

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 4, 2005

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

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

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 8 000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:
82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать»
на 2-е полугодие 2005 г.

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

Для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 74

E-mail: rm-vesti@mtu-net.ru

Электронная версия журнала находится
в Интернете на веб-сайте
<http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2005

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы Гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>Маевская М.В., Ондос Ш.А., Ивашкин В.Т.</i> Есть ли «безопасная» доза алкоголя для больных гепатитом С?	2
<i>Ветшев П.С., Мусаев Г.Х.</i> Эхинококкоз: состояние проблемы	7
<i>Белхушет С., Полуэктова Е.А., Ивашкин В.Т.</i> Абдоминальная боль при синдроме раздраженного кишечника	13
<i>Автандилов Г.Г., Петренко Н.В.</i> Оценка выраженности регенерационных процессов в печени при хронических вирусных гепатитах: плоидометрическое и кариометрическое исследования пункционных биоптатов	18
<i>Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т.</i> Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома	21
<i>Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О.</i> Возможности применения амантандина при хронической HCV-инфекции	25
<i>Логинов А.Ф., Дзюба К.В., Пономарев А.Н., Вертелецкий В.В.</i> Оценка эффективности и безопасности монотерапии диспепсии мотилаком при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	31
Школа клинициста	36

УДК 616.36-002.12:578.891+613.81

Есть ли «безопасная» доза алкоголя для больных гепатитом С?

М.В. Маевская, Ш.А. Ондос, В.Т. Ивашкин
(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Алкоголь и вирус гепатита С – это два полюса, соединение которых влечет за собой тяжелые последствия. Так ли это всегда? Вопрос о влиянии малых доз алкоголя (10–20 г этанола в день, что практически эквивалентно 1–2 дозам спиртного) на течение *хронического гепатита С* (ХГ С), окончательно не решен. В статье приводятся различные мнения исследователей по этому вопросу и собственное мнение авторов о влиянии таких доз алкоголя на противовирусный эффект комбинированной терапии ИФН-альфа (Реальдирон, Роферон-А) и рибавирином у 48 больных ХГ С.

Ключевые слова: гепатит С, доза алкоголя, цирроз печени.

В медицине, как и в жизни, всегда имеются определенные противоречия. Пример тому – вопрос о взаимосвязи алкоголя с *вирусом гепатита С* (НСV).

Общепринятое мнение о вреде алкоголя больным гепатитом С не вызывает сомнения, поэтому запрет на употребление спиртных напитков такой пациент получает на первом же приеме у врача.

Врач и отрицательное отношение к алкоголю – понятия неразделимые. Эта позиция имеет множество аргументов: алкогольный панкреатит, алкогольная кардиомиопатия, полинейропатия, *алкогольная болезнь печени* (АБП) и т. д.

Вместе с тем АБП так и остается загадкой, как для клиницистов, так и для ученых. Есть предположения, но нет определенного ответа на вопрос: почему только у 5–10% злоупотребляющих алкоголем лиц развивается тяжелая форма повреждения печени [10].

Алкоголь и НСV – это два полюса, соединение которых влечет за собой тяжелые последствия. Так ли это происходит всегда? Факторами, определяющими риск развития АБП, служат доза и длительность приема алкоголя: для мужчин – 40–80 г, для женщин – 20–40 г этанола в день на протяжении 10–12 лет [2, 6, 12].

Результаты глубоких научных исследований [7, 11, 14] показывают, что алкоголь в дозах 40–80 г/сут ухудшает течение и прогноз *хронического гепатита С* (ХГ С). Этот факт нашел свое отражение в положениях по ведению больных ХГ С, принятых на согласительной конференции Американской ассоциации по изучению печени (2002) [9]. Положения сформулированы следующим образом: «больным ХГ С вредно употребление алкоголя более 80 г в день; безопасная доза алкоголя представляется неясной; у некоторых пациентов даже умеренные дозы алко-

голя могут ускорять прогрессирование ХГ С».

Как именно взаимодействуют НСV и алкоголь и взаимодействуют ли они вообще, еще окончательно не известно. Вопрос о влиянии малых доз алкоголя (10–20 г этанола в день, что практически эквивалентно 1–2 дозам спиртного) на течение ХГ С окончательно не решен.

Следовательно, мы не можем однозначно сказать, нужна ли больным ХГ С полная абстиненция? Мнения ученых по этому вопросу также разделились.

[Мнение в пользу отрицательного влияния малых доз алкоголя \(10–20 г этанола в сутки\) на течение ХГ С](#)

Исследователи из Швеции и Великобритании [13] оценивали влияние «средних» доз алкоголя (менее 40 г этанола в сутки) на ско-

рость прогрессии фиброза у 78 пациентов с ХГ С, которым не проводилась противовирусная терапия. Всем пациентам дважды выполняли биопсию печени с интервалом в 6,3 года. Средняя доза потребляемого алкоголя в изучаемой группе в этот период составила 4,8 г этанола в день (межквартильный интервал – 1,1–11,6 г этанола в день).

В результате исследования обнаружено, что стадия фиброза и степень его прогрессии были выше у тех лиц, которые употребляли большее количество этанола, чем среднее значение для всей группы. Результаты множественного логистического регрессионного анализа показали, что время между парными биопсиями печени и частота употребления алкоголя относятся к независимым факторам риска прогрессии фиброза. На этом основании авторы рекомендуют пациентам с ХГ С воздержание от употребления спиртного.

T. Zhang и соавт. [15] обращаются к существующему положению о том, что алкоголь приводит к более тяжелому повреждению печени у больных ХГ С и уменьшает противовирусный эффект *интерферона α* (ИФН-α). Авторы показали, что алкоголь активирует промотер ядерного фактора каппа В (NF-κB), что усиливает экспрессию репликона HCV и уменьшает лечебный эффект ИФН-α.

Работа выполнена *in vitro* на инфицированных печеночных клетках с последующим предположением об аналогичном действии алко-

голя *in vivo*. Вместе с тем подобный эффект в исследованиях на людях не нашел четкого подтверждения.

В качестве примера можно привести работу американских ученых [1], изучавших влияние алкоголя на репликацию HCV у 68 пациентов (50 алкоголиков, употреблявших 80 г и более этанола в сутки на протяжении как минимум 5 лет, и 18 непьющих добровольцев). Не выявлено различия в средних титрах HCV, а линейный регрессионный анализ не показал корреляции между ежедневным потреблением алкоголя и уровнем вирусной нагрузки. У 7 алкоголиков (4 из которых продолжали употреблять спиртные напитки, а 3 соблюдали абстиненцию) уровень вирусной нагрузки исследовался повторно через 6 мес. Как в динамике у каждого пациента, так и при сравнении между ними статистически значимых различий не выявлено.

Результаты исследования позволяют предположить, что хроническое потребление алкоголя не влияет на уровень вирусной нагрузки в сыворотке крови, а утверждение, что алкоголики с HCV-инфекцией имеют более тяжелое повреждение печени, требует каких-то других объяснений.

Мнение против отрицательного влияния «малых» доз алкоголя на течение ХГ С

Одна доза спиртного (рюмка водки или аналогичного по кре-

пости напитка, бокал вина) содержит 10–14 г этилового спирта. При употреблении внутрь такого количества алкоголя длительность его циркуляции в крови составляет 2 ч, а пик концентрации – 20 мг/дл, что не оказывает отрицательного действия на лиц, неинфицированных HCV и не имеющих других хронических болезней печени.

В Италии проведено популяционное исследование «Дионис» [3, 4]. Его цель заключалась в изучении болезней печени населения. В исследование были включены 6917 жителей двух городов на Севере Италии в возрасте от 12 до 65 лет, что составило 69% общей популяции.

Одним из аспектов исследования было изучение взаимосвязи между дневной дозой алкоголя, видом спиртных напитков и стилем их употребления. Анализ проводили на неинфицированных вирусами гепатита 6534 (отрицательные тесты на anti-HCV и HBsAg) лицах. Результаты множественного логистического регрессионного анализа показали, что риск развития АБП появляется только в случаях, когда дневная доза алкоголя превышает 30 г этанола (табл. 1) и становится максимальным при дозе более 120 г этанола в день. Однако даже в такой ситуации признаки повреждения печени обнаружены только у 13,5% лиц, а общая распространенность алкогольного цирроза печени в когорте составила 0,43%.

Таблица 1. Дневная доза алкоголя и риск развития повреждения печени

Количество алкоголя, г/сут	Отсутствие признаков повреждения печени (%), n=6442	АБП, не включая стадию цирроза (%), n=57	Цирроз печени (%), n=35	Отношение шансов (мультивариантный анализ, 95% доверительный интервал)	
				для АБП без цирроза	для цирроза
Трезвенники	2501 (99,9)	0 (0)	1 (0,04)	–	–
0,1–30	2666 (99,3)	13 (0,5)	4 (0,15)	– **	– **
31–60	745 (97,2)	14 (1,8)	8 (1,0)	7,5 (3,5–15,9)	10,9 (3,6–33,5)
61–90	276 (93,0)	14 (4,7)	7 (2,3)	20,2 (9,4–43,3)	25,0 (7,9–79,3)
91–120	132 (91,6)	5 (3,5)	7 (4,9)	15,1 (5,3–42,8)	52,9 (16,6–169,0)
>120	122 (86,5)	11 (7,8)	8 (5,7)	35,8 (15,7–81,6)	62,3 (20,1–193,0)

** Достоверной связи между трезвенниками и лицами, употребляющими менее 30 г этанола в день, относительно риска повреждения печени не выявлено.

По данной части «Диониса» авторы делают вывод, что риск алкогольного повреждения печени является лишь в тех ситуациях, когда дневная доза алкоголя превышает 30 г этанола, в противном случае он не отличается от риска повреждения печени у трезвенников.

Против отрицательного влияния «малых» доз алкоголя (10–20 г этанола в сутки) на течение ХГ С высказывается ряд компетентных исследователей. Примером этому служит еще одна работа итальянских авторов [5] с дизайном случай-контроль и основной целью изучить комбинированный эффект HCV и алкоголя на риск развития цирроза печени. В качестве «случаев» были включены 285 пациентов с циррозом печени с алкогольным анамнезом, в качестве «контроля» – 417 пациентов с заболеваниями, не имевшими связи с приемом алкоголя.

По результатам исследования, алкоголь и инфекция HCV представляют собой независимые факторы риска развития цирроза печени, каждый из которых сам по себе способен вызвать повреждение печени. У пациентов, употребляющих «опасные» дозы алкоголя (>125 г этанола в день) инфекция HCV повышает риск формирования цирроза печени. Для пациентов, употребляющих «малые» дозы алкоголя, такой связи не выявлено, а риск развития цирроза печени связан с другими причинами.

Аналогичная точка зрения получена в результате исследования А. Монто и соавт. [8], в котором на 800 пациентах с ХГ С оценивалось влияние различных доз алкоголя на скорость формирования фиброза печени. Более того, авторы попытались определить «безопасное» количество алкоголя для больных ХГ С. Доза алкоголя считалась «малой» при употреблении пациентом от 0 до 20 г этанола в сутки, «средней» – от 20,1 до 50 г этанола в сутки, «опасной» – более 50 г.

Авторы показали, что во всей когорте больных ХГ С фиброз

прогрессировал в среднем на 0,061 ед. в год с такими независимыми факторами риска, как возраст больного в момент биопсии печени, уровень активности АлАТ, степень воспаления печеночной ткани при гистологическом исследовании.

Относительно влияния алкоголя на этот процесс получены очень интересные данные. Сравнение проводилось между теми пациентами ХГ С из данной когорты, которые вообще не употребляли алкоголь, и с теми, кто употреблял «малые», «средние» и «опасные» дозы. Авторы показали, что с увеличением дозы алкоголя повышается риск развития фиброза печени (табл. 2), но достоверная связь влияния этих факторов в сравнении с вообще неупотребляющими алкоголь больными ХГ С появляется только в случаях, когда суточная доза алкоголя превышает 80 г этанола.

А вот дихотомическое деление всей группы пациентов на тех, кто употребляет алкоголь более и менее 50 г в сутки, показывает статистически значимую разницу относительно этого показателя, которая становится еще более сильной относительно дневной дозы алкоголя более и менее 80 г.

Вывод, который делают авторы, заключается в том, что алкоголь не относится к факторам, вносящим основной «вклад» в прогрессирование фиброза при гепатите С, доказательств отрицательного влияния «малых» и «средних» доз алкоголя на течение ХГ С не получено.

В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова активно изучается *проблема сочетанного поражения печени алкоголем и HCV*. Один из аспектов работы касается влияния «малых» доз алкоголя (< 20 г этанола в сутки) на противовирусный эффект комбинированной терапии ИФН- α (Реальдирон, Роферон-А) и рибавирином у 48 больных ХГ С. Больные были разделены на 3 группы. Группу 1

(18 человек) составили трезвенники, в группу 2 (24 человека) были включены пациенты, регулярно употреблявшие «малые» дозы алкоголя до противовирусной терапии и отказавшиеся от спиртного во время лечения. Группа 3 насчитывала 6 человек, которые регулярно употребляли «малые» дозы алкоголя до и во время лечения и (или) в период наблюдения.

По результатам проведенного исследования мы не выявили отрицательного влияния малых доз алкоголя на эффект противовирусной терапии. Полный ответ в момент окончания лечения наблюдался у 9 из 18 больных в группе 1, что составило 50%; стойкий ответ сохранился у 7 больных (38,8%), у 2 – возник рецидив заболевания. В группе 2 полный ответ в момент окончания лечения наблюдался у 17 (70,8%) из 24 больных. Стойкий ответ сохранился у 14 (58,3%) из 24 больных. Рецидив заболевания в течение периода наблюдения зарегистрирован у 3 пациентов.

Группу 3 составили 6 человек, отсутствие ответа на противовирусное лечение наблюдалось только у одной пациентки с генотипом 1. У 5 больных с генотипами 2 и 3 наблюдался полный ответ в момент окончания лечения и только у 1 больного через 24 нед возник рецидив заболевания.

Наши результаты также склоняют к мысли об отсутствии отрицательного действия «малых» доз спиртного. Подробно результаты этой работы будут опубликованы в «Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» в 2005 г. (сдано в печать).

Небольшое количество больных группы 3 связано с тем, что, как правило, пациенты без алкогольной зависимости, узнав о своем диагнозе, легко отказываются от употребления алкоголя на период лечения, считая, что он нанесет им вред.

Следует ли врачу переубеждать пациента? Скорее всего – нет.

Таблица 2. Связь между приемом алкоголя и развитием фиброза печени у больных гепатитом С

Количество алкоголя, г/день	Количество пациентов, n, (%)	Фиброз (средняя арифметическая ± стандартное отклонение)	Отношение шансов для фиброза (в сравнении с непьющими)	Отношение шансов, P
Все пациенты				
0	50 (6)	1,42±1,10		
0,1–20	374 (47)	1,48±1,19	1,06	0,82
20,1–50	146 (18)	1,55±1,22	1,19	0,56
50,1–80	80 (10)	1,61±1,31	1,26	0,48
> 80	150 (19)	1,84±1,35	1,76	0,05
Мужчины				
0	28 (4)	1,36±1,10		
0,2–20	250 (41)	1,54±1,19	1,26	0,51
20,1–50	128 (21)	1,57±1,21	1,32	0,46
50,1–80	67 (11)	1,58±1,28	1,32	0,53
> 80	140 (23)	1,89±1,37	2,06	0,05
Женщины				
0	22 (12)	1,50±1,14		
0,3–20	124 (66)	1,35±1,20	0,79	0,56
20,1–50	18 (10)	1,39±1,24	0,86	0,80
50,1–80	13 (7)	1,77±1,48	1,39	0,62
> 80	10 (5)	1,10±0,57	0,68	0,57

Заключение

Анализ проведенных исследований дает основания для вывода об отсутствии отрицательного влияния «малых» доз алкоголя на течение ХГ С и соответственно необходимости полной абстиненции для этих пациентов.

Возникает вопрос, стоит ли изменить отношение к данному предмету и разрешить всем больным ХГ С употребление «малых» доз алкоголя? Вероятно, нет, так как помимо медицинских существуют еще морально-этические и социальные аспекты этой проблемы. Необходимо

помнить о том, что алкоголь – это вещество, к которому может возникнуть зависимость. Поэтому решение врача должно быть основано на индивидуальных качествах каждого больного. А запрет на алкоголь должен быть обоснован и абсолютно понятен как врачу, так и пациенту.

Список литературы

1. Anand B.S., Velez M. Influence of chronic alcohol abuse on hepatitis C virus replication // Dig. Dis. Sci. – 2000. – Vol.18, №3. – P.168–171.
2. Becker U., Deis A., Sorensen T.I. et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study // Hepatology. – 1996. – Vol. 23. – P. 1025–1029.
3. Bellentani S., Pozzato G., Saccoccio G. et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study // Gut. – 1999. – Vol. 44. – P. 874–880.
4. Bellentani S., Saccoccio G., Costa G. et al. and the Dionysos Study Group. Drinking habits as cofactor of risk for alcohol induced liver damage // Gut. – 1997. – Vol. 41. – P. 845–850.
5. Corrao G., Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis // Hepatology. – 1998. – Vol. 27, № 4. – P. 914–919.
6. Fuchs C.S., Stampfer M.J., Colditz G.A. et al. Alcohol consumption and mortality among women // New Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 1245–1250.
7. Kim W.R., Gross J.B. Jr., Poterucha J.J. et al. Outcome of hospital care of liver disease associated with hepatitis C in the United States // Hepatology. – 2001. – Vol. 33. – P. 201–206.
8. Monto A., Patel K., Bostrom A. et al. Risks of a range of alcohol intake on C-related fibrosis // Hepatology. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 826–834.
9. National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C: 2002 // Hepatology. – 2002. – Vol. 36, suppl. 1. – P. S220–S225.
10. Petrasek J., Jirsa M., Sperl J. et al. Role of genetic factors in the pathogenesis of alcoholic liver disease // Wld Gastroenterol. News. – 2004. – Vol. 9, № 2. – P. 11–12.
11. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 825–832.
12. Thun M.J., Peto R., Lopez A.D. et al. Alcohol consumption and mortality among mild-aged and elderly U.S. adults // New Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 1705–1714.
13. Westin J., Lagging L.M., Spak F. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in antretreated patients with hepatitis C virus infection // J. Viral hepat. – 1995. – Vol. 9, i. 3. – P. 235–241.
14. Wiley T.E., McCarthy M., Breidi L., Layden T.J. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection // Hepatology. – 1998. – Vol. 28. – P. 805–809.
15. Zhang T., Li Y., Lai J.P. et al. Alcohol potentates hepatitis C virus replicon expression // Hepatology. – 2003. – Vol. 38, № 1. – P. 57–65.

Полоса для рекламы

УДК 616.951.21

Эхинококкоз: состояние проблемы

П.С. Ветшев, Г.Х. Мусаев

(Кафедра факультетской хирургии № 1 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Рассмотрены современные представления о патогенезе, диагностике и лечении эхинококкоза печени. Малоинвазивные технологии оперативного вмешательства позволяют повысить эффективность лечения наиболее тяжелой категории больных с сочетанным эхинококкозом легких, печени, селезенки, сердца, головного мозга. Применение эффективных гермицидов, соблюдение правил абластичности при операции, использование совершенного инструментария полностью не исключают возможности рецидива болезни, поэтому большое влияние на результаты лечения оказывает последующая противопаразитарная терапия албендазолом.

Ключевые слова: эхинококкоз, диагностика, лечение.

Эхинококкозы – актуальная проблема медицинской паразитологии. Ларвальные (от лат. *larva* – маска, личинка, личина) эхинококкозы (альвеолярный и гидатидозный) – одни из наиболее опасных зооантропогельминтозов. Они характеризуются длительным хроническим течением, тяжелой органной и системной патологией, обширностью поражения, приводящих к инвалидности, нередко – к гибели больного. С момента заражения до времени установления диагноза проходит латентный период от 5 до 20 лет (описан латентный период эхинококковой кисты до 75 лет).

Эхинококкоз (*Echinococcus granulosus*) был известен врачам античности. Древнегреческий врач Гиппократ (460–377 гг. до н. э.) описал ее как наполненную водой печень (*jecur aqua repletum*). Описание этой болезни встречается в трудах древнеримских ученых во главе с К. Галеном. Однако только в 1658 г. в Италии Ф. Реди высказал

предположение о животном происхождении эхинококкоза.

Итальянский анатом М. Malpighi в XVII в. установил, что эхинококковые кисты являются живыми существами. И лишь в 1801 г., когда была изолирована половозрелая форма, К.А. Rudolphi ввел термин «эхинококк» – от греч. *echinades* – «ежовые» нимфы, или *echinatus, echinus* – имеющий шипы, колючий – назвав заболевание *Echinococcus granulosus*.

До середины XIX в. не было известно о происхождении паразита. Результаты последующих многочисленных исследований показали, что эхинококкоз у человека одинаков с эхинококкозом у животных и для полного развития паразита обязательно необходим промежуточный хозяин.

Эхинококкоз относится к одной из наиболее тяжелых паразитарных болезней. В своем развитии он всегда проходит стадию формирования кист. Возбудителем эхинококкоза является цепень *Echinococcus granulosus*, который пара-

зитирует у плотоядных животных. Промежуточные хозяева паразита – человек и сельскохозяйственные животные.

Собаки заражаются, поедая внутренности животных с эхинококковыми кистами. Содержащиеся в кисте зародышевые элементы (протосколексы, ацефалоцисты) прикрепляются к стенке тонкой кишки собаки и вырастают во взрослые особи. Созревшие членики, содержащие 400–800 яиц (онкосфер), отрываются от брюшка; зараженные фекалии собак загрязняют траву, землю.

Яйца попадают в кишечник овец, свиней, верблюдов или человека, на шерсть собак. Человек может заразиться, глядя собаку, употребляя в пищу загрязненные овощи. Роль мясных продуктов в росте заболеваемости следует признать минимальной, так как и человек, и сельскохозяйственные животные являются промежуточными хозяевами, а термическая обработка мяса практически всегда приводит к гибели паразита. Воз-

возможность заражения через мясо играет роль только у лиц, занятых убоем скота, разделкой мяса и шкур. Распространенное даже среди некоторых медицинских работников мнение о возможности заражения здорового человека от больного не выдерживает критики.

Яйца эхинококка (онкосферы) покрыты оболочкой, которая растворяется под действием желудочного сока. Высвободившиеся паразиты пробуравливают слизистую оболочку кишечника и через систему воротной вены попадают в печень, где развиваются в зрелую кисту. Большинство паразитов задерживается в печеночных синусоидах. Поэтому от 54 до 84% эхинококковых кист формируются именно в печени.

Отдельные яйца проходят через печень и, минуя сердце, задерживаются в легочном капиллярном русле, что приводит к образованию легочных кист (15–20%). При попадании паразита в большой круг кровообращения образуются кисты (10–15%) в селезенке, головном и костном мозге и т. д. Как казуистические, описаны даже наблюдения изолированного эхинококкоза подкожной клетчатки ног, связки матки, глаза, щитовидной и поджелудочной желез.

Из зародыша эхинококка медленно развивается *материнская киста*, представляющая собой пузырь, заполненный жидкостью. Стенка эхинококковой кисты состоит из двух оболочек: *наружной кутикулярной (хитиновой)* и *внутренней герминативной (зародышевой)*.

Кутикулярная оболочка – продукт экскреции клеток герминативной оболочки, близкой по химической природе к хитину насекомых. Оболочка непроницаема для микрофлоры, белков хозяина, резистентна к нагноению и выполняет функцию полупроницаемой мембраны, обеспечивая доступ к паразиту низкомолекулярных питательных веществ и предохраняя клетки герминативной оболочки от воздействия неблагоприятных факторов хозяина.

Герминативная оболочка, несущая все жизненные функции паразита, разделена на *три* зоны:

1) *пристеночную* – камбиальную;

2) *среднюю* – зону известковых телец;

3) *внутреннюю* – зону выводковых капсул с формирующимися протосколексами и ацефалоцистами.

Учитывая, что кутикулярная и герминативная оболочки макроскопически представлены единой капсулой, в литературе они объединены единым понятием *«хитиновая оболочка»*.

Снаружи эхинококковая киста окружена плотной соединительнотканной фиброзной капсулой, образующейся в результате защитных реакций промежуточного хозяина против продуктов метаболизма паразита и несущей своеобразные скелетную и защитные функции, предохраняя паразита от механических повреждений и непрерывающейся на всем протяжении инвазии «иммунной атаки» хозяина.

После разрыва или перфорации материнской кисты зародышевые элементы продолжают развитие с образованием *вторичных эхинококковых кист* в просвете материнской или за ее пределами (*экзогенных* или *эндогенных эхинококковых кист*). Экзогенные пузыри встречаются очень редко. Наличие дочерних и внучатых кист свидетельствует о высокой плодородности личинки эхинококка.

О географической распространенности эхинококкоза может говорить тот факт, что паразит не выявлен только в Антарктиде. При этом заболеваемость достигает своего максимума у населения в регионах, где среднегодовая температура воздуха варьирует в пределах 10 – 20°C. При температуре выше 20°C число заболевших меньше, при этом превалирует в основном легочная локализация паразита (например, в Армении).

Высокая частота эхинококкоза в регионах с преимущественным развитием животноводства связана с низким уровнем социально-

экономического развития и санитарной культуры населения. В экономически развитых странах росту заболеваемости в основном способствуют иммигранты и развитие туризма. В этих регионах, равно как и в неэндемичных очагах, врачи часто не готовы к своевременной диагностике и адекватному лечению больных эхинококкозом.

Диагностика эхинококкоза нередко представляет трудную задачу, что связано с бессимптомным его течением, особенно в ранний период его развития, при расположении кисты в глубине органа.

Больные обращаются за медицинской помощью, когда паразитарная киста достигает значительных размеров или имеются такие ее осложнения, как нагноение, прорыв в желчные пути, брюшную или плевральную полости, бронхи и т. д. Отмеченное выдвигает на первый план диагностики инструментальные методы исследования. Наиболее распространенный и ведущий из них – *ультразвуковое исследование (УЗИ)*. Метод позволяет диагностировать эхинококкоз в стадии, когда паразитарные кисты имеют небольшие размеры, что дает возможность чаще выполнять органосохраняющие вмешательства.

Современные УЗ-аппараты, обладающие высокой разрешающей способностью, цветным картированием и возможностью трехмерной реконструкции изображения, позволяют специалистам выявить саму кисту: так называемое *гипоэхогенное (анэхогенное) образование*, «хитиновую оболочку» – гиперэхогенную структуру, на внутренней поверхности которой нередко определяются множественные гиперэхогенные включения – *«гидатидный песок»* (зародышевые элементы эхинококка).

Фиброзная капсула представлена гиперэхогенным ободком и отделена от хитиновой оболочки гипоэхогенным слоем, представляющим собой лимфатическую «щель» (рис. 1).

Ленточная гиперэхогенная структура в просвете кисты (отсло-

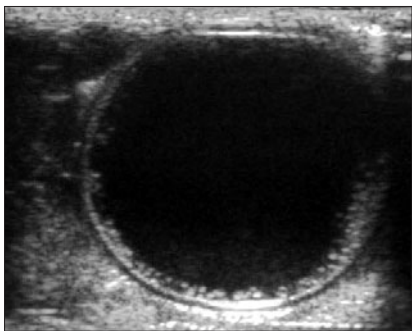


Рис. 1. УЗ-сканограмма эхинококковой кисты печени: определяется анэхогенное образование с базальным усилением, гипоэхогенным ободком и четким двухконтурным строением стенки

ившаяся хитиновая оболочка), как и дополнительные кистозные включения (дочерние кисты), патогномоничны только для эхинококковых кист (рис. 2).

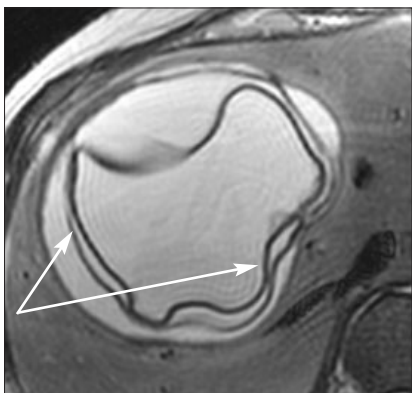


Рис. 2. МРТ и УЗ-сканограмма эхинококковых кист: определяются ленточные гиперэхогенные структуры (обозначены стрелками) в просвете кисты – отслоившаяся хитиновая оболочка



Рис. 3. УЗ-сканограмма и МРТ множественных, рядом расположенных эхинококковых кист печени

Диагноз эхинококкоза правомочен при сочетании 2–3 и более указанных признаков.

В литературе существует устой-

чивое мнение о том, что наиболее характерным для эхинококковой кисты следует считать множество перегородок в просвете. Но, как известно, паразит устроен так, что никакие элементы хозяина (например, человека) в кисту проникать не должны. Иначе паразит погибнет. Поэтому формирование перегородок в просвете кисты невозможно, и этот термин нам кажется абсолютно неправомочным. При истинных перегородках в просвете кисты последнюю следует трактовать как непаразитарную.

У эхинококковой кисты выявляют либо погибшую материнскую с множеством дочерних и внучатых, но они легко дифференцируются от перегородок, либо речь идет о множественном эхинококкозе, при

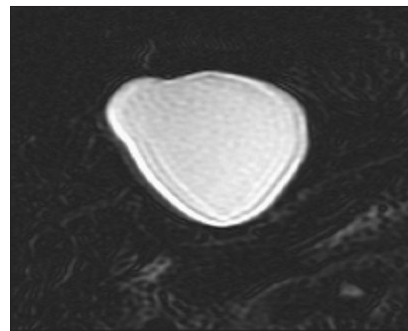
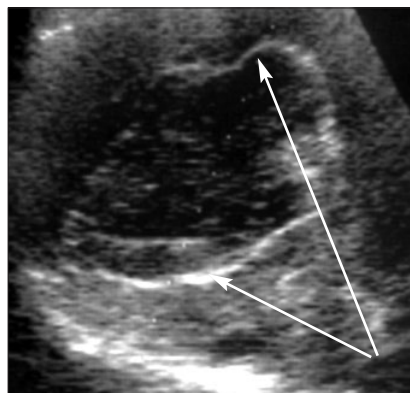


Рис. 4. МРТ эхинококковой кисты малых размеров: хорошо определяется «двойной» контур строения стенки кисты

Указание в протоколе исследования подробной характеристики кисты чрезвычайно важно для выбора оптимального метода лечения: одно дело, когда планируется операция по поводу солитарной эхинококковой кисты с множественными дочерними, и совершенно другое, когда планируется вмешательство по поводу множественных, пусть даже и рядом расположенных кист. Эти кисты не имеют общей фиброзной капсулы, что может привести во время операции к невыявлению и оставлению кисты в паренхиме органа; к тому же каждая так называемая перегородка обычно несет в себе сосуд и желчный проток.

При размерах кисты до 30–40 мм (что чаще свидетельствует о ее молодом возрасте) эти признаки слабо выражены, что чрезвычайно затрудняет дифференциальную диагностику. При небольших кистах более информативна магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая чаще выявить описанные характеристики паразитарной кисты (рис. 4).

Лабораторные методы исследования при эхинококкозе не являются специфичными и позволяют получить лишь вспомогательную информацию для уточнения диагноза. В первую очередь это относится к *эозинофилии*, встречающейся в 18 – 83% наблюдений. Некоторые авторы отмечают характерное для больных эхинококкозом повышение числа лейкоцитов, общего уровня белка плазмы крови.

этом кисты расположены рядом и в процессе роста вызывают атрофию расположенной между ними паренхимы печени (рис. 3).

Количество лимфоцитов крови обычно снижено; содержание всех классов иммуноглобулинов крови чаще повышено.

Иммунологические методы диагностики эхинококкоза имеют большое, едва ли не решающее значение. Распространенный до последнего времени один из первых иммунологических тестов – *реакция Casoni* – потерял свою актуальность в связи с малой информативностью и побочными, порой достаточно тяжелыми анафилактическими реакциями.

Наиболее информативными в последние годы считают *реакции латекс-агглютинации (РЛА), непрямой геммагглютинации (РНГА), иммуноферментного анализа (РИФА, ELIZA)*. Они практически не имеют противопоказаний и применимы для выявления эхинококкозов и рецидивов заболевания посредством их неоднократного проведения. При одновременном использовании нескольких иммунологических тестов диагностическая эффективность их превышает 80%.

Трудности дифференциальной диагностики, особенно при малых размерах кист и ложноотрицательных показателях серологических реакций, обуславливают потребность в получении материала для морфологического подтверждения диагноза. Однако чрескожные диагностические пункции при подозрении на эхинококкоз вплоть до последних лет считались противопоказанными в связи с опасностью обсеменения зародышевыми элементами паразита раневого канала траектории иглы, брюшной полости. И только появление специального инструментария и разработка техники выполнения чрескожных пункций, предотвращающих развитие осложнений, позволило широко внедрить чрескожные вмешательства для диагностики, а в последующем – лечения больных эхинококкозом.

В мире накоплен большой опыт чрескожных вмешательств при эхинококкозе, достигающий у некоторых авторов более 500 наблюдений. Однако при кажущейся про-

стоте чрескожные пункции при отсутствии опыта и специального оборудования опасны и чреваты серьезными интра- и послеоперационными осложнениями вплоть до летального исхода во время манипуляции.

В медицинской литературе описаны тяжелые анафилактические реакции и даже несколько летальных исходов при пункции эхинококковых кист. Справедливости ради следует отметить, что сами авторы признают, что осложнения и летальные исходы были обусловлены несоблюдением техники вмешательства. В настоящее время признана целесообразность использования прицельной чрескожной пункции эхинококковых кист. Такие минимально инвазивные технологии следует применять в специализированных лечебных учреждениях при дифференциальной диагностике. Доказана их безопасность при квалифицированном выполнении манипуляции с тщательным соблюдением методики.

Выявление паразитарной кисты – абсолютное показание к оперативному вмешательству независимо от ее размеров и локализации. Наиболее распространенным методом лечения больных эхинококкозом является *хирургическое вмешательство*. При этом часто риск самой операции выше ожидаемого лечебного эффекта. Указанное обстоятельство послужило в последние годы основным стимулом к разработке щадящих органосохраняющих методов лечения в хирургии эхинококкоза. Помимо традиционных операций в практику внедрены следующие минимально инвазивные вмешательства:

- 1) *лапароскопические;*
- 2) *чрескожные;*
- 3) *операции из мини-доступа.*

Лапароскопические методы применимы только при экстрапаренхиматозной локализации кисты, при этом вмешательство в задних сегментах печени представляет значительные трудности. Перспективными представляются операции из мини-доступа.

Последние два метода требуют экстрапаренхиматозной локализации и расположения кист на передненижних поверхностях печени.

Чрескожные вмешательства более универсальны и перспективны. Они же вызывают наибольшие споры, а иногда и откровенные укоры в невозможности выполнения эхинококкэктомии через установленные тонкие дренажи, хотя с этим положением трудно согласиться.

Применение минимально инвазивных технологий позволяет повысить эффективность лечения также у наиболее тяжелой категории больных с сочетанным эхинококкозом легких, печени, селезенки, сердца, головного мозга. Комплексный подход с применением минимально инвазивных операций у этой группы больных еще более оправдан, так как позволяет в большинстве наблюдений избежать комбинированных операций, сопряженных с высокой травматичностью вмешательств.

Учитывая, что клиника находилась у истоков разработки щадящих методов лечения паразитарных кист, более подробное описание методики и хирургических аспектов лечения эхинококкоза представлено в ранних наших публикациях.

Несмотря на усовершенствование методов вмешательства, соблюдение правил абластичности выполнения операции, внедрение в практику различных химических и физических методов воздействия на паразита, частота рецидивов заболевания остается высокой и достигает 12–33%. Оперативные вмешательства, выполняемые повторно при рецидиве болезни, еще более травматичны.

Более того, практически у каждого второго больного этой группы в последующем вновь выявляют эхинококковые кисты.

Эти обстоятельства обусловили необходимость проведения широкомасштабных экспериментальных исследований с целью выяснения

причин возникновения рецидивов эхинококкоза.

Описаны два вида зародышевых элементов эхинококковой кисты – *протосколексы* и *ацефалоцисты*. Протосколексам придавали основное значение при рецидиве болезни; по воздействию на них определяли эффективность гермицидов. Вероятно, это было обусловлено тем, что зародышевые элементы кисты преимущественно представлены протосколексами и последние легко выявляемы при микроскопии. Ацефалоцисты в кисте обычно представлены единичными экземплярами, их часто не выявляют, и роль их до последнего времени оставалась неясной.

В ходе экспериментальных исследований выяснено, что протосколексы эхинококка погибают практически на первой минуте воздействия химических агентов. Чрезвычайно устойчивыми оказались ацефалоцисты, которым до последнего времени не придавали должного значения. Более того, общепринятые в хирургии эхинококкоза гермициды – *формалин* и *10–20% гипертоническое растворы хлорида натрия* – оказались малоэффективными, так как не приводили гибели ацефалоцист даже при экспозиции 10–15 мин. А увеличение экспозиции (особенно при применении формалина) повышало токсическое действие препарата на организм человека.

Результаты последующих исследований показали, что в подавляющем большинстве наблюдений именно ацефалоцисты приводят к рецидиву болезни после хирургических вмешательств. Более того, впервые было установлено массовое формирование микроскопических ацефалоцист из герминативных клеток «ножки» протосколекса по типу альвеококка. Это означало, что при определенных условиях число ацефалоцист в кисте возрастало, что нежелательно и даже опасно, так как паразит становится более «агрессивным» и устойчивым к воздействию гермицидов, повышается риск рецидива после лечения.

Впервые у человека была выявлена также способность кисты к инфильтративному росту, хотя и менее выраженному, чем при альвеококкозе.

Таким образом, установлено, что протосколексы являются наиболее уязвимым элементом паразита и не могут служить критерием отбора гермицидов. Для интраоперационной обработки гидатидных кист необходимы высокоэффективные гермициды, губительные именно для ацефалоцист эхинококка как наиболее устойчивого звена и важнейшего фактора возникновения послеоперационных рецидивов болезни.

Наиболее надежными и пригодными для практического применения оказались *80–100% глицерин* и *30% раствор хлорида натрия*. Однако применение 30% раствора хлорида натрия сопряжено с возможностью разведения его тканевой жидкостью больного до неэффективной концентрации. Глицерин же активен даже при значительном разведении, что гарантирует большую его надежность.

Следует помнить, что применение эффективных гермицидов, соблюдение правил абластичности при операции, использование совершенного инструментария полностью не исключают возможности рецидива болезни. Поэтому большое влияние на результаты лечения оказывает последующая противогельминтная терапия. Она необходима и для воздействия на отсевы эхинококка малых размеров, не доступные современным методам диагностики.

Наиболее эффективным и общепринятым препаратом, воздействующим на гидатидозный эхинококк, является *албендазол* (*андазол*, *эсказол*, *немозол*, *зентель*). Однако в России препарат «приживается» очень трудно. Хирурги не очень охотно рекомендуют больным послеоперационное медикаментозное лечение. Преобладает точка зрения о чрезвычайной токсичности препарата, что не соответствует действительности. Ве-

роятно, сказывается опыт ранее применявшегося *мебендазола*, эффективного только при очень высокой, фактически токсичной дозе.

В мире описано более 250 наблюдений, когда даже беременные принимали албендазол без каких-либо последствий на мать и плод. В последние годы препарат находится все более широкое применение также и в качестве самостоятельного метода лечения при кистах размерами до 30 мм, особенно при легочном эхинококкозе.

Неоспоримым свидетельством в пользу противогельминтной терапии является тот факт, что при сравнительном анализе опыта большинства ведущих специалистов она практически сводит к минимуму (менее 1%) возможность рецидива болезни при условии удаления всех выявленных кист.

Итак, научные достижения последних лет кардинально изменили требования к диагностике и выбору метода лечения больных эхинококкозом. Новые аспекты морфологии паразита показали, что результатом применения современных высокоинформативных инструментальных методов исследования является не просто констатация факта выявления кисты, но и указание в протоколе исследования ее характеристик, размеров, характера содержимого и ее формы, формы дочерних кист, наличие экзо- и эндогенно почкующихся кист, степени их проникновения в фиброзную капсулу.

Наиболее эффективными признаны УЗИ и МРТ. При этом выявление кистозных образований практически всегда требует проведения серологических реакций на эхинококкоз. Больные эхинококкозом независимо от размеров и локализации кист не подлежат динамическому наблюдению и должны быть направлены в хирургический стационар.

Неоспоримо также и то, что устарели количественные показатели (размеры кисты, толщина и уровень кальциноза фиброзной капсулы и т. д.) при определении метода

оперативного лечения. Только качественная характеристика паразита позволяет выбрать оптимальную хирургическую технологию.

Методом выбора в лечении больных эхинококкозом следует считать минимально инвазивные вмешательства. Обязательным яв-

ляется комплексный подход, включающий применение послеоперационной противогельминтной терапии.

Список литературы

1. Гилевич М.Ю. Диагностика и хирургическое лечение эхинококкоза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1987. – 45 с.
2. Дейнека И.Я. Эхинококкоз человека. – М.: Медицина, 1986. – 376 с.
3. Коваленко Ф.П. Экспериментальные модели эхинококкозов: оптимизация и при-

менение в разработке новых методов диагностики, профилактики и лечения эхинококкозов человека и животных : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998.

4. Петровский Б.В., Милонов О.Б., Деевичин П.Г. Хирургия эхинококкоза – М.: Медицина, 1985. – 216 с.

5. Мусаев Г.Х. Диагностика и комплексное лечение гидатидозного эхинококкоза:

Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 42 с.

6. Уркхарт Г.М., Эрмур Дж, Дункан Дж. и др. Ветеринарная паразитология. – М.: Аквариум, 2000. – 352 с.

УДК 616.381-036.11-02:616.34-009.1

Абдоминальная боль при синдроме раздраженного кишечника

С. Белхушет, Е.А. Полуэктова, В.Т. Ивашкин

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

В статье рассмотрены причины формирования боли у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Приведены данные, свидетельствующие в пользу объективных причин формирования болевого синдрома и особенностей его эмоционального восприятия. Рассмотрены современные возможности фармакотерапии боли при данном заболевании.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, абдоминальная боль, спазмолитики, серотонин.

Синдромом раздраженного кишечника (СРК) страдают около миллиарда жителей Земли [22], что составляет приблизительно 16% от общей численности населения. Каждый пациент, страдающий СРК, предъявляет жалобы на боль в животе. Несмотря на достаточно длительный (более 25 лет) срок изучения функциональных расстройств, к которым относится СРК, природа возникновения боли при этом синдроме изучена недостаточно. Открытым остается вопрос о том, что именно вносит преимущественный «вклад» в формирование боли – эмоциональный компонент или восприятие повреждающих стимулов [4].

Определение боли

В широком смысле боль является предупреждающим сигналом о возникающих в организме нарушениях, который открывает путь к распознаванию и лечению многих болезней. Все многообразие характеристик боли во многом

определяется причиной, вызвавшей ее, и анатомической областью, в которой возникает ноцицептивный импульс [2].

Кроме того, на уровень восприятия боли влияют ее когнитивная и эмоциональная оценки. Значительную роль играет фиксация внимания пациента на болевом синдроме. Боль воспринимается как менее интенсивная, если отвлекаться от нее, и в большинстве случаев – как очень сильная, если к ней приковано все внимание больного [33].

Анатомические аспекты проведения болевого импульса

Нервная система кишечника – достаточно сложный механизм, включает в себя более 10^8 нейронов, что сравнимо с их количеством в спинном мозге [8, 16]. На протяжении всей кишечной трубки – от пищевода до внутреннего анального сфинктера – между мышечными слоями и подслизистой оболочкой проходят нервные спле-

тения. К слизистой оболочке прилежит подслизистое (Мейсснера, *seu plexus submucosus*) сплетение, содержащее главным образом первичные афферентные и двигательные нейроны. Мезентериальное (Ауэрбаха, *seu plexus nervorum mesentericus*) сплетение располагается между продольными и циркулярными мышцами и содержит примерно $2/3$ всех кишечных нервных клеток: тела нейронов – первичных афферентных, вставочных, возбуждающих и тормозящих двигательных, а также секретомоторных и вазомоторных [9].

Рецепторы нейронов сплетений Мейсснера и Ауэрбаха располагаются в оболочках кишки: слизистой (СО), мышечной и серозной, а также в брыжейке.

Рецепторы СО чувствительны к таким субстанциям, как холецистокинин, серотонин, норадреналин, опиоиды, брадикинин, пурины и простагландины; реагируют также на изменение осмолярности, pH, концентрацию желчных кислот и тактильные раздражители. В собственной пластинке СО располага-

ются нервные окончания афферентных волокон *n. vagus*.

Мышечные рецепторы чувствительны к сокращению, растяжению и изменению тонуса кишечной стенки.

Рецепторы серозной оболочки и брыжеечные рецепторы реагируют на изменения кишечного кровотока, содержания некоторых медиаторов, растяжение кишечной стенки.

В кишке обнаружены также «молчащие» ноцицепторы. Активность их опосредуется воспалительными медиаторами и, следовательно, проявляется при воспалении кишки. Локализация «молчащих» ноцицепторов пока не известна [9].

При нормальной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) координация моторики, секреции и диаметра кровеносных сосудов осуществляется освобождением из энтероэндокринных клеток серотонина. Стимулов, приводящих к его выделению, множество – растяжение кишки, изменения рН, действие токсинов, раздражение *n. vagus*.

Серотонин оказывает паракринное действие на нервные окончания СО, от которых импульс поступает в подслизистое нервное сплетение. Далее возбуждение передается на восходящие нервные пути, а также на наружные чувствительные нейроны, что приводит к возбуждению перистальтики [21].

Импульсы от кишки направляются к спинномозговому ганглию, откуда центральные аксоны направляются через задние корешки в задний рог спинного мозга. Главными переносчиками боли в терминалях А дельта-волокон, по которым идет болевой импульс, являются такие аминокислоты, как глутамат, аспартат, нуклеотид *аденозинтрифосфат* (АТФ) и, возможно, двуокись азота.

Субстанция Р, обнаруженная в 1931 г. von Euler и John H. Gaddum и содержащаяся в нисходящих вставочных нейронах мезентериального сплетения, возбуждающих мотонейронах продольных и циркулярных мышц, также является

нейропереносчиком в передаче ноцицептивных импульсов по С-волоконкам афферентных нервных путей [18].

В передаче на уровне заднего рога большое значение имеет также частота поступающих импульсов с периферии. При частоте сигналов более 3 в секунду постсинаптический разряд становится более продолжительным, а болевые ощущения более интенсивными.

Главное значение в передаче ноцицептивной информации имеют *экстралемнисковые пути*, расположенные в боковых столбах спинного мозга. Их аксоны переходят через переднюю спайку и образуют на другой стороне афферентный путь к церебральным структурам. Эта афферентная система, в свою очередь, условно разделяется на два основных тракта: *спиноталамический* и *спиноретикулоталамический*.

Спиноталамический путь состоит из быстропроводящих волокон, заканчивающихся в вентральных постериолатеральных и частично в интраламинарных ядрах зрительного бугра. Этот путь обеспечивает передачу сенсорной информации через таламус в зоны сенсорной коры и реализует сенсорно-дискриминативные аспекты боли, то есть информацию о ее локализации, идентификации и интенсивности [1].

Филогенетически более древний спиноретикулоталамический тракт состоит из медленнопроводящих волокон, заканчивающихся в ретикулярной формации ствола, околосредствомозговом веществе, ядрах шва, гипоталамусе, лимбической системе, лобных долях и таламусе и играет основополагающую роль в формировании аффективных, мотивационных и поведенческих характеристик боли.

В формировании финального болевого ощущения существенное значение имеют *антиноцицептивные системы* (АНС), формирующиеся на разных уровнях нервной системы. Одна из наиболее важных АНС – *эндогенная опиатная система*.

Опиатные рецепторы обнаружены в окончаниях нервных волокон, в нейронах задних рогов спинного мозга, в ретикулярных ядрах ствола головного мозга, таламусе и лимбической системе. Вскоре после обнаружения опиатных рецепторов были идентифицированы эндогенные морфиноподобные вещества – *эндорфины*, воздействующие на эти рецепторы. Эндорфины вызывают анальгетический эффект, освобождаясь из депозитов и присоединяясь к специфическим рецепторам нейронов, вовлеченных в передачу болевых импульсов. Их освобождение может быть стимулировано как периферическими ноцицептивными, так и нисходящими, контролирующими боль, системами.

Существенным для развития положений об АНС стало изучение и открытие нисходящих цереброспинальных путей, контролирующих боль. Нисходящий контроль боли осуществляется церебральными системами, которые при помощи коллатералей связаны с восходящими ноцицептивными путями, образуя систему «обратной связи» [3]. При этом происходят торможение ноцицептивных нейронов заднего рога спинного мозга, активация нейронов желатинозной субстанции, участвующих в пресинаптическом торможении ноцицептивной информации, стимулируется выброс эндогенных пептидов, действующих на опиатные рецепторы.

Анатомически эти нисходящие системы представлены в основном связями *околосредствомозгового серого вещества* (ОСВ) с большим ядром шва и крупноклеточным ядром ретикулярной формации продолговатого мозга, от которых идут соответственно *рафеспинальный* и *ретикулоспинальный* пути.

Особая роль в антиноцицепции в этих системах принадлежит нейропереносчику *серотонину*. В области ствола головного мозга сосредоточено наибольшее количество серотонинергических нейронов: в ОСВ, большом, центральном и дорсальном ядрах шва. Снижение

уровня серотонина приводит к ослаблению анальгетического эффекта и понижению болевого порога, что создает теоретическую базу применения препаратов, усиливающих серотонинергическую активность для лечения боли [2].

Другой АНС является *система нисходящих связей ядер ретикулярной формации* ствола головного мозга. Существенное влияние этой системы заключается в регуляции вегетативной и моторной деятельности при формировании боли.

Еще одна антиболевая система – *норадренергическая АНС*. Стимуляция *locus coeruleus* (LC) ингибирует ноцицептивные ответы в нейронах заднего рога. Медиатором этой АНС служит норадреналин.

Определена также *гипоталамическая АНС*, которая берет начало в паравентрикулярном и медиальном преоптических ядрах гипоталамуса и заканчивается на нейронах желатинозной субстанции, участвующих в «воротном контроле» боли на сегментарном уровне.

Функции АНС реализуются главным образом на нейронах заднего рога спинного мозга: усиление активности толстых, хорошо миелинизированных сенсорных волокон через релейные интернейроны тормозит передачу ноцицептивной афферентации. Кроме того, на нейронах заднего рога расположены рецепторы (опиатные, серотониновые и др.), посредством которых осуществляется действие различных АНС.

Конечным звеном, где включаются когнитивные процессы формирования боли, является *кора головного мозга* [2].

Патофизиологические аспекты проведения болевого импульса при СРК

Патофизиологические аспекты проведения болевого импульса у больных с СРК изучены недостаточно. Можно сказать, что исследованы лишь отдельные его фрагменты. В связи с этим стано-

вится понятной относительно низкая эффективность лечения болевого синдрома у этой категории больных.

Согласно имеющимся данным, у пациентов, страдающих СРК, присутствуют объективные причины формирования боли. Например, определено, что при СРК количество энтерохромаффинных клеток превышает нормальную величину. Однако остается не вполне ясно, существует ли прямая зависимость между количеством энтерохромаффинных клеток и объемом серотонина в кишке. По результатам одних исследований, такой корреляции нет [30]. По мнению других авторов, увеличение количества энтерохромаффинных клеток пропорционально увеличению количества серотонина [7]. Как известно, выделившийся серотонин усиливает моторику, приводя в том числе и к возникновению боли [17].

При исследовании биоптатов кишки у пациентов с постинфекционной формой СРК без видимых признаков колита удалось также выявить увеличение уровня фактора роста нервов [25], что могло привести к возникновению области гиперчувствительности в тканях, окружающих поврежденный участок, и к усилению болевых и неболевых сигналов из примыкающих здоровых тканей [34].

Изучался процесс проведения болевого импульса на уровне заднего рога спинного мозга. Показано, что нарушение синтеза и распада нейротрансмиттеров, а также конфигурации рецепторов в заднем роге также могут быть ответственны за искажение болевого импульса, следующего от кишки к головному мозгу. В частности, повышенное содержание субстанции P в заднем роге усиливает периферическую сенситизацию [2].

Кроме того, у пациентов, страдающих СРК, нарушается функция АНС, в частности, снижается выработка эндогенных опиатов [20]. Согласно данным S. Makino и соавт. [26], при патологических со-

стояниях хронического стресса (как известно, такие состояния при СРК встречаются достоверно чаще, чем в популяции в целом) [23], возможно нарушение стимуляции LC, ингибирующего ноцицептивные ответы в нейронах заднего рога.

Крайне интересные и неоднозначные данные получены при позитронно-эмиссионной томографии головного мозга больных с СРК и здоровых лиц.

В о - п е р ы х, при позитронно-эмиссионной томографии острой области (участка коры, где формируются аффективные, мотивационные и поведенческие характеристики боли) не выявлено различий в интенсивности кровотока при раздувании ректосигмоидного отдела кишки у здоровых лиц и больных с СРК [28].

В о - т о р ы х, у больных с СРК выявляется усиленный кровоток в дорсальной области передней поясной извилины (ассоциированном с эмоциональным компонентом боли) и сниженный кровоток в вентральной ее части (ответственной за модуляцию локализации и интенсивности боли) [24, 27, 29].

Такая находка поддерживает идею о том, что восприятие боли тесно связано с изменением эмоциональной модуляции афферентных сигналов и недостаточностью кортикальной активации системы, ингибирующей боль, и согласуется с классической теорией боли, согласно которой сенсорный и аффективно-когнитивный компоненты играют важную роль в ее ощущении.

Личностные особенности, влияющие на восприятие боли у пациентов, страдающих СРК

Помимо объективных причин боли, распознаваемых современными методами диагностики, у пациентов, страдающих СРК, присутствуют и характерные личностные черты, облегчающие возможность субъективного искажения ее ощущения.

К таким чертам относятся неспособность отличать физическую боль и эмоциональные переживания, трудности в словесной формулировке своих ощущений, высокие уровни тревоги и страха [6], тенденция к переносу эмоционального стресса в соматические симптомы (соматизация) [13, 32].

Другие аспекты, влияющие на восприятие боли при СРК

Хорошо известно, что количество значительных психотравмирующих ситуаций в жизни больных с СРК, таких, как потеря одного из родителей, сексуальные домогательства, развод и т. п., значительно превосходит таковое в популяции и относится к предрасполагающим факторам развития данного заболевания [10]. С учетом того, что пик заболеваемости приходится на четвертое десятилетие жизни [12], можно предположить, что большинство пациентов переживают стрессовую ситуацию в относительно молодом возрасте.

При детальном исследовании влияния перенесенного стресса оказалось, что его действие опосредуется через изменения, происходящие в рецепторном аппарате структур головного мозга. В частности, снижается количество глюкокортикоидных рецепторов в гипоталамусе, гиппокампе и фронтальной части коры головного мозга, уменьшается количество ингибиторных пресинаптических α_2 -адренергических рецепторов в ЛС.

Поскольку ЛС тесно взаимосвязано с кортикотропин-рилизинг-фактором секретирующими нейронами, изменение количества α_2 -адренергических рецепторов может нарушить функцию гипоталамо-питуитарно-адреналовой системы и, как следствие, – изменить восприятие боли.

Следствием стресса, перенесенного в раннем возрасте, является также нарушение в серотонинергической системе в виде снижения чувствительности ингибитор-

ных пресинаптических 5-HT_{1A}-рецепторов фронтальной части коры [15], ответственных за снижение чувствительности к растяжению кишки [11].

Таким образом, боль при СРК – объективная реальность, и восприятие ее комбинируется из неприятных ощущений, которые имеют морфологическое обоснование, а также особенностей эмоциональной и когнитивной оценок.

Подходы к лечению абдоминальной боли при СРК

Наиболее распространенной группой препаратов для облегчения абдоминальной боли являются *миотропные спазмолитики*. Их эффективность и безопасность доказана в большом количестве исследований. Среди препаратов этой группы одно из ведущих мест занимает *мебеверин гидрохлорид*, значительно облегчающий боль в животе у данной группы больных [5].

Однако, поскольку сократительные механизмы и рецепторный аппарат гладкомышечных клеток сходны на всем протяжении ЖКТ, при использовании миотропных спазмолитиков возможно развитие таких побочных эффектов, как замедление опорожнения желудка или увеличение времени транзита по кишке [7].

Для лечения абдоминальной боли с успехом также применяются *трициклические антидепрессанты* в малых дозах [14].

В связи с накоплением новых данных о патогенезе заболевания изучаются принципиально новые подходы к лечению боли при СРК. Например, в качестве мишени для медикаментозной терапии рассматриваются интерстициальные (окончатые) клетки Кахала (Ramon у Cajal), участвующие в регуляции двигательной и сенсорной функций кишки, энтероэндокринные клетки, чувствительные к влиянию АКТГ и опосредующие влияние стресса на ЖКТ.

Различные виды нервных окончаний, локализованные в кишке, также пристально изучаются фармакологами. В частности, исследуются:

- пути возможного воздействия на рецепторы слизистой оболочки, чувствительные к различным медиаторам, изменению осмолярности, рН и концентрации желчи;
- мышечные рецепторы, чувствительные к механическим стимулам, сокращению, растяжению и изменению тонуса кишечной стенки;
- хемочувствительные рецепторы серозной оболочки и брыжейки;
- таинственные «молчащие» ноцицепторы.

Однако рассмотрение их в качестве точки приложения лекарственных препаратов остается пока спекулятивным.

Значительно больше изучены методы контроля абдоминальной боли путем воздействия на *тахикининовые* и *серотониновые рецепторы*. Доказан факт участия первого типа тахикининовых рецепторов (NK₁) в передаче болевых импульсов. Поэтому его антагонисты являются эффективными анальгетиками (СJ-11, 974) [18].

С учетом вовлеченности серотонина в механизм модуляции болевого синдрома практически на всех этапах его формирования наиболее перспективное направление – влияние на синтез 5-гидроксириптофана, а также на рецепторный аппарат.

Воздействие на моторику и чувствительность кишечной стенки может быть опосредовано через 5HT_{1A}-, 5HT_{1B/D}-, 5HT₃-, 5HT₄- и 5HT₇-подтипы рецепторов серотонина. Например, агонисты 5HT_{1A}-рецепторов (*бушпирон*, *флезиноксан*) и 5HT_{1B/D}-рецепторов влияют преимущественно на верхние отделы ЖКТ, приводя к увеличению аккомодации желудка и соответственно повышению порога боли при его растяжении.

Антагонисты 5HT₃-рецепторов (*циланзетрон*) путем воздействия на внутренние и наружные первичные афферентные нейроны умень-

шают висцеральную гиперчувствительность и моторику, приводят к значительному облегчению абдоминальной боли.

Сходным действием обладают агонисты 5HT₄-рецепторов – *tegaserod* и *прукалоприд*, а также антагонисты 5HT₇-рецепторов, вовлеченных в активацию ноцицепции [11].

Помимо лигандов серотониновых рецепторов уменьшать абдоминальную боль при функциональных расстройствах способны ингибиторы обратного захвата серотонина (*пароксетин*, *сертралин*) [19, 31]. Однако механизм их действия пока не вполне ясен.

Итак, новые теоретические разработки в области исследования патогенеза формирования абдоминальной боли у больных с СРК позволят в недалеком будущем значительно повысить эффективность медикаментозного лечения этого заболевания.

Список литературы

1. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. – М.: Медицина, 1997.
2. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Данилов А.Б. и др. Болевые синдромы в неврологической практике. – М.: МЕДпресс, 1999.
3. Вилей Дж. В. Оценка и значение боли в животе // Патфизиология органов пищеварения / Дж. М. Хендерсон [Vinom Publishers]. – М.; СПб: Невский диалект, 1999.
4. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника // Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. – М., 2001. – С. 54–83.
5. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Белухшет С. Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2003. – № 6. – С. 2–10.
6. Рупчев Г.Е. Психологическая структура внутреннего телесного опыта при соматизации (на модели соматоформных расстройств): Автореф. дис. ... канд. психол. наук. – М., 2001.
7. Ashley L. Blackshaw Functional Targets for Pharmacotherapy: An Overview // Pathophysiology of the Enteric Nervous System. A Basis for Understanding Functional Diseases / Ed. by R. Spiller, D. Grundy. – Blackwell Publishing, 2004.
8. Bayliss W.M., Starling E.N. The movement and innervation of the small intestine // J. Physiol (London). – 1899. – Vol. 24. – P. 99–143.
9. Brooks Simon, Costa Marcello. Functional Neuroanatomy // Pathophysiology of the Enteric Nervous System. A Basis for Understanding Functional Diseases / Ed. by R. Spiller, D. Grundy. – Blackwell Publishing, 2004.
10. Creen F.H., Craig T., Farmer R. Functional abdominal pain, psychiatric illness and life events // Gut. – 1988. – Vol. 29. – P. 235–242.
11. De Ponti Fabricio. Serotonin Receptor Modulations // A Basis for Understanding Functional Diseases / Ed. by R. Spiller, D. Grundy. – Blackwell Publishing, 2004.
12. Drossman D.A. Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain. The Functional Gastrointestinal Disorders Little. – Boston; New York; Toronto; London: Broun and Company, 1994. – P. 115–134.

13. Drossman D.A., McKee D.C., Sandler R.S. et al. Psychological factors in the irritable bowel syndrome. A multivariate study of patients and nonpatients with irritable bowel syndrome // Gastroenterology. – 1988 – Vol. 95. – P. 701–708.
14. Farthing M.J.G. Irritable bowel syndrome: new drugs and therapeutic horizons // Update Gastroenterology, 2002. – Basic Mechanisms of Digestive Diseases: the Rationale for Clinical Management and Prevention / Ed. by M.J.G. Farthing, P. Malfertheiner, J. Libbey. – Eurotext, 2002.
15. Gartside S.E., Johnson D.A., Leitch M.M. et al. Early life adversity programs changes in central 5-HT neuronal function in adulthood // Europ. J. Neurosci. – 2003. – Vol. 17. – P. 2401–2408.
16. Gerson M.D. Importance of serotonergic mechanisms in gastrointestinal motility and sensation // M. Camilleri, R.C. Spiller. Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. – W.B. Saunders, 2002.
17. Grider J.R., Foxx-Orenstein A.E., Ji-Guang J. 5-Hydroxytryptamine 4 receptor agonists initiate the peristaltic reflex in human, rat, and guinea pig intestine // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115. – P. 370–380.
18. Holzer P. Tachykinin Receptor Antagonists: Silencing Neuropeptides with a Role in the Disturbed Gut // Pathophysiology of the Enteric Nervous System. A Basis for Understanding Functional Diseases / Ed. by R. Spiller, D. Grundy. – Blackwell Publishing, 2004.
19. Ladabaum U., Glidden D. Effect of the serotonin reuptake inhibitor sertraline on gastric sensitivity and compliance in healthy humans // Neurogastroenterol. Motil. – 2002. – Vol. 14. – P. 395–402.
20. Lembo T., Naliboff B.D., Matin K. et al. Irritable bowel syndrome patients show altered sensitivity to exogenous opioid // Pain. – 2000. – Vol. 87. – P. 137–147.
21. Linden D. R., Gary M. Mawe Neurophysiology // Pathophysiology of the Enteric Nervous System. A Basis for Understanding Functional Diseases / Ed. by R. Spiller, D. Grundy. – Blackwell Publishing, 2004.
22. Locke G.R. Determination of consulting behavior // In M. Camilleri, R.C. Spiller. Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. – W.B. Saunders, 2002.
23. Longstreth G.F. Clinical diagnosis of IBS // M. Camilleri, R.C. Spiller. Irritable

bowel syndrome. Diagnosis and treatment. – W.B. Saunders, 2002.

24. Longstreth G.F., Wolde-Tsadiq G. Irritable bowel-type symptoms in HMO examinees prevalence, demographics and clinical correlates // Dig. Dis. Sci. – 1993. – Vol. 38. – P. 1581–1589.
25. Lowe E.M., Anand P., Terenghi G. et al. Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and intestinal cystitis // Brit. J. Urol. – 1997. – Vol. – P. 79572–79577.
26. Makino S., Hasimoto K., Gold P.W. Multiple feedback mechanisms activating corticotropin-releasing hormone system in the brain during stress // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2002. – Vol. 73. – P. 147–158.
27. Mertz H., Morgan V., Tanner G. et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 842–848.
28. Naliboff B.D., Derbyshire S.W., Munakata J. et al. Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation // Psychosom. Med. – 2001. – Vol. 63. – P. 365–375.
29. Petrovic P., Ingvar M. Imaging cognitive modulation of pain processing // Pain. – 2002. – Vol. 95. – P. 1–5.
30. Spiller R.S. Post-infectious IBS // M. Camilleri, R.C. Spiller. Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. – W.B. Saunders, 2002.
31. Tack J., Broekaert D., Coulie B. et al. Influence of the selective serotonin re-uptake inhibitor, paroxetine, on gastric sensorimotor function in humans // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 17. – P. 603–608.
32. Whiethead W.E., Bosmajan L., Zonderman AB. et al. Symptoms of psychologic distress associated with irritable bowel syndrome. Comparison of community and medical clinic samples // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 95. – P. 709–714.
33. Wong H.Y., Chang Lin. Stress and the Gut: Central Influences // A Basis for Understanding Functional Diseases / Ed. by R. Spiller, D. Grundy. – Blackwell Publishing, 2004.
34. Woolf C.J., Salter M.W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain // Science. – 2000. – Vol. 288. – P. 1765–1769.

УДК (616.36-002.12:578.891)-036.12-091.8

Оценка выраженности регенерационных процессов в печени при хронических вирусных гепатитах: плоидометрическое и кариометрическое исследование пункционных биоптатов

Г.Г. Автандилов, Н.В. Петренко

(Российская медицинская академия последипломного образования, Москва)

Исследованы тонкоигольные пункционные биоптаты печени у 200 пациентов (127 мужчин и 73 женщины в возрасте от 18 до 52 лет), имевших клинические диагнозы хронических вирусных гепатитов С, В, В + С и неизвестной этиологии. В результате плоидометрического и кариометрического исследований обнаружены более выраженные, чем в норме, регенерационные процессы в печени при отдельных формах вирусных гепатитов, особенно при HBV. Выявлена также закономерность изменения соотношения между количеством гепатоцитов с малыми и большими ядрами. Этот показатель может косвенно указывать на различия в интенсивности пролиферативных процессов в печеночной ткани.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, плоидометрия, кариометрия, биопсия печени.

Исследование морфологических изменений ткани печени дает возможность судить о дистрофических, некротических, воспалительных и регенерационных процессах при *хронических вирусных гепатитах* (ХВГ) [9, 10].

Оценка выраженности регенерационных процессов в печеночной ткани, проходящей в участках повреждения по типу регенерационной гипертрофии, в практике патогистолога имеет субъективный характер. Более точные сведения об этом важном для клиники и решения вопросов прогноза развития болезни у конкретного больно-

го может дать количественная характеристика *темпов регенерационных процессов* при разных типах вирусных гепатитов.

В перечне объективных морфометрических методик для решения этой задачи, по-видимому, следует остановиться на получении интегрального признака, выражающегося в изменении содержания ДНК в ядрах гепатоцитов. Эти изменения устанавливаются по результатам *плоидометрии* и *кариометрии ядер клеток* [1–8].

Цель нашего исследования состояла в оценке выраженности регенерационных процессов в печени при ХВГ на основе данных

плоидометрического и *кариометрического* исследований гепатоцитов в материале тонкоигольных пункционных биоптатов.

Материал и методы исследования

Материал для исследования получен в гастроэнтерологическом отделении Московской клинической больницы №1 АМО завода им. И.А. Лихачева при проведении обычной гистологической диагностики тонкоигольных пункционных биоптатов печени у 200 пациентов (у 127 мужчин и 73 женщин в возрасте от 18 до 52 лет) с клиниче-

Таблица 1. Пloidометрическая характеристика биоптатов печени при некоторых типах вирусных гепатитов

Группа	Норма и тип ХВГ	Число больных	Средняя ploидность ядер (П), с	Ошибка выборки, ±m	Кратность превышения показателей нормального гепатоцита	Показатель пролиферативной активности (П-2с)
1	Нормальная ткань печени	29	3,62	0,036	1,00	1,62
2	ХВГ С с минимальной степенью активности HCV	35	4,56	0,025	1,26	2,56
3	ХВГ С с умеренной степенью активности HCV	67	4,57	0,013	1,26	2,57
4	ХВГ С с малой степенью активности	67	4,54	0,013	1,25	2,54
5	ХВГ В с малой степенью активности	6	4,80	0,164	1,33	2,8
6	ХВГ В с умеренной степенью активности	18	5,31	0,065	1,47	3,31
7	ХВГ типа В+С с малой морфологической активностью	14	4,57	0,061	1,26	2,57
8	ХВГ неясной этиологии	30	4,65	0,038	1,29	2,65

скими диагнозами ХВГ С, В, В + С и неизвестной этиологии. Больные имели различную степень активности процесса (по лабораторным данным) и сроки заболевания гепатитом (от 6 мес до нескольких лет). Пунктаты печени фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафиновые блоки. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, орсеином, проводили ШИК-реакцию. Срезы толщиной 8 мкм окрашивали по методике Фельгена для выявления в ядрах клеток ДНК. В группе сравнения исследовали образцы печени, полученные при хирургических вмешательствах у пациентов, не страдавших вирусными гепатитами (условно «нормальная» печень) [6].

Пloidометрические и кариометрические параметры ядер гепатоцитов получали на интерфазных ядрах. Морфометрические исследования выполнены на компьютерном анализаторе изображений «Имаджер-ЦГ» с версией программы «Автан-Сан» с учетом требований метода сравнительной микроспектрофотометрии, разработанного Г.Г. Автандиловым [1].

Для определения «гистологического стандарта ploидности», соответствующего диплоидному набору хромосом (2с), определяли

среднюю интегральную яркость достаточной выборки ядер малых лимфоцитов в тех же срезах. Половину указанного стандарта использовали при измерении ядер гепатоцитов в качестве единицы ploидности.

Сведения о ploидности ядер печеночных клеток получали автоматически путем деления средних показателей интегральной яркости ядер гепатоцитов на единицу ploидности. Данные статистически обрабатывали. Различия считали достоверными при уровне вероятности безошибочного суждения 0,95.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 и 2 приведены результаты ploидометрических и кариометрических исследований материала тонкоигольных пунктатов печени, полученных от больных, страдавших ХВГ. Для сравнения приведены соответствующие показатели нормально функционирующей печени человека.

В табл. 1 и 2 вошли сведения о количестве больных, значениях средней ploидности и площади ядер гепатоцитов, ошибках их выборок, нормированные величины средней ploидности и площади относительно средних значений, ха-

рактеризующих «нормальную ткань» печени, а также изменения соотношений числа малых и больших ядер гепатоцитов. Превышение содержания ДНК в ядрах гепатоцитов диплоидного уровня принимали за показатель их пролиферативной активности.

Полученные данные свидетельствуют о разной выраженности пролиферативной активности клеток печени при разных типах вирусных гепатитов, которые характеризуются усилением синтеза ДНК в их ядрах, что связано с повреждающим действием вирусов на геном их ядер. По сравнению с ХВГ С синтез ДНК в ядрах клеток печени происходит более интенсивно при ХВГ В, имеющем слабую и умеренную степень активности. Этот факт подтверждает более частую хронизацию патологического процесса при ХВГ С.

Количественные характеристики ploидности ядер гепатоцитов в случаях необходимости могут быть учтены при дифференциальной диагностике ХВГ В с другими формами гепатитов (различия статистически достоверны, $p < 0,001$).

Несколько выше пролиферативная активность клеток печени отмечается и в случаях гепатитов неясной этиологии. Данный вывод также подтверждается изменения-

Таблица 2. Площадь оптического сечения ядер гепатоцитов при разных типах хронического вирусного гепатита

Норма и тип ХВГ	Средняя площадь ядер, пкс	Ошибка выборки, $\pm m$	Средняя площадь ядер, $\times 0,01$	Отношение средней площади ядер к ядрам нормальных клеток	Кратность превышения показателей нормального соотношения числа больших и малых ядер гепатоцитов
Нормальная ткань печени	397,7	3,9	3,98	1,00	1,00
ХВГ С с минимальной степенью активности HCV	423,2	2,3	4,23	1,06	0,76
ХВГ С с умеренной степенью активности HCV	419,6	2,5	4,20	1,06	0,84
ХВГ С с малой степенью активности	416,4	1,2	4,16	1,05	0,89
ХВГ В с малой степенью активности	441,3	15	4,41	1,11	1,44
ХВГ В с умеренной степенью активности	522,1	7,2	5,22	1,31	1,47
ХВГ типа В+С с малой морфологической активностью	417,3	5,4	4,17	1,05	0,86
ХВГ неясной этиологии	422,4	3,5	4,22	1,06	0,73

ми в этих группах значений средней плоидности ядер гепатоцитов, которые по синтезу ДНК превышали показатели для ядер нормальных клеток печени в 1,3–1,5 раза. При остальных формах ХВГ этот показатель превышал норму в 1,29 раза.

Таким же образом изменялись показатели пролиферативной активности гепатоцитов, достигая значений 3,31 при ХВГ В и только 2,6 – при ХВГ С. Указанные показатели при прогностических оценках могут индивидуально учитываться для каждого больного.

С такой же целью изучено распределение площадей ядер гепатоцитов при различных формах ХВГ. Оказалось, что площади ядер клеток печени при ХВГ В статистически достоверно превышали аналогичные показатели, наблюдавшиеся при ХВГ С ($p < 0,005$).

Показано, что в группах больных ХВГ В при «условно пороговой» границе площади ядер в 400 пикселей (пкс) наблюдается увеличение доли больших ядер гепатоцитов по отношению к малым почти в 1,5 раза, в то же время при других

формах вирусной патологии печени этот показатель не превышал 0,7–0,9. Эти коэффициенты соотношений числа гепатоцитов с разным объемом ядер, по-видимому, могли бы служить синдромальным признаком ХВГ В и свидетельствовать о выраженной пролиферативной активности клеток печени при этих видах вирусного поражения печени.

Разделение показателей вблизи среднего уровня площади по всем группам гепатитов (средняя площадь равна 422 пикселя) оправданно и хорошо разделяет наблюдаемые типы вирусных гепатитов, что следует учитывать при дифференциальной диагностике.

Получив эти данные, определили число ядер, имеющих площадь оптического сечения меньше и больше указанного порогового разделительного значения. Далее установили общее количество малых и больших ядер гепатоцитов в каждой группе больных.

Отношение общего количества гепатоцитов с большими ядрами к общему количеству клеток с малыми ядрами явилось важным диагно-

стическим признаком, отражающим регенерационную потенцию печени.

Отметим, что подсчет и сравнение числа больших и малых ядер клеток при обычном гистологическом исследовании препарата доступно каждому патологоанатому и может дать ему дополнительную информацию о функциональном состоянии печени больного гепатитом.

Итак, в результате плоидометрического и кариометрического исследований ткани печени при разных типах вирусных гепатитов выявляются различия в темпе развития регенерационного процесса.

Кроме того, наблюдаются изменения соотношений между числом гепатоцитов, имеющих малые и большие ядра, что косвенно указывает на интенсивность пролиферативного процесса. Получаемые при исследовании пунктатов плоидометрические и кариометрические данные дают дополнительную объективную информацию о морфофункциональном состоянии печени при вирусных гепатитах.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Автандилов Г.Г. Морфометрия в па-

тологии. – М.: Медицина, 1973. – 248 с.

3. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.

4. Автандилов Г.Г. Перспективы развития диагностической медицинской морфометрии // Клини. лаб. консилиум. – 2004. – № 2. – С. 39–42.

5. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии. – М.: Медицина, 1984. – 288 с.

6. Автандилов Г.Г., Байрамкулов М.Д. Пloidометрическая диагностика функционального состояния гепатоцитов в области воздействия плазменного луча // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2004. – №1. – С. 2–6.

7. Автандилов Г.Г., Григорьева С.Г., Лоранская И.Д., Петренко Н.В. Оценка пролиферативной активности клеток в гистопатологической диагностике // Тихоокеанский мед. журн. – 2000. – С. 9–11.

8. Методика пloidометрии в диагностике стадий новообразований: Методические рекомендации. – М.: РМАПО, 2005. – 12 с.

9. Серов В.В., Апросина З.Г., Крель П.Е. и др. // Арх. пат. – 2004. – Вып. 6. – С. 6–11.

10. Комарова Д.В., Цинзерлинг В.А. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени. – СПб: СОТИС, 1999. – 190 с.

УДК 616.36-003.826-092

Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома

О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина, А.О. Буеверов, В.Т. Ивашкин

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

Метаболический синдром, в состав которого входят абдоминальный тип ожирения, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа (или нарушенная толерантность к глюкозе) и другие, представляет большую опасность в развитии различных заболеваний. Один из компонентов метаболического синдрома – неалкогольная жировая болезнь печени. В статье раскрыта патогенетическая взаимосвязь метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени, представлены сведения о клиническом значении этой патологии и основные подходы к лечению.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, неалкогольный стеатогепатит, инсулинорезистентность, урсодезоксихолевая кислота (урсосан).

Не так давно тучные люди с брюшком и пышной грудью считались образцами успеха, благосостояния и «сытой жизни». Однако сегодня смело можно утверждать, что лица, чей индекс массы тела (ИМТ) превышает 30 кг/м², умирают преждевременно, а количество связанных с ожирением болезней у них стремительно увеличивается [9].

Не случайно, что ожирение называют «болезнью цивилизации»: по данным Всемирной организацией здравоохранения, избыточную массу тела имеют до 30% жителей

планеты [17]. Причина этому – изменение характера питания современного человека с потреблением большого количества богатых жирами продуктов («fast food») и низкая физическая активность.

Для развития заболеваний большое значение имеет характер распределения жировой ткани. Наиболее опасен абдоминальный тип ожирения с избыточной локализацией жировой ткани в области живота (отражает висцеральное накопление жира).

В сочетании с атерогенной дислипидемией, артериальной гипер-

тензией, сахарным диабетом II типа (или нарушенной толерантностью к глюкозе), нарушением гемостаза, гиперурикемией абдоминальное ожирение составляет *метаболический синдром*, представляющий большую опасность в развитии различных заболеваний [7].

С середины XX в. проблема метаболических нарушений при ожирении стала будоражить умы ученых. В 1956 г. J. Vague отметил, что андройдное ожирение чаще сочетается с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца и сопровождается полиметаболически-

Критерии метаболического синдрома

NCER ATP III	ВОЗ	Американская ассоциация клинических эндокринологов
<p>Абдоминальное ожирение – окружность талии > 102 см у мужчин, > 88 см у женщин</p> <p>Триглицериды > 150 мг/дл</p> <p>Холестерин ЛПВП: < 40 мг/дл у мужчин < 50 мг/дл у женщин</p> <p>АД > 130/85 мм рт. ст.</p> <p>Гликемия натощак > 110 мг/дл</p>	<p>Инсулинорезистентность (наличие 1 из следующих признаков): сахарный диабет II типа</p> <p>нарушенная гликемия натощак</p> <p>нарушение толерантности к глюкозе + любые из 2 следующих критериев</p> <p>– антигипертензивная терапия или АД > 140/90 мм рт. ст.</p> <p>Триглицериды > 150 мг/дл</p> <p>Холестерин ЛПВП: < 35 мг/дл у мужчин < 39 мг/дл у женщин</p> <p>ИМТ > 30 (кг/м²) и (или) ОТ/ОБ > 0,9 у мужчин и > 0,85 у женщин</p> <p>Экскреция альбумина с мочой > 20 мкг/мин или отношение уровней альбумин/креатинин мочи > 30 мг/г</p>	<p>Избыточная масса тела или ожирение (ИМТ > 25 кг/м²)</p> <p>Триглицериды > 150 мг/дл</p> <p>Холестерин ЛПВП: < 40 мг/дл у мужчин < 50 мг/дл у женщин</p> <p>АД > 130/85 мм рт. ст.</p> <p>Гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой – 110–126 мг/дл</p> <p>Другие факторы риска (семейный анамнез диабета II типа, артериальной гипертензии или сердечно-сосудистых заболеваний, поликистоз яичников, малоподвижный образ жизни, возраст, определенные этнические группы)</p>

ми расстройствами. G. Reaven в 1988 г. объединил данные состояния в единый причинно связанный «метаболический синдром X». Он же высказал предположение, что в его основе лежит снижение чувствительности тканей к инсулину – *инсулинорезистентность* [16].

Критерии диагностики метаболического синдрома представлены в таблице [8].

Одним из компонентов метаболического синдрома может быть *неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)*, протекающая в двух основных формах – *стеатоза печени* (или жировой дистрофии печени) и *неалкогольного стеатогепатита (НАСГ)*. Впервые НАСГ описали в прошлом веке Ludwig и соавт. (1980), изучавшие изменения печени у больных ожирением и сахарным диабетом II типа без указаний на прием алкоголя в гепатотоксичных дозах.

НАЖБП является наиболее частой причиной лабораторных признаков цитолиза у взрослого населения США, на долю которой приходится до 69% больных с патологией печени. В большинстве случаев НАЖБП ассоциируется с ожирением, сахарным диабетом II типа, гиперлипидемией (преимущественно за счет гипертриглицеридемии) – основными компонентами метаболического синдрома.

Стеатоз печени в 95–100% и в 20–47% НАСГ развивается у лиц с патологическим ожирением (ИМТ > 30 кг/м²). Сахарный диабет II типа или нарушение толерантности к глюкозе сочетается с НАЖБП в примерно 75% случаев, при этом в 60% верифицируется жировая дистрофия, в 15% – НАСГ. Гиперлипидемия выявляется у 20–80% больных НАСГ [1, 12, 14].

Главный «герой» патогенеза НАЖБП – инсулинорезистентность, под которой понимают сниженную чувствительность рецепторов к инсулину, вырабатываемому в нормальном или даже повышенном количестве. Различные медиаторы – *свободные жирные кислоты (СЖК)*, *туморнекротизирующий фактор α (TNF-α)*, *трансформирующий фактор роста β1 (TGF-β1)*, резистин, адипонектин, лептин, *индуцибельная NO-синтаза (iNOS)* и другие – активно секретируются из жировой ткани и регулируют чувствительность рецепторов к инсулину.

m-PHK TNF-α экспрессируется в жировой ткани, и у лиц с ожирением повышена сывороточная концентрация TNF-α. TNF-α активирует *ингибитор каппа киназы бета (IκKβ)* в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к нарушению связывания инсулина с рецептором.

Воздействие TNF-α на инсулиновый рецептор 1-го типа (IRS-1)

проявляется в его фосфорилировании. В результате уменьшается его сродство к инсулину, снижается количество специального транспортного белка GLUT4, обеспечивающего вход глюкозы в клетку, что выражается в виде снижения захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастания гипергликемии, а в финале – формирования сахарного диабета II типа [4, 13].

При метаболическом синдроме и НАЖБП развитие дислипидемии также закреплено на уровне печени и проявляется вследствие избытка СЖК чрезмерным образованием триглицеридов, возрастанием синтеза атерогенных ЛПОНП в гепатоцитах и снижением количества антиатерогенных ЛПВП.

В качестве современной модели патогенеза НАЖБП предложена теория «двух ударов»: первый – *развитие жировой дистрофии*, второй – *стеатогепатит*. При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень СЖК и развивается стеатоз печени, что рассматривается как «первый удар». В условиях инсулинорезистентности увеличивается липолиз в жировой ткани, избыток СЖК поступает в печень. В итоге количество жирных кислот в цитоплазме гепатоцитов резко возрастает, формируется жировая дистрофия гепатоцитов.

Одновременно или последовательно развивается окислительный стресс – «второй удар» с формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита. В условиях стеатоза функциональные способности митохондрий истощаются, включается микросомальное окисление липидов системой цитохрома P450 2E1, что приводит к образованию *активных форм кислорода* (АФК). Возникший «окислительный» стресс повышает продукцию провоспалительных агентов и развивается воспалительная реакция в печени – *стеатогепатит*.

При окислительном стрессе и повреждении митохондрий наблюдается гибель гепатоцитов по механизму Fas-опосредованного апоптоза, обусловленного цитотоксическими эффектами TNF- α – одного из основных индукторов апоптоза [6, 10].

Проявления НАЖБП скудны. Обычными причинами обращения к врачу являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, холелитиаз. Среди пациентов преобладают женщины (65–85%), их средний возраст в момент диагностики – 50 лет. В подавляющем большинстве ИМТ превышает 25 кг/м². Клинические симптомы отсутствуют у 50–100%. Наиболее часто диагностируются астенический синдром, абдоминальный дискомфорт, тяжесть и тупые боли в правом подреберье, гепатомегалия (у 75%), редко – желтуха, асцит и «печеночные знаки».

При лабораторной диагностике НАСГ обращает на себя внимание повышение активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) в 2–10 раз от *верхней границы нормы* (ВГН), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) в 2–3 раза, гипербилирубинемия (1,5–2 ВГН) выявляется у 12–17% пациентов, повышение (1,5–3 ВГН) активности *щелочной фосфатазы* (ЩФ) у 40–60%, иммунологические сдвиги – у 13–40%. Нарушения синтетической функции печени выявля-

ются относительно редко, преимущественно на стадии цирроза. Нельзя не упомянуть об особенностях дислипидемии у лиц с метаболическим синдромом и НАЖБП – характерны выраженная гипертриглицеридемия, повышение уровня ЛПОНП и снижение концентрации ЛПВП, реже выявляется гиперхолестеринемия [4].

Диагноз НАЖБП подтверждается результатами гистологического исследования. Тем более, что показатели биохимических печеночных тестов не коррелируют с выраженностью гистологических изменений в печени. Для НАСГ наиболее характерны: жировая дистрофия (крупно- и мелкокапельная), воспалительная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги), фиброз (преимущественно перивенулярный) и дополнительные признаки – тельца Маллори, фокальные центролобулярные некрозы, отложение железа. При электронной микроскопии определяется пролиферация пероксисом [3].

Подход к лечению метаболического синдрома и НАЖБП должен быть комплексным. Во всех случаях первичного НАСГ показана элиминация или ослабление действия этиопатологических факторов.

Первый шаг – уменьшение массы тела с помощью низкокалорийной диеты и адекватной физической активности. При неэффективности возможно применение лекарственных средств для снижения массы тела (сибутрамин, орлистат) или хирургических методов (гастропластика).

Второй шаг – патогенетическое лечение при недостаточной эффективности перечисленных мер. Лекарственные препараты, повышающие чувствительность к инсулину, улучшают клиническое течение НАЖБП. К таким препаратам относятся метформин (воздействует на инсулиновый рецептор, повышая активность АМФ-зависимой протеинкиназы) и тиазолидиндионы (глитазоны, инсулиновые сенситайзеры), селективно повышающие чувст-

вительность тканей к инсулину (стимулируют PPAR γ) [1, 15].

Патогенетически обосновано при НАЖБП назначение большим *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК).

УДХК (урсосан) – представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия. Оно проявляется в холеретическом, цитопротективном, иммуномодулирующем, антиапоптотическом, гипохолестеринемическом и литолитическом механизмах действия. УДХК (урсосан) – лекарственное средство с «хорошим» профилем безопасности, практически не дающее побочных эффектов.

По данным Laurin (1996) и Holoman (2001), применение УДХК при НАСГ в дозе 10–15 мг/кг в сутки, длительностью 6 мес и более положительно влияет на биохимические показатели, снижает активность АлАТ, АсАТ, ЩФ, γ -глутамилтрансферазы и уменьшает выраженность стеатоза и воспаления по данным гистологического исследования печени. По-видимому, данное обстоятельство во многом связано с подавлением секреции провоспалительных цитокинов. Дальнейшее изучение влияния этого препарата на течение стеатогепатита, безусловно, заслуживает внимания [2–4].

Нельзя не упомянуть о лекарственной терапии метаболического синдрома, направленной на минимизацию риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые в России занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и летальности. Это выражается в нормализации уровня глюкозы при помощи пероральных сахароснижающих средств, лечении дислипидемии (гиполипидемические препараты) и контроле артериального давления (антигипертензивная терапия) [5, 11].

В заключение следует отметить, что в большинстве случаев поражение печени выявляется при обследовании по поводу других проявлений метаболического синдрома. Коварство метаболического

синдрома проявляется в том, что при сочетанной патологии, с одной стороны, возникают трудности при

лечении таких пациентов, а с другой, вынуждают ученых вести поиск

новых средств лечения загадочного «синдрома X».

Список литературы

1. Богомолов П.О., Павлова Т.В., Цоди-ков Г.В., Никитин И.Г. Применение метформина при неалкогольном стеатогепатите // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2004. – № 6. – С. 11.
2. Буеверов А.О. Жирная печень: причины и последствия // Практик. врач. – 2002. – № 1. – С. 3638.
3. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2000. – № 3. – С. 2–7.
4. Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение: Методическое пособие / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2004. – 72 с.
5. Драпкина О.М., Маевская М.В., Корнеева О.Н. и др. Клиническое исследование эффективности и безопасности Даприла (Лизиноприла) у больных с артериальной гипертензией и сопутствующей патологией печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 4. – С. 30–33.
6. Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – № 3. – С. 12–15.
7. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 82–87.
8. Метаболический синдром: Отчет национального института сердца, легких и крови / Американская ассоциация сердца, 2004 // Клин. фармакол., тер. – 2004. – № 4. – С. 66–68.
9. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Consilium medicum. – 2004.
10. Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease // New Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 1221–1231.
11. Beteridge D.J. The interplay of cardiovascular risk factors in the metabolic syndrome and type 2 diabetes // Europ. Heart J. Suppl. – 2004. – N 6, suppl. G. – G3–G7.
12. Clark J.M. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States // Amer. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98, N 5. – P. 955–956.
13. Eriksson S., Eriksson K.F., Bondesson L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition // Acta Med. Scand. – 1986. – Vol. 220. – P. 83–88.
14. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. et al. Prevalence of Hepatic Steatosis in an Urban Population in the United States: Impact of Ethnicity // Hepatology. – 2004. – Vol. 40, N 6. – P. 1387–1395.
15. Neuschwander-Tetri B.A. et al. Improved insulin sensitivity, aminotransferases and hepatic steatosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis treated with the PPAR-γ ligand rosiglitazone // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122. – DDW abstracts.
16. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
17. WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity: Report of the WHO consultation on obesity. – Geneva, 1997.

УДК (616.98:578.891)-085.281.8

Возможности применения амантандина при хронической HCV-инфекции

П.О. Богомолов, Ю.О. Шульпекова

(Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

В статье приводятся сведения о препарате «Амантадин», обладающем противовирусной активностью и применяющемся для лечения HCV-инфекции. Отражены данные о клинической фармакологии препарата, возможных побочных действиях. Приводятся результаты многочисленных исследований по применению амантандина в качестве средства монотерапии гепатита С и в качестве компонента двойной и тройной схем противовирусного лечения. Обсуждаются место и роль препарата в лечении разных форм гепатита С, перспективы его применения в клинической практике.

Ключевые слова: амантадин, гепатит С.

Введение

История применения амантандина в медицинской практике насчитывает более 40 лет. Изначально данный препарат применялся в качестве средства профилактики и лечения острых респираторных заболеваний, вызванных вирусом гриппа А и некоторыми флавивирусами.

В 1968 г. при назначении амантандина для профилактики гриппа у больных, страдавших паркинсонизмом, было впервые выявлено позитивное его воздействие на выраженность экстрапирамидных расстройств. С этого времени амантадин применяется в неврологической практике.

Механизм антипаркинсонического действия препарата не совсем ясен. Предполагают, что амантадин способствует высвобождению дофамина из нервных окончаний и стимулирует дофаминергиче-

скую передачу в подкорковых структурах головного мозга. Для лечения паркинсонизма препарат применяют изолированно или в сочетании с холиноблокирующими антипаркинсоническими средствами и леводопой.

Противовирусная активность амантандина, по всей вероятности, не имеет отношения к его антипаркинсоническому действию.

Фармакологические характеристики

Амантадин полно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, проникает через гематоэнцефалический барьер. Обнаруживается в грудном молоке кормящих женщин. После однократного приема внутрь в дозе 100 мг максимальная концентрация амантандина в плазме крови достигается примерно через 4 ч. Промежуточных метаболитов амантандина не выяв-

лено. Более 90% принятой дозы выводится с мочой. Средний период его полужизни – около 15 ч.

Следует учитывать, что экскреция амантандина существенно снижается при почечной недостаточности. При клиренсе креатинина менее 40 мл/(мин × 1,73 м²) период полужизни в плазме возрастает в 2–3 раза. Этот показатель составляет в среднем 8 дней у больных, находящихся на хроническом гемодиализе.

В силу физиологического возрастного снижения почечной фильтрации клиренс амантандина снижается также у практически здоровых людей пожилого возраста (65 лет и старше). При приеме 100 мг/сут амантандина такими пациентами уровень препарата в плазме достигает значений, характерных для приема 200 мг/сут в день пациентами молодого возраста.

Противопоказание к приему амантандина – гиперчувствитель-

ность к нему. Относительные противопоказания – беременность и период лактации, судорожный синдром, недостаточность кровообращения, периферические отеки, рецидивирующая экзема, психотические расстройства.

Особые указания при назначении амантадина

Необходима осторожность при назначении амантадина пациентам, страдающим психическими расстройствами и (или) получающим психотропные препараты. При назначении препарата таким больным следует придерживаться возможно более низких доз.

В настоящее время отсутствуют данные контролируемых клинических исследований амантадина с участием беременных женщин. Назначение его кормящим матерям нецелесообразно.

Лекарственные взаимодействия

При одновременном назначении амантадина и антихолинергических средств центрального действия необходимо следить за возможным развитием побочных эффектов, характерных для атропина. При их возникновении целесообразно снизить дозу одного из компонентов.

Осторожность необходима при совместном назначении амантадина со средствами, влияющими на функции центральной нервной системы (ввиду возможного развития синергичных побочных эффектов), тиазидными диуретиками и триамтереном, вазодилататорами, триметопримом и сульфаметоксазолом.

Побочные эффекты при приеме амантадина включают:

- тошноту;
- головокружение;
- бессонницу (развивается с частотой 5–10%);
- изменения в эмоциональной сфере;
- развитие галлюцинаций, разную степень нарушения сознания;

- анорексию;
- сухость во рту, диарею, запоры;
- атаксию;
- появление сетчатого ливеда, периферических отеков и ортостатической гипотензии;
- головную боль;
- нарушения ритма сна и бодрствования;
- общую слабость.

Более редко (у 0,1–1% пациентов) могут появляться или нарастать сердечная недостаточность, задержка мочи, кожная сыпь, нарушения дыхания, речи и памяти, расстройства зрения, психозы. С частотой менее 0,1% могут быть судороги, нейтропения, суицидальные мысли и поступки.

Лекарственные формы

Амантадина сульфат (ПК-Мерц) выпускается в капсулах по 100 мг (100 капсул в упаковке) и в виде сиропа (5 мл содержит 50 мг действующего вещества).

Дозирование амантадина при нарушении функции почек

В табл. 1 представлены правила изменения дозы амантадина в зависимости от клиренса креатинина.

Для пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендуется прием амантадина по 20 мг ежедневно.

Применение амантадина при HCV-инфекции

Идея применения амантадина для лечения гепатита С была основана на том, что вирус гепатита С (HCV), как и вирус гриппа, относится к классу *Flaviviridae*. Следовательно, можно ожидать, что данный препарат обладает противовирусной активностью в отношении HCV.

Подавление репликации HCV под действием амантадина реализуется посредством блокады вирусного р7-протеина ионных каналов и нарушением процессов «раздевания» вируса, а также изменения pH инфицированной клетки.

На определенный период открытие новых противовирусных агентов вытеснило амантадин из перечня препаратов, применявшихся при HCV-инфекции. Однако в конце концов недостаточная эффективность существующих схем терапии при гепатите С побудила активно изучать возможности дополнительного применения других препаратов, обладающих противовирусной активностью. Идеальным «кандидатом», характеризующимся предсказуемой эффективностью и безопасностью применения, оказался амантадин.

Режим монотерапии

В случае HCV-инфекции мы имеем дело с большой когортой пациентов, которым в силу тех или иных обстоятельств стандартная

Таблица 1. Режим дозирования амантадина в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина, мл/(мин × 1,73 м ²)	Доза амантадина
≥80	100 мг 2 раза в день
60–79	Альтернирующий режим (200 мг и 100 мг в день, чередуя)
40–59	100 мг 1 раз в день
30–39	200 мг 2 раза в неделю
20–29	100 мг 3 раза в неделю
10–19	Альтернирующий режим (200 мг и 100 мг в неделю, чередуя)

комбинированная противовирусная терапия противопоказана. В первую очередь это пациенты старшей возрастной группы, больные декомпенсированными циррозами печени, страдающие психическими заболеваниями, патологией системы крови. Среди пациентов, также нуждающихся в альтернативной противовирусной терапии – больные с непереносимостью интерферона или рибавирина.

В связи с этим наиболее интересный аспект возможного применения амантадина при хронической HCV-инфекции связан с его назначением в режиме монотерапии.

Первый опыт применения амантадина в лечении гепатита С относится к середине 90-х годов прошлого века. На 96-й ежегодной Американской гастроэнтерологической неделе (Сан-Франциско, 1996) J.P. Smith представил результаты своего исследования, посвященного изучению эффективности амантадина в лечении больных хроническим гепатитом С, «не ответивших» на предшествующую терапию интерфероном α (ИФН- α); 22 пациента получали амантадин перорально в дозе 100 мг 2 раза в день на протяжении 6 мес. Те же пациенты вне периодов лечения амантадином являлись контрольной группой. Нормализация активности аминотрансфераз в процессе лечения отмечена более чем у трети больных. Аналогичное по дизайну пилотное исследование Milton S. Hershey показало сходные результаты.

Авторы подчеркивают, что одно из преимуществ монотерапии амантадином состоит в пероральном приеме: им повышается приверженность пациентов к лечению. Бывшие наркоманы, инфицированные вирусом, как правило, негативно настроены в отношении инъекций, так как опасаются случайно заразиться через иглу других членов семьи.

Какова оптимальная доза амантадина?

J.P. Smith и соавт. выявили дозозависимый противовирусный эф-

фект амантадина, оценивавшийся по наступлению нормализации активности аминотрансфераз. Токсичность препарата оценивалась по достижению сывороточной концентрации 1600 нг/мл, требовавшей редукции дозы амантадина. Наиболее эффективной и безопасной оказалась доза 300 мг/сут, сопровождавшаяся достижением токсической концентрации препарата в сыворотке крови у 6% больных (табл. 2). Из побочных действий зарегистрированы артралгии, повышенная утомляемость, бессонница, головные боли, депрессия. Частота побочных эффектов и их

Работами F. Torre и соавт. показано снижение уровня виремии, особенно при исходно высокой вирусной нагрузке и генотипе 1 на фоне приема 200 мг/сут амантадина в течение 6 мес.

J.P. Smith и соавт. на фоне применения амантадина в течение 12 мес добились нормализации активности аминотрансфераз, снижения содержания HCV RNA до неопределяемого уровня у 9% больных и развития стойкого ответа на противовирусную терапию у 6,8% пациентов. Почти у четверти больных достоверно снизилась активность АлАТ.

Таблица 2. Дозозависимые эффекты амантадина

Доза амантадина, мг/сут	Нормализация активности АлАТ, %	Достижение токсической концентрации (1600 нг/мл), %
200	35	0
300	49	6
400	53	27
500	56	49

тяжесть при приеме амантадина в этом исследовании оказались существенно меньше, чем при лечении ИФН- α .

Таким образом, наиболее распространенным вариантом лечения амантадином при хроническом гепатите С является его назначение 100–150 мг 2 раза в сутки.

Влияние на выраженность виремии

Существенный недостаток ранних работ – отсутствие оценки вирусологического ответа на лечение амантадином.

В исследовании L. Zapata и соавт. 12 больных получали амантадин по 100 мг 2 раза в день в течение 3 мес. По истечении 3 мес лечения достоверно снижался уровень активности аминотрансфераз. Однако существенных изменений уровня виремии не установлено. Эти данные демонстрируют неудовлетворительную эффективность 3-месячной монотерапии амантадином в отношении вирусологического ответа.

Итак, представляется перспективным длительное, до 12 и более мес, назначение амантадина в режиме монотерапии больным хроническим гепатитом С при противопоказаниях для назначения ИФН- α и рибавирина.

Комбинированная терапия

Более оптимистичными оказались результаты применения амантадина в качестве средства адъювантной терапии при назначении одного ИФН- α или ИФН- α в комбинации с рибавирином.

Комбинированная двойная терапия (ИФН- α + амантадин)

Проведен метаанализ исследований эффективности двойной терапии «ИФН + амантадин». Общее количество клинических случаев, включенных в анализ, составило 972. При назначении ИФН- α с амантадином частота вирусологического ответа в момент заверше-

ния лечения составила 38,5%, тогда как при лечении одним ИФН- α – 29,5% ($p < 0,05$). Стойкий ответ достигнут у 23,1 и 17,3% больных соответственно ($p < 0,05$).

При анализе по подгруппам в зависимости от генотипа HCV и уровня виремии частота положительного ответа при двойной терапии существенно выше, чем при монотерапии ИФН во всех подгруппах, за исключением подгрупп с низким уровнем виремии и генотипами 2 или 3.

Итак, согласно полученным данным, терапия ИФН- α в сочетании с амантадином при хроническом гепатите С достаточно эффективна и может представлять из себя альтернативу терапии ИФН- α и РИБ у больных, не переносящих рибавирин.

Н. Ууата и соавт. посвятили пилотное исследование изучению эффекта индукционной терапии ИФН- β в высоких дозах в сочетании с амантадином. Вирусологический ответ оценивали у ранее нелеченных больных хроническим гепатитом С с высокой вирусной нагрузкой и генотипом 1b.

В первой группе больным вводили ИФН- β по 6 млн ЕД ежедневно в течение 6 нед, затем 3 раза в неделю в течение 20 нед.

Во второй группе вводили ИФН- β по 6 млн ЕД ежедневно на протяжении 4–6 нед и затем 10 млн ЕД ИФН- α 3 раза в неделю в течение 22–20 нед. Кроме того, все пациенты 26 нед получали амантадин (100 мг/сут) во время введения ИФН.

В общей группе полный ответ, рецидив и отсутствие эффективности терапии отмечались соответственно в 15, 60 и 25% случаев. Наиболее выраженным был эффект терапии во второй группе: полный ответ, рецидив и отсутствие эффективности терапии отмечались в 23,1, 76,9 и 0% случаев соответственно.

Таким образом, комбинация индукционной терапии ИФН- β с амантадином демонстрирует многообещающие результаты в дости-

жении вирусологического ответа у пациентов с высокой вирусной нагрузкой и генотипом вируса 1b.

В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравнивается эффективность монотерапии *рофероном-А* и комбинированной терапии *рофероном А + амантадином* в лечении хронического гепатита С. Пока доступны результаты 3-месячной терапии 30 больных. В целом переносимость комбинированной терапии оценивается как *очень хорошая*. Отмечена меньшая выраженность нежелательных эффектов при комбинированном лечении, среди них преобладали общая слабость и депрессия.

Назначение антидепрессантов потребовалось только в одном случае по сравнению с 5 в группе пациентов, получавших монотерапию интерфероном. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что при комбинированной терапии частота раннего вирусологического ответа выше: у 11 из 15 (73%) пациентов отмечена элиминация HCV RNA в противоположность 6 (46%) из 13 пациентов в группе, получавших монотерапию. В последующем планируется проведение крупного многоцентрового исследования.

Комбинированная тройная терапия (амантадин + ИФН- α + рибавирин)

Наибольшее внимание исследователей обращено к амантадину как к компоненту «тройной» комбинированной противовирусной терапии. По данным ряда авторов, применение амантадина в тройной терапии больных гепатитом С достоверно повышает частоту стойких ответов на противовирусное лечение.

Эффективность использования амантадина в «тройной» терапии нелеченных интерфероном ранее больных хроническим гепатитом С, по данным литературы, противоречива. По результатам исследова-

ния S. Brilanti, P. Deltre и соавт., применение амантадина в дозе 200 мг/сут в составе комбинированной противовирусной терапии позволяет увеличить частоту ответа на противовирусное лечение на 12,7% и стойкого ответа на терапию на 8,4% по сравнению со стандартной комбинированной терапией (интерферон + рибавирин).

Следует отметить крупное исследование T. Berg и соавт., в котором оценивалась эффективность комбинации ИФН- α + рибавирин + амантадин в терапии нелеченных ранее пациентов. В проспективном многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании сравнивалась эффективность лечения в группе, получавших тройную терапию, с таковой в контрольной группе, где больные получали ИФН- α + рибавирин + плацебо.

Амантадин назначали по 100 мг 2 раза в день, рибавирин – по 1–1,2 г/сут. Длительность лечения – 48 нед. Число участников исследования – 400. Частота стойкого вирусологического ответа спустя 24 нед по окончании лечения составила 52% в группе, получавших тройную терапию с амантадином и 43,5% – в контрольной группе ($p > 0,05$).

При 1-м генотипе HCV стойкий вирусологический ответ выявлен у 39 и 31% больных соответственно. Еще в процессе лечения (на 24-й неделе) частота элиминации HCV RNA была существенно выше в группе, получавших амантадин (70% vs. 59% соответственно, $p < 0,05$). Это преимущество обеспечивалось главным образом за счет больных, инфицированных 1-м генотипом вируса (63% vs. 47% соответственно, $p < 0,05$).

Среди предикторов стойкого вирусологического ответа (по данным мультивариативного анализа) были: прием амантадина, низкий исходный уровень виремии, не 1-й генотип HCV. Несмотря на то, что основные статистические тесты не доказывают преимущества включения амантадина в тройную схему

лечения гепатита С, данные мультивариантного анализа свидетельствуют, что амантадин вносит существенный «вклад» в успех терапии и должен рассматриваться (возможно, в составе других схем) как потенциальное средство лечения гепатита С.

Назначение «тройной» противовирусной терапии больным хроническим гепатитом С, не ответившим на стандартную противовирусную терапию (интерферон + рибавирин), увеличивает частоту стойкой вирусологической ремиссии. По данным P. Deltenre и соавт., T. Berg и соавт., P. J. Thuluvath, включение амантадина в комбинированную терапию больных хроническим гепатитом С – «неответчиков» на стандартную комбинированную противовирусную терапию – увеличивает частоту стойкого ответа на 7,0–8,3%.

Нельзя не отметить существование противоречащих описанным результатам данных, ставящих под сомнение целесообразность использования амантадина в «тройной» терапии, особенно при 1-м генотипе HCV (Engler S. et al., 2004; Puoti M. et al., 2004).

C.J. Weegink и соавт. сравнивали эффективность тройной схемы лечения с использованием стандартных и высоких (индукционных) доз ИФН- α , в том числе не ответивших на проводившуюся ранее терапию ИФН- α . Частота стойкого вирусологического ответа составила 44%. Эти результаты позволяют сделать вывод о том, что эффективной альтернативной схемой лечения больных, у которых отсутствовал ответ на лечение ИФН- α , может стать индукционная терапия ИФН- α в комбинации с рибавирином и амантадином на протяжении 6 мес. Предикторами эффективности служат не 1-й генотип вируса и негативный результат полимеразной цепной реакции на 6-й нед терапии.

Применение пегилированных интерферонов при хронической HCV-инфекции позволяет значи-

тельно улучшить перспективы противовирусной терапии. Однако при 1-м генотипе HCV неудовлетворенность результатами лечения (до 50% стойких ответов на терапию) требует дальнейшего поиска путей повышения эффективности терапии. Это явилось основанием для исследований оценки целесообразности назначения амантадина в комбинированной терапии на основе пегилированного интерферона и рибавирина. Крупные плацебоконтролируемые исследования не выявили преимуществ дополнительного назначения амантадина в комбинированной терапии, то есть назначение амантадина в комбинированной терапии с пегилированными интерферонами нецелесообразно.

Лечение сочетанной HIV/HCV-инфекции

У больных с рецидивом HCV-инфекции после трансплантации печени и в сочетании с ВИЧ-инфекцией монотерапия амантадином неэффективна.

Комбинация интерферона с рибавирином оказывается эффективной при сочетанной HIV/HCV-инфекции лишь в небольшой доле случаев. В многоцентровом проспективном открытом рандомизированном контролируемом исследовании III фазы, проведенном в Италии, изучался потенциальный «вклад» амантадина (200 мг/сут) в эффективность противовирусного лечения.

80 больных были рандомизированы и разделены на группы, получавшие рибавирин в дозе 800–1000 мг в день в комбинации с ИФН- α по 3 млн ЕД 3 раза в нед (*группа А*); ИФН- α по 3 млн ЕД ежедневно и амантадином 200 мг/сут (*группа В*). Продолжительность лечения составила 24–48 нед (в зависимости от генотипа HCV).

Результаты анализа показали, что стойкий вирусологический ответ отмечался у 22% в группе А и у 13% в группе В ($p > 0,05$). Отсутст-

вие падения уровня вирусемии на 2 Ig после 12 нед лечения предсказывало низкую вероятность стойкого ответа на лечение. Был сделан вывод о том, что добавление к двойной терапии амантадина и повышение недельной дозы ИФН достоверно не повышают частоту элиминации вируса при сочетанной HIV/HCV-инфекции.

Заключение

Таким образом, применение амантадина при хронической HCV-инфекции эффективно и оправданно в первую очередь в составе «тройной» терапии «неответчиков» на стандартную противовирусную терапию (при невозможности применения пегилированных интерферонов).

Данные о целесообразности применения амантадина в составе «тройной» терапии ранее нелеченных больных хроническим гепатитом С противоречивы.

Назначение амантадина показано больным хроническим гепатитом С в комбинации с интерфероном, при непереносимости рибавирина. Включение амантадина в состав комбинированной терапии на основе пегилированных интерферонов и рибавирина не увеличивает частоту стойких ответов на лечение.

Наиболее интересным аспектом применения амантадина следует признать возможность его использования в качестве монотерапии больных хронической HCV-инфекцией при непереносимости интерферона или невозможности назначения комбинированной противовирусной терапии.

Изучение возможностей применения амантадина при инфекционных болезнях продолжается, отражением чего являются все новые и новые работы, посвященные применению этого препарата при HCV-инфекции. Недавно появились сообщения о противовирусном действии амантадина при остром гепатите А.

Список литературы

1. Berg T., Kronenberger B., Hinrichsen H. et al. Triple therapy with amantadine in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C: a placebo-controlled trial // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37, № 6. – P. 1359–1367.
2. Baisini O., Gracielle Pigozzi M., Benini F. et al. A randomised, open label, controlled trial on the effect of interferon plus amantadine compared with interferon alone for treatment of chronic hepatitis C // *Hepatol. Res.* – 2003. – Vol. 26, № 3. – P. 167–173.
3. Brillanti S. Role of amantadine and other adjuvant therapies in the treatment of hepatitis C // *Semin. Liver Dis.* – 2004. – Vol. 24, suppl. 2. – P. 89–95.
4. Deltenre P., Henrion J., Canva V. et al. Evaluation of amantadine in chronic hepatitis C: a meta-analysis // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 41, № 3. – P. 462–473.
5. Engler S., Flechtenmacher C., Wiedemann K.H. et al. Interferon alpha-2a induction therapy in combination with ribavirin and amantadine for the treatment of naïve patients with chronic HCV infection // *J. Viral. Hepat.* – 2004. – Vol. 11, № 1. – P. 60–68.
6. Mangia A., Leandro G., Helbling B. et al. Combination therapy with amantadine and interferon in naïve patients with chronic hepatitis C: meta-analysis of individual patient data from six clinical trials // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40, № 3. – P. 478–483.
7. Oliveira A., Serrano C., Erdozain J.C. et al. Interferon, ribavirin and amantadine in prior nonresponders to interferon and ribavirin therapy with chronic hepatitis C (genotype 1) // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol. 26, № 8. – P. 465–468.
8. Puoti M., Zanini B., Quinzan G.P. et al. A randomized, controlled trial of triple antiviral therapy as initial treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 41, № 2. – P. 312–318.
9. Smith J.P., Riley T.R. 3rd, Bingaman S., Mauger D.T. Amantadine therapy for chronic hepatitis C: a dose escalation study // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99, № 6. – P. 1099–1104.
10. Smith J.P., Riley T.R. 3rd, Devenyi A. et al. Amantadine therapy for chronic hepatitis C. // *J. Gen. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 19, № 6. – P. 662–668.
11. Uyama H., Enomoto H., Kishima Y. et al. A pilot study of combination therapy with initial high-dose interferon and amantadine hydrochloride for patients with chronic hepatitis C with the genotype 1b virus // *Hepatogastroenterology*. – 2003. – Vol. 50, № 54. – P. 2112–2116.
12. Weegink C.J., Sentjens R.E., Beld M.G. et al. Chronic hepatitis C patients with a post-treatment virological relapse re-treated with an induction dose of 18 MU interferon-alpha in combination with ribavirin and amantadine: a two-arm randomized pilot study // *J. Viral. Hepat.* – 2003. – Vol. 103. – P. 174–82.
13. Yang S.S., Tu T.C., Wu C.H., Chen D.S. Combination of interferon alpha-2a and amantadine does not improve the efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C // *Hepatogastroenterology*. – 2003. – Vol. 50, № 53. – P. 575–578.

УДК (616.33-008.17-031:611.329)-085.243

Оценка эффективности и безопасности монотерапии диспепсии мотилаком при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

А.Ф. Логинов, К.В. Дзюба, А.Н. Пономарев, В.В. Вертелецкий

(Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва)

Анализируются результаты лечения диспепсических проявлений у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью 0–II степени по Savary – Miller мотилаком. Показаны эффективность использования мотилака как средства монотерапии для купирования клинической симптоматики с 0–I степенью рефлюкс-эзофагита и хорошая переносимость препарата при использовании в суточной дозе 40 мг/сут.

Ключевые слова: домперидон, мотилак, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – распространенное заболевание. Число пациентов, обращающихся за медицинской помощью, постоянно увеличивается. В последние 10 лет темп роста числа больных ГЭРБ возрос настолько, что в 1997 г. на Европейской гастроэнтерологической неделе (Бирмингем) было выдвинуто положение: «XX век – век язвенной болезни, XXI век – век ГЭРБ».

Симптомы ГЭРБ различной степени выраженности выявляются у 40–50% взрослого населения. У 10–15% больных рефлюкс-эзофагитом при отсутствии адекватной терапии возникает риск развития пищевода Баррета. При этом состоянии риск развития аденокарциномы пищевода увеличивается в 30–125 раз [1, 4].

Основной причиной ГЭРБ считают длительное закисление кислым желудочным содержимым слизистой оболочки нижней трети пищевода. Многослойный плоский неороговевающий эпителий, выстилающий пищевод, не приспособлен к нормальной функции в условиях низкого pH, из-за чего в эпителиальной выстилке развиваются воспалительные изменения, а при продолжающемся длительном (годы) хроническом воздействии желудочного содержимого в эпителии пищевода изменяется структура клеток. Формируются клетки по типу псевдотолстокишечного эпителия, а позже – структуры, подобные эпителию тонкой кишки с образованием диспластического эпителия (пищевода Баррета).

Основная задача лечащего врача – ликвидация или снижение

до минимума эпизодов заброса желудочного содержимого через нижний пищеводный сфинктер в пищевод. В нормальных условиях показатели pH в пищеводе близки к нейтральным (6,0–6,5–7,0) из-за отсутствия в эпителии пищевода кислотопродуцирующих эпителиальных клеток. При гастроэзофагеальном рефлюксе pH менее 4,0, что может сопровождаться характерной клинической картиной – изжогой, чувством дискомфорта за нижней третью грудины или болевым синдромом в этой области.

Рефлюкс желудочного содержимого происходит практически у всех людей. Этому могут способствовать переизбыток, тучность, быстрая еда, сопровождающаяся заглатыванием большого объема воздуха, физическая нагрузка сра-

зу после приема пищи, повышение внутрибрюшного давления при метеоризме, беременности. Но возникающее при этих ситуациях закисление пищевода обычно не вызывает изменений слизистой оболочки нижнего отдела пищевода в связи с редкостью и кратковременностью эпизодов рефлюксов.

В случаях, когда продолжительность снижения pH до 4 и ниже в пищеводе составляет 5% суточного времени (более 1 ч суммарно), развивается клиническая картина ГЭРБ с субъективными ощущениями и видимыми эндоскопическими и морфологическими изменениями. Повреждающее влияние соляной кислоты и пепсина желудочного содержимого на эпителий пищевода – основной разрешающий фактор развития ГЭРБ, но основу этого за-

название поэтапно уменьшающейся терапии (*step down*).

Несколько иной алгоритм в выборе медикаментозной терапии ГЭРБ заключается в дифференцированном подборе препаратов тех или иных групп в зависимости от степени рефлюкс-эзофагита, частоты и выраженности клинических проявлений. При подобной тактике ведения пациентов с ГЭРБ решающими факторами выбора препарата являются жалобы больных и эндоскопическая картина изменений дистального отдела пищевода. Чаще используется описание видимых изменений пищевода в соответствии с модифицированной классификацией по Savary–Miller (табл. 1).

Согласно рекомендациям по терапии ГЭРБ «по возрастанью»

При отсутствии эффекта от консервативного лечения у этой категории больных ставится вопрос об антирефлюксном хирургическом вмешательстве.

В предлагаемом материале обобщен опыт применения схемы терапии ГЭРБ 0–I–II степени по Savary–Miller. В качестве основного терапевтического средства использовали *домперидон* (*мотилак*) производства фирмы «Верофарм» как одного из наиболее доступных и популярных в России препаратов – регуляторов моторной активности верхних отделов пищеварительного тракта. В обзор включены результаты лечения пациентов с эзофагитом в лечебных и поликлиническом отделении ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в 2004–2005 г.

Таблица 1. Классификация рефлюкс-эзофагита по Savary–Miller в модификации Carisson и соавт. (1996)

Степень эзофагита	Эндоскопические изменения
0	Отсутствуют
I	Единичные или множественные эрозии, занимающие менее 10% окружности дистального отдела пищевода
II	Сливные эрозии, занимающие 10–50% окружности дистального отдела пищевода
III	Множественные эрозии, занимающие всю окружность дистального отдела пищевода
IV	Осложненные формы рефлюкс-эзофагита: язва, стриктура, пищевод Баррета

болевания чаще составляет нарушение моторной функции пищевода и нижнего пищеводного сфинктера.

В распоряжении лечащих врачей имеются различные группы медикаментов, позволяющие влиять на все звенья патогенеза и использовать различные варианты подходов к лечению ГЭРБ. Наиболее часто используются *ингибиторы протонной помпы* (ИПП), позволяющие при развернутой клинической картине и выраженных эндоскопических изменениях устранить проявления болезни и достичь эндоскопической ремиссии. При купировании этих изменений позже назначаются препараты других групп (*H₂-блокаторы*, *прокинетики*, *антациды*). Подобная схема лечения получила

при 0–I степени эзофагита лечение можно начинать с антацидов, прокинетики и (или) H₂-блокаторов последнего поколения, при I–II, II–III и IV степенях применяют различные дозы ИПП [2].

В качестве альтернативы предлагается схема лечения в зависимости от выраженности рефлюкс-эзофагита. Согласно этой схеме (уже при 0–I степени рефлюкс-эзофагита) лечение начинается с полной дозы ИПП в течение 2–4 нед. При достижении ремиссии переходят на поддерживающую дозу, при отсутствии эффекта – лечение продолжают еще 1–2 нед. При более выраженной степени ГЭРБ ориентируются на симптомы заболевания – их сохранение служит основанием для удвоения дозы ИПП [3].

Мотилак (*motilak*) представляет собой таблетки с содержанием 0,01 г домперидона; при приеме он повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, увеличивает амплитуду и продолжительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, улучшает работу желудка, ускоряя его опорожнение в случае замедления этого процесса, устраняет развитие тошноты и рвоты.

После приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Обладает низкой биодоступностью (около 15%). При снижении кислотопродукции в желудке абсорбция домперидона уменьшается, что позволяет предполагать больший лечебный эф-

фект мотилака при сохраненном естественном уровне кислотообразования и без использования препаратов – ингибиторов кислотопродукции.

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 ч после приема. Связывание мотилака с белками плазмы крови составляет 91–93%, подвергается интенсивному метаболизму в стенке кишечника и печени. Выводится через кишечник (66%) и почками (33%), в неизменном виде – соответственно 10 и 1% от величины дозы. $T_{1/2}$ – 7–9 ч (при выраженной почечной недостаточности удлинается в 1,5–2 раза).

Домперидон в незначительных количествах проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому применение мотилака редко сопровождается экстрапирамидными побочными эффектами, особенно у взрослых. Однако домперидон может стимулировать выделение пролактина из гипофиза.

Лечебный эффект складывается из сочетания периферического (гастрокинетического) действия и антагонизма к рецепторам дофамина в триггерной зоне хеморецепторов. Мотилак не влияет на желудочную секрецию, в том числе на кислотообразование. К состояниям, ограничивающим использование этого препарата, относятся индивидуальная непереносимость, пролактинопродуцирующие опухоли гипофиза и заболевания, при которых стимуляция моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта, прежде всего желудка, может представлять опасность – желудочно-кишечные кровотечения в острой фазе, механические нарушения пассажа (непроходимость) и перфорации полого органа.

При совместном применении с антихолинергическими медикаментами, антацидами и ингибиторами кислотопродукции биодоступность мотилака снижается, поэтому пациента необходимо информировать о разнесении по времени не менее 1 ч приема мотилака и препаратов указанных групп.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности 2-недельного курса монотерапии мотилаком в дозе 10 мг 4 раза в сутки у больных ГЭРБ 0–I–II степени с использованием шкалы *Likert*.

Параметры оценки

1. Оценка субъективного состояния больных по динамике жалоб при первом обращении и при контрольных визитах по результатам оценки самими пациентами.

2. Визуальная оценка слизистой оболочки нижнего отдела пищевода по результатам повторных эндоскопических исследований.

3. Оценка безопасности лечения, основанная на регистрации всех нежелательных явлений, возникших в ходе исследования.

4. Анализ возможных причин прекращения монотерапии мотилаком, частоты подключения антацидов или ингибиторов кислотопродукции по требованию.

При первом обращении пациента проводили *эзофагогастро-дуоденоскопию* (ЭГДС) с оценкой поражения пищевода в соответствии с эндоскопической шкалой *Savary–Miller*. Выполняли обычное обследование со сбором медицинского анамнеза и учетом возможной сопутствующей патологии других органов и систем и их медикаментозной коррекции и анамнеза заболевания; проводилась клиническая оценка состояния пациента.

При выборе терапии ГЭРБ учитывали симптоматику в момент обращения – частоту, время возникновения, интенсивность и продолжительность изжоги, боли в эпигастрии, за грудиной и отрыжки.

Оценивали ранее проведенное лечение пациентов и его эффективность для купирования клинических проявлений и нормализации эндоскопической картины.

Характеристика больных

Проанализированы результаты лечения 76 пациентов (57 мужчин, 19 женщин), которым по результатам первичного обследования рекомендован прием мотилака по 0,01 г 4 раза в сутки. Стационарно в терапевтических отделениях лечились 34 пациента, 42 лечились в поликлиническом отделении госпиталя. Возраст больных – от 20 до 74 лет (средний – $34,0 \pm 9,3$ года), масса тела – 53–107 кг, рост – 154–181 см. Продолжительность болезни варьировала от 4 мес до 15 лет. Все больные принадлежали к европеоидной расе.

Сопутствующими болезнями у части пациентов были гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хронический гастрит (морфологически подтвержденный), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, желчнокаменная болезнь, полипы желчного пузыря, хронический панкреатит, остеохондроз различных отделов позвоночника. Сопутствующая патология в момент исследования не требовала медикаментозной коррекции, влияющей на метаболизм мотилака.

Результаты эндоскопии представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, преобладали больные с эрозивным рефлюкс-эзофагитом 0 и I степени. Число пациентов со II степенью

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от выраженности эзофагита и результатов эндоскопического исследования

Степень эзофагита	Абс. число больных
0	27
I	43
II	6

Таблица 3. Результаты завершения двухнедельной терапии мотилаком пациентами с ГЭРБ ($n=76$)

Контингент больных	Степень эзофагита		
	0 ($n=27$)	I ($n=43$)	II ($n=6$)
Завершивших двухнедельное лечение только с использованием мотилака	19	31	2
Дополнительно принимавших антациды или ингибиторы кислотопродукции	5	7	1
Перешедших на другие схемы лечения (антациды или ингибиторы кислотопродукции)	1	5	3

Таблица 4. Динамика клинических симптомов у пациентов с ГЭРБ, завершивших монотерапию мотилаком ($n=65$)

Симптом	Выраженность симптомов (в баллах по шкале <i>Likert</i>)	
	до лечения	после лечения
Изжога	4,3	1,7
Отрыжка	3,1	1,8
Боль в эпигастральной области и (или) за грудиной	2,6	0,3

ГЭРБ, которые начали лечение мотилаком, было небольшим ($n = 6$). Мотивом выбора мотилака в качестве основного средства терапии служил ранний опыт пациентов с их положительной оценкой использования прокинетики как основного медикамента.

Клиническую картину наличия (отсутствия) и выраженности симптомов диспепсии оценивали по балльной шкале *Likert*. Оценивали симптомы соответственно балльной шкале:

- 1) не беспокоит;
- 2) причиняет незначительное беспокойство – можно не обращать внимание, если не думать об этом;
- 3) умеренно беспокоит – не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон;
- 4) сильно беспокоит – нарушает дневную активность или сон;
- 5) крайне беспокоит – значительно нарушает (временно), становится невозможной дневная активность или сон, требуется отдых.

Наиболее выраженной была изжога (средний балл – 4,3). Она наблюдалась у 59 больных. Боли в эпигастральной области (за грудиной) беспокоили у 31 пациента

(средний балл – 2,6), отрыжка – у 46 (средний балл – 3,1).

После начала приема препарата динамику симптомов регистрировали сами пациенты в индивидуальном дневнике в течение 2 нед. При контрольном осмотре через неделю оценивали состояние пациента, жалобы по результатам опроса и динамику состояния по анализу данных дневника, нежелательные явления и сопутствующей терапии. Через 2 нед решали вопрос о продолжении или завершении лечения и сроках контрольной гастроскопии.

Оценка симптомов и стойкости их купирования через 4 нед лечения представлены в табл. 3.

Из данных табл. 3 видно, что через 2 нед терапии для большей части пациентов с эзофагитом 0 и I степени четырехкратного приема мотилака в дозе 10 мг на прием было достаточно для купирования симптомов. У половины пациентов с эзофагитом II степени монотерапия домперидоном оказалась неэффективной, и они были переведены на иные схемы терапии с использованием ингибиторов кислотопродукции.

Анализ клинических данных по

общему показателю свидетельствует, что через 2 нед лечения мотилаком изжога была полностью купирована у 40 пациентов, из них у 23 в течение 3–4 сут от начала лечения. Боли полностью купированы у 57 больных, из них в течение первых 2 сут у 37. Отрыжка после двухнедельной терапии не беспокоила 37 пациентов, значительно уменьшилась ее частота у остальных.

Переносимость препарата была хорошей почти у всех больных. Случаев отмены препарата из-за развития побочных явлений не было.

Причиной, не позволившей завершить лечение мотилаком у 9 пациентов, была недостаточная эффективность купирования по эффективности и срокам клинических проявлений, прежде всего изжоги, доставлявшей пациентам большее беспокойство, и дискомфорт, снижавший работоспособность.

Результаты исследования показали эффективность и хороший профиль безопасности монотерапии мотилаком пациентов с ГЭРБ малой степени активности (0–I степень по *Savary – Miller*) в дозе 10 мг 4 раза в сутки.

Использование изолированно-го лечения прокинетиками пациентов со II степенью рефлюкс-эзофагита и при диафрагмальной грыже нецелесообразно. В таких случаях терапия *step up* (по восходящей) должна начинаться сразу с исполь-

зованием ингибиторов кислото-продукции.

Заключение

Мотилак целесообразно использовать для курсовой моноте-

рапии и терапии по требованию у пациентов со слабовыраженными рефлюкс-эзофагитами (0–I степени по *Savary – Miller*) и при отсутствии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Болезни пищевода. – М.: Триада X, 2000. – 179 с.
2. *Калинин А.В.* Кислотозависимые заболевания верхних отделов желудочно-ки-

шечного тракта. Медикаментозная коррекция секреторных расстройств // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2001. – № 2. – С. 16–22.

3. *Dent J., Brun J., Fendrick A.M. et al.* An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report // *Gut.* – 1999. – Vol. 44, suppl. 2. – P. S1–S6.

Школа клинициста

Задача

Мужчина 44 лет обратился с жалобами на постоянные боли в эпигастрии, усиливающиеся после приема пищи, тошноту, вздутие живота, похудание на 10 кг.

Боли в эпигастрии беспокоят в течение 3 мес, резко усиливаются после еды, что послужило причиной отказа от приема пищи на высоте боли и прогрессирующего похудения.

Вопрос 1

Какие из перечисленных данных анамнеза помогают в установлении диагноза?:

А) в течение 10 лет принимает алкоголь в количестве 300 г чистого этанола 2–3 раза в неделю;

Б) выкуривает по 10 сигарет в день;

В) в детстве перенес эпидемический паротит;

Г) мать больного страдает желчнокаменной болезнью и хроническим панкреатитом;

Д) начало заболевания связывает с длительным психоэмоциональным напряжением.

Ответ

А, Б.

В первую очередь следует обратить внимание на длительное

злоупотребление алкоголем и курение, что указывает на действие этиологических факторов токсического панкреатита.

Вопрос 2

Какие из перечисленных лабораторных показателей облегчают установить диагноз?:

А) лейкоцитоз;

Б) гиперамилаземия;

В) гиперамилазурия;

Г) повышение активности АлАТ;

Д) повышение активности АсАТ.

Ответ

А, Б, В

Вопрос 3

Проведены *ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости*. Какие изменения видны на снимках?

Ответ

При УЗИ и КТ выявляются признаки хронического панкреатита: увеличение размеров поджелудочной железы, неровные контуры, псевдокиста поджелудочной железы.

Вопрос 4

Какое лечение следует назначить больному? Как можно оценить прогноз?

Больному необходимо назначить энтеральное питание для обеспечения поступления необходимых нутриентов в организм в условиях минимальной стимуляции секреции поджелудочной железы.

Для создания функционального покоя органа показано применение ферментов и синтетических аналогов соматостатина. Показанием к назначению препаратов соматостатина служит также обнаруженная при УЗИ и КТ псевдокиста поджелудочной железы. Малые размеры псевдокисты определяют консервативную лечебную тактику.

Контрольное УЗИ следует провести через 3–6 мес. Больному следует дать рекомендации по соблюдению диеты и образа жизни (см. рис. на 1-й стр. обложки).

В случае проведения всех лечебных мероприятий и отказа от приема алкоголя прогноз можно рассматривать как благоприятный – стихание клинических и лабораторных признаков воспаления.