

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

2006, № 5

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,
И.В. Маев,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
А.А. Шептулин
Н.Д. Ющук

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 8000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписной индекс:

82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать»

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

Для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 74

E-mail: 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», 2006

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

- В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, А.В. Ведерникова,
Ч.С. Павлов, В.Б. Золотаревский*
Особенности клинического течения, целесообразность
и эффективность противовирусной терапии хронического
гепатита, обусловленного действием алкоголя
и вируса гепатита С3
- Н.И. Кузнецов, В.И. Кабанова, В.Г. Конусова,
А.В. Жахов, А.С. Симбирцев, А.В. Семенов*
Результаты использования рекомбинантных препаратов
интерлейкина-1 β и интерферона α -2b в терапии больных
хроническим вирусным гепатитом С10
- В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская*
Современные принципы ведения пациентов с хронической
инфекцией вирусом гепатита В: клиническое значение
уровня вирусной нагрузки17
- С.А. Алексеевко, А.Ф. Логинов, О.В. Крапивная, А.Е. Николаева*
Соответствие Римских критериев II и III в диагностике
функциональной диспепсии и сравнительная оценка
эффективности ее лечения малыми дозами фамотидина25
- Э.В. Дудникова*
Клиническое значение билиарных рефлюксов
в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
и гастродуоденитов у детей и методы их коррекции28
- Е.А. Песня-Прасолова, К.К. Ильешенко, Т.П. Пинчук, А.А. Гуляев*
Комплексная оценка повреждений пищевода и желудка
при острых отравлениях прижигающими жидкостями32
- И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Н. Голубев,
Н.Г. Андреев, Е.В. Белявцева*
Лактулоза в терапии хронического запора
при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки36
- Школа клинициста39

Scientific
and practical
journal
for clinicians

2006, No 5

Editor-in-chief:
V.T. Ivashkin

Production Manager:
G.G. Piskunov

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

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

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

Circulation: 8000 copies

Periodicity of the edition:
bimonthly

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

For the correspondence:
125284, Moscow, p.o. 74
E-mail: rm-vesti@mtu-net.ru

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

Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

Contents

<i>V.T. Ivashkin, M.V. Maevskaya, A.V. Vedernikova, Ch.S. Pavlov, V.B. Zolotarevsky</i> Features of the clinical course, convenience and efficacy of antiviral therapy of chronic hepatitis caused by alcohol and hepatitis C virus	3
<i>N.I. Kuznetsov, V.I. Kabanova, V.G. Konusova, A.V. Zhakhov, A.S. Simbirtsev, A.V. Semenov</i> Application of interleukin-1 β and interferon α -2b recombinant drugs in therapy of chronic viral hepatitis C patients	10
<i>V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya</i> Modern principles of management of patient with chronic hepatitis B virus infection. Clinical value of the viral load level	17
<i>S.A. Alexeyenko, A.F. Loginov, O.V. Krapivnaya, A.Ye. Nikolayeva</i> Conformity of the Rome II and III diagnostic criteria of functional dyspepsia and comparative assessment of famotidine low doses effect	25
<i>E.V. Dudnikova</i> Clinical role of bile refluxes in development of gastroesophageal reflux disease and gastroduodenitis in children and methods of their correction	31
<i>Ye.A. Pesnya-Prasolova, K.K. Ilyashenko, T.P. Pinchuk, A.A. Gulyayev</i> Complex evaluation of esophagus and stomach injury at acute poisoning with cauterizing fluids	32
<i>I.V. Mayev, A.A. Samsonov, N.N. Golubev, Ye.V. Belyavtseva</i> Lactulose in the treatment of chronic constipation in peptic ulcer of duodenum	36
Tutorial for clinician	39

УДК (616.36-002.12:578.891)-085.281.8

Особенности клинического течения, целесообразность и эффективность противовирусной терапии хронического гепатита, обусловленного действием алкоголя и вируса гепатита С

В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, А.В. Ведерникова, Ч.С. Павлов, В.Б. Золотаревский

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

Цель исследования заключалась в выявлении особенностей клинического течения хронического гепатита при сочетании повреждающего действия *алкоголя* и *вируса гепатита С* (HCV) и изучении эффективности комбинированной противовирусной терапии у этой категории больных. Показано, что пациенты с хроническим гепатитом, этиологически обусловленным сочетанным действием двух факторов (алкоголь и HCV), имели более высокую биохимическую и гистологическую активность болезни и гистологические особенности. Эффективность комбинированной противовирусной терапии сопоставима с таковой у больных хроническим гепатитом С, не употреблявших и употреблявших алкоголь. Эти обстоятельства дают основание рассматривать пациентов, употреблявших алкоголь, в качестве «кандидатов» для противовирусного лечения при условии, что они способны следовать рекомендациям врача и воздерживаться от приема спиртных напитков.

Ключевые слова: алкоголь, вирус гепатита С, комбинированное противовирусное лечение.

Features of the clinical course, convenience and efficacy of antiviral therapy of chronic hepatitis caused by alcohol and hepatitis C virus.

V.T. Ivashkin, M.V. Maevskaya, A.V. Vedernikova, Ch.S. Pavlov, V.B. Zolotarevsky

The aim of investigation consist in revealing features of clinical course of chronic hepatitis in combination of detrimental action of alcohol and *hepatitis C virus* (HCV) and studying of efficacy of combined antiviral therapy at this group of patients. It was shown, that patients with chronic hepatitis, caused by combined effect of two factors (alcohol and HCV), had higher biochemical and histological activity of disease and peculiarities of morphological findings. Efficacy of the combined antiviral therapy is comparable to that in patients with chronic hepatitis C, not taking and taking alcohol. This data allow to consider patients with alcohol abuse as possible candidates for antiviral treatment if they are able to follow instructions of the doctor and to abstain from intake of alcohol drinks.

Key words: alcohol, hepatitis virus C, combined antiviral treatment.

Лечение хронического гепатита С (ХГ С) представляет сложную медицинскую проблему, которая усугубляется социальными привычками пациентов, в частности при-

емом алкоголя и (или) других психоактивных веществ.

Вопрос о клиническом течении ХГ С и эффективности противовирусной терапии у больных, систематически употребляющих спирт-

ные напитки, обсуждается до сих пор. Общепринятым считается факт, что злоупотребление алкоголем ускоряет прогрессирование ХГ С [1–3, 9].

В то же время необходимо

уточнить, что выполненные исследования, как правило, были ретроспективными и не всегда методически выдержанными. Поэтому понимание сути взаимоотношений между *алкоголем* и *вирусом гепатита С* (HCV) может быть искажено.

Эффективность противовирусного лечения ХГ С при систематическом употреблении алкоголя оценивалась только у пациентов, получавших монотерапию *интерфероном а* (ИФН-а). Было показано, что пациенты с отягощенным алкогольным анамнезом, продолжавшие принимать спиртные напитки, имели худший биохимический и вирусологический ответы при сравнении таковых у трезвенников [7, 8, 10]. Трезвенниками традиционно считаются пациенты, принимающие в день 10 г и менее чистого этилового спирта, например, бокал вина или стопку водки.

Предварительные результаты мультицентрового национального исследования в США показали, что комбинированная терапия ХГ С предполагает, но не доказывает худший противовирусный ответ у лиц, недавно злоупотреблявших алкоголем, чем у трезвенников. При этом частота прерывания лечения в первом случае была выше [4].

Опубликована единственная статья, в которой оценивался эффект противовирусной терапии *пегилированным интерфероном* (ПЭГ-ИФН) в комбинации с *рибавирином* у 98 систематически при-

нимающих спиртные напитки больных ХГ С [5].

Пегелирование – биологическая технология, при которой благодаря присоединению молекул *полиэтиленгликоля* (ПЭГ) формируется качественно новое соединение с сохранением всех свойств первичного биологически активного вещества. Период его полужизни, а значит, и биологического действия значительно продолжительнее, чем у непегелированного аналога [3].

А. Chang и соавт. [5] сделали вывод, что употребление алкоголя в дозе более 30 г/сут этанола относится к неблагоприятным прогностическим факторам ответа на лечение.

В общей сложности на сегодняшний день эффект комбинированной терапии ХГ С при систематическом употреблении алкоголя оценивался приблизительно у 150 больных, что явно недостаточно для окончательных выводов.

Цель нашего исследования заключалась в выявлении особенностей клинического течения хронического гепатита при сочетании повреждающего действия алкоголя и HCV и изучении эффективности комбинированной противовирусной терапии у этой категории больных.

Материал и методы исследования

Для выполнения поставленной задачи исследовали 45 боль-

ных ХГ С (опытная группа), систематически употреблявших спиртные напитки в опасных дозах (мужчины – 40 г/сут и более этанола, женщины – 20 г/сут и более).

Группу сравнения составили трезвенники с ХГ С ($n = 23$), то есть лица, эпизодически принимавшие алкоголь в дозе 10 г и менее этанола в сутки.

Все пациенты имели репликативную форму инфекции – положительные тесты на HCV RNA в сыворотке крови.

В табл. 1 приведена клиническая характеристика больных, которые были сопоставимы по среднему возрасту, распределению по генотипам HCV, уровню вирусной нагрузки и длительности инфекции. Медиана ($M\bar{e}$) для среднесуточной дозы алкоголя у пациентов с сочетанной формой гепатита (алкоголь и HCV) составила 65 г/сут этанола, длительность его приема – 10 лет.

Алкогольный анамнез изучался посредством опроса больных и их родственников с выяснением точной дозы алкоголя, типа предпочитаемых спиртных напитков и «стиля» их употребления. Дозу алкоголя (в мл) пересчитывали в граммы с помощью формулы *Widmark*:

$Об \% \times 0,8 =$ количеству алкоголя (в г) на 100 мл алкогольного напитка.

Для выявления скрытой алкогольной зависимости использовали Мичиганский скрининговый тест (Schiff's Diseases of the Liver. – 8th ed. / Ed. by E.R. Schiff et al. – 1999).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных хроническим гепатитом

Признак	Хронический гепатит		Р (критерии Манна – Уитни*, Пирсона χ^2 **, Фишера***, однофакторный дисперсионный анализ ****)
	сочетанной этиологии (алкоголь, HCV), $n = 45$	у трезвенников, $n = 23$	
Средний возраст, лет	36,2±9,6 (21–57)	32,0±9,6 (21–53)	0,09****
Пол (мужской/женский)	41/4	23/0	0,29***
Генотип HCV (1, 2 или 3-й)	19/26	12/11	0,60**
Вирусная нагрузка, копий/мл, ($M\bar{e}$)	$1,9 \times 10^7$	$3,3 \times 10^6$	0,13*
Длительность инфекции HCV, лет ($M\bar{e}$)	2,3	2,0	0,07*
Дневная доза алкоголя, г ($M\bar{e}$)	65,4	–	–
Длительность приема алкоголя, лет ($M\bar{e}$)	10,0	–	–

Особое внимание уделяли *внешним стигмам* систематического приема алкоголя: контрактуре Дюпюитрена, расширению капилляров кожи лица, гинекомастии и т. п.

Всем пациентам выполняли клинический и биохимический анализы крови, иммунологические тесты с определением иммуноглобулинов классов А, М и G и спектра аутоантител (антинуклеарного фактора, антител к гладким мышцам, антитимитохондриальных антител).

Для исключения сопутствующей инфекции, обусловленной *вирусом гепатита В* (HBV), изучали маркеры: HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc (IgM, IgG), HBV DNA (по показаниям). Если у пациентов имелись клинические признаки метаболических расстройств печени, то им исследовали уровни сывороточного церулоплазмينا, железа, ферритина и α_1 -антитрипсина.

Исследование маркеров HCV включало определение anti-HCV, HCV RNA (качественный и количественный тесты) и генотип HCV. Всем пациентам выполняли *ультразвуковое исследование* (УЗИ) органов брюшной полости с обязательной оценкой размеров и структуры печени, селезенки, диаметра сосудов портальной системы.

Чрескожная пункционная биопсия печени выполнена всем пациентам ($n = 68$) для оценки степени активности (по индексу R.G. Knodell) и стадии болезни (по шкале J. Sciot, V. Desmet). Больных с маркерами HBV, дельта-инфекции и признаками аутоиммунной или метаболической природы болезни в исследование не включали.

Результаты исследования

Клиническая картина ХГ С не имела каких-либо особенностей ни в исследуемой группе, ни в группе сравнения, поскольку пациенты, как правило, не предъявляли жалоб.

Следует обратить внимание на особенности результатов биохимических исследований в группе больных ХГ сочетанной этиологии.

Биохимические показатели, отражающие воспалительную активность печеночного процесса, у них были выше, чем у пациентов-трезвенников. Достоверных отличий активности АлАТ не получено: $\bar{M}e$ при активности ХГ сочетанной этиологии составила 106,5 ед./л, у трезвенников – 78 ед./л ($Z = 1,3$, $p = 0,19$). В то же время активность АсАТ и *гаммаглутамилтранспептидазы* (ГТПП) в опытной группе была достоверно выше: $\bar{M}e$ активности АсАТ – 135,5 и 71,0 ед./л соответственно ($Z = 2,1$, $p = 0,02$), $\bar{M}e$ активности ГТПП – 71 и 28 ед./л соответственно ($p = 0,003$).

Коэффициент Де Ритиса у больных опытной группы был выше, чем в группе сравнения: его $\bar{M}e$ – 1,1 и 0,6 соответственно. Однако p только приближалось, но не достигало достоверного уровня ($Z = 1,7$, $p = 0,07$). Эти лабораторные отличия вполне объяснимы тем, что часть пациентов с ХГ сочетанной этиологии продолжала употреблять алкоголь на фоне болезни.

Всем пациентам выполняли биопсию печени. Средний индекс *гистологической активности* (ИГА) по R.G. Knodell и степень выраженности фиброза у больных с сочетанной этиологией ХГ были недостоверно выше, чем у трезвенников: $9,2 \pm 2,9$ и $8,5 \pm 2,8$ ($p = 0,34$), $1,4 \pm 0,7$ и $1,2 \pm 0,9$ ($p = 0,31$) соответственно.

Следует обратить внимание на характерные гистологические особенности, отмечавшиеся у больных ХГ сочетанной этиологии и отражавшие «вклад» влияния двух факторов (HCV и алкоголя) в развитие болезни. К ним относятся гидропическая и жировая дистрофия (у $75,6 \pm 6,4\%$ больных), лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов с примесью нейтрофилов (у $51,1 \pm 7,5\%$), перипортальный, синусоидальный и перивенулярный фиброз (у $8,9 \pm 4,2\%$). Лимфоидные узелки и некроз гепатоцитов реже выявлялись у пациентов с поражением печени HCV и алкоголем, чем только одним вирусом.

На рис. 1 и 2 показана гистологическая картина печени при соче-

танном ее поражении алкоголем и HCV и ХГ С.

Несмотря на отсутствие достоверной разницы средних баллов, отражающих степень выраженности фиброза у больных ХГ сочетанной этиологии и трезвенников с ХГ С, их распределение по тяжести болезни показало, что в опытной группе фиброз 2 и 3 имеет большее количество пациентов ($46,7 \pm 7,4\%$), а в группе сравнения – $26,1 \pm 9,3\%$. Величина критерия Пирсона χ^2 свидетельствует о достоверной разнице этих показателей ($\chi^2 = 4,38$, $p = 0,03$) за счет большего количества пациентов со II стадией фиброза в опытной группе (табл. 2).

Обследованные пациенты с ХГ сочетанной этиологии рассматри-

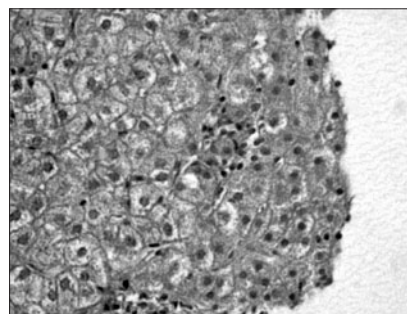


Рис. 1. Гистологическая картина печени при сочетанном поражении алкоголем и HCV. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 400$): небольшие скопления нейтрофилов и лимфоцитов в дольке, ацидофильная коагуляция (признак некротических изменений) цитоплазмы в гепатоцитах, окруженных клетками инфильтрата

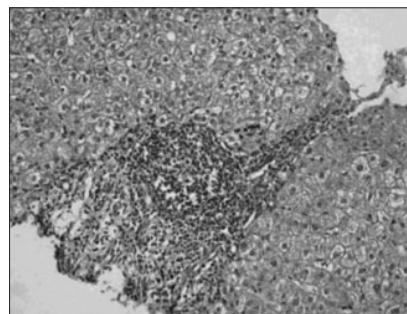


Рис. 2. Гистологическая картина печени при хроническом гепатите С. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 200$): утолщенный портальный тракт с выраженной лимфоидной инфильтрацией, лимфоидным узелком и фиброзными изменениями, переходящими в фиброзную септу; в окружающих гепатоцитах – гидропическая дистрофия

Таблица 2. Распределение больных хроническим гепатитом сочетанной этиологии и трезвенников с хроническим гепатитом С в зависимости от стадии фиброза, абс. число

Индекс фиброза, баллы	Хронический гепатит		Критерии Пирсона χ^2 (P), Фишера (P*)
	сочетанной этиологии (n = 45)	С, (n = 23)	
0	7	5	0,71
1	17	12	0,38
2	20	3	0,01*
3	1	3	0,10*

вались в качестве «кандидатов» для противовирусного лечения, так как имели репликативную форму HCV (HCV RNA+). Предварительно им рекомендовался 6-месячный период абстиненции для реализации двух целей: на основании динамики активности АлАТ, АсАТ и ГТПП выявить основной фактор, вызывающий повреждение печени (алкоголь или HCV), и оценить способность пациентов с отягощенным анамнезом следовать рекомендациям врача.

К окончанию 6-месячного периода абстиненции 13 (29%) больных продолжали злоупотреблять спиртными напитками и были исключены из дальнейшего исследования,

с 8 (18%) контакт был утерян, 14 (31%) полностью прекратили прием спиртных напитков, а 10 (22%) снизили их дозу до безопасной.

В результате в момент окончания рекомендуемого периода абстиненции в исследовании остались 24 пациента (все мужчины), которых называли группой 1. Показанием к противовирусному лечению считали сохранение повышенной активности АлАТ у этих пациентов через 6 мес абстиненции. На этом основании комбинированную противовирусную терапию начали 24 больным группы 1 и 23 трезвенникам группы 2 – с хроническим гепатитом С, ставшей группой сравнения.

Все пациенты – мужчины. Группы 1 и 2 были сопоставимы по всем параметрам, рассматривавшимся в качестве прогностических факторов противовирусного ответа (табл. 3).

Эффективность комбинированной противовирусной терапии в сравниваемых группах оценивали по следующим критериям:

- биохимический ответ в момент окончания и через 6 мес после завершения терапии;
- ранний вирусологический ответ (отсутствие HCV RNA в сыворотке крови через 3 мес от начала терапии);
- вирусологический ответ в момент окончания лечения;
- стойкий вирусологический ответ (отсутствие HCV RNA в сыворотке крови через 6 мес после окончания лечения).

Комбинированная противовирусная терапия включала назначение стандартного интерферона α (ИФН- α) в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю и 800–1200 мг/сут рибавирина в зависимости от генотипа HCV и массы тела больного. Длительность лечения составила 24 нед для пациентов с не 1-м geno-

Таблица 3. Сравнительная характеристика больных опытной группы (1) и группы сравнения (2) перед началом противовирусного лечения

Признак	Хронический гепатит		P
	сочетанной этиологии (алкоголь и HCV), группа 1, n = 24	С (трезвенники), группа 2, n = 23	
Средний возраст, лет	36,0±10,6	32,0± 9,6	Однофакторный дисперсионный анализ 0,10
Пол (мужской/женский)	24/0	23/0	–
Генотип HCV (1, 2 или 3-й)	9/15	12/11	Критерий Пирсона χ^2 0,47
Длительность инфекции HCV, лет (M \bar{x})	2,0	2,0	Критерий Манна–Уитни 0,09
АлАТ, ед./л (M \bar{x})	110,0	78,0	Критерий Манна–Уитни 0,19
АСТ, ед./л (M \bar{x})	120,5	71	Критерий Манна–Уитни 0,02
ГТПП, ед./л (M \bar{x})	55	28	Критерий Манна–Уитни 0,05
ИГА по R.G. Knodell в баллах: среднее стандартное отклонение, минимум – максимум	9,7±2,5 5–14	8,5±2,8 3–14	Однофакторный дисперсионный анализ 0,12
Степень выраженности фиброза по J. Sciot, V. Desmet, в баллах (M \bar{x})	1,4	1,3	Критерий Манна–Уитни 0,45

типом HCV и 48 нед – с 1-м генотипом HCV. Далее следовал период наблюдения в 24 нед [6].

Курс лечения завершен у 21 (88%) больного группы 1. Двоих пациентов исключили из исследования в связи с нарушением режима наблюдения. У одного больного лечение прекратили из-за развития психоневрологических побочных реакций на ИФН- α (раздражительность, агрессия, бессонница) и отказа от терапии через 3 мес после ее начала.

Биохимический ответ после лечения достигнут у 19 (90%) больных группы 1. Через 6 мес после окончания терапии он сохранился у 18 (86%) пациентов.

Ранний вирусологический ответ получен у 18 (82%) пациентов (один, как указано выше, выбыл из исследования после 3 мес терапии), вирусологический ответ в момент окончания лечения – у 18 (86%), стойкий вирусологический ответ – у 17 (81%). Рецидив болезни возник у одного больного, инфицированного генотипом 3a HCV, трое не ответили на терапию.

Хорошую эффективность лечения можно объяснить тем, что из 17 больных группы 1 со стойким вирусологическим ответом 11 (65%) были инфицированы не 1-м генотипом HCV.

Группа 2 (трезвенники с ХГ С) к началу противовирусного лечения состояла из 23 больных. Биохимический ответ в моменты окончания терапии и завершения периода наблюдения достигнут у 18 (78%) пациентов. Ранний вирусологический ответ наблюдался у 15 (65%) пациентов. В момент окончания терапии вирус был элиминирован еще у 2 пациентов, стойкий вирусологический ответ сохранился у 15, из них 6 были инфицированы генотипом 1 HCV, 9 – генотипом 3.

Для сравнения показателей эффективности лечения в двух группах использовали точный критерий Фишера. Достоверных межгрупповых отличий ни по одному параметру не выявлено (рис. 3).

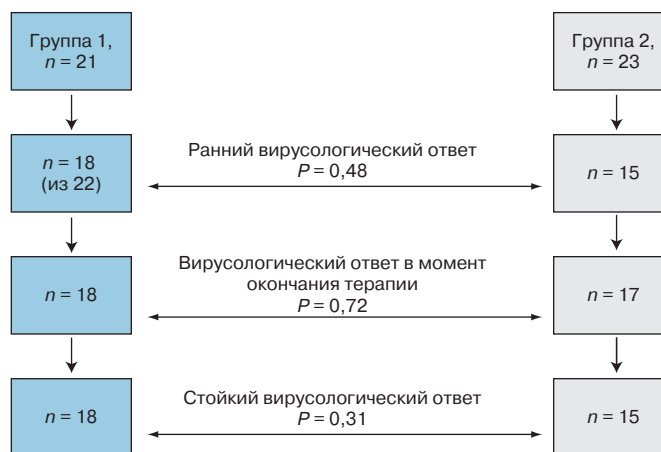


Рис. 3. Сравнительная эффективность противовирусной терапии больных групп 1 (хронический гепатит сочетанной этиологии) и 2 (трезвенники с хроническим гепатитом С)

Обсуждение результатов исследования

По результатам нашего исследования, у пациентов с ХГ сочетанной этиологии (алкоголь и HCV) биохимические показатели, отражавшие воспалительную активность печеночного процесса, были выше, чем у трезвенников с ХГ С, с достоверными отличиями активности АсАТ и ГГТП. Это обстоятельство дает основание прицельному изучению алкогольного анамнеза у пациентов с ХГ С с такими лабораторными особенностями при их нежелании обсуждать данную проблему с врачом.

Несмотря на отсутствие достоверной разницы средних значений баллов, отражавших степень выраженности фиброза у больных с ХГ сочетанной этиологии и у трезвенников с ХГ С, их распределение по тяжести течения болезни показало, что в первом случае фиброз 2 и 3 имелся у большего количества пациентов – 21 (47%) из 45, чем во втором – 6 (26%) из 23.

Величина критерия Пирсона χ^2 свидетельствовала о достоверной разнице этих показателей ($\chi^2 = 4,38$, $p = 0,03$) за счет большего количества пациентов со II стадией фиброза у больных 1-й группы. Следовательно, более тяжелое

повреждение печени наблюдалось у пациентов с сочетанным действием алкоголя и HCV.

Все пациенты с ХГ сочетанной этиологии рассматривались нами в качестве «кандидатов» для противовирусного лечения, так как имели репликативную форму HCV (HCV RNA+). По данным исследования, не выявлено статистически значимых отличий эффективности комбинированной противовирусной терапии у трезвенников – стойкий вирусологический ответ получен у 18 (86%) из 21 и у больных с отягощенным алкогольным анамнезом, страдавших ХГ С, – стойкий вирусологический ответ получен у 15 (65%) из 23 ($p = 0,31$).

Представленные результаты дают основание рассматривать последнюю категорию пациентов в качестве «кандидатов» для противовирусного лечения в случае, если они будут выполнять рекомендации врача и соблюдать режим абстиненции.

Приводим наше клиническое наблюдение, иллюстрирующее полученные в исследовании результаты.

Больной П., 50 лет, впервые обратился в клинику в 1999 г. в связи с тем, что при случайном обследовании у него были обнаружены anti-HCV. Жалоб в тот период не предъявлял, считал себя здоро-

Таблица 4. Основные лабораторные данные больного П., 50 лет

Клинический анализ крови	Биохимические показатели	Иммунологические показатели
Эр. – $3,8 \times 10^{12}/л$ Нб – 131,4 г/л Цветовой показатель – 1,02 Л. – $7,5 \times 10^9/л$, п. – 2%, с. – 72%, лимф. – 20%, мон. – 5%, э. – 1% Тр. – $324,5 \times 10^9/л$ СОЭ – 10 мм/ч	АлАТ – 180 ед./л АсАТ – 165 ед./л Коэффициент Де Ритиса – 0,9 ГГТП – 197 ед./л Щелочная фосфатаза – 98 ед./л Билирубин общий – 1,4 мг% Билирубин прямой – 0,4 мг% Альбумин – 4,6 г% Протромбиновый индекс – 98%	IgA – 250 мг% IgM – 42 мг% IgG – 1560 мг% HCV Ab+, HCV RNA+, генотип 1b, HBsAg-

вым. В течение 20 лет регулярно употреблял «опасные» дозы алкоголя: в среднем 300 мл/сут водки, что соответствует 96 г этанола.

При осмотре: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Обращали внимание внешние стигмы алкоголя: расширение капиллярной сети кожи лица и его одутловатость, гинекомастия. Рост – 176 см, масса тела – 80 кг.

Над легкими – везикулярное дыхание. Сердечные тоны ясные. Пульс и АД в пределах нормальных значений.

Живот при пальпации мягкий, чувствителен в области правого подреберья. Размеры печени увеличены преимущественно за счет правой доли, которая на 3 см выступала из-под края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии. Селезенка не увеличена.

Лабораторные показатели приведены в табл. 4.

Обращает внимание повышенная активность АлАТ и АсАТ, отражающая степень воспалительного процесса в печени при нормальной ее функции. Вирусологические тесты свидетельствуют о репликативной фазе HCV, генотип 1b.

Данные УЗИ органов брюшной полости подтвердили у больного гепатомегалию при отсутствии признаков портальной гипертензии.

При гистологическом исследовании ткани печени обнаружены признаки алкогольного и вирусного гепатита (рис. 4) с жировой дистрофией гепатоцитов и лимфо-

гистиоцитарной инфильтрацией с примесью нейтрофилов.

На основании результатов обследования пациенту поставлен диагноз: *хронический гепатит, вызванный алкоголем и HCV, умеренной степени активности (ИГА = 12 баллов, фиброз II ст.)*.

Пациенту даны рекомендации в течение 6 мес воздерживаться от приема алкоголя. Их выполнение подтверждено снижением активности АсАТ до 86 ед./л и нормализацией значения ГГТП. В то же время уровень активности АлАТ сохранялся повышенным (105 ед./л) с последующим спонтанным его ростом до 207 ед./л, коэффициент Де Ритиса – 0,8 и 0,9 соответственно. Сохранялись признаки репликации HCV.

Пациенту П. была назначена

комбинированная противовирусная терапия: ИФН- α 2a – по 3 МЕ 3 раза в неделю, рибавирином – по 1200 мг/сут в течение 48 нед. Лечение успешно завершено с достижением стойкого вирусологического ответа. Переносимость препаратов была удовлетворительной без серьезных побочных эффектов.

Во время лечения и в последующие 24 нед наблюдения пациент воздерживался от употребления алкоголя. Течение болезни в 1999–2003 гг. представлено на рис. 5.

По завершении курса лечения ХГ С пациент П. вновь начал злоупотреблять алкоголем уже в больших дозах (300 г/сут этанола). После аварии (управлял автомобилем в нетрезвом состоянии)

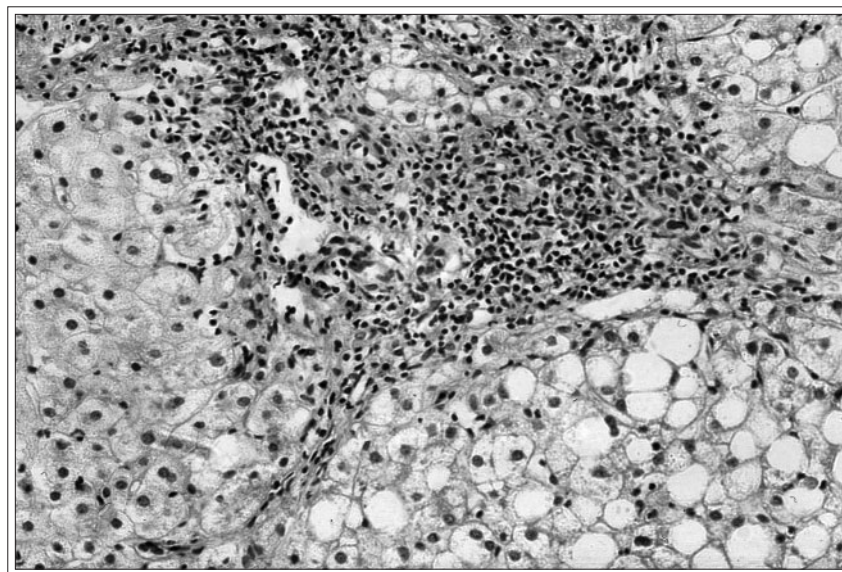


Рис. 4. Гистологическая картина печени больного П., 50 лет. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 400$)

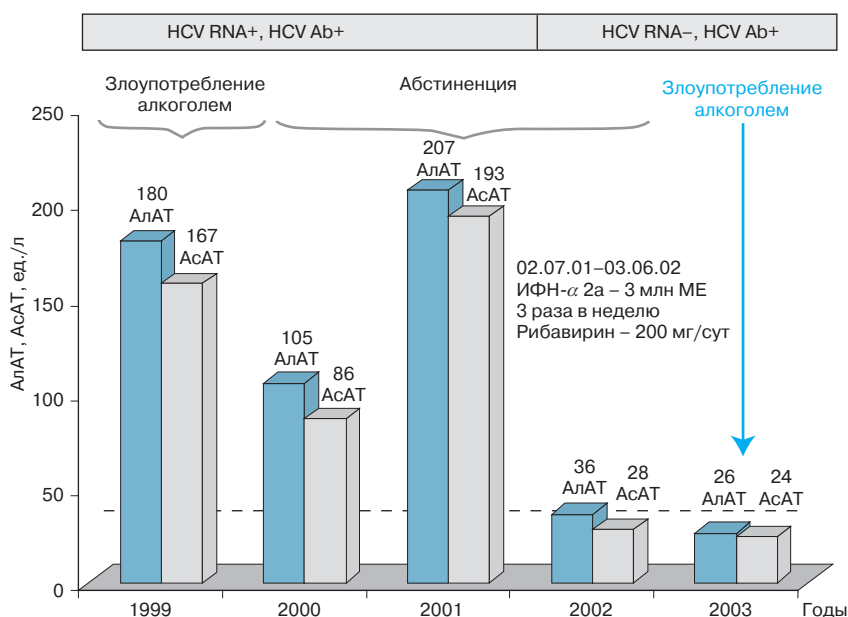


Рис. 5. Течение болезни у пациента П., 50 лет

он вновь обратился в клинику для обследования. Несмотря на злоупотребление алкоголем, активность сывороточных аминотрансфераз была в пределах нормы. К 2004 г. период наблюдения за пациентом составил 5 лет, в том числе 1 год после завершения противовирусной терапии с возобновлением приема алкоголя в «опас-

ных» дозах. Стойкий вирусологический ответ сохранялся.

Анализируя наше клиническое наблюдение, можно сделать вывод об основной роли HCV в повреждении печени. Это подтверждается успешным противовирусным лечением.

Пациенту настоятельно было рекомендовано обратиться за нарको-

логической помощью. Тем не менее нашему совету он не последовал, о чем свидетельствует возврат к приему алкоголя и спровоцированный указанный несчастный случай.

Однако в приведенном клиническом наблюдении печень не является основным органом-мишенью повреждающего действия алкоголя, так как в отсутствие HCV у больного стойко сохранялась нормальная активность сывороточных аминотрансфераз.

Выводы

1. Больные ХГ, этиологически обусловленным сочетанным действием двух факторов (алкоголь и HCV), должны рассматриваться в качестве «кандидатов» для противовирусного лечения, если они способны следовать рекомендациям врача и воздерживаться от приема алкоголя.

2. Данное утверждение обосновывается отсутствием статистически значимых различий эффективности комбинированной противовирусной терапии больных ХГ С, не употреблявших и употреблявших алкоголь.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. – 2-е изд., испр. и доп. / Гл. ред. В.Т. Ивашкин. – М.: ООО «Изд. дом «М-Вести», 2005. – 536 с.
2. Лопаткина Т.Н., Танащук Е.Л. Алкоголь и хроническая HCV-инфекция // Информ. бюл.: Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. – 2001. – № 1 (8). – С. 11–14.
3. Никитин И.Г. Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 6. – С. 11–16.
4. Anand B., Currie S., Bini E. et al. Recent alcohol use but not prior alcohol use influ-

ences hepatitis antiviral treatment adherence and outcomes: Results of a national multicenter study // Hepatology. – 2004. – Vol. 40. – 355 (abstract).

5. Chang A., Skole K., Gautam M. et al. The Impact of Past Alcohol Use on Treatment Response Rates in Patients With Chronic Hepatitis C // Alimentary Pharmacology & Therapeutics Posted 10.04.2005.

6. National Institutes of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism NIH Publication NO. 03-4956 Revised Jan. 2005.

7. Ohnishi K., Matsuo S., Matsutani K. et al. Interferon therapy for chronic hepatitis C in habitual drinkers: comparison with chronic hepatitis C in infrequent drinkers // Amer. J.

Gastroenterol. – 1994. – Vol. 29. – P. 1039–1043.

8. Okazaki T., Matsuo S., Matsutani K. et al. Efficacy of interferon therapy with chronic hepatitis C. Comparison between non-drinkers and drinkers // Scand. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 29. – P. 1039–1043.

9. 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.

10. Safdar K., Schiff E. Alcohol and hepatitis C // Semin. Liver Dis. – 2004. – Vol. 24. – P. 305–315.

УДК 616.36-002.127:578.891)-085.339

Результаты использования рекомбинантных препаратов интерлейкина-1 β и интерферона α -2b в терапии больных хроническим вирусным гепатитом С

Н.И. Кузнецов¹, В.И. Кабанова¹, В.Г. Конусова², А.В. Жахов²,
А.С. Симбирцев², А.В. Семенов³

¹ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,

² Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург,

³ Городской вирусологический консультативно-диагностический центр, Санкт-Петербург)

Современная противовирусная терапия хронического гепатита С (ХГ С) для большинства нуждающихся в ней пациентов является в России дорогостоящей и малодоступной. Поэтому изучение новых, более доступных и дешевых средств противовирусного лечения ХГ С весьма актуально. Исходя из концепции о роли недостаточности клеточного иммунного ответа в персистенции HCV (*hepatitis C virus*) одним из препаратов, который может быть использован в терапии ХГ С, является беталейкин. При его назначении по 8 нг/кг/сут внутривенно капельно в 500 мл 5% раствора глюкозы через день в течение 20 дней у 90,3% пациентов через 12 мес после окончания терапии в сыворотке крови отмечен положительный вирусологический ответ. У 74,2% больных снизилась вирусная нагрузка более чем на 2 log, а у 12,9% полимеразная цепная реакция на РНК HCV в сыворотке крови стала отрицательной. По нашему опыту, целесообразно повторить курс терапии беталейкином через 3 мес после окончания лечения, так как в эти сроки снижаются показатели противовирусной эффективности препарата.

Ключевые слова: противовирусная терапия, хронический гепатит С, беталейкин, снижение вирусной нагрузки, устойчивый вирусологический ответ.

Application of interleukin-1 β and interferon α -2b recombinant drugs in therapy of chronic viral hepatitis C patients

N.I. Kuznetsov, V.I. Kabanova, V.G. Konusova, A.V. Zhakhov,
A.S. Simbirtsev, A.V. Semenov

Modern antiviral therapy of chronic hepatitis C (CHC) is expensive and unavailable for the majority of patients in the Russian Federation. Therefore studying of new, more accessible and cheap drugs for CHC antiviral therapy is quite important. According to the concept of cellular immune response incompetence role in HCV (*hepatitis C virus*) persistence, one of the drugs which can be used in therapy HCV is betaleukin. At the dose of 8 ng/kg/day in intravenous infusions with 500 ml of 5% glucose solution for 20 days in 90,3% of patients the positive virologic response in blood serum was maintained for 12 months after cessation of treatment. In 74,2% of patients the viral load has decreased more than 2 logs, and in 12,9% of patients the polymerase chain reaction for HCV RNA in blood serum became negative. According to our experience it is expedient to repeat a course of betaleukin therapy in 3 months after the stop of treatment as in these terms antiviral efficacy of drug is reduced.

Key words: antiviral therapy, chronic hepatitis C, betaleukin, decrease of viral load, sustained virological response.

Введение

В последние годы противовирусная терапия *хронического гепатита С* (ХГ С) существенно изменилась – от монотерапии *интерфероном* (ИФН) α до комбинированного лечения *пегилированным интерфероном* в сочетании с *рибавирином*. Благодаря появлению комбинированного лечения ХГ С повысилась частота устойчивого вирусного ответа до 60%. Исходя из концепции о роли недостаточности клеточного иммунного ответа в персистенции вируса в настоящее время обсуждаются и изучаются возможности использования в терапии ХГ С препаратов, нормализующих иммунный статус организма.

При разработке новых методов терапии необходимо учитывать, что с точки зрения больных терапия ХГ С является дорогостоящей и тяжелопереносимой процедурой [3]. Поэтому изучение новых, более доступных дешевых средств противовирусной терапии ХГ С весьма актуально.

Целью работы явилось изучение возможности использования в терапии ХГ С *рекомбинантного интерлейкина-1 β* (*беталейкина*).

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) стимулирует местную воспалительную реакцию, ограничение распространения инфекции, элиминацию внедрившихся микроорганизмов и восстановление целостности поврежденных тканей [4]. Кроме того, ИЛ-1 β обладает прямым ингибирующим действием на репликацию HCV [6].

Лекарственная форма ИЛ-1 β – *беталейкин* – разрешен Минздравсоцразвития России к клиническому применению в качестве иммуностимулятора при вторичных иммунодефицитных состояниях, в том числе связанных с развитием инфекционных болезней.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 31 пациент с ХГ С. Диагноз гепа-

тита С подтвержден обнаружением маркеров *hepatitis C virus* (HCV). Группа пациентов состояла из 61,2% мужчин и 38,8% женщин. Их средний возраст варьировал в пределах 27,9 \pm 3,2 года. Клинические признаки вирусного гепатита у всех обследованных были слабо выражены. Активность АлАТ в 1,5–5 раз превышала норму. Длительность инфицирования составила 5,8 \pm 1,2 года.

При морфологическом исследовании печени у 27 пациентов выявлен фиброз: *слабой* степени – у 6 пациентов (I стадия), *умеренной* – у 8 (II стадия) и *выраженной* – 13 (III стадия). Степень активности патологического процесса в печени по R.G. Knodell была умеренно выраженной: *индекс гистологической активности* (ИГА) равнялся 9–12 баллам.

Вирусную нагрузку определяли методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) в режиме реального времени с использованием тест-системы «АмплиСенс HCV-Монитор-FRT» (Россия). РНК HCV в лимфоцитах определяли с помощью коммерческих тест-систем «АмплиСенс HCV-FRT».

В основной группе вирусная нагрузка составляла более 10⁶ копий/мл; 1-й генотип определялся у 11 человек, 2-й и 3-й генотипы – у 17. У 3 больных генотип не определялся.

Беталейкин назначали пациентам в дозе 8 нг/кг/сут внутривенно капельно в 500 мл 5% раствора глюкозы. Курс лечения – 10 инъекций. Препарат вводили через день.

При введении беталейкина у больных отмечались повышение температуры тела до субфебрильного уровня, реже – до фебрильного, озноб и ломота в суставах. Эти проявления самостоятельно купировались в течение 4–5 ч после прекращения введения препарата. Редко больные принимали нестероидные противовоспалительные препараты. Подобные побочные симптомы наблюдались, как правило, до 2-го введения пре-

парата. Они повторялись на 5-м и 7-м введениях.

Группу сравнения составили 19 больных ХГ С, получавших монотерапию ИФН α -2b (препарат «Интераль» производства ГосНИИ особо чистых биопрепаратов (Санкт-Петербург) по стандартной схеме: 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 мес. По клинко-биохимическим, молекулярно-биологическим и морфологическим параметрам группы были сходны.

Процессы образования свободнорадикальных форм кислорода фагоцитирующими клетками периферической крови изучали методом люминолзависимой хемилюминесценции. Определяли уровень хемилюминесценции, индуцированной форболмирилатацетатом с помощью хемилюминометра LKB-1251 (Швеция). Данные выражали в мВ за 30 мин наблюдения. Уровни цитокинов определяли с помощью иммуноферментных тест-систем производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). В качестве индуктора синтеза цитокинов лейкоцитами цельной периферической крови применяли *липополисахарид* (ЛПС) *E. coli* в дозе 1 мкг/мл.

Результаты исследования и их обсуждение

Общепринятым критерием оценки эффективности противовирусного лечения является *вирусологический ответ*. Как известно, при хронической инфекции уровень HCV РНК отражает степень репликации вируса и может быть использован для мониторинга эффективности противовирусной терапии [5]. Терапевтическую эффективность беталейкина оценивали по двум показателям: количественному определению РНК HCV в сыворотке крови и выявлению РНК HCV в лимфоцитах (качественная реакция). Контрольные исследования РНК проводили через 1, 3, 6 и 12 мес после окончания терапии. В эти же сроки обследовали и группу сравнения.

Таблица 1. Динамика уровня РНК HCV в сыворотке и лимфоцитах крови после терапии беталейкином, %

Группа больных	Кровь, ↓ ≥2 log	Лимфоциты, ±	Отрицательная ПЦР на РНК HCV		Кровь, ↓ ≥2 log	Лимфоциты, ±	Отрицательная ПЦР на РНК HCV	
			Сыворотка крови	Лимфоциты			Сыворотка крови	Лимфоциты
Через 1 мес					Через 3 мес			
Все генотипы, n = 31	68	77	3	42	84	90	19	74
1-й генотип, n = 11	64	73	0	55	91	82	9	73
2-й и 3-й генотипы, n = 17	76	82	6	35	82	100	18	82
Через 6 мес					Через 1 год			
Все генотипы, n = 31	81	84	10	71	74	84	13	68
1-й генотип, n = 11	73	73	18	55	82	73	18	55
2-й и 3-й генотипы, n = 17	82	94	6	88	71	88	6	76

Положительным ответом на терапию считали снижение вирусной нагрузки более чем на 2 log и отрицательную качественную ПЦР на РНК HCV в лимфоцитах (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, вирусная нагрузка в сыворотке крови снизилась более чем на 2 log через месяц после окончания терапии у 21 (68%) человека, у 1 (3%) больного с не 1-м генотипом ПЦР на РНК HCV была отрицательной. Через 3 мес после терапии беталейкином число лиц, положительно ответивших на лечение, увеличилось. Так, у 26 (84%) больных вирусная нагрузка снизилась более чем на 2 log, у 6 (19%) ПЦР на РНК HCV в сыворотке крови была отрицательной.

Однако отрицательная ПЦР на РНК HCV через 1 или 3 мес после терапии беталейкином не гарантировала устойчивого вирусологического ответа в более отдаленные сроки (через 6 и 12 мес). Наоборот, при положительной ПЦР на РНК HCV в первые 3 мес в отдаленный период она могла стать отрицательной.

Несмотря на колебания уровня вирусной нагрузки, в целом до 3 мес после курса лечения беталейкином у 100% больных наблюдался положительный вирусологический ответ (имеется в виду, что уровень РНК HCV снижался по

сравнению с исходным уровнем). У 26 (84%) пациентов вирусная нагрузка снизилась более чем на 2 log, у 6 (19,4%) ПЦР была отрицательной. К концу года у 11 (34,5%) больных происходило дальнейшее снижение уровня РНК HCV в сыворотке крови, у 18 (58,1%) пациентов – повышение, у 2 (6,4%) показатели остались на прежнем уровне.

В итоге через 12 мес после терапии беталейкином по сравнению с показателями в начале лечения у 28 (90,3%) больных отмечен положительный вирусологический

ответ, при этом у 23 (74,2%) вирусная нагрузка снизилась более чем на 2 log, у 4 (12,9%) ПЦР была отрицательной. Индивидуальные показатели динамики выявления РНК HCV с помощью ПЦР в сыворотке крови при лечении беталейкином приведены на рис. 1 (больные с 1-м генотипом) и рис. 2 (больные со 2-м и 3-м генотипами).

При анализе результатов выявления РНК HCV в лимфоцитах на фоне терапии беталейкином (табл. 1) видно, что они имеют сходную динамику с динамикой уровней РНК HCV в сыворотке

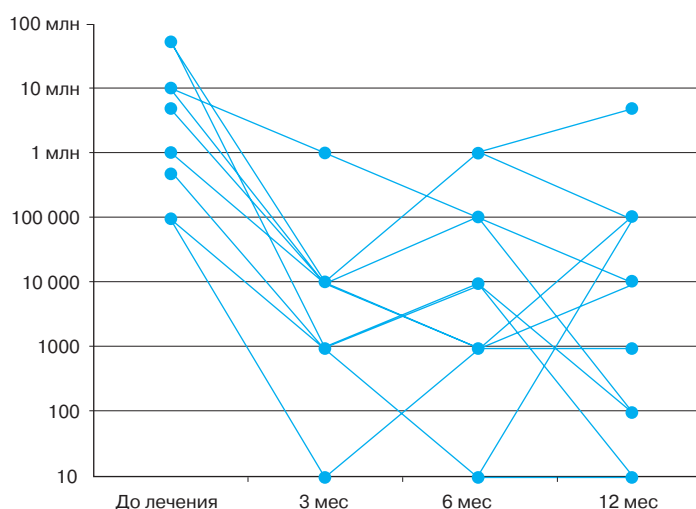


Рис. 1. Индивидуальные показатели динамики выявления РНК HCV с помощью ПЦР в сыворотке крови у больных с 1-м генотипом при лечении беталейкином (n=11). По оси ординат – вирусная нагрузка (количество копий РНК в виде логарифмической шкалы), по оси абсцисс – сроки наблюдения

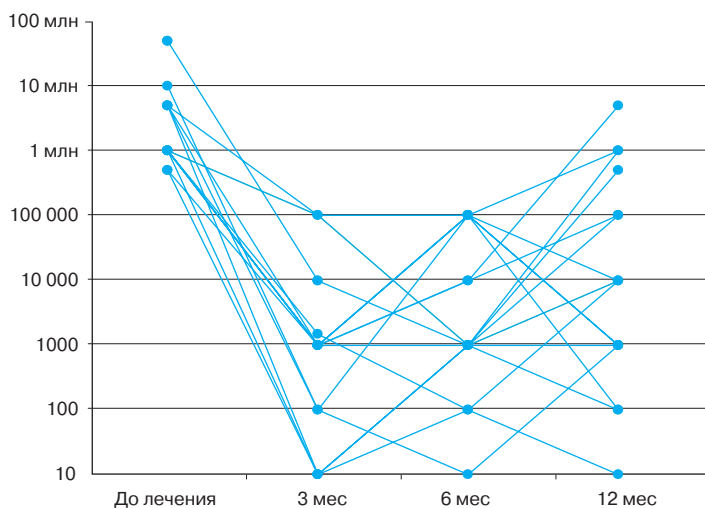


Рис. 2. Индивидуальные показатели динамики выявления РНК HCV с помощью ПЦР в сыворотке крови у больных со 2-м и 3-м генотипами при лечении беталейкином ($n=17$). По оси ординат – вирусная нагрузка (количество копий РНК в виде логарифмической шкалы), по оси абсцисс – сроки наблюдения

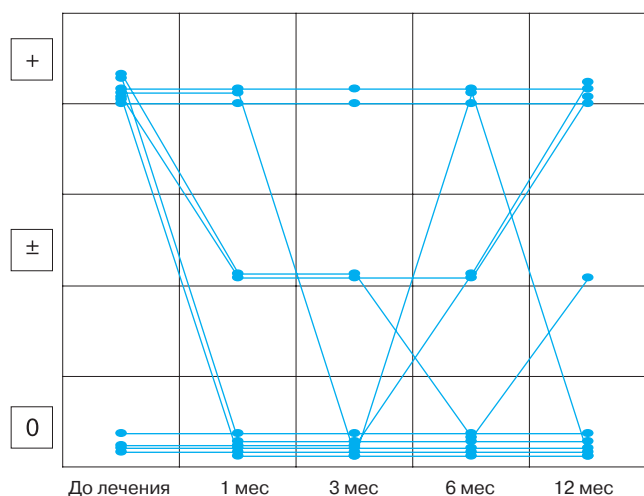


Рис. 3. Индивидуальные показатели динамики выявления РНК HCV с помощью ПЦР в лимфоцитах у больных с 1-м генотипом HCV ($n=11$) при терапии беталейкином. По оси ординат – изменения вирусной нагрузки в ходе терапии: (+) – наличие РНК HCV, (±) – снижение вирусной нагрузки более чем на 2 log, 0 – отсутствие РНК HCV, по оси абсцисс – сроки наблюдения

крови. Через 3 мес после курса терапии беталейкином, как и в сыворотке крови, повышалось количество отрицательных реакций на РНК HCV в лимфоцитах. В течение срока наблюдения отрицательная ПЦР на РНК HCV в лимфоцитах сохранялась у 14 (45,2%) пациентов.

После терапии беталейкином через 1 год отрицательная ПЦР на РНК HCV в лимфоцитах была у 21 (68%) больного. Индивидуальные

показатели динамики выявления РНК HCV с помощью ПЦР в лимфоцитах больных при лечении беталейкином в зависимости от генотипа вируса приведены на рис. 3 и 4.

После курса лечения через 12 мес выявлена *прямая корреляционная связь* между уровнем РНК HCV в сыворотке крови, возрастом больных и длительностью заболевания, а также между уровнями РНК HCV в сыворотке крови и РНК

HCV в лимфоцитах. Достоверных отличий результатов лечения во все сроки исследования по уровню РНК HCV в сыворотке крови в зависимости от генотипа HCV не выявлено.

Следует отметить более благоприятную динамику результатов определения РНК HCV в лимфоцитах при 2-м и 3-м генотипах HCV. Однако достоверные отличия были выявлены только к 6-му месяцу после окончания лечения.

При сопоставлении результатов лечения (табл. 2) видно, что в сравнительной группе после окончания 6-месячного курса терапии интервалом положительный вирусологический ответ по сыворотке крови оказался достоверно выше при контрольном обследовании в 1, 3 и 6-й месяцы после окончания лечения.

К моменту обследования через год показатели *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) по результатам исследования сыворотки крови в обеих группах практически становятся равными. В сравнительной группе частота УВО снижается в 2 раза. Такое снижение УВО в сравнительной группе, вероятно, связано с активацией внепеченочной репликации HCV, о чем свидетельствует уменьшение числа отрицательных результатов ПЦР на РНК HCV в лимфоцитах через год после терапии, в то время как в основной группе эти показатели практически остаются без изменения начиная с 3-го месяца контрольного обследования.

Изменения иммунологических показателей в ходе лечения беталейкином свидетельствуют об активации защитных реакций в результате его применения. При исследовании фагоцитарной системы оказалось, что показатели люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов цельной крови у больных ХГ С до лечения были ниже, чем в контрольной группе.

Курс терапии беталейкином приводил к повышению данных показателей до уровня таковых у здоровых доноров (табл. 3).

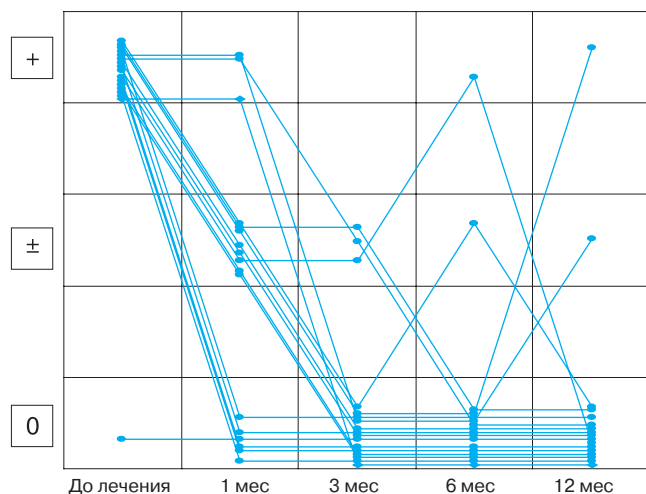


Рис. 4. Индивидуальные показатели динамики выявления РНК HCV с помощью ПЦР в лимфоцитах у больных со 2-м и 3-м генотипами HCV ($n=17$) при терапии беталейкином. По оси ординат – изменения вирусной нагрузки в ходе терапии: (+) – наличие РНК HCV, (\pm) – снижение вирусной нагрузки более чем на 2 log, 0 – отсутствие РНК HCV, по оси абсцисс – сроки наблюдения

Во время курса терапии беталейкином повышалась индуцированная ЛПС продукция лейкоцитами одного из основных провоспалительных цитокинов – *интерлейкина-8* (ИЛ-8). Это свидетельствует об активирующем влиянии препарата на функциональную активность фагоцитов (табл. 3).

Терапия беталейкином не приводила к существенным изменениям уровней провоспалительных цитокинов и *рецепторного антагониста ИЛ-1* (РАИЛ-1) в циркуляции, что подтверждает отсутствие системного воспалительного ответа при введении в организм использованных доз. В то же время к концу курса терапии беталейкином достоверно увеличилось содержание ИФН- α в сыворотке крови больных (табл. 4). Можно предположить, что это изменение связано с индукцией синтеза эндогенного ИФН- α под

Таблица 2. Динамика определения РНК HCV в сыворотке и лимфоцитах крови в основной и сравнительной группах на фоне терапии, %

Группа больных	Через 1 мес			Через 3 мес		
	Кровь, $\downarrow \geq 2 \log$	Отрицательная ПЦР на РНК HCV		Кровь, $\downarrow \geq 2 \log$	Отрицательная ПЦР на РНК HCV	
		Сыворотка крови	Лимфоциты		Сыворотка крови	Лимфоциты
1-я группа (терапия беталейкином)						
Все генотипы, $n = 31$	68	3	42	84	19	74
1-й генотип, $n = 11$	64	0	55	91	9	73
2-й и 3-й генотипы, $n = 17$	76	6	35	82	18	82
2-я группа (терапия интервалем)						
Все генотипы, $n = 19$	68	21	26	79	53	53
1-й генотип, $n = 9$	44	0	11	56	33	33
2-й и 3-й генотипы, $n = 9$	89	33	33	100	67	67
Группа больных	Через 6 мес			Через 1 год		
	Кровь, $\downarrow \geq 2 \log$	Отрицательная ПЦР на РНК HCV		Кровь, $\downarrow \geq 2 \log$	Отрицательная ПЦР на РНК HCV	
		Сыворотка крови	Лимфоциты		Сыворотка крови	Лимфоциты
1-я группа (терапия беталейкином)						
Все генотипы, $n = 31$	81	10	71	74	13	68
1-й генотип, $n = 11$	73	18	55	82	18	55
2-й и 3-й генотипы, $n = 17$	82	6	88	71	6	76
2-я группа (терапия интервалем)						
Все генотипы, $n = 19$	74	68	53	74	37	37
1-й генотип, $n = 9$	56	44	33	44	11	22
2-й и 3-й генотипы, $n = 9$	89	89	67	100	56	44

Таблица 3. Динамика показателей хемилюминесценции и продукции ИЛ-8 лейкоцитами периферической крови больных ХГ С в ходе лечения беталейкином, $\bar{x} \pm m_x$

Срок наблюдения	Хемилюминесценция, мВ	Продукция ИЛ-8, пг/мл
До начала лечения	14,5±2,0*	15 000±2090
День терапии:		
1-й	13,5±1,8	25 400±1960
5-й	18,5±3,6	20 200±3688
10-й	20,7±1,8*	14 400±2710
Здоровые доноры	18,6±0,3	2000–10000

* Различия с показателями группы здоровых доноров достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 4. Динамика уровней цитокинов в сыворотке периферической крови больных ХГ С в ходе лечения беталейкином, $\bar{x} \pm m_x$

Срок наблюдения	ИЛ-8	Фактор некроза опухоли α	РАИЛ-1	ИФН- α	ИФН- γ
До начала лечения	54,0±17,6	0	600±159	73,0±39,5	810±337
День терапии:					
1-й	40,7±13,0	0	625±137	61,8±28,9	640±278
5-й	105,0±31,0	0	589±178	87,2±46,9	670±237
10-й	49,0±16,2	0	607±189	159,0±70,6*	700±224
Здоровые доноры	0	0	260±121	80,0±19,6	90±27

* Различия с показателями группы здоровых доноров достоверны, $p < 0,05$.

действием препарата и может являться одним из механизмов его противовирусного действия.

Таким образом, беталейкин способствует снижению репликативной активности HCV. Об этом свидетельствует уменьшение уровня РНК HCV в сыворотке крови. Эффективность 20-дневного курса терапии беталейкином по своим результатам сравнима с 6-месячным курсом лечения интералем при определении УВО через год после окончания лечения.

Беталейкин более выражено влияет, чем интераль, на внепеченочную репликацию вируса в лимфоцитах.

Колебания показателей определения РНК HCV можно объяснить следующим фактом. Известно, что в организме HCV может циркулировать в виде нескольких квази-видов, имеющих *мажорный* и (или) *минорный* варианты репликации. Минорные варианты вируса обладают более выраженным тропизмом к клеткам крови [2]. Уро-

вень образующейся РНК HCV при таком варианте репликации весьма низкий [1] и не определяется имеющимися тест-системами.

Возможно, беталейкин, активируя лимфоциты, способствует переходу HCV из минорного в мажорный вариант репликации, что выражается в повышении уровня РНК HCV в сыворотке крови. Вероятно также, что противовирусной эффект беталейкина в большей степени проявляется при взаимодействии его с активно реплицирующимися формами вируса, так как известно, что минорное состояние HCV является той формой его существования, которая позволяет «уходить» ему от иммунного контроля макроорганизма и, возможно, от действия лекарственных средств.

По-видимому, механизм лечебного действия беталейкина может иметь три составляющих:

1) известно, что ИЛ-1 β обладает прямым противовирусным действием на HCV, отличающимся пу-

тями реализации от действия ИФН- α [1];

2) беталейкин вызывает индукцию синтеза эндогенного ИФН- α , противовирусного медиатора, способного усилить противовирусное действие;

3) беталейкин обладает широким спектром иммуностимулирующего действия, что подтверждено и результатами нашего исследования.

Стимуляция различных сторон врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета может быть важной составляющей общего противовирусного действия препарата. Вероятно, целесообразно проводить повторный курс терапии беталейкином через 3 мес после ее окончания, так как снижение показателей противовирусной эффективности препарата наблюдается в эти сроки.

Оптимизация схемы назначения беталейкина может привести к улучшению результатов лечения больных ХГ С.

Список литературы

1. *Boisvet J., He X., Cheung R.* et al. Quantitative analysis of hepatitis C virus in peripheral blood and liver: replication detected only in liver // *J. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 184. – P. 827–835.
2. *Caussin-Schwemling C., Schmit C., Stoll-Killer F.* Study of the infection of human blood derived monocyte/macrophages with hepatitis C virus in vitro // *J. Med. Virol.* – 2001. – Vol. 65. – P. 14–22.
3. *Dillon J.* Hepatitis C: What is the best treatment? // *J. Viral Hepat.* – 2004. – Vol. 11, suppl. 1. – P. 23–27.
4. *Dinarelli C.A.* Role of interleukin-1 in infectious diseases // *Immunol. Rev.* – 1992. – Vol. 127. – P. 119–146.
5. *Neumann A., Lam N., Dahari H.* et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy // *Science.* – 1998. – Vol. 282. – P. 103–107.
6. *Zhu H., Liu C.* Interleukin-1 inhibits hepatitis C virus subgenomic RNA replication by activation of extracellular regulated kinase pathway // *J. Virology.* – 2003. – Vol. 77. – P. 5493–5498.

УДК (616.36-002.12-578.891)-092

Современные принципы ведения пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита В: клиническое значение уровня вирусной нагрузки

В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская

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

Алгоритм ведения пациентов с HBV-инфекцией в клинической практике разработан на согласительной конференции Европейского общества по изучению печени в 2002 г. и Американской ассоциацией по изучению печени в 2001 г. В 2004 г. в США советом экспертов в этой области обновлены рекомендации практическим врачам. Тем не менее к настоящему времени появились новые достижения в изучении этой проблемы. Они обсуждались на совещании Рабочей группы Национального института здоровья США, одним из аспектов деятельности которой стало совершенствование методов ведения пациентов с HBV-инфекцией.

Ключевые слова: хронический гепатит В, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, вирусная нагрузка, противовирусное лечение.

Modern principles of management of patient with chronic hepatitis B virus infection: Clinical value of the viral load level

V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya

The algorithm of management of patient with HBV-infection in clinical practice has been developed at consensus conference of the European society on study of liver in 2002 and the American association on study of liver in 2001. On 2004 in USA guidelines to practical doctors were re-established by the council of experts. Nevertheless, new advances in studying of this problem have appeared by present time, which were discussed at the meeting of working group of USA National institute of health. Improvement of patient with HBV-infection management methods became one of the aspects of its activity.

Key words: chronic hepatitis B, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, viral load, antiviral therapy.

Инфекция вирусом гепатита В (HBV) представляет собой одну из актуальных проблем здравоохранения во всем мире, поскольку более чем 350 млн человек являются ее хроническими носителями. В отсутствие лечения приблизительно у 20% больных формируется цирроз печени (ЦП) с последующим

развитием его осложнений. Еще у 20% пациентов с компенсированным ЦП в последующие 5 лет развивается декомпенсация болезни [4].

Противовирусное лечение может изменить естественное течение инфекции и уменьшить риск развития ЦП, декомпенсации заболевания и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК).

Алгоритм ведения пациентов

с HBV-инфекцией в клинической практике разработан на согласительной конференции Европейского общества по изучению печени в 2002 г. [3] и Американской ассоциацией по изучению печени в 2001 г. [7]. В 2004 г. в США советом экспертов в этой области были обновлены рекомендации практическим врачам [6].

Таблица 1. Варианты течения инфекции вирусом гепатита В [2]

Вариант течения инфекции HBV	Лабораторные и гистологические признаки
HBeAg+, активная форма гепатита	HBeAg+, HBV DNA >10 ⁵ копий/мл, персистирующее или интермиттирующее повышение активности АлАТ, различная степень активности и фиброза гистологически
Иммунотолерантные пациенты	HBeAg+, HBV DNA >10 ⁵ копий/мл, нормальная активность АлАТ, минимальная гистологическая активность
HBeAg-негативный хронический гепатит В	HBeAg-, anti-HBe+, флюктуирующее, небольшое или умеренное повышение активности АлАТ и уровня HBV DNA, гистологическая активность
Неактивные носители HBV	HBeAg-, anti-HBe+, уровень HBV DNA – от неопределяемого до <10 ⁴ копий/мл, стойко нормальная активность АлАТ***
Разрешение хронического гепатита В	HBeAg-, HBsAg-, anti-HBs, anti-HBe, HBV DNA-, активность АлАТ – нормальная

*** Дифференциальный диагноз с HBeAg-негативным ХГ В.

Тем не менее появились новые достижения в изучении указанной проблемы: FDA (*Food and Drug Administration*) одобрено два новых противовирусных препарата для лечения *хронического гепатита В* (ХГ В) – *энтекавир* и *пегинтерферон α-2а*, получены новые данные о значении вирусной нагрузки в течении болезни, улучшены тесты для диагностики этой инфекции.

Достигнутый клинический прогресс явился основанием для прошедшего в апреле 2006 г. совещания Рабочей группы Национального института здоровья США. Одним из аспектов ее деятельности стало совершенствование методов ведения пациентов с HBV-инфекцией [2].

Основные вопросы, обсуждавшиеся на конференции:

- первичное обследование пациентов с HBV-инфекцией;
- критерии назначения лечения больным ХГ В;
- разработка руководства для врачей по наблюдению за пациентами с ХГ В;
- оптимизация лечения (сравнение монотерапии, последовательного и комбинированного лечения ХГ В, его длительность).

Обсуждались также и другие нерешенные вопросы:

- какова роль генотипа HBV в течении болезни?;
- какой из методов количественного определения HBV DNA следует считать наиболее точным?;
- роль биопсии печени.

Первичное исследование пациента с HBV-инфекцией

Клиническое исследование пациента с предполагаемым диагнозом ХГ В включает следующие мероприятия:

- подтверждение диагноза;
- определение степени активности (тяжести воспаления) и стадии болезни (слабый, умеренный или выраженный фиброз);
- решение вопроса о необходимости противовирусного лечения.

В стандартной практике для решения этих задач выполняются физикальное исследование пациента параллельно с анализом истории болезни и ряд лабораторных и инструментальных тестов. Привычные для нас биохимические показатели, такие, как активность *аланин-аминотрансферазы* (АлАТ), служат суррогатными маркерами активности болезни (повреждения) печени и обычно тесно коррелируют с гистологической картиной.

Однако эти тесты не всегда надежны, поэтому пациентам рекомендуется биопсия печени, представляющая вспомогательный диагностический тест. Другие биохимические параметры, такие, как уровни сывороточного альбумина, билирубина, протромбиновое время, отражают функциональную активность печени и больше коррелируют со стадией болезни, то есть со

степенью выраженности фиброза по гистологическим данным.

Исследование серологических тестов для определения антигенов HBV (HBsAg и HBeAg) и антител (anti-HBs, anti-HBc IgM и IgG, anti-HBe) к нему представляет собой рутинную лабораторную процедуру при диагностике ХГ В. Кроме того, важно помнить, что для правомочности термина «*хронический*» необходимо присутствие HBsAg в сыворотке крови не менее 6 мес.

Наиболее надежный тест вирусной репликации – количественное определение HBV DNA в сыворотке крови пациента.

В настоящее время отсутствует универсально принятый во всех лечебно-профилактических учреждениях метод количественного определения ДНК при первичном исследовании пациента. Ранее (2000 г.) Рабочая группа по ведению пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита В Национального института здоровья США рекомендовала рассматривать пациентов в качестве кандидатов для лечения, если у них уровень ДНК составлял более 10⁵ копий/мл при использовании метода гибридизации.

В настоящее время рабочая группа рекомендует использовать для количественного определения HBV DNA методы, основанные на *полимеразной цепной реакции* (ПЦР), в частности метод ПЦР в реальном времени (*real-time PCR*). Нет единогласного соглашения о

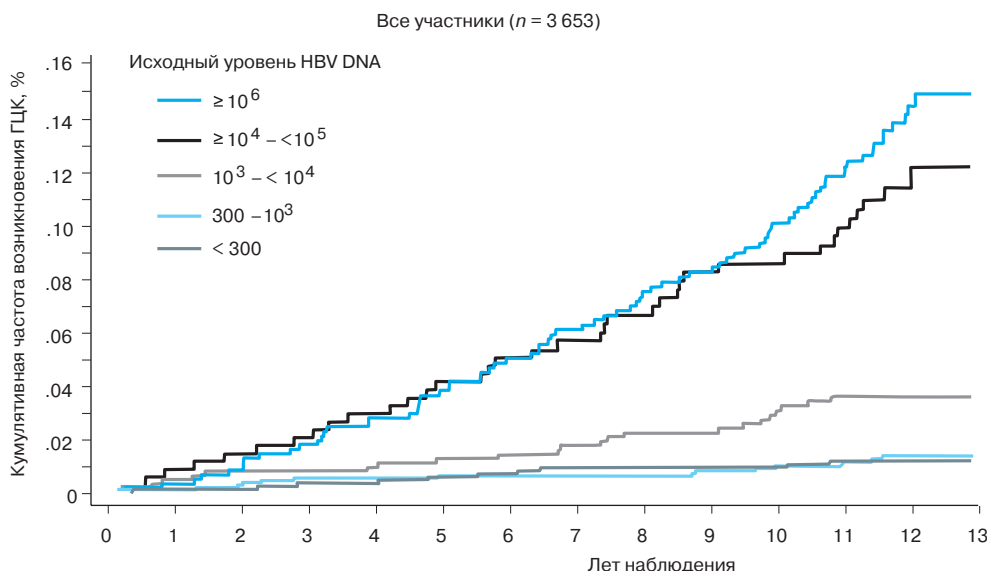


Рис. 1. REVEAL (The Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer): высокий уровень вирусной нагрузки взаимосвязан с увеличением частоты гепатоцеллюлярной карциномы (по С.С. Chen et al. [1])

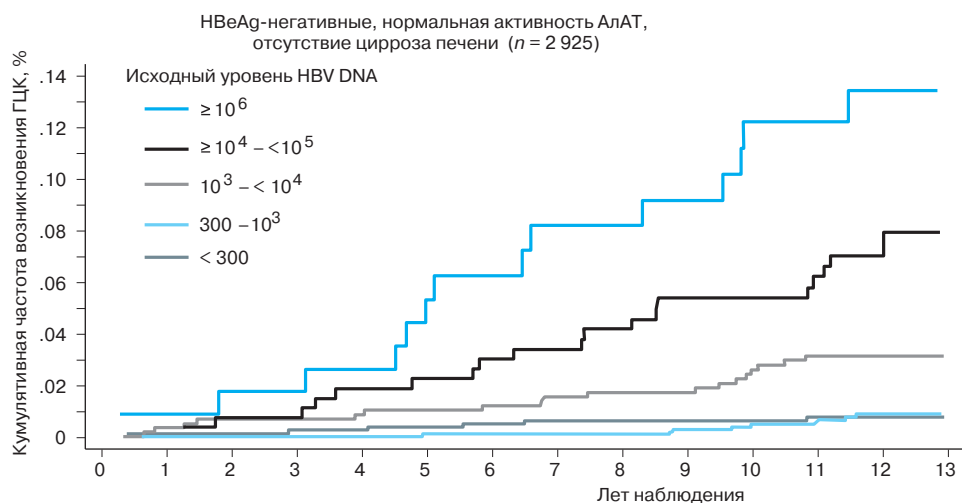


Рис. 2. REVEAL: высокий уровень вирусной нагрузки взаимосвязан с увеличением частоты гепатоцеллюлярной карциномы (по С.С. Chen et al. [1])

том, какой уровень вирусной нагрузки следует считать показанием к назначению противовирусного лечения.

Более того, единица измерения вирусной нагрузки должна быть стандартизована и сопоставима при исследовании этого показателя в различных лабораториях. Рекомендуется измерять уровень HBV DNA в международных единицах (МЕ). Одна МЕ приблизительно эквивалентна 5,6 копии/мл.

На основании биохимических, вирусологических и гистологических параметров пациенты с ХГ В

распределяются на пять категорий (табл. 1).

Представленная в табл. 1 классификация служит основой для выбора лечебной тактики. Следовательно, все ее составляющие должны быть стандартизованы.

Целесообразность измерения уровня вирусной нагрузки в широкой клинической практике

Наиболее аргументированное обоснование необходимости

измерения вирусной нагрузки в широкой клинической практике – данные о том, что этот показатель представляет собой независимый фактор риска развития ГЦК и ЦП.

В этом аспекте следует отметить проспективное когортное исследование С.С. Chen и соавт. [1]. В нем изучалось взаимоотношение между уровнем HBV DNA в сыворотке крови и риском развития ГЦК. Когорту составили жители 7 тайваньских городов. Согласно критериям включения (отсутствие anti-HCV и признаков ГЦК, положительный HBsAg в момент включения в

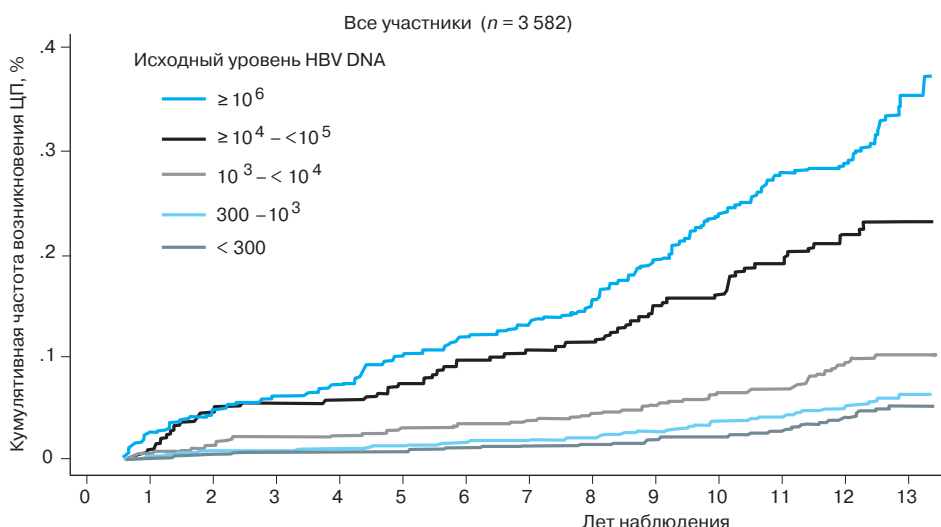


Рис. 3. REVEAL: высокий уровень вирусной нагрузки взаимосвязан с увеличением риска развития цирроза печени (по U.H. Iloeje et al. [5])

исследование) были отобраны 3653 больных, не получавших противовирусного лечения в период наблюдения (1991–2004). Средний срок наблюдения составил 11,4 года.

В период наблюдения зарегистрировано 164 впервые выявленных случая ГЦК. Методом унивариантного анализа выделены факторы риска развития ГЦК: мужской пол, старший возраст, курение сигарет, употребление алкоголя, наличие HBeAg-антигена, повышенный уровень активности АлАТ (более 45 ед./л), ЦП, уровень HBV DNA $\geq 10\,000$ копий/мл. При мультивариантном анализе подтверждена

достоверность влияния всех указанных факторов риска, за исключением курения сигарет и повышения активности АлАТ.

Суть важного результата исследования С.С. Chen и соавт. состоит в том, что сама по себе высокая вирусная нагрузка у HBeAg-негативных пациентов, имеющих нормальный уровень активности АлАТ, вне зависимости от наличия ЦП является фактором высокого риска развития ГЦК (рис. 1, 2).

Другой аспект исследования касается связи между уровнем вирусной нагрузки и риском прогрессирования ХГ В в ЦП. Показано,

что риск развития ЦП достоверно увеличивается с повышением количества циркулирующей HBV DNA [5] и не зависит от наличия или отсутствия HBeAg и активности сывороточной АлАТ (рис. 3).

Мы не можем полностью экстраполировать эти данные на европейскую популяцию. Тем не менее они должны быть использованы при разработке рекомендаций практическим врачам, занимающимся ведением пациентов с хронической HBV-инфекцией.

Таблица 2. Географическое распределение генотипов HBV и их клиническое значение [2]

Генотип HBV	Географическое распределение	Клиническое значение (в сравнении с другими генотипами)
A	Центральная Африка, Европа, Северная Америка	Лучший ответ на введение пегилированного интерферона
B	Китай, Индонезия, Тайвань, Вьетнам	Ниже активность гепатита. Более низкий риск развития ГЦК. Лучший ответ на лечение
C	Китай, Япония, Корея, Полинезия, Тайвань, Вьетнам	Более тяжелое течение болезни с худшим прогнозом
D	Индия, Средиземноморье, Россия, Средний Восток	Частые мутации в пресог-регионе
E	Западная Африка (Нигерия и др.)	Не известно
F	Аляска, Полинезия	— » —
G	Франция, Северная Америка	— » —
H	Центральная Америка	— » —

Таблица 3. Терапевтические рекомендации, основанные на HBeAg-статусе, активности АлАТ и уровне HBV DNA

АлАТ	HBV DNA	Терапевтические рекомендации
HBeAg-положительный хронический гепатит В		
≤ 2 × ЛВН	Определяется	Мониторирование
(1–2) × ЛВН	– » –	«Серая зона»: биопсия печени, лечение при умеренной – высокой активности или выраженном фиброзе
> 2 × ЛВН	– » –	Наблюдение 3–6 мес. Лечение, если нет спонтанной HBeAg-сероконверсии
HBeAg-негативный хронический гепатит В		
≤ 2 × ЛВН	≤ 10 ⁶ копий/мл	Мониторирование
(1–2) × ЛВН	10 ⁴ –10 ⁶ копий/мл	«Серая зона»: биопсия печени, лечение при умеренной – высокой активности или выраженном фиброзе
> 2 × ЛВН	> 10 ⁶ копий/мл	Лечение

Есть ли необходимость исследования генотипа HBV в широкой врачебной практике?

HBV имеет 8 генотипов (от А до Н). Каждый генотип имеет особенности своего географического распределения.

Так, *генотип А* более характерен для Северной Америки, Северо-Запада Европы и Центральной Африки. *Генотипы В и С* распространены в Китае, Японии и южной Азии, *генотип D* – в Средиземноморье, России, на Среднем Востоке и в Индии, *генотип E* – в Западной Африке, *генотип F* – на Аляске и в Полинезии. *Генотип G* независимо регистрируется во Франции и

в Северной Америке, в то время как *генотип H* обнаружен в Центральной Америке.

Получены данные о клиническом значении генотипов HBV. Показано, что генотип может коррелировать с ключевыми клиническими особенностями болезни, например, с частотой спонтанной сероконверсии по HBeAg, прогрессированием печеночного процесса, ответом на лечение, частотой клинически значимых мутаций вируса (табл. 2).

Большинство исследований в этой области выполнено в Азии. Необходимо отметить, что эффективность лечения больных энтекавиром и пегилированным интерфероном α-2а не зависит от генотипа HBV.

В целом можно заключить, что определение генотипа HBV облегчает ведение пациентов с ХГ В, однако рекомендовать его в широкую практику врачей еще рано, в первую очередь потому, что метод генотипирования HBV еще не стандартизован.

Кому необходимо противовирусное лечение?

Ближайшие цели лечения ХГ В включают снижение вирусной нагрузки, нормализацию активности сывороточной АлАТ и уменьшение некровоспалительной активности в печени. При достижении ближайших целей за-

Таблица 4. Лекарственные средства лечения хронического гепатита В

Режим	Используется в России		Ожидается	
	Интерферон/пегилированный интерферон	Ламивудин	Адефовир	Энтекавир
Показания				
HBeAg+	Да	Да	Да	Да
HBeAg-	Да	Да	Да	Да
Декомпенсированный ЦП	Нет	Нет	Да	Нет
Путь введения	Иньекции	Per os	Per os	Per os
Эффективность при HBeAg+				
HBeAg-сероконверсия, %	22–33	15–17	12	21
Элиминация HBV DNA, %	25	36	21	67
Уменьшение количества HBV DNA, log ₁₀ , копий/мл	4,5	5,6	3,6	6,9

Таблица 5. Лекарственные средства лечения хронического гепатита В [2]

Режим	Используется в России		Ожидается	
	Интерферон/пегилированный интерферон	Ламивудин	Адефовир	Энтекавир
Эффективность при HBeAg-				
Элиминация HBV DNA, %	63	65–72	51	90
Уменьшение количества HBV DNA, log ₁₀ , копий/мл	4,1	4,5	3,9	5,0
Устойчивость ответа				
HBeAg+, %	22–33	15–17	12	21
HBeAg-, %	20–30	< 10	8	Нет
Резистентность	Нет	1-й год – 25% 4-й год – 70%	1-й год – 0% 4-й год – 29%	1-й год – 0% 4-й год – 0%
Активность при ламивудинорезистентности	Да	Нет	Да	Да

медляется развитие печеночного фиброза.

К долгосрочным целям лечения относят предотвращение развития ЦП и ГЦК.

Благодаря реализации долгосрочных целей улучшается показатель выживаемости пациентов.

Современные методы лечения вполне обеспечивают достижение ближайших целей лечения. Что касается долгосрочных целей, то их достижению препятствуют развитие вирусной резистентности и побочные эффекты используемых препаратов. Следовательно, лечение должно проводиться пациентам с риском прогрессирования болезни.

Отбор пациентов для лечения проводится с учетом полного спектра результатов биохимических и вирусологических исследований.

В спорных случаях в решении помогают результаты биопсии печени. Группой наибольшего риска прогрессирования болезни считаются пациенты с высокими уровнями вирусной нагрузки и активности АлАТ. Они же являются основными кандидатами для противовирусного лечения.

Терапевтические рекомендации, основанные на HBeAg-статусе, уровнях HBV DNA и активности АлАТ, указаны в табл. 3.

Решение о назначении противовирусного лечения

FDA одобрены пять препаратов для лечения ХГ В, в России в настоящее время их три. Все они относятся к препаратам *первой линии* при компенсированном заболевании печени (табл. 4, 5).

Новые лекарственные средства в данный период проходят третью фазу клинических испытаний.

Ламивудин был первым пероральным лекарственным агентом, одобренным для лечения ХГ В. Основной его недостаток – высокая частота развития мутаций, что может нивелировать первично достигнутый клинический эффект лечения как у HBeAg-позитивных, так и у HBeAg-негативных пациентов. Другой его недостаток – высокая частота рецидивов болезни после окончания лечения.

Энтекавир – новый аналог нуклеотидов, по данным клинических исследований, способен более эффективно снижать вирусную нагрузку (на 6 log) по сравнению с ламивудином на 48-й неделе лечения у HBeAg-позитивных больных. О частоте развития резистентности в сроки использования препарата более 2 лет данных еще нет. Очень важно, что энтекавир активен против ламивудинорезистентных штаммов HBV [The New England Journal of Medicine,

March 9, 2006 Vol. 354 N 10; 1001–1009].

Адефовир сходен с ламивудином по механизму действия. Главное его преимущество – низкий уровень резистентности у первично пролеченных больных и эффективность у пациентов, резистентных к ламивудину.

Нефротоксичность относится к отрицательным качествам адефовира, который должен осторожно применяться у пациентов с пограничной функцией почек.

Пегилированный (стандартный) интерферон α-2а вызывает высокую частоту HBeAg-сероконверсии при диком штамме HBV и не приводит к развитию резистентности. Длительность лечения этим препаратом определена четко. Однако он не может использоваться при декомпенсированном заболевании печени.

Решение о назначении противовирусного лечения должно быть аргументированным и взвешенным из-за его высокой стоимости, побочных эффектов и (в случае аналогов нуклеозидов/нуклеотидов) неопределенной продолжительности курса терапии.

Выбор противовирусного препарата проводится индивидуально. Во внимание принимаются возраст пациента, HBeAg-статус, стадия болезни, вероятность противовирусного ответа, потенциал побочных действий и осложнений. Важно также помнить о ранее проведенном

лечении, первичном ответе на него и лекарственной резистентности.

Когда заканчивать лечение?

Лечение HBeAg-положительных больных стандартным и пегилированным интерфероном α -2a длится 4–6 мес и 1 год соответственно. Исчезновение HBeAg – оправданное обоснование окончания терапии для этой группы.

Лечение может быть завершено ранее запланированного срока, если исчезновение HBeAg определяется и сохраняется при двух последовательных визитах пациента к врачу, по крайней мере с интервалом в 1 мес.

Для аналогов нуклеозидов/нуклеотидов рекомендуемая продолжительность лечения – 1 год. Однако только у небольшого процента больных к этому сроку исчезает HBeAg. Если однажды зарегистрировано исчезновение HBeAg, то лечение продолжается не менее 6 мес для уверенности в стойкости полученного результата. Если HBeAg сохраняется, то лечение продолжается неопределенно долго.

Для HBeAg-положительных пациентов критерием окончания терапии считается элиминация HBsAg (встречается очень редко).

Для HBeAg-негативных пациентов «конечная точка» терапии – достижение неопределяемого в сыворотке крови уровня HBV DNA методом ПЦР и нормализация активности АлАТ. Оптимальная длительность терапии не установлена. Надежный критерий окончания лечения – только элиминация HBsAg, что и в этой популяции происходит очень редко.

Исследование резистентности

Лекарственная резистентность – основная причина неудачи длительного лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Три определения лекарственной резистентности сформулированы Рабочей

группой Национального института здоровья США.

1. *Генотипическая резистентность* – определение мутаций, обнаруживающихся во время антивирусного лечения конкретным препаратом (например, YMDD-мутации, ассоциированные с лечением ламивудином).

2. *Вирусологический прорыв* – повышение уровня сывороточной HBV DNA во время терапии (следует за появлением генотипической резистентности). Обычно это подтверждается повышением уровня вирусной нагрузки на 1 log копий/мл в сравнении с предыдущими значениями (за исключением случаев, когда пациент не следует рекомендациям врача и не соблюдает необходимого режима приема препарата).

3. *Клиническая резистентность* – клиническая манифестация вирусологического прорыва. Проявляется повышением активности сывороточной АлАТ и ухудшением клинического течения болезни.

Для подтверждения развития резистентности используются ПЦР в реальном времени, исследование полиморфизма длинных рестрикционных фрагментов или прямое секвенирование.

В настоящее время не уточнены преимущества каждого из указанных методов. Определение вирусной резистентности представляет четкое научное направление, которое может оказать значительную помощь клиницисту.

Рекомендации клиницистам

1. Для классификации пациентов с хронической HBV-инфекцией (в пять категорий болезни – от 1-й до 5-й) обычно используются тесты: биохимические (активность сывороточной АлАТ) и вирусологические (HBV DNA, HBsAg, HBeAg, anti-HBe) с (без) биопсий печени.

2. В настоящее время доступно несколько методов количественного определения HBV DNA в сыво-

ротке крови. Методом выбора может служить ПЦР в реальном времени. Однако в этой области необходимы дальнейшие исследования. Уровень HBV DNA целесообразно измерять в МЕ/мл, чем в копиях/мл, поскольку возможна интернациональная стандартизация этой единицы.

3. Определение генотипа HBV может облегчить ведение пациентов, но еще не рекомендуется для внедрения в рутинную клиническую практику до завершения научных исследований и стандартизации методов.

4. Лечение пациентов проводится согласно международным стандартам. Выбирать лекарство необходимо для каждого пациента индивидуально с учетом клинических особенностей болезни, планируемой эффективности выбранного препарата, продолжительности вирусологического ответа, частоты развития резистентности, побочных действий и стоимости лечения.

5. Ближайшие цели противовирусного лечения: снижение вирусной нагрузки, нормализация активности сывороточной АлАТ, уменьшение печеночного воспаления и прогрессирования фиброза.

Отдаленные цели лечения – предупреждение развития ЦП и ГЦК, избавление пациента от необходимости трансплантации печени, улучшение показателя выживаемости.

Современные терапевтические средства дают возможность достичь ближайшие цели лечения у большинства пациентов. Однако достижение отдаленных целей терапии сдерживается развитием вирусной резистентности и побочных действий лекарств.

6. Пациенты с персистирующим повышением активности АлАТ и положительным тестом на HBV DNA на протяжении 6 мес и более рассматриваются в качестве кандидатов для противовирусного лечения.

7. HBeAg-положительные пациенты с постоянно нормальным уровнем активности АлАТ и умеренной или

высокой вирусной нагрузкой обычно подлежат наблюдению. Лечение им назначается тогда, когда повышается активность АлАТ.

8. Пациенты из «серой зоны» (АлАТ менее 2 норм) должны подвергаться биопсии печени. Лечение

назначается тем больным, у которых имеются умеренное или тяжелое воспаление и выраженный фиброз (METAVIR > 2, индекс гистологической активности Knodell или Ishak > 3).

9. Неактивным носителям HBV лечение не назначается до тех

пор, пока не появятся клинические признаки обострения болезни.

10. Будущие исследования помогут оценить необходимость комбинированной терапии в сравнении с последовательным лечением и выбрать оптимальные режимы лечения ХГ В.

Список литературы

1. *Chen C.J., Yang H.I., Su J. et al. (the REVEAL-HBV Study Group). Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level // JAMA. – 2006. – Vol 295. – P. 65–73.*

2. Clinical Care Options Management of Hepatitis B Virus 2006 National Institutes of Health Workshop, April 6–8, 2006, Bethesda, Maryland.

3. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B, 13–14 Sept., 2002, Geneva, Switzerland.

4. *Fung S.K., Lock A.S. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – S 54–S64.*

5. *Iloeje U.H., Yang H.I., Su J. et al. (the REVEAL-HBV Study Group) Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load // Gastroenterology. – 2006. – Vol.130. – P. 678–686.*

6. *Keeffe E.B., Dieterich D.T., Han S.H. et al. Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: an Update // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 4. – N 8. – P. ?*

7. *Lock A., McMahon B. Chronic Hepatitis B // AASLD. – Practical Guidelines, Oct. 2002. – P.1225–1241.*

Статья подготовлена по материалам Рабочей группы по ведению пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита В Национального института здоровья США, Бетезда, 6–8 апреля 2006 г. при поддержке компании «Bristol-Myers Squibb»

УДК 616.33-008.1-085.243.4.015.3

Соответствие Римских критериев II и III в диагностике функциональной диспепсии и сравнительная оценка эффективности ее лечения малыми дозами фамотидина

С.А. Алексеенко, А.Ф. Логинов*, О.В. Крапивная, А.Е. Николаева

(Кафедра госпитальной терапии Дальневосточного государственного медицинского университета, Хабаровск, Дорожная клиническая больница ст. Хабаровск, кафедра гастроэнтерологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ*, Москва)

Сопоставляли соответствие диагноза *функциональной диспепсии* (ФД) по Римским критериям II и III у 107 пациентов. Имеется полное (100%) соответствие язвенноподобного варианта по Римским критериям II синдрому эпигастральной боли по Римским критериям III у 96,6% больных – соответствие дискинетического варианта по Римским критериям II постпрандиальному дистресс-синдрому по Римским критериям III. В 100% случаев смешанный вариант ФД по Римским критериям II не соответствовал диагнозу ФД по Римским критериям III. Малые дозы *фамотидина* (*Квамател мини*) являются эффективным средством лечения ФД. Более выраженный эффект наблюдается при язвенноподобном варианте (синдроме эпигастральной боли) ФД.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, Римские критерии II и III, фамотидин.

Conformity of the Rome II and III diagnostic criteria of functional dyspepsia and comparative assessment of famotidine low doses effect

S.A. Alexeyenko, A.F. Loginov, O.V. Krapivnaya, A.Ye. Nikolayeva

The diagnosis of (FD) was made according to Rome II and III diagnostic criteria in 107 patients. There was complete (100%) conformity of the Rome-II ulcer-like type to Rome-III epigastric pain syndrome, in 96.6% of cases -conformity of the Rome-II diskinetic type to Rome-III postprandial distress-syndrome. In 100% of cases mixed type FD according to Rome II diagnostic criteria did not correlated to FD by Rome III criteria. Low doses of famotidine (Qaumatel-mini) are effective in FD treatment. More pronounced effect was seen in ulcer-like type of functional dyspepsia (epigastric pain syndrome).

Key words: functional dyspepsia, Rome II and III diagnostic criteria, famotidine.



Жалобы на диспепсические расстройства наиболее часто наблюдаются у гастроэнтерологических больных [1]. Современная концепция о синдроме диспепсии активно стала разрабатываться последние 20 лет. В 1989

и 1999 г. были предложены Римские критерии I и II диагноза *функциональной диспепсии* (ФД) и определен принципиальный подход к ее лечению [4, 9].

С учетом новых результатов клинических исследований возникла необходимость пересмотра ди-

агностических критериев ФД. В мае 2006 г. были приняты Римские критерии III ФД, в которых уточнены и детализированы клинические критерии диагноза, дано его новое определение и разработана новая классификация [3].

Согласно Римским критериям III

Влияние 4-недельной монотерапии Квамателом мини на степень выраженности симптомов по 5-балльной шкале *Likert* у больных с различными вариантами функциональной диспепсии, $\bar{x} \pm m_x$

Вариант функциональной диспепсии	Выраженность синдрома		p
	до лечения	после лечения	
Язвенноподобный (синдром эпигастральной боли) – первая группа (n = 37)	4,2±0,6	1,3±0,3	< 0,001
Дискинетический (постпрандиальный дистресс-синдром) – вторая группа (n = 37)	4,0±0,5	2,7±0,4	< 0,05

(2006) ФД определена как наличие одного или более диспепсических симптомов, локализованных в gastroduodenальной области, при отсутствии органических, системных или метаболических заболеваний, которые могут вызвать указанную симптоматику.

ФД включает такие симптомы, как:

- эпигастральная боль;
- раннее насыщение;
- постпрандиальное переполнение;
- жжение в эпигастральной области.

Продолжительность диспепсических расстройств должна быть не менее 3 мес в последние полгода. В новых критериях обращено внимание на то, что пациенты с ФД могут одновременно страдать синдромом раздраженного кишечника или изжогой. Тошнота и рвота исключены из симптомов ФД и рассматриваются в рамках проявлений хронической идиопатической тошноты и циклического рвотного синдрома [3].

В соответствии с Римскими критериями III выделяют два основных варианта ФД:

- 1) синдром эпигастральной боли;
- 2) постпрандиальный дистресс-синдром [3].

Развитие ФД может обуславливаться влиянием таких факторов, как желудочная гиперсекреция, моторная дисфункция желудочно-кишечного тракта и психосоматические нарушения [8]. Результаты метаанализа показали, что блокаторы H_2 -рецепторов гистамина значительно более эффективны в лечении ФД, чем плацебо [2, 7].

По мнению М. Otake и соавт. (2005) [6], фамотидин в дозе 20 мг/сут (по 10 мг 2 раза в день)

является препаратом первой линии (*first-step therapy*) в лечении ФД.

Целью нашего исследования явились определение соответствия диагноза ФД по Римским критериям II и III и сравнительная оценка эффективности малых доз *фамотицина* в лечении ФД, установленной по Римским критериям II и III.

Материал и методы исследования

Обследованы 107 пациентов с ФД (90% женщин и 10% мужчин). У всех больных диагноз установлен согласно Римским критериям II [9], затем сопоставлялся диагноз по Римским критериям III [3]. Длительность болезни варьировала от 3 до 15 лет. Средний возраст больных составил $44,2 \pm 12,8$ года.

Из числа обследованных больных с ФД 60% получали в течение 4 нед монотерапию *фамотидином* (*Квамател мини* фирмы «Гедеон Рихтер А.О.») по 10 мг 2 раза в день.

Первую группу составили 37 пациентов с язвенноподобным вариантом ФД согласно Римским критериям II или соответственно с синдромом эпигастральной боли согласно Римским критериям III.

Во вторую группу вошли 37 больных с дискинетическим вариантом ФД согласно Римским критериям II или соответственно постпрандиальным дистресс-синдромом согласно Римским критериям III.

Пациенты вели дневник, оценивая степень выраженности симптомов ФД по 5-балльной шкале *Likert*:

- 1 балл – не беспокоит (симптом отсутствует);
- 2 балла – причиняет незначительное беспокойство (можно не

обращать внимания, если не думать об этом);

– 3 балла – умеренно беспокоит (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон);

– 4 балла – сильно беспокоит (нарушает дневную активность или сон);

– 5 баллов – крайне беспокоит (значительно нарушает дневную активность или сон / временно они становятся невозможными, требуется отдых).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы *Biostat* по критерию *t* *Стьюдента*.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что у 86,9% обследованных больных диагноз ФД, установленный согласно Римским критериям II, соответствовал Римским критериям III. Синдром эпигастральной боли диагностирован у 39,8% больных.

Пациенты жаловались в основном на интермиттирующую боль в эпигастрии, возникавшую 2–3 раза в неделю, усиливавшуюся натощак, не связанную с актом дефекации. Постпрандиальный дистресс-синдром диагностирован у 60,2% пациентов. Основными жалобами у данной категории больных были чувство переполнения в эпигастрии после еды, ощущение вздутия в подложечной области и отрыжка, реже беспокоило чувство раннего насыщения во время приема пищи.

При сопоставлении вариантов ФД по Римским критериям II и III у 37 больных имелось 100% совпа-

дение язвенноподобной ФД (Римские критерии II) и синдрома эпигастральной боли как варианта ФД (Римские критерии III). Из 58 больных с дискинетическим вариантом ФД (Римские критерии II) у 56 больных в соответствии с Римскими критериями III диагностирован постпрандиальный дистресс-синдром, у 2 установлен синдром хронической идиопатической тошноты. Совпадение диагноза ФД составило 96,6%. У 12 больных с неспецифическим вариантом ФД (Римские критерии II) диагностировать ФД в соответствии с Римскими критериями III не удалось.

До назначения монотерапии Квамателом мини выраженность симптомов ФД в первой группе больных составила $4,2 \pm 0,6$ балла, во второй – $4,0 \pm 0,5$ балла ($p > 0,1$).

Через 4 нед монотерапии квамателом мини по 10 мг 2 раза в день выраженность симптомов ФД в первой группе составила $1,3 \pm 0,3$ балла, во второй – $2,7 \pm 0,4$ балла ($p > 0,01$). Другие результаты статистической обработки представлены в таблице.

Полученные результаты показали, что Квамател мини является эффективным средством лечения ФД. Более выраженный эффект наблюдался при язвенноподобном варианте (синдроме эпигастральной боли) ФД, что согласуется с данными других авторов [5–7].

Таким образом, итоги наших исследований подтверждают целесообразность широкого использования малых доз фамотидина (Кваматела мини) в клинической практике для лечения ФД, особенно

язвенноподобного варианта по Римским критериям II (синдрома эпигастральной боли – по Римским критериям III).

Сопоставление диагноза ФД по Римским критериям II и III показало:

- 100% соответствие язвенноподобного варианта (по Римским критериям II) синдрому эпигастральной боли (по Римским критериям III);

- в 96,6% случаев дискинетический вариант по Римским критериям II соответствует постпрандиальному дистресс-синдрому по Римским критериям III;

- в 100% случаев смешанный вариант ФД по Римским критериям II не соответствовал диагнозу ФД по Римским критериям III.

Список литературы

1. Шептулин А.А. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении синдрома функциональной диспепсии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – Т. 13, № 1. – С. 19–26.
2. Allescher H., Boeckenhoff A., Knapp G., Hartung J. Treatment of non-ulcer dyspepsia: a meta-analysis of placebo-controlled prospective studies // Scand. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 369. – P. 934–941.
3. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process //

Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1377–1390.

4. Dyspepsia: the clinical consequences // Ed. by R.V. Heatley, P.H. Moncur. – Oxford: Blackwell Science, 2000.

5. Kinoshita Y., Hashimoto T., Kawamura A. et al. Effects famotidine, mosapride and tandospirone for treatment of functional dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21, suppl. 2. – P. 37–41.

6. Otake M., Jin M., Odashima M. et al. New strategy of therapy for functional dyspepsia using famotidine, mosapride and amitriptyline // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21, suppl. 2. – P. 42–46.

7. Redstone H.A., Barrowman N., Veldhuyzen S. H₂-receptor antagonists in the treatment of functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 15. – P. 1291–1299.

8. Tack J., Bisschops R., Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127. – P. 1239–1255.

9. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders // Gut. – 1999. – Vol. 45, suppl. 2. – P. 137–142.

УДК (616.33-008.17-031:611.329)-092

Клиническое значение билиарных рефлюксов в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и гастродуоденитов у детей и методы их коррекции

Э.В. Дудникова

(Городская больница № 20, Ростов-на-Дону)

Детей в возрасте 9–14 лет ($n = 85$), страдавших билиарным рефлюкс-гастритом и билиарным рефлюкс-эзофагитом, разделили на две группы: 1-ю – получавших в составе комплексной терапии урсодезоксихолевую кислоту (урсосан) в дозе 5 мг/кг/сут и 2-ю – получавших стандартную терапию. У больных 1-й группы через 1 нед после начала терапии исчезли изжога и чувство горечи во рту. В то же время у больных 2-й группы указанные жалобы прекратились через 3–4 нед. Благодаря терапии урсосаном в течение 6 мес у больных 1-й группы стойко (на протяжении 2 лет) исчезли изжога и чувство горечи во рту (подтверждено отсутствием изменений при эзофагогастродуоденоскопии). У пациентов 2-й группы уже через один месяц после традиционной терапии наступил рецидив болезни. Включение урсосана в состав комплексной терапии болезней верхних отделов пищеварительного тракта способствует достижению устойчивого ее результата.

Ключевые слова: билиарный рефлюкс-гастрит, билиарный рефлюкс-эзофагит, урсодезоксихолевая кислота, лечение.

Clinical role of bile refluxes in development of gastroesophageal reflux disease and gastroduodenitis in children and methods of their correction

E.V. Dudnikova

Children in the age of 9–14 years ($n = 85$), with biliary reflux-gastritis and biliary reflux-esophagitis, were divided into two groups: the 1st received *ursodeoxycholic acid (ursosan)* in dose of 5 mg/kg/day as a component of complex therapy; while the 2nd took standard therapy. In the patients of the 1st group in 1 wk after beginning of therapy the heartburn and sense of bitter taste have disappeared. In patients of the 2nd group these complaints have stopped in 3–4 wks. Due to 6-months ursosan therapy in patients of the 1st group heartburn and sense of bitter taste have disappeared persistently (for 2 years of monitoring), that was confirmed by absence of changes at esophagogastroduodenoscopy. Patients of the 2nd group developed relapse in one month after cessation of traditional therapy. Inclusion of ursosan in the complex therapy of illnesses of the upper regions of the gut promotes achievement of persistent result.

Key words: biliary reflux-gastritis, biliary reflux-esophagitis, ursodeoxycholic acid, treatment.

Возрастание в последние 30 лет частоты заболеваний органов пищеварения у детей диктует необходимость всестороннего изучения и научного обоснования основных аспектов развития данной патологии.

Большую часть патологии органов пищеварения составляют воспалительные изменения слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. Одновременно отмечается высокая частота заболеваний билиарной системы.

Длительно текущие функциональные болезни желчевыделительной системы способствуют развитию органических поражений желчного пузыря (холецистит, желчнокаменная болезнь). Кроме того, болезни билиарной системы

часто сочетаются с функциональными и органическими поражениями верхних отделов пищеварительного тракта – пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Двигательная функция *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) – важный компонент пищеварительного процесса, обеспечивающий захват пищи, ее механическую обработку, продвижение вдоль по пищеварительному тракту в строгом соответствии с периодами химической переработки в его отделах пищевых продуктов.

Моторная функция мускулатуры желудка и кишечника при пищеварении в определенном участке пищеварительной трубки регулируется нервным, гуморальным и местным (миогенным) механизмами [7].

Тонус ДПК влияет на выход желчи. Установлено, что поступление кислого химуса в пищевод и раздражение большого сосочка ДПК могут вызывать его спазм на 4–10 мин. Двигательная реакция желчного пузыря и сфинктера Одди существенно зависит от количества и качества пищи и эмоциональных влияний [7].

В гастроэнтерологии все большее внимание уделяется изучению нарушений двигательной функции пищеварительного тракта. Это связано с тем, что, как показали результаты исследований последних лет, те или иные расстройства моторики ЖКТ могут действовать как ведущие патогенетические факторы, способствующие развитию распространенных гастроэнтерологических заболеваний.

К группе болезней с первичными нарушениями моторной функции пищеварительного тракта относятся *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ), дискинезии пищевода (диффузный и сегментарный эзофагоспазмы, кардиоспазм), ДПК, желчевыводящих путей и сфинктера Одди, функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника [2, 5].

С точки зрения основ общей патологии рефлюкс представляет собой пассивное перемещение желудочного содержимого в любых со-

общающихся полых органах в обратном (антифизиологическом) направлении. Это происходит как в результате функциональной недостаточности (нарушении) клапанов или сфинктеров полых органов, так и в связи с изменением в них разницы (градиента) давления [3].

Своевременное выявление рефлюкса позволяет распознать конкретное звено патогенеза при ряде болезней и выявить условия, predisposing к их возникновению.

Желудочно-пищеводный рефлюкс означает непровольное, без предшествующей тошноты или рвоты, затекание желудочного содержимого в пищевод. В результате нарушается физиологическое перемещение пищевого комка, сопровождающееся поступлением в пищевод несвойственного для него содержимого, способного вызвать физико-химическое повреждение его слизистой оболочки.

Различают физиологический и патологический *гастроэзофагеальные рефлюксы* (ГЭР).

При физиологическом рефлюксе происходит редкое и кратковременное забрасывание кислого содержимого из желудка в пищевод без поражения слизистой оболочки и без каких-либо клинических проявлений (преимущественно после обильной еды или во время сна).

При патологическом рефлюксе частое и длительное забрасывание кислого содержимого в пищевод сопровождается развитием воспалительной реакции слизистой оболочки пищевода с выраженными клиническими проявлениями [9].

ГЭР возможен у детей любого возраста и может привести к формированию ГЭРБ.

Причины гастроэзофагеального рефлюкса (4)

1. Снижение функции антирефлюксного барьера

Гипофункция антирефлюксного барьера может развиваться тремя путями.

1. Первичное снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере

Основой первичной несостоятельности антирефлюксных механизмов у детей раннего возраста, как правило, являются нарушения регуляции функции пищевода вегетативной нервной системой. Вегетативная дисфункция чаще всего обусловлена гипоксией головного мозга, развивающейся в периоды неблагоприятного течения беременности и родов.

Установлена взаимосвязь начальных повреждений головного мозга и шейного отдела позвоночника с функциональными расстройствами пищеварительного тракта, проявляющимися дискинезией пищевода, недостаточностью нижнего пищеводного сфинктера, кардиоспазмами, перегибом желудка, пилородуодено- и дуоденоспазмами, дискинезией тонкой и ободочной кишки. У 2/3 больных выявляются сочетанные формы функциональных нарушений, различные типы дискинезий тонкой кишки с ГЭР и стойким пилороспазмом [1].

2. Увеличение числа эпизодов преходящего расслабления

Возрастание числа эпизодов преходящего расслабления обусловлено влиянием нервно-психических факторов и неправильным питанием. Оно связано также с нерегулярным и однообразным питанием школьников, большими перерывами между приемами пищи и сухоядением. Несомненно негативно влияет на здоровье изменение качества питания. Современные подростки употребляют много консервированных продуктов, рафинированных и легкоусвояемых белков и углеводов. Наблюдается тенденция к приему тонизирующих и алкогольсодержащих напитков.

Одновременно в пищевом рационе недостаточно содержание свежих фруктов и овощей. Последние являются естественными энтеросорбентами, имеют важное значение в функции органов пищева-

рения. Вызывает настороженность тенденция к употреблению пищевых продуктов, изготовленных с добавлением генетически модифицированных продуктов – сои, кукурузы, рапса, картофеля.

Весьма популярными стали изделия из сои и творога, йогурты, пепси, кока-кола, чипсы, шоколад, кофе, печенье и готовые завтраки, негативно влияющие на функцию ЖКТ. Важное значение приобретают часто встречающиеся *аллергия*, преимущественно пищевая, сопровождающаяся значительным увеличением уровня IgE, *кишечный дисбиоз*, приводящий к снижению резистентности организма, *гельминтозы* и другие *паразитарные болезни*, обусловленные нарушениями санитарно-гигиенических норм и правил, прежде всего при обработке и хранении воды и пищевых продуктов.

3. Полная или частичная деструкция антирефлюксного барьера

Деструкция барьера возникает, например, при *грыже пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД).

ГПОД – хроническое рецидивирующее заболевание, связанное со смещением через пищеводное отверстие диафрагмы в грудную полость (заднее средостение) абдоминального отдела пищевода, кардии, верхнего отдела желудка, а иногда и петель тонкой кишки.

Выделяют *врожденные грыжи*, образование которых связано с неравномерным развитием мышц и отверстий диафрагмы, неполным опущением желудка в брюшную полость, облитерацией воздушно-кишечных карманов, слабостью соединительной ткани в пищеводном и аортальном отверстиях диафрагмы.

Большинство ГПОД у детей являются приобретенными и образуются в результате сочетанного действия различных факторов. Из них основная роль отводится слабости соединительно-тканых структур и атрофии мышечных волокон, образующих пищеводное отверстие диафрагмы, повышенному внутрибрюшному давлению и

тракции пищевода кверху при дискинезии пищеварительного тракта и заболеваниях пищевода.

II. Снижение клиренса пищевода:

1) **химического** – вследствие уменьшения нейтрализующего действия бикарбонатов слюны и пищеводной слизи. Основу данного процесса составляет нарушение первичной (автономной) и вторичной перистальтики, обусловленной глотательными движениями.

2) **объемного** – из-за угнетения вторичной перистальтики и снижения тонуса стенки грудного отдела пищевода, повреждающих свойств рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, желчь);

3) **вследствие неспособности слизистой оболочки пищевода противостоять повреждающему действию;**

4) **в результате нарушения опорожнения желудка;**

5) **из-за повышения внутрибрюшного давления.**

III. Снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера

1. **Лекарственные препараты** – антагонисты кальция, папаверин, но-шпа, нитраты, баралгин, холинолитики, анальгетики, доксицилин, теofilлин и др.

2. **Продукты питания и вредные факторы** – шоколад, кофе, чай, жиры, томаты, алкоголь, курение.

3. **Вегетативные расстройства** – поражение блуждающего нерва (ваготомия, вагусная нейропатия при сахарном диабете).

ГЭР приводит к тому, что агрессивные факторы (соляная кислота, пепсин, желчь и желчные кислоты) раздражающе действуют в просвете пищевода. В конечном итоге они повреждают предэпителиальный и эпителиальный барьеры слизистой оболочки пищевода и приводят к рефлюкс-эзофагиту.

В связи со столь агрессивными свойствами желчи в формировании ГЭРБ и хронического гастрита сле-

дует учитывать ее физиологические свойства. Желчь активно участвует в переваривании жиров (активирует липазу поджелудочной железы, нейтрализует кислое содержимое желудка, поступающего в ДПК, осаждает пепсин (может разрушать трипсин), усиливает моторику кишечника, облегчает выделение секрета, обладает дезинтоксикационными свойствами, участвует в образовании фекальных масс и в синтетической работе печени.

Результаты исследований [8] свидетельствуют о сочетании дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов с дисфункцией билиарного тракта.

Клинические проявления дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов

Диспепсические расстройства:

- чувство горечи во рту;
- отрыжка горьким;
- рвота желчью;
- изжога;
- нарушение переваривания жиров (поносы, запоры, метеоризм, урчание в животе);
- икота;
- тупые ноющие боли в подложечной области и за грудиной;
- нарушение глотания (дисфагия).

Возможны *внепищеводные проявления рефлюксов*: кашель, дисфония, приступы удушья.

Особое внимание следует уделять диагностике болезней, являющихся фоновыми для ГЭРБ. К их числу относятся хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь желудка и ДПК, хронический панкреатит, хронический холецистит и др.

Тщательный опрос пациента и анализ анамнестических данных позволяют выбрать обоснованную тактику диагностики и лечения [1].

Диагностика:

1) 24-часовая РН-метрия и функциональные диагностические тесты (эзофагеальная манометрия);

2) эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с прицельной биопсией слизистой оболочки пищевода;

3) рентгенофункциональные исследования;

4) сцинтиграфия пищевода.

Лечение

Больному даются рекомендации придерживаться определенного образа жизни и диеты.

Медикаментозная коррекция:

– перистальтической деятельности пищевода и желудка (прокинетика);

– кислотообразующей функции желудка (антациды, адсорбенты, при необходимости – блокаторы H₂-рецепторов гистамина, ингибиторы протонной помпы).

При забросе в пищевод дуоденального содержимого назначается урсодезоксихолевая кислота (урсосан) по 5 мг/кг/сут в течение 6–8 мес [6].

Урсосан не имеет аналогов, широко известен как препарат с многогранным патогенетическим действием при различных заболеваниях печени, желчевыводящих путей и ЖКТ. Он оказывает гепатопротективное, антифибротическое, иммуномодулирующее, антихолестатическое, литолитическое и антиоксидантное действия, является регулятором апоптоза.

При ГЭР лечебное действие урсосана связано с цитопротективным эффектом. Обладая высокой полярностью, урсодезоксихолевая кислота образует нетоксичные смешанные мицеллы с аполярными (токсичными) желчными кислотами. Это снижает способность желу-

дочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите (БРГ) и билиарном рефлюкс-эзофагите (БРЭ). Урсосан образует двойные молекулы, способные включаться в состав клеточных мембран (гепатоцитов, холангиоцитов, эпителиоцитов ЖКТ), стабилизировать и обеспечивать их невосприимчивость к действию цитотоксических мицелл.

Целью нашего исследования явилось опеределение эффективности терапии БРГ и БРЭ у детей с включением урсосана.

Под наблюдением находились 85 детей в возрасте 9–14 лет, страдавших БРГ и БРЭ. Больных разделили на две группы: 1-ю составили 45 детей с БРГ и БРЭ, принимавших в комплексе терапии урсосан, и 2-ю – 40 детей с БРГ и БРЭ, получавших стандартную терапию без включения урсосана.

Обследование проводили в детском гастроэнтерологическом отделении Городской больницы № 20 Ростова-на-Дону. Диагноз ставили на основании результатов анализа жалоб на изжогу, чувство горечи во рту и симптомов диспепсии, данных анамнеза, ЭГДС, обследования на *Helicobacter pylori*, 24-часовой рН-метрии (эзофагеальная манометрия).

Задачами комплексного лечения БРГ и БРЭ являлись устранение жалоб, включавших прекращение изжоги, чувства горечи во рту и диспепсического синдрома, и эндоскопическое исчезновение рефлюксов.

Все больные получали прокинетику (1 мес) и антациды (1 мес), при наличии *H. pylori* – эрадикацион-

ную терапию. Больным 1-й группы в комплекс лечения включали урсосан из расчета 5 мг/кг вечером после ужина в течение 6 мес.

У больных 1-й группы уже через 1 нед от начала терапии прекращались изжога и чувство горечи во рту. У больных 2-й группы указанные жалобы исчезали через 3–4 нед от начала терапии. Через 1 мес от начала лечения у больных обеих групп исчезали проявления рефлюксов.

Продолжавшаяся терапия урсосаном в течение 6 мес у больных 1-й группы привела к стойкому исчезновению изжоги и чувства горечи во рту (подтверждено отсутствием изменений при на ЭГДС). У больных 2-й группы уже через 1 мес после традиционной терапии появились изжога и чувство горечи во рту, что привело к новым обострениям БРГ и БРЭ.

Таким образом, нами установлено, что включение в комплекс терапии урсосана по 5 мг/кг/сут после ужина в течение 6 мес приводит к стойкому исчезновению билиарных рефлюксов, сохранявшихся не менее 2 лет (данные катамнеза).

Суть профилактики ГЭР заключается:

– в соблюдении здорового образа жизни;

– в рациональном питании (избегание обильных приемов пищи и еды на ночь, ограничение приема очень острых и горячих блюд);

– в снижении массы тела при ожирении;

– в приеме препаратов, вызывающих рефлюкс, по строгим показаниям (спазмолитики, седативные средства, транквилизаторы, антихолинергетики, β-блокаторы и др.).

Список литературы

1. Бельмер С.В., Хавкин А.И. // Гастроэнтерология детского возраста. – М., 2003. – Т. 2. – С. 40–48.
2. Галкин В.А. Современные методы диагностики дискинезий желчного пузыря и некалькулезного холецистита // Тер. арх. – 2001. – Т. 73, № 8. – С. 37–38.
3. Зернов Н.Г., Сашенкова Т.П. и др. // Заболевания пищевода у детей. – М., 1988. – С. 37–60.

4. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. // Болезни пищевода. – М., 2000. – С. 56–68.
5. Ильченко А.А. // Дисфункциональные расстройства билиарного тракта // Consilium medicum. – 2002. – Вып. 1, прил. – С. 20–23.
6. Калинин А.В., Хазанов А.И. // Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии. – М., 2002. – Т. 1. – С. 120–146.
7. Лоранская И.Д., Вишневецкая В.В. Изучение моторной функции желчевыводительной системы и гастродуоденальной зо-

- ны при патологии билиарного тракта // РМЖ [Болезни органов пищеварения]. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 1–7.
8. Урсова Н.И. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у детей, критерии диагностики и коррекции // Consilium medicum. – 2003. – Экстравып. – С. 14–15.
9. Щербаков П.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей // Лекции по педиатрии: Гастроэнтерология. – 2003. – Т. 3. – С. 64–72.

УДК (616.329+616.33)-001.37-07

Комплексная оценка повреждений пищевода и желудка при острых отравлениях прижигающими жидкостями

Е.А. Песня-Прасолова, К.К. Ильяшенко, Т.П. Пинчук, А.А. Гуляев

(НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва)

Проведена комплексная оценка степени тяжести поражения 479 больных с химическим ожогом пищевода (ХОП) и желудка (ХОЖ), базирующаяся на итогах клинического обследования, эзофагогастроэноскопии, внутрижелудочной рН-метрии и эзофагогастроимпедансометрии. Результаты исследования позволили дополнить эндоскопическую классификацию степени тяжести ХОП и ХОЖ и выявить функциональные нарушения. Моторная дисфункция пищевода и желудка проявлялась снижением их сократительной активности, сопровождавшейся повышением внутрижелудочного давления и возникновением гастроэзофагеального рефлюкса. По данным внутрижелудочной рН-метрии, у более чем 50% пострадавших с ХОП и ХОЖ обнаружена гиперацидность желудочного сока. Характер и особенности функциональных нарушений при ХОП и ХОЖ тесно связаны со степенью тяжести химического ожога.

Ключевые слова: химические ожоги пищевода и желудка, эзофагогастроэноскопия, эзофагогастроимпедансометрия, внутрижелудочная рН-метрия.

Complex evaluation of esophagus and stomach injury at acute poisoning with cauterizing fluids

Ye.A. Pesnya-Prasolova, K.K. Ilyashenko, T.P. Pinchuk, A.A. Gulyayev

The complex assessment of severity of lesion of 479 patients with *corrosive burn of esophagus* (CBE) and *stomach* (CBS), based on results of clinical investigation, esophagogastroduodenoscopy, intragastric pH-metry and esophageal and gastric impedance measurement was carried out. Investigation results have allowed to improve endoscopic classification of CBE and CBS degree of severity and to reveal functional disorders. The motor dysfunction of esophagus and stomach was manifested by decrease of their contractile activity accompanied by rise of intragastric pressure and development of gastroesophageal reflux. On the data of intragastric pH-metry, in over 50% of patients with CBE and CBS gastric juice hyperacidity was found. Type and features of functional disorders at CBE and CBS were closely related to degree of severity of corrosive burn.

Key words: corrosive burns of esophagus and stomach, esophagogastroduodenoscopy, esophageal and gastric impedance measurement, intragastric pH-metry.



стрые отравления прижигающими жидкостями сопровождаются поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3, 5, 12–14]. Химические ожоги пищевода (ХОП) у данного контингента пострадавших встречаются в более чем 70% случаев [2, 6], химические ожоги желудка (ХОЖ) – в 19–32% [4, 8, 9,

16, 19], их сочетанное поражение – в 33–49% [7, 11].

В последние годы наряду с оценкой тяжести таких ожогов все большее внимание уделяют выявлению сопровождающих их функциональных нарушений. Актуальность этих исследований обусловлена развитием у 9,5–37,2% пострадавших рубцовых сужений пищевода и желудка, нередко требую-

щих оперативного вмешательства [5].

Имеются сведения о высокой значимости в формировании рубцового сужения пищевода *гастроэзофагеального рефлюкса* (ГЭР), который обнаруживается при ожоговом стенозе антрального отдела желудка [21, 22, 26, 27]. Функциональные расстройства этих органов (регионарные спазмы пищевода, его гипо-

тония, регургитация, значительный слой жидкости в желудке, изменения его перистальтики, спазм привратника) выявляются при рентгенологических исследованиях уже в первые дни ожоговой травмы [25].

Нарушения замыкательной функции кардии у больных с химическими ожогами обнаруживали и при эндоскопическом исследовании [5, 17, 18]. Однако результаты этих исследований не позволяют судить о характере нарушений моторной функции пищевода и желудка, способствующих развитию указанных осложнений.

Единичные источники [1, 11, 20] освещают состояние кислотообразующей функции желудка у этой категории больных. Однако, как правило, кислотность желудочного сока у пациентов с ХОП и ХОЖ исследуют в поздний ожоговый период, перед выполнением планового оперативного вмешательства по поводу постожогового стеноза пищевода или желудка [15].

Анализ данной литературы показывает, что нарушения функций верхних отделов ЖКТ при острых отравлениях веществами прижигающего действия имеют единичный разрозненный характер и не позволяют полностью представить их связь со степенью тяжести ожогового поражения и значение в формировании осложнений.

С учетом изложенного нами проведена комплексная оценка степени тяжести ХОП и ХОЖ и нарушения их функций у 479 больных, находившихся в отделении лечения острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва) с 1997 по 2005 г. Из них ХОП диагностирован у 307 (64,1%) пациентов, ХОЖ – у 172 (35,9%). Средний возраст больных составил $48,0 \pm 2,3$ года (диапазон – от 16 до 93 лет). Мужчин было 73%, женщин – 27%.

Причинами ожогов явились: уксусная кислота – у 183 (38,2%) пострадавших, неорганические кислоты – у 61 (12,7%), щелочи – у 119 (24,9%), неизвестная прижигающая жидкость – у 116 (24,2%). Объем токсикантов варьировал от 5 до 200 мл. В 68,5% случаев отравления обуславливались случайным приемом

прижигающих веществ, в 31,5% – имели суицидальный характер.

Диагностическую эзофагогастро-дуоденоскопию (ЭГДС) выполняли экстренно при поступлении больных в стационар, далее – в процессе лечения до выписки из отделения. При ЭГДС анализировали глубину, распространенность и локализацию ожога.

Моторную функцию пищевода ($n = 56$) и желудка ($n = 45$) изучали методом эзофагогастроимпедансометрии с помощью медицинского комплекса «Эзофагогастроинтестинальный монитор» на 3–7-е сутки ожоговой травмы. Внутривисцеральное давление в желудке и пищеводе оценивали по методу С.А.Чернякевич [23]. Результаты импедансометрии пищевода анализировали по методу J. Fass и соавт. [26]. О сократительной активности антрального отдела желудка судили по параметрам импеданса, предложенным А.В. Кочетковым и соавт. [10].

Кислотообразующую функцию желудка оценивали методом внутрижелудочной рН-метрии [24] у 80 больных на 11–12-е сутки с момента травмы. При исследовании использовали прибор «Гастроскан-5М» (ГНПП «Исток-Система», г. Фрязино Московской области), управляемую ПЭВМ, позволявшую регистрировать рН каждые 20 с.

Классификации химических ожогов верхнего отдела пищеварительного тракта базируются на оценке их глубины [5, 7]. Однако, как показывает практика, тяжесть повреждения органа при химической травме обусловлена не только глубиной ожога, но и его площадью и локализацией.

На основании результатов эндоскопического контроля изменений ожогового процесса в пищеводе и желудке считаем целесообразным дополнить эндоскопическую классификацию химического поражения следующими положениями.

По глубине ожога:

– I степень – катаральное поражение (отек и гиперемия слизистой оболочки – СО);

– II степень – эрозивное поражение (не выходящее за пределы собственной мышечной пластинки СО);

– III степень – язвенное поражение (СО и подслизистого слоя);

– IV степень – язвенно-некротическое поражение (слизистого, подслизистого и мышечного слоев стенки органа).

По распространенности ожога:

– очаговые (в пищеводе – распространяются на $1/2$ стенки и захватывают не более $1/3$ его длины; в желудке – локализируются только в одном анатомическом отделе и распространяются не более чем на 2 стенки);

– ограниченные (в пищеводе – захватывают все его стенки, то есть являются циркулярными, и распространяются не более чем на $1/2$ его длины; в желудке – циркулярные и полуциркулярные, локализируются в одном анатомическом отделе);

– распространенные (в пищеводе – циркулярные, захватывают более половины пищевода; в желудке – распространяются на 2 и более анатомических отдела, могут быть циркулярными и полуциркулярными либо в виде множественных очагов по всем его стенкам).

По локализации поражения с учетом анатомических отделов пищевода и желудка:

– пищевод – нижняя, средняя и верхняя его трети;

– желудок – кардиальный, фундальный и антральный отделы и его тело.

Предложенные дополнения классификации позволяют повысить эффективность лечения, поскольку уже с первых дней пребывания в стационаре данного контингента больных они дают возможность прогнозировать клиническое течение и исход ожога. Кроме того, превентивная терапия обеспечивает профилактику осложнений или более благоприятное их течение.

При эзофагогастрометрии у всех пациентов с ХОП и ХОЖ выявлено повышение внутрижелудочного давления. По нашему мнению, это вызвано нарушением эвакуаторной функции желудка, а у больных с ХОЖ – дополнительно отеком его стенки и мышечным гипертонусом вследствие травмы. Повышение давления в кардии при ожогах пищевода и желудка, по видимому, имеет компенсаторный

характер. Однако оно является недостаточным для поддержания адекватного пищеводно-желудочного градиента давления.

Величина внутрижелудочной гипертензии возрастает по мере увеличения степени тяжести ожога верхних отделов ЖКТ. Именно она определяет степень снижения градиента пищеводно-желудочного давления и способствует развитию ГЭР. Визуальными проявлениями этих нарушений являются обнаруженные при ЭГДС *дуоденогастральный рефлюкс* (ДГР) желчи, нарушения замыкательной функции кардии и признаки *рефлюкс-эзофагита* (РЭ). Снижение давления в кардии при глотании до уровня ниже, чем внутрижелудочное давление, также создает условия возникновения эпизодов рефлюкса желудочного содержимого в пищевод.

Вследствие недостаточного градиента пищеводно-желудочного давления и развития ГЭР функциональные нарушения желудка приводят к повышению давления в пищеводе. У больных с ХОП ведущую роль в развитии пищевой гипертензии играет отек его стенки вследствие ожога. Амплитуда сократительной волны изменяется неоднозначно. Так, при ХОЖ IV степени она снижена, при ХОП I степени – незначительно повышена, а при ХОП III степени – в пределах нормы.

Впервые о повышении внутриполостного давления в желудке и пищеводе в острый ожоговый период при отравлениях прижигающими жидкостями сообщили И.П. Кролевец и И.В. Максименко [11]. Методом резонансной манометрии они установили, что при ожогах легкой степени кратковременно повышается внутриполостное давление. При ожогах средней степени у 65% больных, а при тяжелой степени у всех выявляется стойкая гипертензия. Изменения давления в желудке авторы считают мощным патогенетическим фактором, влияние которого изменяет течение нормальных физических и физиологических процессов, нарушает микроциркуляцию и секрецию, способствует возникновению желудочно-пищеводного рефлюкса.

При *импедансометрии* желудка выявлено нарушение его сократительной активности у всех больных с поражением верхних отделов ЖКТ, которое характеризуется снижением локальной перистальтики и увеличением частоты сокращений антрального отдела пропорционально степени ХОП и ХОЖ.

Снижение сократительной активности желудка у пострадавших с ХОП вызвано, по-видимому, только рефлекторным воздействием, а с ХОЖ – повреждением его мышечной оболочки. Учащение сокращений во всех случаях, вероятно, является компенсаторным, но не сдерживает развития внутрижелудочной гипертензии.

При импедансометрии пищевода выявлены разнонаправленные изменения показателей при ожогах различной степени тяжести.

У больных с ХОЖ I и II степени, несмотря на повышение скорости распространения сокращения и его амплитуды, скорость прохождения пищевого комка уменьшается. При ХОЖ III степени снижена и скорость распространения сокращения. ХОЖ IV степени сопровождается выраженной гипермоторной дискинезией пищевода с повышением всех трех показателей.

При ХОП I и II степени скорость прохождения пищевого комка снижается на фоне уменьшения скорости распространения сокращения и тенденции к возрастанию его амплитуды. А у больных с ХОП III и IV степени все три показателя превышают норму.

Мы полагаем, что снижение скоростных показателей, выявленное при импедансометрии, является следствием дефицита аденозинтрифосфата на фоне гипоксии мышечных волокон. Развитие гипоксии вызвано химическим повреждением стенки пищевода (при ХОП) и РЭ (при ХОП и ХОЖ).

Повышение амплитуды сокращения пищевода по сравнению с нормой, по-видимому, имеет компенсаторный характер. Наиболее высокие значения ее отмечаются при изолированном ХОЖ. Повреждение стенки пищевода при ХОП, особенно III и

IV степени, сопровождается значительным возрастанием всех скоростных показателей импедансометрии. Вероятно, это обусловлено поражением интрамуральных нервных клеток и преобладанием в них возбуждения над процессами торможения.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что ХОП и ХОЖ сопровождаются расстройствами моторной функции обоих органов.

На основании результатов внутрижелудочной pH-метрии у больных с химическими ожогами верхних отделов ЖКТ по уровню базального pH выделено три группы: с нормацидностью, гиперацидностью и гипоацидностью.

При ХОЖ II и III степени преобладает гиперацидность. При ХОЖ III степени гиперацидность чаще определяется при распространенном поражении с локализацией ожоговых язв в проксимальном отделе и теле желудка.

У половины пациентов с ХОЖ IV степени, чаще при распространенном поражении, имеется гипоацидность. Однако в 10,7% случаев распространенного поражения желудка обнаружена гиперацидность. При локализации ожога в дистальном отделе желудка частота гипер- и гипоацидности одинаковая.

Стимуляция кислотообразующей функции при ХОЖ IV степени с дистальной локализацией поражения увеличивает pH в 1,7 раза по сравнению с базальным уровнем. Такое значительное повышение кислотности на фоне стимуляции даже при некротическом поражении желудка свидетельствует о компенсаторной гиперфункции неповрежденных участков его СО и подтверждает тот факт, что базальная кислотность в определенной степени нивелируется ДГР желчи.

По нашему мнению, истинная кислотность желудочного сока при ХОЖ более высокая, так как значения pH зарегистрированы на фоне нейтрализации соляной кислоты желчью за счет ДГР, диагностированного при эндоскопическом исследовании и при внутрижелудочной pH-метрии.

Причинами этого, по-видимому, являются рефлекторное усиление секреции желудка вследствие раздражения мелких ветвей блуждающего нерва при повреждении органа и развивающиеся при ХОЖ моторно-эвакуаторные нарушения, сопровождающиеся гастродуоденальным стазом и внутрижелудочной гипертензией, обнаруженными нами ранее [17].

Проявлением внутрижелудочной гипертензии является высокая частота развития ДГР и ГЭР. На ведущее значение внутрижелудочной гипертензии в развитии ГЭР при сочетанных ожогах пищевода и желудка указывали И.П. Кролевец и И.В. Максименко [11]. Однако кислотообразующая функция желудка при этом ими не изучалась.

Нарушение моторной активности желудка и двенадцатиперстной кишки у обследованных больных затрудняло выявление ДГР и ГЭР при внутрижелудочной рН-метрии. Чаще эти изменения обнаруживались при эндоскопическом исследовании.

Полученные данные свидетельствуют о том, что минимальная ча-

стота выявления кислотного ГЭР отмечалась у больных с ХОЖ IV степени, тогда как эндоскопические признаки РЭ у них были наиболее выраженными.

Итак, с увеличением в рефлюктате доли дуоденального содержимого, имеющего наряду со щелочным характером высокую энзиматическую активность, он становится более агрессивным для СО пищевода.

Независимо от степени ХОП у всех больных с нормальностью при стимуляции повышается кислотность желудочного сока в пределах нормальных величин, а при гипоацидности стимулированный уровень кислотности превышает норму. Отмечается прямая зависимость между степенью ожога пищевода и повышением уровня кислотности желудочного содержимого. Обращает внимание нарушение ощелачивания в антральном отделе желудка у $2/3$ пострадавших с ХОП, обусловленное ДГР, обнаруженным в 26% случаев. Выявлена прямая корреляционная зависимость частоты ДГР от степени ожога пищевода.

В 70-е годы прошлого столетия

было обнаружено, что в ранний ожоговый период при ХОЖ кислотообразующая функция желудка снижена вплоть до ахлоргидрии [1, 3, 20]. Исследование кислотности желудочного содержимого перед плановой операцией по поводу постожогового стеноза верхних отделов пищеварительного тракта показало, что у больных с сочетанными химическими ожогами пищевода и желудка этот показатель снижен. Данный факт связывали с поражением гастринпродуцирующей зоны желудка при рубцовом стенозе его антрального отдела [11].

Указанные сведения о резком снижении кислотообразующей функции желудка при ХОЖ исключали проведение антисекреторной терапии.

Таким образом, нами выявлены особенности функциональных нарушений пищевода и желудка и их тесная связь со степенью тяжести химического ожога прижигающими жидкостями. Благодаря этому расширились представления о патогенезе формирования стриктур пищевода и желудка при данной патологии.

Список литературы

1. Асланикашвили М.С. Изменение кислотности желудочного сока при ожогах желудка // *Материалы конф., посвященной 60-летию Великой Октябрьской социалистической революции.* – Тбилиси, 1977. – С. 5–6.
2. Бикбаева А.И., Валиев Ф.Г. Лечение химических ожогов пищеварительного тракта. – Уфа, 1985. – 152 с.
3. Борис А.И., Захаров Г.Г. Химические ожоги пищеварительного тракта: патогенез, клиника, лечение. – Минск, 1975. – 144 с.
4. Бутвин Г.К., Попко И.М., Молдован В.И., Кавкало Н.Н. О рентгенодиагностике ожогов пищевода и желудка // *Клин. мед.* – 1972. – Т. 50, № 7. – С. 17–20.
5. Волков С.В., Ермолов А.С., Лужников Е.А. Химические ожоги пищевода и желудка. – М.: Медпрактика, 2005. – 119 с.
6. Волков С.В., Лужников Е.А., Галанкина И.Е. и др. Характеристика течения химического ожога пищевода // *Токсикол. вестн.* – 2000. – № 5. – С. 8–12.
7. Волоцков В.И. Эзофагогастродуоденоскопия при химических ожогах верхнего отдела желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1988. – 24 с.
8. Волчек В.М., Новосельцев А.Е. Лечение химических ожогов желудка в хирургической клинике // *Сов. мед.* – 1970. – № 5. – С. 85–88.
9. Кальченко И.И., Хохлая В.П. Химические ожоги желудка. – Киев, 1977. – 136 с.
10. Кочетков А.В., Петляков С.И., Девальд В.В. Состояние моторики желудка, по данным гастроимпедансометрии, после стволочной и комбинированной ваготомии при язве

двенадцатиперстной кишки // *Вестн. хир.* – 2000. – Т. 159, № 2. – С. 21–23.

11. Кролевец И.П., Максименко И.В. Лечение больных с химическими ожогами пищевода и желудка // *Хирургия.* – 1986. – № 11. – С. 80–85.

12. Лужников Е.А. Клиническая токсикология: Для вузов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1999. – 416 с.

13. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2000. – 424 с.

14. Лужников Е.А., Остапенко Ю.Н., Суходолова Г.Н. Неотложные состояния при острых отравлениях. – М.: Медицина, 2001. – 220 с.

15. Маневич В.Л., Харитонов Л.Г. Функциональное состояние оперированного желудка у больных с послеожоговым стенозом пищевода // *Хирургия.* – 1989. – № 3. – С. 79–83.

16. Могиш Г. Острые отравления. – Бухарест, 1984. – 580 с.

17. Пинчук Т.П., Абакумов М.М., Самохвалова В.И. и др. Эндоскопическая и рентгенологическая диагностика гастроэзофагеального рефлюкса у больных с химическим ожогом пищевода и желудка // *Рос. мед. вестн.* – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 36–42.

18. Синев Ю.В., Волков С.В., Волоцков В.И., Лукаш И.Л. Эзофагогастродуоденоскопия при химических ожогах верхнего отдела желудочно-кишечного тракта // *Хирургия.* – 1989. – № 7. – С. 157.

19. Уразаев Т.Х. Нарушения гемокоагуляции в соматогенной стадии отравления уксусной кислотой // О мерах по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с острыми отравлениями: *Материалы Рос. науч.-практ. конф.* 18–21 сент. 2002 г. – Екатеринбург:

Изд. Урал. гос. ун-та, 2002. – С. 221–229.

20. Филиппов Е.М. Кислотообразующая функция желудка после его ожога серной кислотой // *Тез. докл. науч. конф. молодых ученых.* – Барнаул, 1975. – С. 13–14.

21. Черноусов А.Ф., Андрианов В.А., Тамазян Г.С., Тер-Аветикян З.А. Клиника, диагностика и лечение при сочетанной патологии – ожоговой стриктуре пищевода и грыже пищеводного отверстия диафрагмы // *Хирургия.* – 1986. – № 4. – С. 46–50.

22. Черноусов А.Ф., Корчак А.М., Фунден А. и др. Тактика лечения больных при сочетанных ожоговых поражениях пищевода и желудка // *Грудная хир.* – 1987. – № 4. – С. 23–27.

23. Чернякевич С.А. Моторная функция верхних отделов пищеварительного тракта в норме и при патологии // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 1998. – Т. 8, № 2. – С. 33–39.

24. Чернякевич С.А., Бабкова И.В., Орлов С.Ю. Функциональные методы исследования в хирургической гастроэнтерологии. – М., 2003. – 176 с.

25. Щербатенко М.К., Береснева Э.А. Неотложная рентгенодиагностика острых заболеваний и повреждений органов брюшной полости. – М.: Медицина, 1977. – 208 с.

26. Fass J., Silny J., Braun U. et al. Measurement esophageal motility with a new intraluminal impedance device. First clinical results in reflux patients // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 29. – P. 693–702.

27. Messner A.H., Brown J.D., Geisinger K.R. Effect of intermittent acid and pepsin exposure on burned esophageal mucosa // *Amer. J. Otolaryngol.* – 1996. – Vol. 17, № 1. – P. 45–49.

Лактулоза в терапии хронического запора при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Н. Голубев, Н.Г. Андреев, Е.В. Белявцева

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

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) достаточно часто сопровождается развитием синдрома хронического запора. Исследование проводилось с целью изучения эффективности лактулозы (Дюфалак) в терапии хронического запора у больных ЯБДПК. В исследование были включены 60 больных ЯБДПК с хроническим запором, которые были рандомизированы на две группы по 30 человек. После эрадикации *Helicobacter pylori* пациентам 1-й группы, у которых сохранялись явления обстипации, назначалась лактулоза в дозе 30 мл/сут в течение 14 дней. Больные 2-й группы находились под наблюдением и слабительные им не назначались. Через 2 нед синдром хронического запора сохранялся только у 18,2% пациентов 1-й группы и у 70% 2-й. Потребность в приеме стимулянтных слабительных сохранялась у 18,2 и 45,0% пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. 77,3% пациентов, принимавших лактулозу, оценили ее действие как отличное или хорошее.

Ключевые слова: язвенная болезнь, хронический запор, слабительные средства, лактулоза.

Lactulose in the treatment of chronic constipation in peptic ulcer of duodenum

I.V. Mayev, A.A. Samsonov, N.N. Golubev, Ye.V. Belyavtseva

Peptic ulcer of duodenum (PUD) is frequently accompanied by chronic constipation syndrome. Original study was carried out to assess efficacy of lactulose (Duphalac) in the treatment of chronic constipation in PUD patients. Sixty PUD patients with chronic constipation were enrolled to investigation and randomly divided in 2 groups of 30 patients each. After *Helicobacter pylori* eradication therapy patients of the 1st group, who still had constipation symptoms, started назначалась intake of lactulose 30 ml/day for 14 days. Patients of the 2nd group were just observed and took no laxatives. In 2 weeks chronic constipation syndrome was present in 18,2 and 45,0% of patients of the 1st and 2nd groups respectively. 77.3% of patients, that received lactulose estimated its effect as good or excellent.

Key words: peptic ulcer, chronic constipation, laxatives, lactulose.

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) – одна из актуальных проблем современной гастроэнтерологии. В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении этой болезни. Главным образом они связаны с открытием *Helicobacter pylori*, разработкой методов диагностики и эффективных схем эрадикационной терапии. Появилась реальная возможность не только добиться полноценной ремиссии, но и излечить ЯБДПК [2].

Однако еще не решены проблемы, находящиеся в «тени» основных вопросов диагностики и лечения ЯБДПК, в частности такая, как нередко возникающая дисфункция толстой кишки. В первую очередь дисфункция проявляется

хроническими запорами (ХЗ) спастического типа [7].

Синдром ХЗ при ЯБДПК может формироваться под действием нескольких факторов. Главным из них считается гипермоторная спастическая дискинезия толстой кишки, обусловленная повышенным тонусом блуждающего нерва и возникновением патологических висцеро-висцеральных рефлексов. При этом усиливаются сегментирующие и ослабевают пропульсивные сокращения толстой кишки, что замедляет продвижение ее содержимого.

Другими причинами ХЗ являются повышенная кислотность желудочного сока, щадящая диета с низким содержанием растительной клетчатки, недостаточная двигательная активность, прием холи-

нолитиков и алюминийсодержащих антацидов [3, 5, 7].

По данным литературы, синдром ХЗ имеется у более 50% больных ЯБДПК. Он проявляется редкостью эвакуации из просвета кишечника его содержимого, затруднением акта дефекации и выделением кала в виде твердых мелких шариков («овечьий кал»), часто сочетается с метеоризмом, обусловленным вторичным толстокишечным дисбиозом.

У данной категории больных ХЗ часто усиливается при обострении болезни и ослабевает в период ее ремиссии. Описаны случаи резкого усиления обстипации как единственного клинического симптома обострения ЯБДПК [5, 7].

В именуемых публикациях констатируется высокая частота ХЗ

при ЯБДПК. Однако схемы лечения синдрома обстипации у данных больных не разработаны. Нет сведений и о роли стандартной эрадикационной терапии в коррекции нарушений функции кишечника у таких пациентов. В связи с этим нами исследованы эффективность и переносимость лактулозы в терапии ХЗ у больных ЯБДПК.

Синтетический дисахарид *лактозула* (*Дюфалак*, производитель – «Solvay Pharma», Германия) относится к группе слабительных средств с осмотическим механизмом действия [1, 4]. Препарат практически не всасывается и не метаболизируется в тонкой кишке.

В толстой кишке под влиянием ферментов лакто- и бифидобактерий лактулоза распадается на короткоцепочечные жирные кислоты с низкой молекулярной массой – молочную, уксусную, масляную и пропионовую. Это приводит к повышению осмотического давления в просвете толстой кишки, задержке воды, увеличению объема кишечного содержимого и усилению перистальтики. Размягчая содержимое кишки и ускоряя кишечный транзит, лактулоза быстро и эффективно устраняет явления запора, не вызывая привыкания и серьезных побочных эффектов [6, 8, 9].

Материал и методы исследования

В соответствии с поставленными задачами обследованы 60 больных ЯБДПК в стадии обострения с сопутствующим синдромом ХЗ.

Критерии включения больных в исследование:

- 1) ЯБДПК, ассоциированная с *H. pylori*, с синдромом ХЗ;
- 2) возраст от 18 до 75 лет;
- 3) согласие на участие в эксперименте.

Критерии исключения больных из исследования:

- 1) органическая патология толстой кишки (по данным ирригоскопии);
- 2) сахарный диабет, болезни щитовидной железы;
- 3) прием алюминийсодержащих антацидов;
- 4) отказ от участия в эксперименте.

С учетом указанных критериев исследовали 38 (63,3%) женщин и 22 (36,7%) мужчины в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст – 48 лет), страдавших ЯБДПК от 2 до 18 лет (в среднем – 10 лет). У 49 (81,7%) пациентов ХЗ появился на фоне течения ЯБДПК. Из этого числа 38 (77,6%) пациентов самостоятельно принимали слабительные средства раздражающего действия (препараты *сенны*, *бисакодил*, *пикосульфат натрия*).

Всем пациентам проводили клиническое обследование, пальцевое исследование прямой кишки, традиционные лабораторные исследования, *эзофагогастродуоденоскопию* (ЭГДС), ирригоскопию (для исключения органической патологии толстой кишки), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, полное копрологическое исследование с определением характера фекалий по Бристольской шкале формы кала. Диагностику инфекции *H. pylori* и контроль эффективности терапии проводили с помощью гистологического метода (с окраской препаратов по Гимзе) и быстрого уреазного теста.

Для определения эффективности лечебных мероприятий, в частности коррекции синдрома ХЗ, всех больных рандомизировали на две группы: 1-ю (*основную*, $n=30$) и 2-ю (*контрольную*, $n=30$). Исследование проводили в два этапа.

На первом этапе пациентам обеих групп назначали эрадикационную терапию (*омепразол* – по 20 мг 2 раза в сутки, *кларитромицин* – по 500 мг 2 раза в сутки, *амоксциллин* – по 1000 мг 2 раза в сутки) в течение 7 дней. Через 4 нед после окончания лечения проводили контроль эффективности эрадикации и оценивали динамику симптомов ХЗ.

На втором этапе больным 1-й (*основной*) группы, у которых сохранялась клиника обстипационного синдрома, назначали лактулозу (*Дюфалак*) по 30 мл 1 раз в сутки – утром в течение 14 дней. Больные 2-й (*контрольной*) группы находились под наблюдением, но слабительные средства им не назначали.

Результаты лечения анализировали через 14 дней.

Эффективность терапии ХЗ оценивали по следующим критериям:

1) нормализация частоты стула и характера кала;

2) динамика жалоб (натуживание при дефекации, чувство неполного опорожнения, абдоминальные боли) и физикальных данных (болезненность при пальпации);

3) показатели копрологического исследования с оценкой формы кала по Бристольской шкале.

Результаты исследования и их обсуждение

До исследования все пациенты предъявляли жалобы, характерные для ЯБДПК: боли и тяжесть в эпигастриальной области, тошноту, отрыжку и рвоту. Кроме того, у всех пациентов имелись клинические признаки, характерные для синдрома ХЗ: стул не чаще 2 раз в неделю, натуживание при дефекации, твердый «овечий» кал, чувство неполного опорожнения кишечника.

Абдоминальные боли в левой подвздошной области, купировавшиеся после акта дефекации, регистрировались у 46,7±9,1 и 53,3±9,1% пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Умеренная болезненность при пальпации толстой кишки, особенно сигмовидного ее отдела, отмечалась у всех обследованных.

При ЭГДС у всех пациентов выявлены язвенный дефект слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки и хронический активный гастродуоденит. Органической патологии при ирригоскопии и пальцевом исследовании прямой кишки не обнаружено. По данным копрологического исследования, у всех пациентов выявлены признаки спастического обстипационного синдрома. Форма кала соответствовала 1–3-му типам по Бристольской шкале.

Полный курс эрадикационной терапии прошли 30 больных 1-й группы и 28 – 2-й. Два пациента прекратили прием антибиотиков из-за их непереносимости (тошнота, диарея, метеоризм). На фоне эрадикационной терапии купировались основные клинические симптомы ЯБДПК приблизительно в одинаковые сроки.

Так, болевой абдоминальный синдром купировался на 5–6-й день лечения, а симптомы желудочной

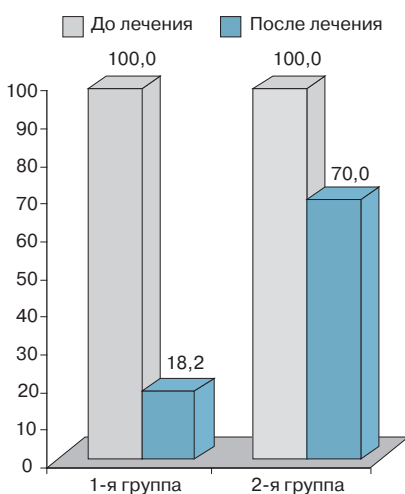


Рис. 1. Динамика нормализации частоты стула при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с синдромом хронического запора на фоне приема лактулозы, %

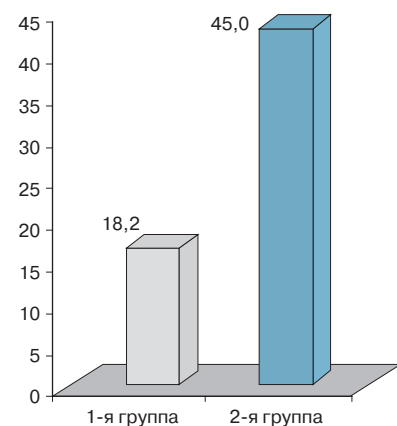


Рис. 2. Потребность в дополнительном приеме слабительных средств раздражающего типа после окончания лечения, %

диспепсии – на 6–8-й. К контрольному сроку (21-й день от начала терапии), по данным ЭГДС, у всех пациентов отмечено рубцевание язвы двенадцатиперстной кишки. Эрадикация *H. pylori* достигнута у 26 (86,7±6,2%) пациентов 1-й группы и у 24 (80,0±7,3%) – 2-й.

Через 4 нед после эрадикационной терапии клиника синдрома ХЗ сохранялась у 22 (73,3±8,1%) больных 1-й группы и у 20 (66,7±8,6%) –

2-й. Этих пациентов включили во второй этап исследования.

В основной группе после 2 нед терапии лактулозой признаки хронической обстипации (1-й и 3-й типы по Бристольской шкале) оставались у 18,2±4,5% больных (рис. 1). У остальных пациентов нормализовались частота стула и консистенция кала (4–5 типы по Бристольской шкале), исчезли жалобы на натуживание при дефекации и чувство неполного опорожнения прямой кишки. У 36,4±8,8% больных был купирован болевой абдоминальный синдром, исчезла или значительно уменьшилась пальпаторная болезненность в левой подвздошной области. У остальных пациентов снизились интенсивность болевых ощущений и пальпаторная болезненность.

Лишь у 18,2±8,5% пациентов сохранилась необходимость в дополнительном приеме стимулянтных слабительных. Однако и у данных больных кратность приема и доза слабительных препаратов раздражающего действия значительно снизились.

Побочные эффекты в виде метеоризма и диареи отмечены у 13,6±6,3 и 18,2±7,0% больных соответственно (рис. 2). Однако они не потребовали отмены терапии и быстро исчезли после снижения дозы препарата до 10–20 мл/сут. В дальнейшем у 63,6±8,8% пациентов полностью исчезла потребность в приеме слабительных средств, а 36,4±8,8% принимали Дюфалак в поддерживающей дозе – 5–10 мл 2–4 раза в неделю.

При субъективной оценке эффективности лечения лактулозой 77,3±7,6% пациентов основной группы признали действие препарата *отличным или хорошим*.

За время наблюдения (14 дней) у 70,0±8,4% пациентов контрольной группы нормализовалась частота стула – 3 раза и более в неделю.

Однако у них оставались такие признаки ХЗ, как кал твердой консистенции (1–3-й типы по Бристольской шкале), натуживание при дефекации и чувство неполного опорожнения кишечника. Боли и дискомфорт в левой подвздошной области сохранялись у всех пациентов 2-й группы, отмечавших их до начала исследования ($n=16$). Потребность в приеме слабительных средств продолжали испытывать 45,0±9,1% больных (рис. 2).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о недостаточной эффективности стандартной терапии ЯБДПК, в частности синдрома ХЗ. У значительной части больных после эрадикационной терапии длительно сохраняются клинические признаки хронической обстипации. Это обстоятельство диктует необходимость применения у данной категории пациентов слабительных средств.

При назначении лактулозы (Дюфалака) быстро и «мягко» нормализуется моторно-эвакуаторная функция толстой кишки, исчезают симптомы ХЗ, снижается потребность в слабительных средствах раздражающего действия. Напротив, у пациентов контрольной группы даже после успешной эрадикации *H. pylori* сохраняются основные признаки хронической обстипации.

Выводы

1. Эрадикационная терапия ЯБДПК недостаточно эффективна при коррекции хронической обстипации.

2. При включении лактулозы (Дюфалака) в схему терапии больных ЯБДПК с синдромом ХЗ функция толстой кишки нормализуется у абсолютного большинства больных.

3. Применение лактулозы не сопровождается возникновением серьезных побочных эффектов и хорошо переносится пациентами.

Список литературы

1. Буторова Л.И., Максимова И.Д. Функциональный запор: рациональные подходы к диагностике и лечению // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2004. – № 2. – С. 24 – 28.
2. Ивашкин В.Т., Мерго Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. – М.: Триада-Х, 1999. – 255 с.
3. Маев И.В., Самсонов А.А. Болезни

двенадцатиперстной кишки. – М.: МЕД-пресс-Информ, 2005. – 511 с.

4. Маев И.В., Самсонов А.А. Лактулоза (Дюфалак®) – «золотой стандарт» терапии хронического запора как одного из основных гастроэнтерологических синдромов // Врач. – 2003. – № 7. – С. 46 – 48.
5. Маев И.В., Самсонов А.А. Синдром хронического запора. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2005. – 96 с.
6. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д. Дю-

фалак при хронических запорах // Кремлевская мед. Клин. вестн. – Спец. вып.

7. Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. – Пермь, 2000. – 256 с.
8. Bouhnik Y., Neut C., Raskine L. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 19. – P. 889–899.
9. Eve K., Ueberschaer B., Press A. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1995. – Vol. 9. – P. 69 – 73.

Школа клинициста

Задача 1

Женщина 47 лет обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на тупую боль и тяжесть в правом подреберье постоянного характера, увеличение живота, повышенную утомляемость. Указанные жалобы появились приблизительно за месяц до обращения к врачу. Их интенсивность постепенно нарастала.

Больная представила выписку из истории болезни, из которой следовало, что за 14 мес до этого ей были проведены три курса химиотерапии по поводу *лимфомы брюшинного пространства*.

Алкоголь не употребляет.

При объективном исследовании обращали внимание гепатомегалия (печень увеличена на 7 см, преимущественно за счет правой доли, плотная), пальпаторная болезненность печени, выраженный асцит. Физикальные данные подтверждены результатами *ультразвукового исследования* (УЗИ). Спленомегалия и расширение сосудов портальной системы не выявлены.

Клинический анализ крови: СОЭ повышена до 25 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АлАТ – 50 ед./л (норма – до 40 ед./л), АсАТ – 65 ед./л (норма – до 40 ед./л), общий билирубин – 2,4 мг/дл (норма – до 1 мг/дл).

Вопрос 1

Между какими заболеваниями следует в первую очередь проводить дифференциальную диагностику?

А) рецидив лимфомы;

Б) острый вирусный гепатит;
В) лекарственный гепатит;
Г) цирроз печени;
Д) болезнь или синдром Бадда – Киари.

Ответ

А, Д.

Требуется прежде всего исключить генерализацию лимфомы с поражением печени.

Для болезни или синдрома Бадда–Киари характерен быстронарастающий, резистентный к диуретикам, асцит в сочетании с гепатомегалией при нормальных размерах селезенки. Эндофлебит малых печеночных вен (внутрипеченочная форма болезни Бадда–Киари, веноокклюзионная болезнь) может развиваться после цитостатической и (или) лучевой терапии как результат повреждения эндотелия. Против острого вирусного гепатита свидетельствует асцит при отсутствии выраженных биохимических сдвигов, против лекарственного гепатита – асцит и отсутствие временной связи с цитостатической терапией. Для цирроза печени типичны признаки портальной гипертензии.

Больная проконсультирована онкологом. При комплексном обследовании исключено злокачественное новообразование. Маркеры вирусных гепатитов А, В, С и D не выявлены.

Вопрос 2

Какие методы исследования показаны для уточнения диагноза?

А) цветное доплеровское УЗИ;

Б) компьютерная томография;
В) печеночная венография;
Г) лапароскопия;
Д) пункционная биопсия печени.

Ответ

А, В, Д.

При цветном доплеровском УЗИ не выявлено значимых изменений печеночных вен. Выполнена биопсия печени (см. рис. на 1-й стороне обложки).

Вопрос 3

Какие изменения видны в препарате биоптата?

Ответ

Фиброз и сужение центральных вен печеночных долек, облитерация их просвета.

Вопрос 4

Какие прогноз и тактика ведения больной?

Ответ

Прогноз неблагоприятный. Симптоматическая терапия малоэффективна. Показано включение пациентки в лист ожидания трансплантации печени.

Задача 2

Женщина, 39 лет, обратилась к гастроэнтерологу районной поликлиники с жалобами на изжогу, возникающую 2–3 раза в день после еды, ощущение инородного тела и боль за грудиной при проглатывании твердой пищи. Изжога периодически беспокоила и ранее, однако в последние несколько дней усилилась, присоединилась дисфагия.

Вопросы

1. Какие из перечисленных дополнительных сведений о больной помогают в установлении диагноза?:

а) изжога возникает преимущественно после употребления жирной пищи,

б) на протяжении 2 лет периодически принимает имован по поводу бессоницы,

в) по рекомендации дерматолога с целью лечения угревой сыпи в течение недели принимает доксицилин в дозе 200 мг в день,

г) около 3 нед назад перенесла ОРВИ,

д) отец больной умер в возрасте 60 лет от рака желудка.

2. Проведена эзофагогастро-дуоденоскопия (см. рисунок на 1-й стороне обложки).

Какие изменения видны на снимке? Как их интерпретировать?

3. Какое лечение следует назначить больной? Как можно оценить прогноз?

Ответы

1. В первую очередь необходимо обратить внимание на проводимый курс лечения доксициклином, так как к числу вызываемых им побочных эффектов относятся эзофагит и изъязвление слизистой оболочки пищевода. Для лекарственного эзофагита характерны дисфагия и одинофагия, редко наблюдаемые при неосложненных формах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

2. Эндоскопическая картина демонстрирует картину язвенного эзофагита: гиперемия слизистой оболочки среднего и дистального отделов пищевода и две язвы на границе средней и нижней трети. Учитывая анамнестические данные (прием доксицилина), можно с высокой степенью вероятности диагностировать язвенный эзофагит

лекарственного генеза. Вместе с тем воспалительные изменения слизистой оболочки нижней трети, появление изжоги до начала приема доксицилина указывают на патогенетическую роль гастроэзофагеального рефлюкса. Возможно, рефлюкс-эзофагит послужил фоном для формирования лекарственных язв.

3. Необходимы отмена доксицилина и назначение антисекреторных препаратов в сочетании с прокинетики. Принимая во внимание наличие язвенной формы эзофагита, логичным представляется выбор наиболее мощных ингибиторов секреции соляной кислоты – блокаторов протонной помпы (омепразол, лансопразол и др.). Контрольное эндоскопическое исследование желательнее провести через 4 нед после начала терапии. Больной следует дать рекомендации по диете и образу жизни. В случае проведения всех перечисленных лечебных мероприятий прогноз можно рассматривать как благоприятный – заживление язвенных дефектов и ликвидация клинических и эндоскопических признаков эзофагита.