гастрит. Интерес

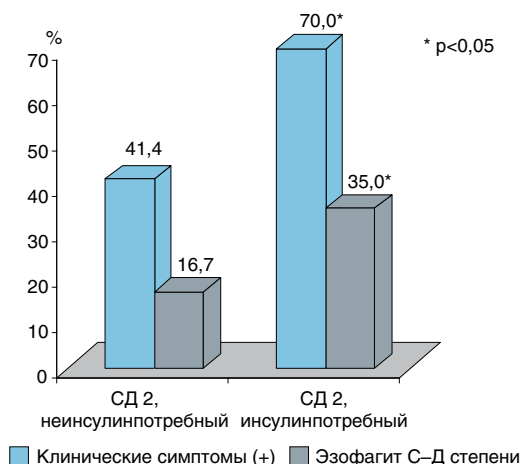


Рис. 2. Особенности течения ГЭРБ у больных СД 2-го типа в зависимости от вида сахароснижающей терапии

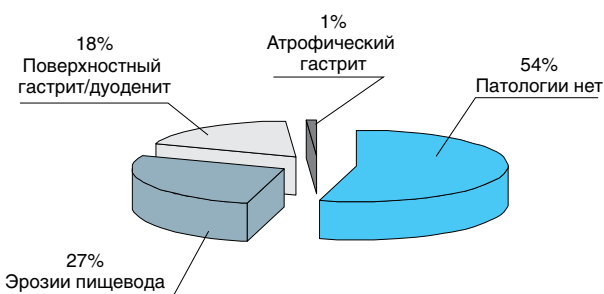


Рис. 3. Результаты эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ у пациентов с кетоацидозом и абдоминальным синдромом

представляют данные о том, что среди больных с выявленным эрозивным эзофагитом у абсолютного большинства пациентов (79,6%) клиника эзофагита отсутствовала. При сопоставлении полученных результатов данного фрагмента исследования в зависимости от типа СД было установлено, что при сохранении общей тенденции в изученных показателях при СД 1-го типа чаще отсутствовали эндоскопические изменения, чем при СД 2-го типа (63,3 и 51% соответственно, $p < 0,05$). У больных СД 2-го типа с большей частотой, чем при СД 1-го типа, наблюдался эрозивный эзофагит (35,9 и 26,1% соответственно, $p < 0,05$), что могло быть связано с возрастными различиями больных и наличием ГЭРБ в группе СД 2-го типа до развития кетоацидоза. Поверхностный гастрит при разных типах СД наблюдался примерно с одинаковой частотой (10,6% – СД 1-го типа, 13,1% – СД 2-го типа).

Таким образом, как показали наши исследования, у больных СД 1-го типа ГЭРБ наблюдалась в 19,6%, а при СД 2-го типа –

в 31,1% случаев. Это достоверно чаще, чем в группе пациентов, не страдающих СД, что, вероятно, связано со многими неблагоприятными факторами, в том числе и с влиянием развивающейся диабетической автономной нейропатии на функцию нижнего пищеводного сфинктера. Поражением данного отдела нервной системы при СД можно объяснить и частое бессимптомное течение ГЭРБ у больных СД, в первую очередь при СД 2-го типа.

При СД, особенно при СД 2-го типа, при эндоскопическом исследовании достоверно чаще, чем в контроле, выявляли признаки эзофагита А–Д степени и реже наблюдали эндоскопически негативную форму болезни. Это свидетельствовало о более тяжелом течении ГЭРБ у данной группы пациентов.

В ходе работы получены привлекающие к себе внимание данные о том, что у больных СД 2-го типа, получавших инсулин, достоверно чаще развивается ГЭРБ, чем у лиц, соблюдавших диету и (или) принимавших сахароснижающие пероральные препараты. Более

того, у пациентов СД 2-го типа, получавших инсулин, отмечается более тяжелое течение ГЭРБ.

Изучение состояния слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у больных СД в условиях кетоацидоза показало, что пищевод достаточно часто является объектом поражения у данных пациентов. Возможно, что развитие эрозивного эзофагита является одной из причин появления абдоминального болевого синдрома. Подобная тенденция характерна как для пациентов СД как 1-го, так и 2-го типов.

В заключение можно отметить, что поражение пищевода у больных СД 1-го и 2-го типов, в том числе при развитии кетоацидоза, является распространенным явлением. Данная патология у многих пациентов с СД является причиной абдоминального болевого и диспептического синдромов, но у части пациентов она может протекать и бессимптомно. Помнить об этом должны врачи-эндокринологи, гастроэнтерологи, терапевты, работающие с больными СД.

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М.: Медицина, 1994. – С. 54–76.
2. Баранская Е.К. Болезни органов пищеварения при эндокринной патологии. – М.: Медицина, 1989. – С. 88.
3. Вержбицкий Ф.Р., Циммерман Я.С. Интрагастральная рН-метрия и пути повышения ее информативности // *Клин. мед.* – 1991. – № 10. – С. 100–102.
4. Геллер Л.И. Патология внутренних органов при сахарном диабете. – М.: Медицина, 1975. – С. 80–98.
5. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Недостаточность кардии и рефлюкс-эзофагит // *Рос. мед. журн.* – 1996. – № 5. – С. 11–14.
6. Казей Н.А. Диабетическая вегетопатия // *Диабет. Образ жизни.* – 1997. – № 4. – С. 12–14.

7. Кирилов Д.А. Клинические и функционально-морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сахарном диабете: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002.
8. Кокин Н.И. Особенности клиники, диагностики и лечения рефлюксной болезни пищевода, сочетающейся с сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1998.
9. Федорченко Ю.Л. Хронические гастродуоденальные язвы у больных сахарным диабетом // *Проблемы эндокринологии.* – 2003. – № 1. – С. 7–12.
10. Чернобровый В.Н. Модификация внутрижелудочной рН-метрии у больных язвенной болезнью // *Врач. дело.* – 1990. – № 1. – С. 17–19.
11. Perdichimi G. Chronic gastritis and ulcer risk in patients with diabetes mellitus //

Scand. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 27, N 3. – P. 233–237.

12. Scheen A.J. Pharmacological treatment of the obese diabetic patient // *Diabetes Metab.* – 1998. – Vol. 19, N 10. – P. 547–559.

13. Schmidt K. Helicobacter pylori is a recognized cause of chronic atrophic gastritis and duodenal ulcer disease in patients with diabetes mellitus // *Z. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 23, N 5. – P. 213–220.

14. Tripathy A., Satpathy B. Gastric function in diabetes mellitus // *J. Indian. Med. Ass.* – 1988. – Vol. 50. – P. 13.

15. Yki-Jarvinen H. Comparison of insulin regimens in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 327, N 10. – P. 1426–1433.

УДК 616.348-072.1

Эффективность применения различных способов подготовки больных к исследованию и оперативным вмешательствам на толстой кишке

А.С. Никитин, В.А. Никоненко

Областная клиническая больница ГУЗ Омской области

Никитин А. С. Тел.: 8(923) 675-1602, эл. почта: alex-kzl3@yandex.ru

Цель. Сравнить эффективность подготовки больных к исследованию толстой кишки с применением очистительных клизм, препаратов макроголя (Фортранс) и лактулозы (Нормазе).

Материалы и методы. Проанализированы результаты подготовки к исследованию толстой кишки у 168 больных колопроктологического профиля: 45 пациентам (26,8%) назначали очистительные клизмы, 32 (19%) – Фортранс, 91 (54,2%) – Нормазе.

Результаты. Эффективность применения очистительных клизм составила 75% (адекватная подготовка к исследованиям предполагает полное отсутствие каловых масс в просвете и на стенках толстой кишки), Фортранса – 68%, Нормазе – 87%.

Выводы. Применение Нормазе для подготовки пациентов к исследованиям и оперативным вмешательствам на толстой кишке имеет ряд преимуществ перед другими методами ввиду большей эффективности препарата, хорошей переносимости и экономической доступности.

Ключевые слова: колоноскопия, подготовка, лактулоза.

Efficacy of various methods of preparation of patients to investigation and surgical interventions of the large intestine

A.S. Nikitin, V.A. Nikonenko

The aim. To compare efficacy of preparation of patients to the study of the large intestine by application of flush enemas, macrogoal (Fortrans) and lactulose (Normase).

Methods. Results of preparation for investigation of the large intestine at 168 coloproctological patients were analyzed: for 45 patients (26,8%) flush enemas were applied, for 32 (19%) – Fortrans and for 91 (54,2%) – Normase.

Results. Efficacy (adequate preparation for investigations assumes complete absence of fecal masses in the lumen and on walls of the large intestine) was 75% for cleansing enemas, 68% – for Fortrans, 87% – for Normase.

Conclusions. Application of Normase for preparation of patients for investigation and surgical interventions of the large intestine has series of advantages over other methods including higher efficacy of the agent, good tolerability and economic availability.

Key words: colonoscopy, preparation, lactulose.

За последнее десятилетие отмечен рост числа таких заболеваний толстой кишки, как дивертикулярная болезнь, полипы, колоректальный рак. Например, ежегодная заболеваемость колоректальным раком достигает 1 млн случаев, а смертность превышает 500 000 случаев в год. Однако следует принять во внимание тот факт, что увеличение числа больных с патологией толстой кишки в значительной мере обусловлено совершенствованием методов диагностики, а следовательно, возрастанием частоты выявляемости заболеваний.

Лечение и полноценное обследование пациентов с патологией ободочной и прямой кишки на современном этапе невозможно без адекватной подготовки больных. В настоящее время для обнаружения патологических процессов в толстой кишке используются не только методы «прямой» визуализации (ректороманоскопия, колоноскопия), но и высокотехнологичные методы с компьютерным моделированием (контрастная и безконтрастная виртуальная колоноскопия). Обязательное условие качественной и достоверной диагностики болезней толстой кишки – адекватная и тщательная подготовка больных, основной целью которой является полное отсутствие каловых масс в толстой кишке, что еще более важно при проведении плановых хирургических вмешательств на ободочной и прямой кишке.

Тенденция к оптимизации экономических затрат в медицине предполагает уменьшение непосредственного участия медицинского персонала в подготовке больных к исследованию или оперативным вмешательствам на толстой кишке.

В отделении колопроктологии Омской областной клинической больницы ежегодно проходят лечение более 800 пациентов, выполняется около 850 операций на толстой кишке.

Для очищения толстой кишки от каловых масс чаще всего при-

меняют три способа: очистительные клизмы, назначение препаратов макроголя (Фортранс) или препаратов лактулозы (Нормазе). Цель нашего исследования – оценить эффективность этих способов и определить долю каждого из них в процессе подготовки больных к проведению диагностических исследований и оперативных вмешательств.

В течение многих лет единственным способом подготовки толстой кишки была очистительная клизма. Вечером накануне дня исследования или операции пациенту делают 2 клизмы, утром в день исследования – еще две, а при недостаточной очистке толстой кишки эта манипуляция повторяется до появления «чистых» промывных вод. Этот способ, несмотря на простоту, имеет ряд недостатков. Многократные клизмы могут привести к обострению хронических заболеваний толстой кишки. Помимо физических неудобств, пациенты испытывают психологический дискомфорт, связанный с присутствием медицинского персонала в ходе процедуры. Кроме того, постановка клизмы – это дополнительная нагрузка на средний медицинский персонал, а следовательно – возрастание стоимости лечения.

Все это делает данную процедуру трудоемкой и затратной. Более того, не у всех пациентов удается достичь необходимой подготовки толстой кишки.

Например, широко используемая в нашей больнице для диагностики заболеваний толстой кишки виртуальная колоноскопия требует полного очищения толстой кишки от каловых масс. В случае неполноценной подготовки остатки кала на стенках толстой кишки могут трактоваться как объемные образования.

Помимо традиционных клизм, для подготовки пациентов мы используем также препараты макроголя, действие которых основано на образовании гидрофильного коллоида в просвете кишки, что увеличивает объем кишечного

содержимого и усиливает перистальтику. Однако и этот метод не лишен недостатков. Для очищения кишки требуется принять не менее 3–4 л раствора макроголя в течение 4 ч, что является проблематичным для пациентов. Кроме того, такая водная нагрузка нежелательна для больных с сопутствующей сердечной недостаточностью.

Анализ результатов 2-летнего применения Нормазе в качестве средства подготовки пациентов колопроктологического профиля показывает его эффективность.

Под влиянием препарата происходит изменение pH содержимого кишки, что приводит к повышению кислотности в просвете толстой кишки и стимулирует перистальтику. Наряду с этим увеличивается объем и происходит размягчение каловых масс. В результате препарат оказывает слабительное действие, не влияя при этом непосредственно на слизистую оболочку и гладкую мускулатуру толстой кишки.

Мы используем следующую схему подготовки пациентов с помощью Нормазе. Содержимое одного флакон (200 мл) растворяют в 1,5 л воды, и пациент выпивает подготовленный раствор небольшими порциями в течение 2 ч, начиная с 16 часов дня, предше-



Рис. 1. Виртуальная колоноскопия. Каловые массы на стенке толстой кишки выглядят как объемное образование (показано стрелкой).

ствующего дню исследования или операции.

Проведен ретроспективный анализ эффективности различных методов подготовки толстой кишки 168 пациентов, находившихся на лечении в отделении колопроктологии с 01.06.2009. Результаты оценивали по протоколам исследований (ректороманоскопия, колоноскопия, виртуальная колоноскопия; рис. 1–3). 45 пациентам (26,8%) назначали очистительные клизмы, 32 (19%) – Фортранс, 91 (54,2%) – Нормазе.

За аналогичный период 2008 г. соотношение было такое: находились на лечении 160 пациентов, 70 (43,8%) больным толстую кишку очищали с помощью клизм, 42 (26%) – назначали Фортранс, 48 (30%) – Нормазе.

Эффективность очистительных клизм составила 75% (адекватная подготовка к исследованиям – пол-

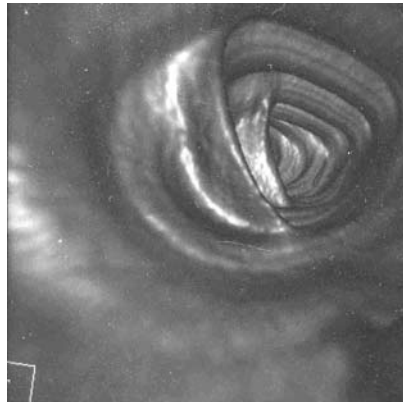


Рис. 2. Виртуальная колоноскопия. Толстая кишка после подготовки пациента с помощью Нормазе.

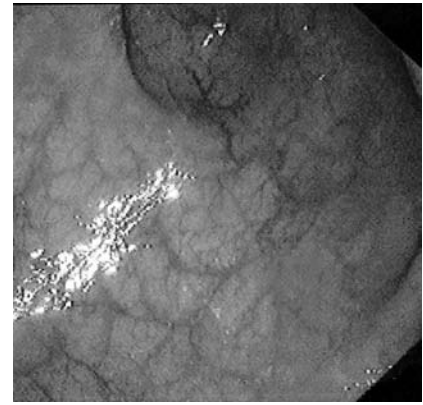


Рис. 3. Колоноскопия. Толстая кишка после подготовки пациента с помощью Нормазе – полное отсутствие каловых масс в просвете и на стенках кишки.

ное отсутствие каловых масс в просвете толстой кишки), при назначении Фортранса – 68%, Нормазе – 87%.

Таким образом, анализ полученных результатов показывает, что Нормазе хорошо переносится

больными, экономически доступен для пациентов и лечебно-профилактических учреждений, имеет ряд преимуществ по сравнению с другими способами подготовки толстой кишки к исследованиям и хирургическим вмешательствам.

УДК 616.155.392-085.277-07:616.36-002

Новые методы серологической и эндоскопической диагностики хронического атрофического гастрита и раннего рака желудка

И.В. Маев¹, Е.В. Мельникова², Т.В. Крюкова², С.В. Кашин³, А.С. Надежин³

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет,

² Медицинский центр диагностики и профилактики, г. Ярославль,

³ Ярославская областная клиническая онкологическая больница, Россия

Мельникова Е.В. Эл. почта: melnicovae@mail.ru

Цель. Изучить возможности серологического метода с определением *гастрина-17* (G-17), *пепсиногена 1* (PG1), анти-*H. pylori* IgG в качестве скрининга атрофического гастрита и раннего рака желудка (РЖ).

Материал и методы. Обследовано 77 пациентов с симптомами диспепсии в возрасте от 17 до 79 лет и 15 больных с ранним РЖ. Определены концентрации G-17, PG1 и анти-*H. pylori* IgG в сыворотке крови методом *иммуноферментного анализа* (ИФА), используя наборы «GastroPanel» компании «Биохит» (Финляндия). Всем пациентам проводили хромоэндоскопическое исследование с методикой увеличения изображения в 115 раз и NBI-эндоскопии. В гастробиоптатах оценивали выраженность атрофии и метаплазии полуколичественным методом в соответствии с визуально-аналоговой шкалой по модифицированной Сиднейской системе. Определяли степень дисплазии слизистой оболочки, выделяя слабую, умеренную и тяжелую степень.

Результаты. Уровень G-17 был выше у больных с ранним РЖ и неатрофическим гастритом по сравнению с группой пациентов с атрофическим гастритом антрального отдела желудка. При этом при локализации атрофии только в антральном отделе желудка данный показатель был ниже, чем при мультифокальном атрофическом гастрите. В группе пациентов с неатрофическим гастритом отмечалось повышение уровня PG1 по сравнению с больными ранним раком желудка и мультифокальным атрофическим гастритом, причем статистически значимых различий в данном показателе у больных с поверхностным гастритом и атрофическим гастритом антрального отдела получено не было. При наличии участков кишечной метаплазии при хроническом атрофическом гастрите не выявлено статистически значимых изменений PG1 и G-17, имела место положительная корреляционная связь (умеренная, $R_s=0,29$) между степенью атрофии слизистой оболочки желудка и развитием кишечной метаплазии.

Выводы. Результаты проведенного исследования позволяют использовать G-17 и PG1 в качестве маркеров атрофии слизистой оболочки желудка и для оценки риска развития рака желудка в крупнопопуляционных исследованиях.

Ключевые слова: атрофический гастрит, рак желудка, пепсиноген 1, гастрин-17, анти-*H. pylori* IgG.

New methods of serological and endoscopic diagnostics of chronic atrophic gastritis and early stomach cancer

I.V. Mayev, Ye.V. Melnikova, T.V. Kryukova, S.V. Kashin, A.S. Nadezhin

The aim. To study potentials of serological method with assessment of gastrin-17 (G-17), *pepsinogen 1* (PG1), anti-*H. pylori* IgG as screening diagnostics of atrophic gastritis and early *stomach cancer* (SC).

Material and methods. 77 patients with dyspeptic complaints in the age of 17 to 79 years and 15 patients with early SC were investigated. Concentrations of G-17, PG1 and anti-*H. pylori* IgG in blood serum were determined by method of immunoenzyme analysis (ELISA), using panels «GastroPanel» of «Biohit» company (Finland). All patients underwent chromoendoscopic investigation with x115 magnification procedure and NBI-endoscopies. Severity of atrophy and metaplasia was estimated by semiquantitative method in stomach biopsies according to visual-analog scale by modified Sydney system. Degree of mucosa dysplasia, defining mild, moderate and severe degree was determined.

Results. G-17 level was higher in patients with early SC and non-atrophic gastritis in comparison to group of patients with atrophic gastritis of antral region of the stomach. Thus at isolated atrophy only in antral region of the stomach this parameter was lower, than at multifocal atrophic gastritis. In group of patients with non-atrophic gastritis elevation of PG1 level was marked in comparison to patients with early stomach cancer and multifocal atrophic gastritis, and no statistically significant differences in this parameter in patients with superficial gastritis and atrophic antral gastritis has been revealed. At presence of fields of intestinal metaplasia at chronic atrophic gastritis no statistically significant changes of PG1 and G-17 were revealed. Positive correlation between degree of stomach mucosa atrophy and development of intestinal metaplasia (moderate $R_s=0,29$) was found.

Conclusions. Results of original study allow to use G-17 and PG1 as markers of stomach mucosa atrophy and for evaluation of risk of development of stomach cancer in large population studies.

Key words: atrophic gastritis, stomach cancer, pepsinogen 1, gastrin-17, anti-*H. pylori* IgG.

В настоящее время во всем мире заболеваемость *раком желудка* (РЖ) снижается. Однако в ряде регионов Восточной Европы, Китае и Японии он остается одним из лидеров среди злокачественных новообразований.

В России РЖ устойчиво занимает 3-е место по показателям заболеваемости и второй по частоте причиной онкологической смертности. Следует отметить, что 5-летняя выживаемость больных, прооперированных по поводу РЖ, составляет 80–90%, тогда как прооперированных по поводу других форм рака составляет не более 10%.

В Российской Федерации РЖ более чем в 70% случаев выявляется в III–IV стадиях заболевания, что предопределяет неудовлетворительные результаты лечения и плохой прогноз, и лишь около 5–10% случаев диагностируется врачами-эндоскопистами на ран-

ней стадии, несмотря на современные возможности эндоскопии.

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) играет ключевую роль в патогенезе РЖ кишечного типа, именно она является причиной развития хронического гастрита, который является обязательным звеном

в цепи процессов, ведущих к РЖ [6, 8]. Этот процесс получил название «каскад Корреа», по имени автора, который впервые подробно описал стадии развития аденокарциномы желудка (табл. 1).

В своей последней публикации он приводит данные о частоте

Таблица 1. Прогрессия и причины предраковых изменений

Этапы	Причины
Инфекция <i>H. pylori</i> ↓ 100%	Модификаторы пищевых продуктов
Хронический поверхностный гастрит ↓ 50%	Бактериальные факторы: <i>sag</i> -патогенный островок, <i>vacA</i>
Хронический атрофический гастрит ↓ 40%	Факторы окружающей среды: – <i>N</i> -нитрозопроизводные; – антиоксиданты; – соль; – токсины внешней среды.
Кишечная метаплазия ↓ 8%	Особенности человека: – нейроэндокринные; – генетически детерминированный иммунный ответ (полиморфизм <i>IL-1b</i> , <i>TNF-α</i>)
Дисплазия ↓ <1%	
Аденокарцинома	

Примечание. Численные значения в процентах соответствуют частоте возникновения патологии.

прогрессирования хронического неатрофического гастрита за 100 человеко-лет: неатрофический гастрит переходит в мультифокальный атрофический гастрит в 7,5 случая, мультифокальный атрофический гастрит в кишечную метаплазию – в 6,7 и кишечная метаплазия в дисплазию – в 3,2 случая [7]. По данным J. Whiting и соавт., при наличии атрофического гастрита с участками кишечной метаплазии риск развития аденокарциномы желудка кишечного типа составляет 11% [13].

Наиболее важным и интересным является вопрос об обратимости атрофии при хроническом гастрите после эрадикации *H. pylori*. Атрофия является не следствием влияния этой инфекции, а геликобактерного гастрита, субстрат которого – инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки желудка – не уменьшается одновременно с исчезновением *H. pylori*, а лишь постепенно, по мере отмирания клона активированных клеток. Следовательно, рассчитывать на быстрый регресс атрофии после эрадикационной терапии не имеет смысла. Имеется относительно небольшое число работ, в которых изучалась обратимость процессов атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии в зависимости от эрадикации *H. pylori*. Результаты этих работ противоречивы. Во всех исследованиях, где динамика атрофических изменений в слизистой оболочке желудка оценивалась в сроки от 6 до 18 мес после лечения, достоверных изменений показателей атрофии обнаружено не было [5, 12]. Однако даже за такой короткий срок наблюдения были получены факты, позволяющие говорить о том, что явление это в принципе обратимо, и нужен лишь более длительный срок наблюдения, чтобы подтвердить регресс атрофии [2]. При этом регрессия со временем отмечается и при отсутствии эрадикации *H. pylori*, хотя и в меньшем объеме по сравнению с пациентами, у которых

осуществлялась успешная эрадикационная терапия. По крайней мере, эрадикация *H. pylori* предупреждает дальнейшее развитие пренеопластических изменений [4]. Согласно аналитическим данным Маастрихтского консенсуса III (2005), наилучшие результаты канцерпревенции достигнуты в группе больных, у которых эрадикация *H. pylori* проводилась до появления первых признаков атрофии слизистой оболочки желудка.

Таким образом, ранняя диагностика поверхностного и атрофического гастрита является профилактической мерой и должна проводиться как при наличии, так и при отсутствии симптомов диспепсии. Гастроскопия с гистологическим исследованием биоптатов является «золотым стандартом» диагностики атрофического гастрита и раннего РЖ, однако она не отвечает требованиям, предъявляемым к скрининговому тесту: высокая эффективность наряду с высокой безопасностью и удобством для пациента.

В последние годы в клинической практике используется серологический скрининг заболеваний желудка, включающий определение в сыворотке крови антител класса G к *H. pylori* (анти-*H. pylori* IgG), пепсиногена I (PG1) и гастрин-17 (G-17). Анти-*H. pylori* IgG являются наилучшим маркером наличия гастрита, но обладают высокой чувствительностью и низкой специфичностью в диагностике атрофического гастрита. PG1 и G-17 указывают на наличие атрофического гастрита с высокой специфичностью и низкой чувствительностью [9]. Комбинация этих трех тестов обладает высокой чувствительностью (83%) и специфичностью (95%) в диагностике атрофического гастрита [1].

Цель работы – изучить возможности серологического метода с использованием G-17, PG1, анти-*H. pylori* IgG в качестве скрининга атрофического гастрита и раннего рака желудка.

Материал и методы исследования

На базах Медицинского центра диагностики и профилактики и Ярославской областной клинической онкологической больницы проведено обследование 77 пациентов с симптомами диспепсии в возрасте 17–79 лет (мужчин – 28 (34,1%), женщин – 54 (65,9%), а также 15 больных с ранним РЖ (мужчин – 10 (66,7%), женщин – 5 (33,3%). Лабораторный этап исследования включал определение в сыворотке крови методом *иммуноферментного анализа* (ИФА) концентрации G-17, PG1, анти-*H. pylori* IgG, используя наборы «GastroPanel» компании «Биохит» (Финляндия). Фирма-производитель предлагает использовать в качестве маркера атрофии тела желудка уровень PG1 <30 мкг/л, маркера атрофии антрального отдела – уровень постпрандиального G-17 <5 пмоль/л, маркера *H. pylori* – уровень анти-*H. pylori* IgG 30 иммуноферментных единиц.

Инструментальный этап обследования пациентов проводился с использованием эндоскопов EVIS-Q140 и Exera 160Z фирмы «Olympus». Последний эндоскоп позволяет увеличить изображение в 115 раз и использовать метод NBI-эндоскопии (осмотр слизистой оболочки в монохроматическом свете).

Данные методики в сочетании с хромоскопией 0,5% метиленовым синим улучшают визуализацию поверхности слизистой оболочки желудка: выявляют нарушения микроархитектоники поверхности эпителия, а также изменения сосудистого рисунка, характерные для метапластических, диспластических и неопластических процессов. Биопсию выполняли из антрального и фундального отделов желудка (по 2 биоптата из каждого отдела). Биоптат фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали по общепринятой методике в парафин, получали срезы толщиной 5 мкм и окрашивали гематокси-

Таблица 2. Уровни сывороточных G-17 и PG 1 в исследуемых группах больных

Диагноз	G-17	PG 1
Хронический поверхностный гастрит (n = 29)	15,26±10,04	120,05±46,38
Хронический антральный атрофический гастрит (n = 36)	7,85±9,38	95,21±49,22
Мультифокальный атрофический гастрит (n = 12)	17,44±14,75	50,03±27,44
Ранний РЖ (n = 15)	19,74±11,30	57,45±23,40

лином и эозином. Выраженность атрофии и метаплазии определяли полуколичественным методом в баллах от 1 до 3 в соответствии с визуально-аналоговой шкалой по модифицированной Сиднейской системе: 1-я степень – начальная, 2-я – умеренная, 3-я – тяжелая. Степень дисплазии оценивали в баллах от 1 до 3 согласно принятому подразделению на слабую, умеренную и тяжелую. Диагностику инфекции *H. pylori* в исследуемых гистобиоптатах осуществляли также полуколичественным методом в соответствии с визуально-аналоговой шкалой. Статистический анализ проведен с помощью программы MedCalc V9 с расчетом параметрических характеристик и тестов.

Результаты и их обсуждение

В зависимости от результатов гистологического исследования все пациенты были разделены на группы: 29 больных с неатрофическим гастритом, 48 – с атрофическим гастритом и 15 пациентов – с ранним РЖ.

В группе лиц с атрофическим гастритом изолированная атрофия антрального отдела желудка встречалась в 36 наблюдениях (75%), мультифокальная атрофия – в 12 случаях (25%), между группами найдены достоверные различия по критерию χ^2 . Для поиска различий у больных с неатрофическим гастритом, антральным атрофическим гастритом, мультифокальным гастритом и ранним РЖ использовали дисперсионный анализ, а для детального выяснения различий

– тест Тьюки для выборок разного объема. Результаты диагностики инфекции *H. pylori* были положительными у 24 (82,8%) пациентов с неатрофическим гастритом, у 35 (97,2%) – с антральным атрофическим гастритом, у 11 (91,7%) – с мультифокальным атрофическим гастритом и у 13 (86,7%) больных с ранним РЖ. Уровень сывороточного G-17 (маркер атрофии антрального отдела желудка) был достоверно выше у больных с ранним РЖ и неатрофическим гастритом по сравнению с группой пациентов с атрофическим гастритом антрального отдела желудка, $p=0,001$ (табл. 2). При локализации атрофии только в антральном отделе значение G-17 было ниже, чем при мультифокальном атрофическом гастрите, $p=0,05$.

В группе пациентов с неатрофическим гастритом отмечалось повышение уровня сывороточного PG1 (маркер атрофии слизистой оболочки тела желудка) по сравнению с больными РЖ и мультифокальным атрофическим гастритом, $p<0,001$, причем статистически значимых различий в данном показателе у больных с поверхностным гастритом и атрофическим гастри-

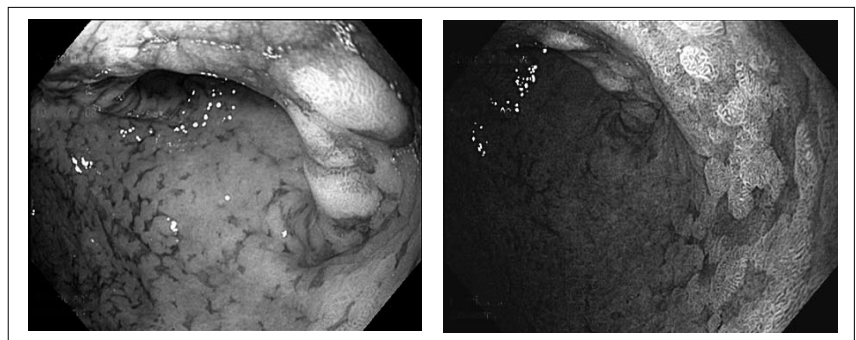
том антрального отдела получено не было.

У 11 больных с атрофическим гастритом (22,9%) в ходе хромоэндоскопии с NBI-методикой и дальнейшим гистологическим исследованием гистобиоптатов выявлена кишечная метаплазия (см. рисунок).

Серологические маркеры у них составили: PG1 – 82,13±55,85, G-17 – 13,43±14,72, при этом статистических различий данных параметров в целом по группе пациентов с атрофическим гастритом получено не было.

По данным С.М. Котелевец [3], дисрегенераторные процессы в слизистой оболочке желудка при хроническом атрофическом гастрите в виде появления очагов кишечной метаплазии не сопровождаются статистически значимыми изменениями PG1 и G-17 на ранних этапах и носят непостоянный характер. Наше исследование подтверждает эти данные. Участки кишечной метаплазии достоверно чаще встречались у больных с мультифокальным атрофическим гастритом (36%) по сравнению с антральным атрофическим гастритом, где она была обнаружена в 16% случаев. Имела место положительная корреляционная связь между степенью атрофии слизистой оболочки желудка и развитием кишечной метаплазии, но сила этой связи умеренная ($R_s=0,29$).

С середины 1990-х годов зарубежными исследователями были предприняты попытки скрининга пациентов с повышенным риском развития РЖ. Речь идет об изолированном определении PG1 в



Участки кишечной метаплазии при мультифокальном атрофическом гастрите (хромоэндоскопия и метод NBI)

сыворотке крови. В Японии, где распространенность этого заболевания высока, проблема его ранней диагностики была решена с помощью общего или селективного скрининга населения с помощью эндоскопии или путем определения сывороточного PG1. При обследовании 5570 человек низкие уровни PG1 в сыворотке крови были обнаружены у 23,6%. Лицам с положительным результатом серологического скрининга выполнялось эндоскопическое исследование, в ходе которого РЖ на ранней стадии диагностировано у 10 человек [10]. В Китае в 2007 г. завершилось исследование, в котором оценивалась возможность использования концентраций PG1, G-17 и антител к инфекции *H. pylori* в сыворотке крови для скрининга пациентов с атрофическим гастритом и РЖ.

Результаты исследования показали:

- PG1 ниже у пациентов с атрофическим гастритом и РЖ в сравнении с больными с язвенной болезнью и неатрофическим гастритом;
- при атрофии слизистой оболочки тела желудка уровень PG1 значительно ниже, чем при ана-

логичных процессах в антральном отделе;

- отмечена отрицательная корреляция между уровнем PG1 и стадией РЖ;

- уровень G-17 ниже у пациентов с мультифокальной атрофией и атрофией слизистой оболочки антрального отдела в сравнении с группой больных, имеющих атрофический гастрит тела желудка;

- пациенты с аденокарциномой желудка имели высокие значения G-17 независимо от стадии и локализации опухоли [11].

В проведенном нами исследовании у больных ранним РЖ и мультифокальным гастритом имела место функциональная недостаточность слизистой оболочки тела желудка (низкий PG1), при этом значения PG1 были достоверно ниже по сравнению с группами больных с антральным атрофическим и поверхностным гастритами. Это свидетельствует о том, что сывороточный PG 1 может рассматриваться в качестве маркера риска развития РЖ. При атрофии антрального отдела желудка происходит снижение выработки постпрандиального G-17. Это подтверждает некоторые предшествующие наблюдения [1, 9]. Нами получены

также более низкие значения G-17 у больных с антральным атрофическим гастритом. У пациентов с ранним РЖ и мультифокальным гастритом наблюдалась небольшая гипергастринемия, которая может быть связана с гиперплазией антральных G-клеток на фоне гипохлоридрии, сопутствующей атрофии слизистой оболочки тела желудка. Локализация аденокарциномы не влияла на уровни G-17 и PG1.

Выводы

1. Серологический метод с определением G-17, PG1 и анти-*H. pylori* IgG может служить методом скрининга атрофического гастрита и рака желудка в крупнопопуляционных исследованиях ввиду его очевидных преимуществ: удобства и безопасности для пациента наряду с высокой эффективностью.

2. Использование для выявления предопухолевой патологии и рака желудка на ранних стадиях серологического теста может способствовать улучшению своевременной диагностики данной патологии, что в итоге должно положительно сказаться на уровне заболеваемости и смертности.

Список литературы

1. Ваананен Х., Ваухконен М., Хэлске Т. и др. Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрин-17 и пепсиногена 1 в сыворотке (Итоги многоцентрового исследования) // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2003. – № 4. – С. 26–32.
2. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: Медпрактика, 2003. – С. 102–105.
3. Котелевец С.М. Морфофункциональные сопоставления при развитии кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка // Росс. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 2. – С. 80–83.
4. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Доказательства *H. pylori*-ассоциированного желудочного канцерогенеза и разработка стратегий профилактики рака желудка //

Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. – 2006. – Т. 16. – № 5. – С. 82–90.

5. Annibale B., Aprile M.R., D'Ambra G. et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in atrophic body gastritis patients does not improve mucosal atrophy but reduces hypergastrinemia and its related effects on body ECL-cell hyperplasia // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol. 11. – P. 193–199.

6. Correa P. Chronic gastritis as a cancer precursor // Scand. J. Gastroenterol. – 1984. – Vol. 104. – P. 131–136.

7. Correa P., Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori* // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133. – P. 659–672.

8. Gracham D. *Helicobacter pylori* infection is the primary cause of gastric cancer // J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 35 (12). – P. 90–97.

9. Kuipers E. In through the out door: serology for atrophic gastritis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 15 (8). – P. 877–879.

10. Miki K., Morita M., Sasajima M et al. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method // Amer. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98. – P. 735–739.

11. Qin Cao, Zhi Hua Ran, Shu Dong Xiao. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by pepsinogen, gastrin-17 and *Helicobacter pylori* immunoglobulin G antibodies // Chin. J. of Dig. Dis. – 2007. – Vol. 8. – P. 15–22.

12. Savarino V., Mela G.S., Zentilin P. et al. Histological and functional recovery in patients with multifocal atrophic gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* infection // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 31 (1). – P. 4–8.

13. Whiting J.L., Sigurdsson A., Rowlands D.C. et al. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 378–381.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

О.С. Шифрин – Особенности лечебной тактики у больных хроническим панкреатитом среднетяжелого течения различной этиологии.

O.S. Shifrin – Features of medical approach in patients with chronic pancreatitis of moderate severity of various etiology.

(The theses for PhD degree)

Цель исследования – обосновать и решить клиническую проблему диагностики и лечения среднетяжелых форм хронического панкреатита (ХП) алкогольной и билиарной этиологии, в том числе в сочетании с выраженными атеросклеротическими поражениями мезентериальных сосудов, у больных-курильщиков и при наличии депрессивного синдрома, а также диагностики и лечения *стеатоза (С) поджелудочной железы (ПЖ)*.

В исследование на основном этапе были включены: 108 больных ХП алкогольной этиологии, 160 – ХП билиарной этиологии, 22 – ХП смешанной этиологии (алкогольный + билиарный), 49 – С ПЖ.

Наряду с основными клиническими, лабораторными и инструментальными исследованиями определяли активность эластазы фекалий, по показаниям назначали эндоскопическое *ультразвуковое исследование (УЗИ)* органов брюшной полости и *компьютерную томографию (КТ)*, осмотр психиатра и проведение госпитального теста оценки выраженности депрессивного синдрома.

Больные получали классические таблетки панкреатина или его микрогранулы в энтеросолюбильной оболочке. Таблетки панкреатина назначали в виде препарата «Мезим 10000» («Берлин-Хеми»), а в виде микрогранулированного препарата – «Креон 10000» («Солвей Фарма»). В качестве

антисекреторных препаратов (по показаниям) применяли омепразол и фамотидин, при сопутствующих геликобактерассоциированных гастродуоденальных эрозивных поражениях – омепразол (40 мг/сут) в составе традиционной «тройной» схемы эрадикации в комбинации с амоксициллином и кларитромицином.

При лечении болевых форм панкреатита назначали парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак и т. д.), при необходимости – спазмолитики (мебеверин, папаверин, платифиллин и т. д.). Важная роль в лекарственной терапии отводилась при соответствующей клинической ситуации нейролептикам (сонапакс, эглонил), антидепрессантам (коаксил, amitриптилин). При выраженной активности воспалительного процесса применяли массивную дезинтоксикационную терапию (5% раствор глюкозы, физиологический раствор). Коррекция электролитных нарушений осуществлялась раствором «Ацесоль» и реополиглюкином.

У больных ХП среднетяжелого течения алкогольной этиологии не удалось выявить существенной связи между продолжительностью употребления алкоголя до появления первых клинических симптомов болезни и величиной еженедельного его употребления (17,3±1,4 года при употреблении менее 200 мл чистого этанола в неделю и

16,8±1,7 года – более 200 мл чистого этанола в неделю, $p>0,05$), что говорит в пользу отсутствия прямого дозозависимого характера развития заболевания. Отмечена тенденция к более быстрому появлению первых клинических симптомов болезни при «ударном» типе приема алкоголя (1–2 приема в неделю по 60–150 мл чистого этанола) – 14,8±1,7 года, чем при более равномерном («почти ежедневном») потреблении аналогичных недельных доз – 18,6±1,9 года.

У больных ХП среднетяжелого течения алкогольной и билиарной этиологии отсутствовали достоверные различия в частоте и выраженности большинства клинических симптомов (абдоминальной боли, диареи, вздутия живота) и в уровне лабораторных показателей. Отмечена тенденция к большей потере массы тела в течение болезни у больных ХП алкогольного генеза (5,4±1,9 кг), чем у больных ХП билиарной этиологии (3,9±1,3 кг).

У больных ХП среднетяжелого течения с фиброзно-склеротическим характером морфологических изменений ПЖ отмечены наибольший средний возраст (58,7±2,6 года) и максимальная длительность анамнеза болезни (13,2±2,6 года), чем при других морфологических формах ХП. При данной морфологической форме наблюдалась наибольшая длительность уста-

новления правильного диагноза на догоспитальном этапе. Подобная ситуация может быть обусловлена наличием у большинства таких больных относительно малоинтенсивных абдоминальных болей и умеренных изменений ПЖ, диагностируемых с помощью лучевых методов исследования.

КТ расценена как метод, позволяющий улучшить и объективизировать диагностику С ПЖ. Критерии С ПЖ при КТ-исследовании брюшной полости – снижение денситометрических показателей во всех отделах ПЖ ($p < 0,05$), характерные жировые прослойки в ткани органа (в головке ПЖ – в 20,4% случаев, в теле – в 16,3%, в хвостовой части – в 20,4%).

С ПЖ может рассматриваться как диффузный процесс развития жировой ткани во всех отделах ПЖ, сочетающийся с вялотекущим воспалением органа под воздействием панкреатогенных факторов (алкоголь, желчнокаменная болезнь). С ПЖ чаще всего развивается на фоне метаболического синдрома (59,2%). Клинически болезнь проявляется умеренными абдоминальными болями и внешнесекреторной недостаточностью функции ПЖ.

Больные С ПЖ по сравнению с лицами, страдавшими хроническим воспалительным панкреатитом, характеризовались более высокими уровнями гликемии, триглицеридемии и показателями в сыворотке крови активности гамма-глутамилтранспептидазы ($p < 0,05$). С ПЖ часто сочетался со стеатозом печени (36,7%), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (24,5%), ишемической болезнью сердца (24,5%).

КТ – высокоинформативный метод исследования в диагностике выраженных атеросклеротических изменений мезентериальных сосудов (кальциноза). Развитие кальциноза мезентериальных сосудов при

среднетяжелых формах ХП достоверно коррелировало не только с пожилым возрастом больных, но и с наличием алкогольной этиологии заболевания ПЖ ($p < 0,05$). Курение может рассматриваться как дополнительный фактор развития кальциноза мезентериальных сосудов при хроническом алкогольном панкреатите.

У больных ХП среднетяжелого течения на фоне кальциноза мезентериальных сосудов отмечена высокая частота заболеваний, обусловленных развитием системного атеросклероза: гипертоническая болезнь (79,1%), ишемическая болезнь сердца (58,1%). Необходимость психоневрологической помощи этим больным обуславливается главным образом не алгической депрессией, как у прочих больных ХП среднетяжелого течения, а частым наличием у них сосудистой энцефалопатии (58,1%).

В лечении болевой формы ХП среднетяжелого течения с умеренными нарушениями внешнесекреторной функции ПЖ классические таблетки панкреатина оказались у ряда больных более предпочтительными при коррекции абдоминальной боли, чем микрокапсулированный панкреатин. Однако достоверных различий в эффективности лечения абдоминальной боли при использовании обоих типов препаратов панкреатина не получено. Так, полное уменьшение или исчезновение абдоминальной боли выявлено у 80% пациентов, получавших классические таблетки панкреатина, и у 74% больных, получавших микрокапсулированный препарат.

У пациентов с болевой формой ХП активное табакокурение (индекс курильщика – 120 баллов и выше) снижает эффективность стандартной антиангинальной терапии (классические таблетки панкреатина и омепразол). Так, уменьшение

или исчезновение абдоминальной боли наблюдалось только у 50% активных курильщиков, в группе же сравнения (у некурящих) – у 85%. Началу консервативного лечения пациентов с болевой формой ХП среднетяжелого течения должен предшествовать их отказ от вредной привычки или уменьшение числа выкуриваемых сигарет в день (до 10 и меньше).

У больных ХП среднетяжелого течения на фоне тяжелого атеросклероза мезентериальных сосудов (кальциноза) отмечалась высокая частота выявления гастродуоденальных эрозий (59,5%), отличавшихся торпидностью к лечению. При лечении абдоминальной боли у пациентов с ХП на фоне кальциноза мезентериальных сосудов целесообразно добавлять к стандартной терапии препараты с анальгетическим действием (из-за низкой эффективности ферментных препаратов и блокаторов протонной помпы). В связи с этим оптимальным представляется назначение данным больным парацетамола – препарата с минимальным отрицательным воздействием на гастродуоденальную слизистую оболочку.

Диссертация на соискание ученой степени **доктора медицинских наук** выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный консультант: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.Т. Ивашкин**.

Дата защиты: 27.05.2008 на заседании диссертационного совета Д 215.009.02 при Государственном институте усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации.

О.З. Охлобыстина – Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома функциональной диспепсии.

O.Z. Okhlobystina – Some features of pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of functional dyspepsia syndrome.

(The theses for MD degree)

Цель исследования – изучение некоторых аспектов патогенеза и клинической картины *синдрома функциональной диспепсии (СФД)*, а также эффективности применения различных лекарственных средств для лечения данной категории больных.

Проведено комплексное обследование пациентов с СФД, включавшее подробное описание клинических форм заболевания, сопоставление варианта его течения с особенностями моторики желудка и желудочной секреции, характером и выраженностью морфологических изменений слизистой оболочки желудка, а также оценку психического статуса. Изучена динамика психических и соматических симптомов на фоне применения гастроэнтерологических и психотропных препаратов.

Обследованы 62 больных с диагнозом СФД (51 женщина, 11 мужчин) в возрасте от 16 до 60 лет. Пациентам с подтвержденным диагнозом СФД было проведено углубленное обследование, предусматривавшее исследование желудка методом трансабдоминальной ультрасонографии, суточное мониторирование интрагастральной кислотности, морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), исследование на наличие инфекции *H. pylori* в слизистой оболочке желудка и ДПК гистологическим и биохимическим методами, консультации психиатра с проведением тестирования по шкале Гамильтона и Бека, а также по аналоговой шкале для физической боли.

При язвенноподобном варианте СФД применялся рабепразол, при дискинетическом – домперидон.

При смешанном варианте больные получали оба препарата. Пациентам, у которых была выявлена геликобактерная инфекция, назначалась эрадикационная терапия по схеме, включавшей рабепразол, кларитромицин и амоксициллин.

После проведения курса лечения гастроэнтерологическим препаратом больной включался в психофармакологическое исследование, предполагавшее применение плацебо, препарата из группы трициклических антидепрессантов (доксепин) или ингибитора обратного захвата серотонина (флувоксамин).

По мнению автора, выделение различных клинических вариантов заболевания (язвенноподобного и дискинетического) представляется методически обоснованным, однако на практике у многих пациентов (51%) имеется смешанный вариант с преобладанием определенных симптомов в конкретный период времени. СФД часто сочетается с функциональными расстройствами других отделов желудочно-кишечного тракта, особенно с синдромом раздраженного кишечника (71%). У больных с СФД существенно чаще, чем у здоровых, обнаруживаются «негастроэнтерологические» жалобы, также имеющие функциональную природу.

У таких пациентов часто имеют место психические нарушения, соответствующие критериям «соматоформного расстройства». Ведущим психопатологическим синдромом является депрессия, которая носит маскированный характер. В связи с наличием в клинической картине психических нарушений рекомендуется консультация психиатра и последующее совместное наблюдение

больных врачами двух специальностей. Показаниями для консультации психиатра являются отсутствие эффекта от симптоматической терапии или появление новых актуальных для больного симптомов после успешно проведенного лечения, прямые или косвенные жалобы на плохое настроение, тревогу, сложности в социальных контактах, высказывание суицидальных мыслей и/или объективные признаки депрессии, тревоги, нарушения социальной адаптации; наличие в анамнезе психической травмы.

У всех пациентов с СФД эндоскопически и гистологически подтверждается наличие гастрита и дуоденита различной степени активности. Однако не отмечено какой-либо связи между характером и выраженностью воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и ДПК и клинической картиной заболевания.

Частота инфицированности *H. pylori* у больных с СФД (по данным биохимического и гистологического методов) оказывается ниже, чем в популяции (45%), что может быть обусловлено преобладанием среди обследованных лиц молодого возраста (средний возраст – 29,57±1,44 года), частым самостоятельным приемом ими блокаторов протонной помпы, снижающих выявляемость *H. pylori*. Не обнаружено корреляции между наличием инфекции *H. pylori* и степенью обсемененности слизистой оболочки желудка, с одной стороны, и выраженностью симптомов СФД, с другой.

Показатели кислотообразующей функции желудка при СФД не отличались от нормы. У большинства больных (92%), по данным суточной внутрипищеводной

pH-метрии, выявлялась эндоскопически негативная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Наличие патологических эпизодов желудочно-пищеводного рефлюкса коррелировало только с возникновением изжоги, но не с клиническими проявлениями СФД.

У значительного числа пациентов отмечались различные нарушения моторики желудка: замедление эвакуации жидкости (13%), ускорение ее эвакуации (67%), снижение тонуса желудка (16%), его гипокинезия (24%). Однако четкой связи между имеющимися нарушениями и клиническими проявлениями заболевания не выявлено.

Для купирования проявления диспепсии при СФД в зависимости от преобладающих симптомов целесообразно назначение антисекреторных средств и прокинети-

ков. Лицам, у которых была выявлена геликобактерная инфекция, эрадикационная терапия может быть назначена при наличии признаков атрофического гастрита и по желанию больных.

Препараты, прицельно влияющие на секреторную и моторную функции желудка и назначаемые дифференцированно, с учетом имеющихся симптомов, эффективно воздействуют лишь на выраженность диспепсии, не влияя на «внежелудочные» проявления СФД.

Длительное применение трициклических антидепрессантов или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у этих больных способствует не только коррекции психических нарушений, но и уменьшению выраженности диспепсии (в частности, интенсивности боли в эпигастральной области),

что оправдывает включение данных препаратов в комплексную схему лечения пациентов с СФД.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.Т. Ивашкин**.

Дата защиты: 19.03.2007 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Школа клинициста

Мужчина 62 лет, работающий оператором котельной, во время аварии получил ожоги горячим паром площадью более 40% поверхности тела. Бригадой скорой медицинской помощи доставлен в ожоговый центр, где проведена обработка ожоговой поверхности, начата обезболивающая, плазмозамещающая и антибактериальная терапия. Состояние пациента стабилизировалось, однако на 4-й день развилось обморочное состояние, сопровождавшееся «холодным» потом и снижением артериального давления. Через час на фоне продолжающегося ухудшения состояния появился черный жидкий стул. Выполнена экстренная гастроскопия, во время которой выявлена картина, представленная на 1-й стороне обложки.

Вопрос 1

Какое состояние не может привести к образованию стрессовых язв?

А) длительное психическое напряжение

- Б) шок
- В) обширный ожог
- Г) тяжелая травма
- Д) сепсис

Ответ

А.

Вопрос 2

Как называются стрессовые язвы, возникающие у ожоговых больных?

Ответ

Язвы Курлинга. Названы по имени В. Curling, впервые описавшего эту патологию в 1842 г.

Вопрос 3

Что из перечисленного характерно для стрессовых язв?

- А) образуются преимущественно в теле желудка
- Б) часто множественные
- В) диаметр обычно < 1 см

- Г) возникновение ассоциировано с инфекцией *H. pylori*
- Д) редко заживают без лечения

Ответ

А, Б, В

Вопрос 4

Какое терапевтическое мероприятие имеет наибольшее значение в лечении стрессовой язвы?

- А) охлаждение эпигастральной области
- Б) парентеральное введение витамина К
- В) пероральный прием аминокaproновой кислоты
- Г) подавление секреции соляной кислоты
- Д) назначение препаратов с гастропротективными свойствами

Ответ

Г.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буеверов

Перечень статей, опубликованных в 2009 г.

- Агаева Г.Ш.* Влияние стеатоза печени на эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С 3,22
- Алексеев С.А., Щупак А.Ю., Лебедев О.А., Пучков Ю.Б.* Влияние урсосана на клиническую симптоматику, морфологические изменения в печени и показатели оксидативного статуса при гепатотоксических поражениях вследствие употребления спиртосодержащих дезинфектантов 2,18
- Белякин С.А., Бобров А.Н., Плюшин С.В.* Уровень потребления алкоголя населением и смертность, обусловленная циррозами печени. Как они связаны? .. 5,3
- Буеверов А.О.* Некоторые аспекты изучения апоптоза при хронических вирусных гепатитах 2,11
- Буеверов А.О., Богомолов П.О.* Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии 1,3
- Верткин А.Л., Вовк Е.И., Наумов А.В., Иванов В.С., Отпущенко А.В., Семенова П.А.* Лечение и профилактика поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в терапевтической практике 1,22
- Григорьева И.Н., Романова Т.И.* Табакокурение как фактор риска развития панкреатита 2,30
- Денисов Н.Л.* Местная иммунная система и язвенная болезнь желудка 1,29
- Жданов К.В., Гусев Д.А., Рязанов А.Н.* Адеметионин в терапии хронического вирусного гепатита С 2,24
- Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.С., Козлов К.В., Шкуро А.В., Лавров А.В.* Характеристика метаболизма железа у больных хроническим гепатитом С 1,10
- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О.* Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом ... 5,17
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосьина Е.А.* Применение урсодоэксихолевой кислоты в лечении больных гепатитом С 6,17
- Катикова О.Ю., Ших Е.В., Раменская Г.В., Хаджиева Б.Р., Красных Л.М.* Нарушение витаминного статуса и терапевтические возможности гепатопротектора фосфонциале при хроническом алкогольном гепатите на фоне цирроза печени 3,13
- Кожанова Т.В., Ильченко Л.Ю., Исаева О.В.* Проблема лекарственной резистентности НВУ у НВУ/ВИЧ-коинфицированных пациентов 5,23
- Козлова А.В., Андрейцева О.И., Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Чжао А.В., Хубутя М.Ш.* Трансплантация печени у пациентов с циррозом печени НВУ-этиологии и профилактика НВУ-инфекции в трансплантате 6,3
- Козлова И.В., Мялина Ю.Н.* Клинико-лабораторные критерии оценки эффективности рифаксимина в комбинированной терапии дивертикулярной болезни кишечника 5,37
- Коломоец А.Н., Рыбин А.В.* Влияние дюфалака на цитокиновый профиль у больных с хронической сердечной недостаточностью 1,18
- Корочкина О.В., Гейвандова Н.И., Ратникова Л.И., Морозов В.Г., Кашуба Ю.А., Хайдарова Л.М., Гречущева Н.Н., Ягода А.В., Корой П.В., Бертрам Л.И., Михайлова Е.А., Топорнина Л.М., Пермитина М.И., Савинова Г.А., Бунькова Е.Б., /Топорищев Ю.А., Лаврентьева Н.Н., Окрыткова Т.В., Соколова Л.А., Миронова Н.И., Будаева А.К., Осе И.В., Андрианова Е.Л.* Эффективность и безопасность препарата «Альтевир»® при лечении больных хроническим гепатитом С 4,22
- Кузнецова А.В.* Возможности и ограничения УЗ-эластографии печеночной паренхимы при хроническом гепатите С 3,9
- Кузнецова А.В.* Отдельные показатели гормонального статуса у пациентов с хроническим гепатитом С 4,9
- Кулюшина Е.А.* Синдромальный подход в лучевой диагностике цирроза печени 6,10
- Лапина Т.Л.* Безопасность ингибиторов протонной помпы 4,29
- Логинов А.Ф.* Выбор ингибитора протонной помпы для профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений желудка (Обзор литературы) 4,13
- Лоранская И.Д., Вишневская В.В., Панина Н.А.* Эффективность препарата «Ганатон» в терапии дисфункций желчного пузыря по гипомоторному типу .. 3,26
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Овлащенко Е.А.* Холестеролиитиаз как отдаленное осложнение после гастрэктомии 5,29
- Маев И.В., Мельникова Е.В., Крюкова Т.В., Кашин С.В., Надежин А.С.* Новые методы серологической и эндоскопической диагностики хронического атрофического гастрита и раннего рака желудка 6,30
- Никитин А.С., Никоненко В.А.* Эффективность применения различных способов подготовки больных к исследованию и оперативным вмешательствам на толстой кишке 6,27
- Никитин И.Г., Гогова Л.М., Байкова И.Е., Прушковская М.П., Кисляков В.А., Самойлов М.В.* Человеческий лейкоцитарный альфа-интерферон в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С, инфицированных не 1-м генотипом вируса 1,33
- Пинчук Т.П., Галанкина И.Е., Ильяшенко К.К., Ермаченкова Е.И.* Эффективность мексидола при эндоскопическом лечении химического ожога желудка 2,35
- Рейзис А.Р., Борзакова С.Н., Аксенова В.А.* Современные проблемы лекарственных поражений печени при туберкулезе 4,3

Сиротин Б.З., Федорченко Ю.Л., Витько Л.Г., Маренин С.Н. Сахарный диабет и патология пищевода 6,22

Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени 2,3

Сторожаков Г.И., Мерзликина Н.Н., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г., Карабиненко А.А., Косюра С.Д., Ильченко Л.Ю. Особенности течения инфекционных осложнений при циррозе печени 5,10

Хлынов И.Б., Чукунова М.В., Лисовская Т.В. Эффективность и безопасность нутритивной поддержки при печеночной энцефалопатии 4,36

Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита 3,3

Яковлев А.А., Котлярова С.И. Возможности объективного улучшения результатов в терапии хронических вирусных гепатитов препаратом «Гептрал®» 3,31

Резюме диссертаций: информация из ВАК России. 1,38; 2,40; 3,36; 4,40; 5,43; 6,35

Школа клинициста. 1,45; 2,45; 3,40; 4,42; 5,42; 6,40

Правила для авторов 1,46; 2,46

Список авторов

Агаева Г.Ш. 3,22	Кожанова Т.В. 5,23	Плюснин С.В. 5,3
Аксенова В.А. 4,3	Козлов К.В. 1,10	Прушковская М.П. 1,33
Алексеев С.А. 2,18	Козлова А.В. 6,3	Пучков Ю.Б. 2,18
Андрейцева О.И. 6,3	Козлова И.В. 5,37	
Андрианова Е.Л. 4,22	Коломоец А.Н. 1,18	Раменская Г.В. 3,13
	Корой П.В. 4,22	Ратникова Л.И. 4,22
Байкова И.Е. 1,33	Корочкина О.В. 4,22	Рейзис А.Р. 4,3
Белякин С.А. 5,3	Косюра С.Д. 5,10	Романова Т.И. 2,30
Бертрам Л.И. 4,22	Котлярова С.И. 3,31	Рыбин А.В. 1,18
Бобров А.Н. 5,3	Красных Л.М. 3,13	Рязанов А.Н. 2,24
Богомоллов П.О. 1,3	Крюкова Т.В. 6,30	
Борзакова С.Н. 4,3	Кузнецова А.В. 3,9; 4,9	Савинова Г.А. 4,22
Будаева А.К. 4,22	Кулюшина Е.А. 6,10	Салиенко А.А. 6,3
Буверов А.О. 1,3; 2,11; 5,17	Кучерявый Ю.А. 5,29	Самойлов М.В. 1,33
Бунькова Е.Б. 4,22		Семенова П.А. 1,22
	Лаврентьева Н.Н. 4,22	Сиротин Б.З. 6,22
Верткин А.Л. 1,22	Лавров А.В. 1,10	Соколова Л.А. 4,22
Витько Л.Г. 6,22	Лапина Т.Л. 4,29	Сторожаков Г.И. 2,3; 5,10
Вишневская В.В. 3,26	Лебедько А.Ю. 2,18	Сюткин В.Е. 6,3
Вовк Е.И. 1,22	Лисовская Т.В. 4,36	
	Логинов А.Ф. 4,13	Топорищев Ю.А. 4,22
Галанкина И.Е. 2,35	Лоранская И.Д. 3,26	Топорнина Л.М. 4,22
Гейвандова Н.И. 4,22		Тотолян Г.Г. 5,10
Гогова Л.М. 1,33	Маев И.В. 5,29; 6,30	
Гречущева Н.Н. 4,22	Маевская М.В. 6,17	Федоров И.Г. 5,10
Григорьева И.Н. 2,30	Маренин С.Н. 6,22	Федорченко Ю.Л. 6,22
Гусев Д.А. 1,10; 2,24	Мельникова Е.В. 6,30	Федосьина Е.А. 6,17
	Мерзликина Н.Н. 5,10	
Денисов Н.Л. 1,29	Миронова Н.И. 4,22	Хаджиева Б.Р. 3,13
	Михайлова Е.А. 4,22	Хайдарова Л.М. 4,22
Ермаченкова Е.И. 2,35	Морозов В.Г. 4,22	Хлынов И.Б. 4,36
	Мялина Ю.Н. 5,37	Хубутия М.Ш. 6,3
Жданов К.В. 1,10; 2,24		
	Надежин А.С. 6,30	Чжао А.В. 6,3
Иванов В.С. 1,22	Наумов А.В. 1,22	Чукунова М.В. 4,36
Ивашкин В.Т. 3,3; 5,17; 6,17	Никитин А.С. 6,27	Чирский В.С. 1,10
Ивкова А.Н. 2,3	Никитин И.Г. 1,33	
Ильченко Л.Ю. 5,10,23	Никоненко В.А. 6,27	Шифрин О.С. 3,3
Ильяшенко К.К. 2,35	Овлащенко Е.А. 5,29	Ших Е.В. 3,13
Исаева О.В. 5,23	Окрыткова Т.В. 4,22	Шкуро А.В. 1,10
	Осе И.В. 4,22	
Карабиненко А.А. 5,10	Отпущенко А.В. 1,22	Щупак, О.А. 2,18
Катинова О.Ю. 3,13		
Кашин С.В. 6,30	Панина Н.А. 3,26	Ягода А.В. 4,22
Кашуба Ю.А. 4,22	Пермитина М.И. 4,22	Яковлев А.А. 3,31
Кисляков В.А. 1,33	Пинчук Т.П. 2,35	