

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 6, 2005

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

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

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 8000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:
82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать»
на 1-е полугодие 2006 г.

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

Для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 74

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

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

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2005

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы Гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>Буеверов А.О.</i> Лекарственные поражения печени как причина внутрипеченочного холестаза	2
<i>Лапина Т.Л.</i> Возможности применения омега-3 для контроля типичных и нетипичных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	7
<i>Матанина Н.В., Рейзис А.Р.</i> Урсодезоксихолевая кислота и ее применение при вирусных гепатитах у взрослых и детей	11
<i>Шульпекова Ю.О., Федосына Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.</i> Опыт применения препарата «Гепа-Мерц» в лечении хронической печеночной энцефалопатии ...	17
<i>Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Калинин А.В.</i> Применение препарата «Эссливер форте» у больных с метаболическим синдромом X	25
<i>Буеверов А.О., Ешану В.С., Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Маевская М.В.</i> Успешное лечение больного хроническим гепатитом D с тяжелым фиброзом (Клиническое наблюдение)	31
<i>Кучерявый Ю.А.</i> Опыт использования эзомепразола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита	35
Школа клинициста	43
Перечень статей, опубликованных в 2005 году	44
Список авторов	44

УДК 616.36-008.811.6-02:615.065

Лекарственные поражения печени как причина внутрипеченочного холестаза

А.О. Буеверов

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

Внутрипеченочный холестаз – синдром, сопровождающий различные заболевания печени, среди которых одно из ведущих мест принадлежит медикаментозному гепатиту. В статье освещены основные этиологические факторы, действие которых обуславливает внутрипеченочный холестаз, его патогенетические механизмы и подходы к терапии. Как правило, лекарственный холестаз разрешается после отмены вызвавшего его препарата. Назначение препаратов метаболического действия показано для ускорения регресса патологических биохимических и гистологических изменений, при невозможности отмены «причинного» лекарственного средства и с целью профилактики холестаза при назначении потенциально гепатотоксичных препаратов.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз, лекарственные поражения печени, эссенциальные фосфолипиды.

Многообразие форм внутрипеченочного холестаза

Понятие «внутрипеченочный холестаз» (ВПХС) включает нарушение образования и секреции желчи (или ее компонентов) при отсутствии механической обструкции внепеченочных желчевыводящих путей. Для понимания причин и механизмов развития ВПХС следует помнить, что в процессе формирования желчи выделяют *три* этапа:

1) захват из крови ряда ее компонентов (желчных кислот, билирубина, холестерина и др.) на уровне базолатеральной мембраны гепатоцита;

2) метаболизм, а также синтез новых составляющих и их транспорт в цитоплазме гепатоцита;

3) выделение их через каналикулярную (билиарную) мембрану в желчные каналцы.

В соответствии с этими этапами

ВПХС может развиваться на уровне гепатоцита или внутрипеченочных желчных протоков. С гистологической точки зрения выделяют:

1) *интралобулярный холестаз*, обусловленный поражением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный) и каналцев (каналцевый, каналикулярный);

2) *экстралобулярный (дуктулярный)*, связанный с поражением внутрипеченочных междольковых желчных протоков.

В то время как основой внепеченочного холестаза всегда является обструкция желчных протоков, ВПХС подразделяется на *необструктивный* и *обструктивный* варианты. Этиологические факторы как первого, так и второго варианта многообразны.

С точки зрения клинициста целесообразно различать следующие *варианты холестаза*:

- острый и хронический;
- с желтухой и без желтухи;

– с повреждением и без повреждения гепатоцитов;

– врожденный и приобретенный.

Внутрипеченочный обструктивный холестаз характеризуется проходящей или перманентной обструкцией внутрипеченочных желчных протоков, которые могут быть обусловлены очаговым или диффузным патологическим процессом (табл. 1).

Внутрипеченочный необструктивный холестаз обуславливается влиянием различных факторов, первично нарушающих метаболизм желчных кислот на том или ином этапе (табл. 2).

Список болезней и синдромов, представленный в табл. 2, охватывает основные наиболее распространенные причины поражения печени. При этом во многих случаях остается неясным, почему один и тот же этиологический фактор послужил причиной развития холеста-

Таблица 1. Причины внутрипеченочного обструктивного холестаза

Очаговые поражения печени:	аденомы гемангиомы кисты опухоли абсцессы паразиты гепатолитиаз лимфогранулематоз болезнь Кароли врожденный фиброз печени
Диссеминированные поражения печени:	саркоидоз туберкулез другие гранулематозы муковисцидоз
Инфильтративные поражения печени:	лейкозы амилоидоз болезни накопления (болезнь Вильсона, гемохроматоз, галактоземия, гликогеноз IV типа, недостаточность α_1 -антитрипсина, тирозинемия, идиопатический неонатальный гепатит, болезни Ниманна–Пика, Гоше, непереносимость фруктозы)
Воспалительная пролиферация желчных протоков:	первичный билиарный цирроз первичный склерозирующий холангит бактериальный холангит идиопатическая дуктопатия взрослых
Другие:	гемобилия хроническое отторжение трансплантата синдром «трансплантат против хозяина» синдром Алажилла синдром Цельвегера

Таблица 2. Причины внутрипеченочного необструктивного холестаза

Вирусные гепатиты (А – Е), цитомегаловирус, вирусы Эпштейна–Барра, Коксаки, ЕСНО, герпеса I, II, IV типов, реовирус III типа, парвовирус В19
Алкоголь
Аутоиммунный гепатит
Системные бактериальные инфекции
Лекарства
Химические вещества
Микотоксины
Эндотоксинемия
Стеатоз
Застойная сердечная недостаточность
Тиреотоксикоз
Парентеральное питание
Паранеопластические синдромы
Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза
Доброкачественный возвратный внутрипеченочный холестаза
Внутрипеченочный холестаза беременных
Синдром Дабина–Джонсона

за у одного пациента и не привел к нему у другого. В связи с этим рассматривается возможность генетической предрасположенности к холестазу, проявляющейся, например, в особенностях биотрансформации ксенобиотиков в печени.

Среди множества этиологических факторов ВПХС не последнее место занимают *лекарственные поражения печени* (ЛПП). Ежегодное количество случаев холестаза или холестатического гепатита, развившихся на фоне применения ле-

карственных средств, оценить трудно. Однако анализ литературных данных позволяет предполагать весьма впечатляющие показатели.

Так, по сведениям европейских и американских исследователей, побочные эффекты медикаментов расцениваются как причинные факторы только остро развившейся желтухи у 2–5% от общего числа госпитализированных больных и 40% гепатитов у пациентов старше 40 лет. Получение достоверных данных о частоте ЛПП вообще и холестатических гепатопатий в частности представляет существенные трудности вследствие совокупности объективных и субъективных факторов, к числу которых относятся:

- 1) латентное течение некоторых ЛПП;
- 2) полипрагмазия;
- 3) широкое, часто бесконтрольное применение безрецептурных препаратов, биологических добавок и «народных» средств;
- 4) недостаточно тщательный сбор анамнеза;
- 5) неадекватное трактование клинической симптоматики и лабораторных показателей;
- 6) в ряде случаев – стремление медицинских работников скрыть побочное действие применявшихся препаратов во избежание профессиональной, гражданской и уголовной ответственности.

Патогенез лекарственного холестаза

К препаратам с облигатным, то есть дозозависимым и воспроизводимым на лабораторных животных, гепатотоксическим действием, с полным основанием можно отнести только *парацетамол*, с некоторыми оговорками – *цитостатические агенты*. Практически все остальные лекарственные средства проявляют повреждающие свойства лишь у некоторых лиц вследствие идиосинкразических реакций, для развития которых также может иметь значение общее количество поступившего в организм вещества.

Таблица 3. Молекулярные механизмы лекарственных поражений печени [1]

Переокисление липидов Денатурация белков Истощение запасов АТФ Нарушение функции митохондрий Образование свободных радикалов Образование гаптенов Формирование комплексов с ядерными и цитоплазматическими молекулами Блокада транспортной РНК Блокада мембранных рецепторов Нарушение гомеостаза кальция Разрушение клеточного цитоскелета

Реакция печени на лекарство зависит от действия многих факторов. Основные из них [1]:

- возраст;
- пол;
- трофологический статус;
- беременность;
- доза и длительность приема препарата;
- лекарственные взаимодействия;
- индукция ферментов;
- полиморфизм ферментов;
- фоновое заболевание печени;
- фоновое системное заболевание;
- функция почек.

Печень принимает на себя основной удар в первую очередь при пероральном приеме лекарств, особенно обладающих выраженным эффектом «первого пассажа». Большинство ксенобиотиков захватываются неспецифическим путем посредством диффузии из синусоидов через мембрану гепатоцитов. Обратная диффузия, как правило, затруднена ввиду связывания вещества со специфическими внутриклеточными белками. Последние, в свою очередь, переносят его в эндоплазматический ретикулум, где протекают основные процессы метаболизма, и в желчные каналцы, транспортные белки которых участвуют в экскреции метаболитов в желчь. Общие для всех типов поражений молекулярные патогенетические механизмы гепатотоксического действия лекарств представлены в табл. 3.

Большое значение в патогенезе ЛПП придается процессам биотрансформации, подразделяющимся на две фазы.

Фаза 1 включает совокупность опосредованных цитохромами P450, преимущественно окислительных реакций, приводящих к образованию активных промежуточных метаболитов, из них некоторые обладают гепатотоксическими свойствами. Семейство цитохромов P450 – это группа изоферментов с доминантной локализацией в эндоплазматическом ретикулуме, осуществляющих реакции гидроксигенации, деалкилирования и дегидрогенирования.

В *фазе 2* происходит конъюгация упомянутых метаболитов с глютамином, сульфатом или глюкуроном с формированием нетоксичных гидрофильных соединений, которые затем выводятся из печени в кровь или желчь.

Однако не все ксенобиотики метаболизируются посредством системы печеночных ферментов. Для некоторых лекарственных препаратов доминируют иные механизмы повреждения печени, например, иммунная гепатотоксичность. Будучи, как правило, субстанциями с невысокой молекулярной массой, лекарства сами по себе не проявляют антигенных свойств, но при соединении с печеночными белками, то есть действуя как гаптен, препарат или его метаболит может участвовать в образовании неоантигена – мишени для патологического иммунного ответа.

В группе ЛПП, сопровождающихся холестазами, следует различать:

1) *канальцевый холестаз*, относящийся в соответствии с приведенной выше классификацией к интралобулярному типу холестаза;

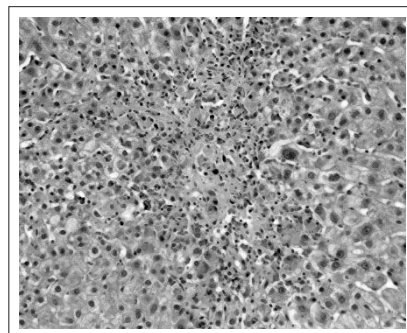
2) *паренхиматозно-канальцевый холестаз*, характеризующийся сопутствующим повреждением гепатоцитов, то есть представляющий собой смешанное – воспалительно-холестатическое – поражение печени (см. рисунок); этот тип гепатопатии возникает в случае превалирования иммунного механизма повреждения ткани печени;

3) *дуктулярный (протоковый, экстралобулярный) холестаз*.

Общая характеристика холестатических ЛПП представлена в табл. 4. При ознакомлении со списком препаратов, вызывающих тот или иной тип внутрипеченочного холестаза, не следует забывать, что перечень соответствующих препаратов куда более обширен, но для многих из них описаны лишь единичные случаи развития данной формы гепатотоксичности.

Клинико-лабораторная диагностика

Первый шаг к установлению диагноза ЛПП – подробный сбор информации о принимаемых препаратах, включая дозирование и длительность приема. Нужно учитывать, что пациент по тем или иным причинам может скрывать факт приема лекарственных средств, например антидепрессантов, препаратов для повышения половой потенции, антибиотиков. Не стоит также забывать о возможности самостоятельного употребления биологических до-



Морфологическая картина паренхиматозно-канальцевого холестаза, развившегося на фоне приема бисептола. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Таблица 4. Лекарственные средства, вызывающие внутрипеченочный холестаз

Тип поражения печени	Препараты	Патофизиологические механизмы	Гистологические изменения
Канальцевый холестаз	Амитриптилин, ампициллин, карбамазепин, аминазин, циметидин, ранитидин, каптоприл, эстрогены, оральные контрацептивы, андрогены, анаболические стероиды, триметоприм, сульфаметоксазол, тиabendазол, толбутамид, циклоспорин	Уменьшение тока желчи, не зависящего от желчных кислот; подавление функции Na^+ , K^+ -АТФазы, уменьшение текучести мембран синусоидов; нарушение плотности межклеточных контактов; снижение сократительной способности околоканальцевых микрофиламентов	Расширение канальцев, образование в них желчных тромбов; гепатоцеллюлярный желчный стаз (преимущественно в III зоне ацинуса); при длительном холестазе – пролиферация билиарного эпителия, «перистая» дегенерация гепатоцитов
Паренхиматозно-канальцевый холестаз	Карбимазол, хлорпропамид, оксациллин, диклоксациллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, метициллин, флуклоксациллин, эритромицин, олеандомицин, сульфаниламиды, метамизол, диклофенак, напроксен, фенилбутазон, сулиндак, фенитоин, тиоридазин, хлорпромазин	Как правило, иммунный механизм поражения (см. текст)	То же + холестаз во всех зонах ацинуса, портальная и перипортальная воспалительная инфильтрация с большим количеством эозинофилов; возможно образование гранулем
Дуктулярный холестаз	Беноксипрофен (снят с производства)	Не уточнен	Желчные тромбы в канальцах и протоках без выраженной воспалительной реакции

бавок и средств, применяемых в народной медицине, состоящих обычно из большого количества компонентов.

Основное клиническое проявление ВПХС любого генеза, в том числе медикаментозного, – кожный зуд различной степени выраженности. В то же время зуд не является надежным диагностическим критерием холестаза, так как возникает обычно при уже выраженных гистологических изменениях печени и не у всех пациентов. Если зуд сопровождается желтухой, то это обычно указывает на повреждение гепатоцитов, то есть смешанное воспалительно-холестатическое поражение печени. Следует помнить, что «вклад» в развитие гипербилирубинемии при ЛПП может вносить гемолиз.

При объективном исследовании больного можно выявить желтуху, расчесы, в некоторых случаях – нерезко выраженную гепатомегалию. Увеличение селезенки для лекарственных гепатопатий нетипично и требует исключения влияния других этиологических факторов. Системное токсико-аллерги-

ческое действие препарата может обусловить внепеченочная симптоматика, помогающая в установлении генеза болезни: лимфаденопатия, кожная сыпь, миалгии, артралгии, конъюнктивит и т. д.

Решающее значение в диагностике лекарственного холестаза принадлежит повышению активности «холестатических» печеночных ферментов – щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), лейцинаминопептидазы; последний фермент в рутинной клинической практике определяется редко. В случае «изолированного» канальцевого холестаза активность аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ) возрастает не более чем в 3 раза.

Более значительное повышение активности АлАТ и АсАТ указывает на гепатоцеллюлярное поражение, характерное для паренхиматозно-канальцевого холестаза. E. Kuntz и H.-D. Kuntz [4] отмечают, что чувствительность одновременного повышения активности четырех ферментов – ЩФ, ГГТП, АлАТ и холинэстеразы – для диагностики

лекарственного холестаза составляет 96%. Вместе с тем авторы не приводят данных о специфичности указанной комбинации ферментов, что вызывает определенный скептицизм.

Степень повышения уровня сывороточного билирубина коррелирует не столько с выраженностью холестаза, сколько со степенью гепатоцеллюлярного поражения. Как правило, преобладает прямая (связанная) фракция билирубина; доминирование непрямой фракции требует исключения гемолиза. В период реконвалесценции концентрация сывороточного билирубина снижается медленнее, чем активность ферментов холестаза.

Изменение показателей синтетической функции печени (снижение уровня альбумина, протромбинового индекса, удлинение протромбинового времени, активности холинэстеразы) наблюдается редко и указывает либо на массивное поражение печеночной паренхимы, либо на длительный тяжелый холестаз.

В отдельных случаях токсическое действие лекарственных сред-

ств может сопровождаться образованием разнообразных аутоантител. Описано выявление при медикаментозных гепатопатиях антител к компонентам клеточного ядра, гладкой мускулатуре, митохондриям, антител 2-го типа – к микросомам печени и почек и др. В отличие от аутоиммунных заболеваний печени их титр редко достигает диагностических значений, и они быстро исчезают после отмены «причинного» препарата.

Роль инструментальных методов исследования для диагностики холестатических ЛПП определяет в основном исключение других причин холестаза, в первую очередь внепеченочного. Безусловно показано ультразвуковое исследование органов брюшной полости, в то время как более сложные диагностические методы применяются по индивидуальным показаниям. В сомнительных ситуациях прибегают к пункционной биопсии печени. Гистологическая характеристика различных типов медикаментозного холестаза приведена в табл. 4.

Лечение и профилактика

В большинстве случаев ЛПП, в том числе с доминированием ВПХС, отмена «причинного» препарата – условие первостепенной важности для обратного развития патологических изменений. Это обуславливает особую значимость тщательного сбора лекарственного анамнеза и знания врачом списка основных лекарственных средств, потенциально яв-

ляющихся причиной развития холестаза.

Прогрессирующее течение патологического процесса, несмотря на элиминацию предполагающегося этиологического фактора, диктует необходимость тщательного дополнительного обследования с целью исключения других заболеваний печени: вирусных гепатитов, алкогольной болезни, метаболических нарушений, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита и т. д.

С целью ускорения регресса кожного зуда и биохимических сдвигов обычно назначают *урсодезоксихолевую кислоту* (10–15 мг/(кг·сут) или *адеметионин* (1600 мг/сут). Продолжительность курса лечения индивидуальна и определяется исходной выраженностью симптоматики и клинико-биохимической динамикой.

В случаях тяжелого течения лекарственного холестаза, сопровождающегося желтухой и мучительным кожным зудом, рекомендуется назначение *преднизолона* по 30–40 мг/сут коротким курсом под контролем биохимических показателей.

J. Lata и соавт. [5] указывают на целесообразность назначения *эссенциальных фосфолипидов* (ЭФЛ) по 50 мг каждые 6 ч внутривенно в целях профилактики поражения печени у больных, находящихся на полном парентеральном питании. В упомянутом исследовании уровень повышения активности ЩФ оказался достоверно ниже у больных основной группы, получавших терапию ЭФЛ (*эссенци-*

ле Н), чем у пациентов группы сравнения.

Следует отметить, что до настоящего времени среди некоторых врачей бытует мнение, будто бы применение ЭФЛ может приводить к развитию холестаза. Документированные подтверждения этого предположения в медицинской литературе отсутствуют, впрочем, как и патогенетическое обоснование способности ЭФЛ нарушать образование или секрецию желчи. Более того, приведенные результаты контролируемого исследования J. Lata и соавт. [5] свидетельствуют о возможности превентивного назначения ЭФЛ для предотвращения развития внутривенного холестаза у больных, находящихся на полном парентеральном питании.

Метаболические препараты, в том числе ЭФЛ, целесообразно применять у больных с холестатическими ЛПП, протекающими по воспалительно-холестатическому типу (паренхиматозно-канальцевый холестаз). Однако в этих случаях важно с высокой степенью достоверности исключить другую патологию печени, при которой длительный курс лечения метаболическими препаратами может исказить реальную биохимическую картину болезни.

Особого внимания заслуживают ситуации, когда отмена «причинного» препарата невозможна по жизненным показаниям. Если медикаментозный гепатит не приобретает неуклонно прогрессирующего течения, возможно продолжение начатого курса терапии совместно с метаболическими лекарственными средствами.

Список литературы

1. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Буверов А.О. Лекарственные поражения печени // *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей.* – 2-е изд., испр. и доп. / Гл. ред. В.Т. Ивашкин. – М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2005. – С. 217–223.

2. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. Внутривенный холестаз – от патогенеза к лечению // *Практ. врач.* – 1998. – № 13. – С. 20–23.

3. Aithal P.G., Day C.P. The natural history of histologically proved drug-induced liver disease // *Gut.* – 1999. – Vol. 44. – P. 731–735.

4. Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology. Principles and practice.* – Springer-Verlag, 2002. – P. 204–214.

5. Lata J., Dastyk M.J., Senkyrik M. et al. Protective effect of essential phospholipids on liver injury due to total parenteral nutrition // *Vnitř. Lek.* – 2001. – Vol. 47. – P. 599–603.

6. Lee A.U., Farrell G.C. Drug-induced liver disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 13. – P. 199–205.

УДК (616.33-008.17-031:611.329)-085.243.4

Возможности применения омепразола для контроля типичных и нетипичных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Т.Л. Лапина

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

Типичным симптомом *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) является изжога. Однако это не единственное проявление болезни, которая характеризуется разнообразной как «пищеводной», так и «внепищеводной» симптоматикой. Так, при подробном расспросе больных с рефлюксной болезнью выяснено, что они предъявляли жалобы не только на изжогу (95%), но и на кислую отрыжку (89,17%), боли в эпигастрии (89,17%), ретростеральные боли (61,34%), кашель (40,68%). Омепразол (Ультоп® производства компании «КРКА», Словения) оказывает быстрый и полный симптоматический эффект и при типичных, и при нетипичных проявлениях ГЭРБ. После курса лечения незначительная изжога сохранилась у 11,3%, боли в эпигастрии – у 12,17%, ретростеральные боли – у 1,74%, кашель – у 10,62%.

Ингибиторы протонной помпы и омепразол рассматриваются как средства, успешно купирующие типичную «пищеводную» симптоматику ГЭРБ и внепищеводные проявления этого заболевания.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изжога, кашель, омепразол.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – широко распространенное заболевание, приводящее к существенному снижению качества жизни больных. ГЭРБ стала актуальной проблемой не только для гастроэнтерологов, но и для врачей-интернистов не только из-за высокой частоты, но и вследствие «внепищеводных» симптомов, обусловленных патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом.

Таким образом, больных ГЭРБ следует считать весьма неоднородной группой.

Какова же симптоматика ГЭРБ, какие ее проявления следует считать типичными, а какие нетипичными? Для ответа на эти вопросы

обратимся к докладу *Генвальской конференции* (опубликован в 1999 г.) [4]. Эта конференция, получившая название от города Генваль (Бельгия), собрала международных экспертов для разработки современной концепции собственно ГЭРБ и концепции ведения больных ГЭРБ с точки зрения медицины, основанной на доказательствах. При выдвижении каждого положения доклада Генвальской конференции проходило голосование для установления степени научной доказательности этого положения.

С точки зрения доклада Генвальской конференции *кардинальным симптомом ГЭРБ является изжога*. Если изжога главный или единственный симптом, то у

75% индивидуумов ее причина – ГЭРБ. С другой стороны, это самый частый симптом ГЭРБ, возникающий как минимум у 75% больных с данным заболеванием [4]. Участники конференции в Генвале пришли к согласию, что наличие ГЭРБ можно предположить, если изжога возникает 2 или более дней в неделю.

Итак, типичное проявление ГЭРБ как кислотозависимого заболевания – изжога. При ГЭРБ она возникает после еды или при приеме определенной пищи, физическом напряжении, наклонах, в положении лежа. Тесно связаны с изжогой кислая отрыжка и срыгивание.

ГЭРБ и ее симптомы обусловлены влиянием кислоты и пепсина, за-

брасываемых из желудка в пищевод. Эффект обоих этих повреждающих факторов pH-зависимый: активность пепсина быстро снижается при подъеме pH выше 4. Когда интрагастральный, а следовательно, и внутрипищеводный pH падает ниже 4, кислота и пепсин могут действовать повреждающее на слизистую оболочку пищевода, что приводит к ее патологическому изменению и, вероятно, к возникновению симптомов. Оказалось, что у больных с изжогой и кислой отрыжкой частота их возникновения прямо зависит от подверженности пищевода воздействию патологического рефлюкса (процент времени с pH < 4) [6].

В исследовании В. Joelsson, F. Johnsson (участвовали 190 человек) показано, что частота возникновения симптомов ГЭРБ непосредственно зависит от продолжительности времени в течение суток с внутрипищеводным pH меньше 4. Даже у тех больных, у которых изжога и кислая отрыжка возникали эпизодически, внутрипищеводный pH меньше 4 зарегистрирован примерно в течение 15 ч, что отличало их от контрольной группы здоровых [6].

Такие характерные для заболеваний пищевода симптомы, как одинофагия (болезненность при глотании, появление боли при прохождении пищи по пищеводу) и дисфагия (ощущение затруднения или препятствия при прохождении пищи по пищеводу), также встречаются при ГЭРБ. Частота таких симптомов ниже. Так, дисфагия, как правило, возникает при формировании осложнения ГЭРБ – пептической стриктуры пищевода.

Обратимся к материалам другой международной согласительной конференции – конференции по функциональным заболеваниям желудочно-кишечного тракта [11]. В разделе, посвященном вопросам функциональной диспепсии, отмечено, что пациенты с преобладающим симптомом изжоги не имеют синдрома функциональной диспепсии по определению этого состояния и страдают от ГЭРБ (практически без других вариантов диагноза).

Интересно отметить, что у больных ГЭРБ нередко могут быть боль и дискомфорт в эпигастральной области, то есть симптом диспепсии в соответствии с определением Римской согласительной конференции. Это положение сформулировано в генвальском докладе: «истинные симптомы диспепсии (в соответствии с Римскими критериями) могут быть вызваны гастроэзофагеальным рефлюксом». Это положение не было утверждено безоговорочно, но имело высокий рейтинг научной достоверности. Кроме того, отмечено подтверждение связи между рефлюксом и истинной диспепсией при мониторинге pH [4].

В генвальском докладе эксперты приводят определение ГЭРБ: «термин „гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь“ может быть применен к любому индивидууму, подверженному риску развития органических осложнений вследствие гастроэзофагеального рефлюкса или испытывающему клинически значимое ухудшение качества жизни из-за симптомов гастроэзофагеального рефлюкса после адекватного подтверждения доброкачественной природы этих симптомов». При этом под органическими осложнениями понимают любые пищеводные осложнения (проявления) эзофагита, а также *астму, аспирационную пневмонию и ларингит*, связанные с рефлюксом.

Таким образом, понятие ГЭРБ расширено не только в связи с

представлениями об эндоскопически негативной (неэрозивной) рефлюксной болезни, но и благодаря представлениям о внепищеводных проявлениях этого заболевания.

ГЭРБ обладает широким спектром экстраэзофагеальных проявлений (табл. 1).

Причины возникновения внепищеводной симптоматики при ГЭРБ связывают с двумя механизмами. Агрессивные компоненты, попадающие в пищевод при забросе, стимулируют хеморецепторы дистального отдела пищевода. В ответ на эту стимуляцию развивается *вагвагальный рефлекс*. Вследствие этого рефлекса, как правило, развивается бронхоспазм. Непосредственное патогенное воздействие рефлюкса проявляется тогда, когда при *микроаспирации* рефлюксат поражает слизистую оболочку глотки, гортани и бронхов.

Какова же симптоматика ГЭРБ и с какой частотой различные ее симптомы встречаются в рутинной клинической практике? Обратимся к данным отечественного многоцентрового контролируемого исследования. Открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности *Ультопа®* (омепразол производства компании «КРКА», Словения) у больных ГЭРБ было выполнено в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (директор кли-

Таблица 1. Спектр экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ

- Некоронарогенные боли в грудной клетке
- Легочные:
 - хронический кашель
 - бронхообструкция
 - рецидивирующая пневмония
 - легочный фиброз
- ЛОР-органы:
 - фарингит
 - ларингит
 - синусит
 - субфарингеальный стеноз
 - дисфония
- Прочие:
 - эрозия эмали зубов
 - ночное апноэ
 - халитоз
 - злокачественные поражения глотки, гортани, голосовых связок

Таблица 2. Частота и выраженность изжоги, кислой отрыжки и эпигастральной боли в динамике на фоне лечения омепразолом (Ультопом®)

Симптом	Характеристика симптома	До начала лечения	28-й день лечения	56-й день лечения
Изжога	Частота больных с симптомом, %	95,00	29,31	11,30
	Выраженность, средний балл	2,31	0,36	0,11
Регургитация	Частота больных с симптомом, %	89,17	28,45	6,96
	Выраженность, средний балл	1,78	0,34	0,09
Эпигастральная боль	Частота больных с симптомом, %	89,17	41,38	12,17
	Выраженность, средний балл	1,88	0,51	0,12

ники – академик РАМН В.Т. Ивашкин), на клинических базах кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медицинского стоматологического университета (зав. кафедрой – профессор И.В. Маев) и кафедры терапии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (зав. кафедрой – профессор В.И. Симаненков) [1].

Обследовано 120 больных, из них у 100 выявлены эрозии пищевода (в соответствии с классификацией Савари–Миллера большинство больных (64) отнесено к I степени эзофагита, 28 – ко II степени. Наиболее тяжелая степень эзофагита (III и IV) выявлена у 7 и 1 пациента соответственно. На основании жалоб, данных эндоскопического исследования и 24-часовой рН-метрии у 20 больных констатирована эндоскопически негативная рефлюксная болезнь.

При клиническом анализе оценивали степень выраженности симптомов ГЭРБ в баллах: 0 – отсутствие симптомов, слабый – 1, умеренный – 2, тяжелый – 3.

Изжога зарегистрирована у 95,0% обследованных до начала терапии, кислая отрыжка – у 89,17%. Часто встречалась одинофагия: при обращении к врачу ее отметила четверть пациентов. Изжога оказалась не только самой частой жалобой при ГЭРБ, но и наиболее выраженным симптомом: до начала лечения средняя балльная оценка составила $2,31 \pm 0,08$, средний балл для кислой отрыжки – $1,78 \pm 0,09$.

Наряду с типичными пищеводны-

ми проявлениями ГЭРБ очень часто возникали эпигастральные боли – у 89,17% обследованных. Важно отметить, что пациенты с ГЭРБ испытывают сильные боли. Средний балл для эпигастральной боли уступал лишь изжоге – $1,88 \pm 0,09$.

Омепразол, эффективно снижающий кислотность желудочного сока и обеспечивающий длительный контроль интрагастрального рН, успешно купировал эти кислотозависимые симптомы (табл. 2).

Следует отметить, что наряду с типичными гастроэнтерологическими симптомами с высокой частотой проявлялись и экстраэзофагеальные симптомы. Так, ретростернальные боли до начала лечения испытывали 61,34% больных. На кашель жаловались 40,68% пациентов.

В данном исследовании не проводили ни мониторингования ЭКГ, ни исследования функции внешнего дыхания для уточнения функций сердечено-сосудистой и бронхолегочной систем. Курение не являлось критерием исключения, хотя отрицали эту привычку только 65,83% больных. Дифференциро-

вали обусловленность этих симптомов патологическим рефлюксом или самостоятельным заболеванием сердца или легких на основании расспроса больных. Однако, учитывая выраженную положительную динамику влияния омепразола на частоту ретростернальной боли (рис. 1) и кашля (рис. 2), следует сделать вывод о том, что у большого числа больных эти симптомы были связаны именно с гастроэзофагеальным рефлюксом.

Диагностика экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ представляет собой сложную клиническую задачу, так как в первую очередь необходимо доказать обусловленность симптома именно рефлюксом, причем не всегда удается полностью исключить самостоятельное заболевание с характерными симптомами. Сложно связать приступы удушья, кашель или ларингит с ГЭРБ: классический симптом изжоги может отсутствовать, а эзофагогастродуоденоскопия малоинформативна, так как явных эндоскопических признаков поражения пищевода – эрозий – может и не быть.

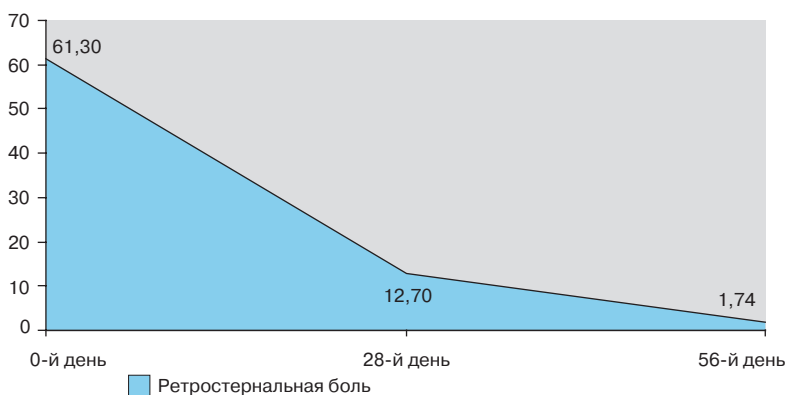


Рис. 1. Частота ретростернальной боли при ГЭРБ в динамике на фоне лечения омепразолом (Ультопом®), %

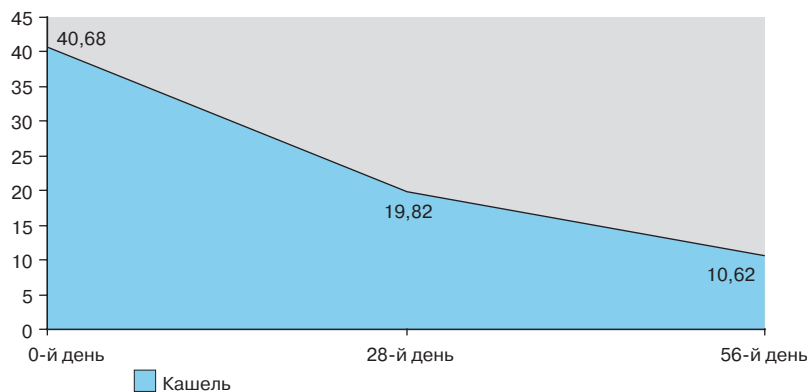


Рис. 2. Частота кашля при ГЭРБ в динамике на фоне лечения омепразолом (Ультопом®), %

Помочь связать внепищеводные симптомы с ГЭРБ могут специально разработанные опросники, например ReQuest [10], и рН-метрия. Однако рН-метрия имеет ряд ограничений: так, индекс симптома имеет весьма ограниченное значение при некардиальной боли в грудной клетке [3], а пищеводная и фарингеальная двухканальная рН-метрия малодоступна. Даже при использовании беспроводной рН-метрии 48-часовое исследование более информативно, чем 24-часовое [9], что подтверждает сложность диагностики.

Становится очевидным, что простой и информативный тест с ингибитором протонной помпы (ИПП), например омепразолом, очень привлекательный диагностический метод при ГЭРБ с внепищеводными проявлениями. Так, по данным метаанализа F. Cremonini и соавт. [2],

при сравнении теста с ИПП с эндоскопическим исследованием и рН-метрией при некардиальной боли в грудной клетке установили, что для диагностики этого состояния его чувствительность составляет 80%, специфичность – 74%, NNT – 3.

Лечение экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ также представляет некоторые сложности. Применение ИПП считается терапией выбора, как и при ГЭРБ с пищеводными симптомами. Так, при ведении 182 больных с симптомами хронического ларингита, связанного с ГЭРБ, было показано, что улучшение наступает у 96% больных при следовании ими антирефлюксных рекомендаций по изменению привычек и образа жизни, а также при назначении омепразола. Дозу омепразола подбирали, исходя из клинической эффективности: она варьировала от 20 до 80 мг [7].

Анализ 8 контролируемых исследований продемонстрировал, что ИПП способствуют улучшению при бронхиальной астме, хотя не получено достоверного улучшения показателей функции внешнего дыхания у всех больных [5].

В настоящее время признано, что экстраэзофагеальные проявления ГЭРБ имеют существенное клиническое значение. Разрабатываются подходы к их своевременному выявлению, а ИПП, в том числе классический препарат этой группы омепразол, признаны основными средствами терапии нетипичных симптомов рефлюкса. Доказано, что при сочетании ГЭРБ и бронхиальной астмы ИПП необходимо назначать в удвоенной дозе на 2–3 мес минимально. Это позволяет снизить число приступов удушья, а у части больных способствует улучшению показателей функции внешнего дыхания.

ИПП оказались эффективными в терапии кашля, связанного с гастроэзофагеальным рефлюксом, как показали плацебоконтролируемые исследования. Как и при астме, их доза должна быть двойной, а курс лечения длительным. При некоронарогенной боли в грудной клетке возможно назначение блокатора протонной помпы в стандартной дозе на короткий курс лечения, например однонедельный, что бывает достаточно для снятия болевого синдрома [8].

Список литературы

1. Бондаренко О.Ю., Захарова Н.В., Ивашкин В.Т. и др. Динамика симптомов и эндоскопической картины при стандартной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 1. – С. 40–45.
2. Cremonini F., Wise J., Moayyedi P., Talley N.J. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis // Amer. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 1226–1232.
3. Dekel R., Martinez-Hawthorne S.D., Guillen R.J., Fass R. Evaluation of symptom index in identifying gastroesophageal reflux disease-related noncardiac chest pain // J. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 38. – P. 24–29.
4. Dent J., Brun J., Fendric A.M. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report // Gut. – 1999. – Vol. 44, suppl. 2. – P. S1–S16.
5. Field S.K., Sutherland R.L. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature // Cest. – 1998. – Vol. 114. – P. 275–283.
6. Joelsson B., Johansson F. Heartburn – the acid test // Gut. – 1989. – Vol. 30. – P. 1523–1525.
7. Hanson D.J., Kamel P.L., Kahrlas P.J. Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis // Ann. Otol. Rhinol. – 1995. – Vol. 104. – P. 550–555.
8. Malagelada J.R. Review article: supraesophageal manifestations of gastro-

esophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 19, suppl. 1 – P. 43 – 48.

9. Prakash C., Clouse R.E. Value of extended recording time with wireless pH monitoring in evaluating gastroesophageal reflux disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3. – P. 329–334.

10. Stanghellini V. ReQuest – the challenge of quantifying both esophageal and extra-esophageal manifestations of GERD // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 18, suppl. – P. 27–30.

11. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders – Rome II: a multinational consensus document on functional gastroduodenal disorders // Gut. – 1999. – Vol. 45, suppl. 2. – P. 1137–1142.

УДК 616.36-002.12-085.272

Урсодезоксихолевая кислота и ее применение при вирусных гепатитах у взрослых и детей

Н.В. Матанина, А.Р. Рейзис

(Центральный НИИ эпидемиологии Минздравсоцразвития России, Москва)

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – вещество, оказывающее многообразное действие на функцию печени при различных патологических состояниях. В статье приведены литературные и собственные данные по применению УДХК в качестве адьювантного препарата при острых и хронических вирусных гепатитах. Особое внимание уделено эффектам УДХК при поражении печени у детей.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, урсодезоксихолевая кислота, лечение.

В течение многих веков в восточной медицине для лечения болезней желудка, кишечника и печени применяли высушенную желчь бурого медведя. В 1902 г. О. Hammarsten (Упсала, Швеция) описал желчную кислоту полярного медведя и впервые ввел термин «урсохолевая кислота» [1].

Первые препараты, примитивные и необработанные, однако оказывали выраженное благоприятное действие на течение болезней печени. В их состав входила *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК). Как оказалось, именно она является действенным лечебным фактором [2–4]. В середине 50-х годов прошлого века японские ученые описали метод синтеза УДХК.

Первые наблюдения терапевтического эффекта УДХК отмечены при лечении желчнокаменной болезни с сопутствующим хроническим активным гепатитом у некоторых пациентов [5–8]. Было проведено первое двойное контролируемое испытание, в результате которого на фоне приема УДХК

наблюдали не только растворение мелких холестериновых камней, улучшение самочувствия больных, быстрое уменьшение желтухи, но и снижение активности печеночных аминотрансфераз и содержания билирубина. Данное открытие позволило активно применять УДХК для лечения болезней печени [9–16].

Как известно, желчь человека содержит соли желчных кислот, которые состоят из хенодезоксихолевой, холевой и дезоксихолевой кислот. В норме содержание урсодезоксихолевой и литохолевой кислот в желчи человека составляет не более 5% от общего пула желчных кислот [11, 17, 19].

УДХК – это третичная нетоксичная желчная кислота, которая в организме человека образуется эндогенным путем. Она синтезируется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты, являющейся продуктом бактериального окисления хенодезоксихолевой кислоты. УДХК более полярна и гидрофильна по сравнению с другими желчными кислотами. Данное свойство включает возможность образования

токсичных для клеток печени мицелл. В экспериментальных работах показано, что при назначении 10–15 мг/кг/сут УДХК содержание токсичных желчных кислот снижается, а УДХК становится основным компонентом желчи [11, 16, 22].

В настоящее время хорошо изучен метаболизм УДХК [20, 21, 23–30]. В печени происходит эффективная конъюгация УДХК с глицином, таурином, N-ацетилглюкозаминном, глюкуроновой кислотой и сульфатом. После этого УДХК в конъюгированной форме выделяется в желчь. В тонкой кишке конъюгаты могут пассивно всасываться. В терминальном участке подвздошной кишки конъюгаты активно всасываются. Они опять проходят через печень и снова выделяются в желчь. УДХК и ее конъюгаты, не всосавшиеся в тонкой кишке, в дистальных отделах тонкой и толстой кишки метаболизируются бактериями. УДХК выводится преимущественно с калом. Желчные кислоты попадают также в почки, но почти не выводятся с мочой из-за их реабсорбции в канальцах.

В конце 80-х годов XX в. появились исследования, положительно оценивающие применение препаратов УДХК при хронических холестатических поражениях печени, включая первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит [31–56]. УДХК применяется также при алкогольных поражениях печени, неалкогольном стеатогепатите, муковисцидозе [57–67].

Описана эффективность УДХК при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, билиарном панкреатите [68–73, 75]. Сообщалось о применении УДХК при холестазах у больных гемобластомом в отдаленный период клинико-гематологической ремиссии, когда при гистологическом исследовании пунктатов печени выявлялось уменьшение дистрофии гепатоцитов и лимфогистиоцитарной инфильтрации, в 100% случаев исчезали признаки холестаза [73, 76, 77].

Наряду с приведенными данными эффективность УДХК положительно оценена в ряде исследований при других болезнях и состояниях, в частности при синдроме аутоиммунного перекреста (сочетание аутоиммунного гепатита с первичным билиарным циррозом или с первичным склерозирующим холангитом), других холестатических поражениях печени – билиарной атрезии, синдроме Алажиля, болезни Кароли, доброкачественном рецидивирующем внутрипеченочном холестазах, прогрессирующем семейном внутрипеченочном холестазах, СПИД-ассоциированной холангиопатии, холестазах, обусловленном парентеральным питанием [78, 89, 90]. В отдельных публикациях (описание случаев) показан положительный эффект УДХК в лечении лекарственного холестаза, вызванного оральными контрацептивами, антибиотиками, анаболическими стероидами [91–95].

Описано благоприятное влияние назначения препаратов УДХК после трансплантации органов и тканей: печени, сердца, костного мозга [96–103]. В различных рабо-

тах получены данные об антиканцерогенном действии УДХК. Было продемонстрировано, что УДХК предотвращает развитие опухолей, вызванных азоксиметаном. Возможно, это связано с цитопротективными и иммуномодулирующими свойствами УДХК, а также с уменьшением ее концентрации в кишечнике. Исходя из этого возможно использование УДХК в качестве профилактического средства у пациентов с повышенным риском развития карциномы толстой кишки [104–106], в частности, при неспецифическом язвенном колите. Столь широкий спектр применения препарата основывается на многочисленных механизмах, обуславливающих разносторонность его действия [107–123]. К ним относятся следующие эффекты:

– *гепатопротекторный* – благодаря наличию гидрофильной группы (7 β -гидроксил) структуре УДХК встраивается в фосфолипидный бислой мембраны гепатоцита и холангиоцита, улучшает ее текучесть, восстанавливает структуру клеток и защищает их от действия повреждающих факторов (вирусы, лекарства, алкоголь и другие токсичные вещества);

– *литолитический* – снижает литогенность желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждает образование холестериновых камней и обеспечивает их растворение, повышает холатохолестериновый индекс;

– *гипохолестериновый* – снижает синтез холестерина в печени, уменьшает его секрецию в желчь и всасывание в кишечнике;

– *антихолестатический* – вытесняет пул токсичных желчных кислот в результате конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке, снижает концентрацию гидрофобных желчных кислот, стимулируя экзоцитоз в гепатоцитах путем активации Са-зависимой 1-протеинкиназы, усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечнике, индуцируя бикарбонатный холерез;

– *антиоксидантный* – УДХК как «мусорщик свободных радикалов» активирует глутатионвосстанавливающие ферменты;

– *антифибротический* – уменьшает дегенерацию гепатоцитов и пролиферацию холангиоцитов, снижает выраженность инфильтрации и воспаления печеночной ткани;

– *иммуномодулирующий* – под воздействием УДХК снижаются синтез иммунокомпетентного IgM, экспрессия антигенов и комплекса гистосовместимости на гепатоцитах и холангиоцитах, что предотвращает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов, уменьшает продукцию аутоантител, способствует снижению иммунопатологических реакций.

В последние годы особый интерес исследователей вызывает новый аспект благоприятного действия УДХК – *антиапоптотический*. В исследованиях на изолированных гепатоцитах показано, что УДХК предохраняет митохондрии от повреждения, снижает окислительный стресс и подавляет токсининдуцированный апоптоз [125, 126]. Группа ученых в опытных условиях сравнила влияние урсодезоксихолевой, тауродезоксихолевой и дезоксихолевой кислот на протеины клеточного цикла, участвующие в апоптозе гепатоцитов. Ими выявлено, что только УДХК способна регулировать протеины клеточного цикла апоптоза (циклин D и E-кодерин), увеличивая выживаемость гепатоцитов [127–135].

Все эти данные явились предпосылкой к попыткам использования препаратов УДХК при *вирусных гепатитах* (ВГ). У взрослых пациентов эти исследования начаты еще в 1981 г. [8, 9, 14]. Продолжились эти работы лишь в 90-х годах [10, 136–143]. Полученные данные свидетельствовали о положительном влиянии УДХК на клинико-биохимические показатели и гистологические параметры как при острых [145–148], так и при хронических ВГ [149–154, 157]. Многостороннее благоприятное влияние УДХК отмечалось не толь-

ко при монотерапии [142, 144, 156], но и при дополнении ее к лечению интерферонами [155–159, 163–165].

Так, в плацебоконтролируемом исследовании [160] установлено, что при лечении интерфероном в сочетании с УДХК на протяжении 6 мес ремиссия наступала у 71% больных, а при терапии интерфероном + плацебо – у 53% пациентов. После окончания терапии рецидив наступал у 70% больных, получавших плацебо, и у 40% – УДХК.

Гистологические признаки портального воспаления, характерные для ВГ С, значительно уменьшались на фоне лечения препаратами УДХК. Исследование С. Fabbri и соавт. [161] посвящено изучению эффективности УДХК в лечении больных, не ответивших на первый курс лечения ИФН- α . Показано достижение биохимического ответа у 38% пациентов и вирусологического – у 8% при комбинированной терапии против 12 и 0% соответственно при монотерапии ИФН- α .

Промежуточный итог применения УДХК при ВГ у взрослых пациентов подведен в 2003 г. [178]. В рамках *Cochrane Database Syst. Rev.* авторы провели метаанализ всех 27 клинических испытаний применения УДХК при острых и хронических ВГ В и ВГ С, опубликованных в мире и отвечающих требованиям доказательной медицины. В работе убедительно продемонстрировано существенное снижение активности цитолиза в конце лечения и в анамнезе.

В педиатрической практике терапевтические возможности УДХК изучались в основном при таких заболеваниях, как муковисцидоз, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, обменные нарушения. УДХК благоприятно разрешает внутрипеченочные и внепеченочные нарушения в более короткие сроки и с хорошей переносимостью [168–172, 175, 181]. В мировой литературе не удалось найти достаточной информации о применении УДХК при ВГ у детей [170].

Первые сведения о благоприятном влиянии УДХК при ВГ у детей получены в 1995 г. в нашей клинике [182, 183]. В контролируемом рандомизированном клиническом исследовании наблюдали детей в возрасте от 11 мес до 14 лет с различными формами острых (А, В, С) и хронических (В, С) ВГ, которые получали УДХК как в виде монотерапии, так и в сочетании с интерфероном. В сравнении с группой контроля отмечено явно положительное влияние УДХК на симптомы собственно ВГ (диспептические явления, размеры печени) и на разрешение холестаза (желтуху). Уже через неделю от начала приема УДХК значительно и достоверно был снижен уровень общего билирубина. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) нормализовалась на 3-й неделе лечения в отличие от группы плацебо, где активность ЩФ нормализовалась на 6-й неделе.

Показательна динамика содержания триглицеридов, отражающих липидный обмен. Данные показатели нормализовались на 2-й неделе раньше, чем в группе плацебо. О положительном влиянии не только на синдром холестаза, но и на синдром цитолиза судили по быстрой нормализации активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), также в отличие от группы плацебо. Данное явление отразило и гепатопротекторное действие УДХК.

По данным *ультразвукового исследования* (УЗИ) печени, у всех детей, получавших УДХК, на 4-й неделе исчезли «мозаичное» усиление эхогенности печени и замазкообразный осадок в желчном пузыре, а в контрольной группе улучшение данных УЗИ достигнуто менее чем у половины детей лишь на 5–6-й неделе. Побочных эффектов во время приема УДХК у детей не наблюдали.

Назначение УДХК при *хронических гепатитах* (ХГ) было рассчитано на ее гепатопротекторное и иммуномодулирующее действия. У больных детей с нерепликативной фазой ХГ к концу курса лечения отмечены улучшение общего

состояния, исчезновение жалоб, полная нормализация активности АлАТ, ликвидация обострений сопутствующей холепатии.

У больных репликативной формой ХГ комплексная терапия в сравнении с ИФН-монотерапией привела к улучшению противовирусного эффекта. Полная и стойкая ремиссия достигнута у 44,3% больных при комплексном лечении и у 28,3% – при ИФН-монотерапии. Отмечено также, что на фоне комплексного лечения уменьшаются побочные эффекты ИФН-терапии (снижение аппетита и массы тела у 29,2% детей, получавших только ИФН, и лишь у 6,6% – при сочетании ИФН с препаратами УДХК).

На основании полученных данных был сделан вывод о том, что применение УДХК в терапии острых ВГ у детей, протекающих с внутрипеченочным холестазом, достоверно эффективно в отношении как синдрома холестаза, так и цитолитического синдрома. Разрешение синдрома холестаза выражалось в существенном ускорении обратного развития желтухи, нормализации уровня билирубина, активности ЩФ и показателей липидного обмена (холестерин, общие липиды, триглицериды, β -липопротеиды), а также ликвидации картины внутрипеченочного холестаза по данным УЗИ.

Гепатопротекторное и противовоспалительное действия УДХК при острых ВГ проявлялось в более быстром купировании диспепсического синдрома и нормализации активности аминотрансфераз. Данные работы впервые обосновали показания к назначению УДХК детям с ВГ любой этиологии, протекающим с выраженным холестазом, а также больным ХГ как в виде монотерапии при отсутствии показаний или возможности использовать ИФН-терапию, так и в комбинации с ИФН-терапией.

В дальнейшем полученные данные о благоприятном действии УДХК при ВГ были подтверждены в работах других отечественных ав-

торов [185, 186]. Ими также продемонстрировано благоприятное влияние УДХК при включении ее в терапию ВГ с синдромом холестаза у детей. Эффект УДХК оценивали у 43 детей с синдромом холестаза (21 пациент с острым ВГ и 22 – с хроническим). Группу контроля составили 17 больных острым ВГ с синдромом холестаза, получавших стандартную терапию.

Контроль клинических, биохимических и ультразвуковых показателей проводился через 3, 6 и 12 мес. Полученные результаты подтвердили, что назначение УДХК при острых и хронических ВГ, протекающих с синдромом холестаза, оказывает выраженный и наиболее быстрый антихолестатический эффект, проявляющийся как обратной динамикой клинических симптомов, так и нормализацией биохимических показателей холестаза и цитолиза, способствует быстрой ликвидации отека стенки и исчезновения осадка в полости желчного пузыря.

Средняя продолжительность госпитального лечения больных, получавших УДХК, была достоверно меньше и составила $39,1 \pm 0,3$ дня против $45,7 \pm 0,3$ дня в контрольной группе ($p < 0,001$). На фоне лечения урсосаном также не замечено аллергических реакций. При дальнейшем изучении действия УДХК подтвердились также рекомендации о целесообразности ее применения при ХГ В и ХГ С у детей в дополнение к интерферону [184, 188, 190, 198] в связи с ее потенцирующим действием на элиминацию возбудителя.

В статье А.Р. Рейзис [187] представлены сравнительные результаты лечения ХГ В и ХГ С с применением УДХК и без нее. В группе детей, получавших ИФН + урсосан, частота элиминации генных маркеров значительно выше, чем при назначении ИФН-монотерапии. Наиболее показателен результат при ХГ С: 33,3% – в группе монотерапии ИФН и 56,6% – при комбинации с урсосаном при очень хорошей переносимости УДХК.

Связанное с приемом УДХК разжижение испражнений решало проблему запоров и корригировалось оптимальным подбором дозы в случаях излишней выраженности. На основании полученных данных в выводах отражено, что патогенетическая терапия – это важный и обязательный компонент лечения ХГ В и ХГ С у детей, при проведении которой препаратом выбора является УДХК, в частности урсосан, в связи с редким сочетанием благоприятного воздействия на основные механизмы патогенеза ВГ. По мнению исследователей, это связано с тем, что основным органом-«мишенью» при ВГ является печень. Независимо от этиологии поражение этого органа ведет к возникновению внутриклеточного, в том числе субклинического, холестаза, стеатоза, оксидативного стресса, апоптоза, являющихся клеточными звеньями патогенеза болезней печени и существенно влияющих на их течение и исход.

Препараты УДХК занимают особое место среди множества патогенетических средств и препаратов-гепатопротекторов в связи с тем, что их действие охватывает все перечисленные основные линии патогенеза ХГ В и особенно ХГ С, уменьшая или устраняя повреждающее действие. При этом нивелируется неблагоприятное влияние холестаза и стеатоза на эффективность ИФН-терапии, способствуя улучшению ее результатов (потенцирующее действие) [190, 191, 193]. Эти данные послужили основой для использования УДХК в лечении *хронических вирусных гепатитов* (ХВГ) у детей. Особое значение патогенетическая терапия приобретает в случаях развития ВГ на фоне предшествующего токсического поражения печени и тяжелых соматических болезней.

Изучая ВГ у детей, протекающие на фоне соматической патологии, А.Р. Рейзис соавт. [196, 197] отметили, что острые вирусные гепатиты А, В и С на фоне предшествующей нарко- и токсикомании имеют склонность к формирова-

нию тяжелых холестатических форм. Не менее сложной проблемой являются ХВГ у детей, перенесших онкогематологические заболевания [189]. При современных методах терапии 60–80% из них остаются жить, но 75% инфицируются НВV и HCV. Для таких детей характерно первично-хроническое торпидное течение ВГ, что связано с многофакторным поражающим действием на печень (бластный процесс, токсическое действие полихимиотерапии, вирусная инфекция), происходящим на фоне выраженной иммуносупрессии.

Дети с гемофилией, особенно получающие криопреципитат, почти все инфицированы HCV. Парентеральное введение ИФН сопряжено у данных детей с необходимостью коррекции гемостатической терапии, в связи с чем, по данным авторов, повышение эффективности противовирусного лечения и снижение частоты рецидивов приобретает особую актуальность.

Под наблюдением исследователей находились 170 детей, страдавших нарко- и токсикоманией (67), онкогематологическими заболеваниями (71) и гемофилией (32). У всех детей данная патология сочеталась с острыми и ХВГ. Дети были рандомизированы в группы сравнения: основная получала урсосан в течение 3–6 нед при острых ВГ и 3–6 мес – при хронических: группа сравнения получала плацебо или другие гепатопротекторы.

В группе детей с фоном нарко- и токсикомании после приема УДХК статистически значимо снижался уровень билирубина уже на 3-й неделе в отличие от его содержания в группе сравнения, где высокая концентрация билирубина еще сохранялась до 5–6-й недели. Такая же динамика отмечалась и в активности АлАТ и АсАТ, что подтверждало антихолестатическое и гепатопротекторное действия урсосана.

В группе детей с онкогематологическими заболеваниями также статистически достоверны были различия в активности АлАТ в

сравниваемых группах: показатели аминотрансфераз значительно быстрее снижались на фоне приема урсосана.

Потенцирующий эффект урсосана на результаты противовирусной терапии продемонстрирован в группе детей с ХГ С на фоне гемофилии. Полная первичная ремиссия достигнута в обеих группах сравнения при одинаково высокой частоте: 66,6 и 70,5%, но за счет существенного снижения частоты рецидивов (23,5 против 41,6%) полной стабильной ремиссии удалось добиться у 47% детей, получавших ИФН + урсосан (против 25% в группе ИФН-монотерапии).

При ХГ С на фоне онкогематологических заболеваний (ОГЗ) было выявлено достоверное потенцирующее действие урсосана на эффективность ИФН-терапии. Полная стабильная ремиссия достигнута у 47,3% детей, леченных ИФН в сочетании с урсосаном (против 28,9% без урсосана).

Таким образом, был сделан вывод: дети с острыми и хроническими ВГ, протекающими на неблагоприятном преморбидном фоне (наркомания, ОГЗ, гемофилия), нуждаются в поддерживающей патогенетической терапии, улучшающей течение ВГ и эффективность противовирусного лечения. Препаратом выбора патогенетической терапии является УДХК (урсосан и др.).

При изучении влияния УДХК при ВГ у детей также обнаружено улуч-

шение показателей сопутствующих заболеваний билиарного тракта (дискинезии желчевыводящих путей, холециститы, рефлюкс-эзофагиты, привычные запоры, желчнокаменная болезнь др.). По данным авторов [190, 196, 197], препараты УДХК могут применяться при ВГ у детей как в качестве фоновой терапии, так и в комплексе с противовирусным лечением.

В работе W. Hempeling и других авторов [31, 124] представлены убедительные данные, основанные на научных доказательствах, характеризующие УДХК как безопасный препарат, не вызывающий серьезных побочных эффектов, кроме послабления стула, что успешно корректируется дозой препарата. УДХК возможно применять длительно, так как опасность передозирования не отмечена: наиболее длительный период непрерывного лечения пациентов с холестатическими заболеваниями печени превышает 18 лет. В экспериментальных работах выявлена возможность назначения препарата во время беременности в терапии внутривисцерального холестаза без побочного действия на плод. УДХК хорошо переносится и успешно применяется как у взрослых, так и у детей, в том числе у новорожденных и в первые месяцы жизни.

В последние годы интерес исследователей привлекает возможность УДХК влиять на процессы апоптоза, играющего важную

роль в патогенезе болезней печени вообще и ВГ в особенности, так как известно, что вирусы наряду с холестазом являются одними из важнейших факторов, инициирующих апоптоз. Защищая митохондрии гепатоцитов, предотвращая выход цитохрома С, УДХК способна оказывать антиапоптотическое действие, предотвращая гибель клеток печени. Эти данные получены *in vitro* в эксперименте на гепатоцитах крыс [133, 203].

В клинических условиях изучение данного вопроса только начинается [198–200, 204]. У детей данные о влиянии препаратов УДХК на апоптоз при ВГ в мировой литературе не представлены.

В настоящее время УДХК является основным патогенетическим средством терапии ВГ, оказывающим разностороннее благоприятное действие и дающим достоверные клинически значимые результаты. Однако оптимальное и адресное применение препаратов УДХК при ВГ должно основываться на результатах изучения глубинных механизмов их действия, среди которых новым и наиболее перспективным в этом смысле является апоптоз. Одним из важнейших направлений дальнейшего изучения проблемы является исследование применения УДХК и механизмов ее действия при ВГ у детей, в частности антиапоптотического.

УДК (616.831.322-004-06:616.36-036.12)-085.244

Опыт применения препарата «Гепат-Мерц» в лечении хронической печеночной энцефалопатии

Ю.О. Шульпекова, Е.А. Федосына, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

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

Приводятся собственные данные анализа эффективности препарата «Гепат-Мерц» (L-орнитин-L-аспартат) в режиме многомесячной поддерживающей терапии пациентов, страдающих циррозом печени с синдромом хронической печеночной энцефалопатии. Рассматриваются аспекты лечебного действия препарата при печеночной недостаточности. Обосновывается применение орнитин-аспартата в качестве средства, снижающего частоту спонтанных рецидивов печеночной энцефалопатии и связанной с ней частоты госпитализации.

Ключевые слова: цирроз печени, печеночная энцефалопатия, Гепат-Мерц.

При курации пациентов, страдающих хроническими болезнями печени с декомпенсацией ее функции, большую проблему представляют контроль и коррекция нарушений нервно-психического статуса.

При декомпенсации функции печени характерно развитие синдрома *печеночной энцефалопатии* (ПЭП) – комплекса потенциально обратимых неврологических расстройств.

Различают *пять* основных клинических форм ПЭП (Н. Сопп, 1989):

- 1) синдром Рейе;
- 2) дефицит ферментов орнитинового цикла (гипераммониемия I и II типов);
- 3) псевдопортосистемная энцефалопатия;
- 4) фульминантная печеночная недостаточность;
- 5) портосистемная энцефалопатия: субклиническая (латентная), острая, острая рецидивирующая, хроническая персистирующая, хроническая рецидивирующая.

Ситуации, в которых наблюдается развитие той или иной клинической формы ПЭП, как и патофизиологические механизмы, являющиеся их основой, различаются.

ПЭП при хронических болезнях печени по своему патогенезу носит характер портосистемной и проявляется в следующих формах: субклиническая (латентная), острая, острая рецидивирующая, хроническая персистирующая, хроническая рецидивирующая.

Основная масса случаев хронических заболеваний печени с печеночной недостаточностью представлена *циррозом печени* (ЦП). ПЭП представляет собой важный прогностический признак ЦП и является одним из пунктов шкалы оценки его тяжести по Child–Pugh.

Рецидивирующая ПЭП при ЦП является причиной частой госпитализации пациентов. Большую проблему представляет ведение пациентов с синдромом хронической ПЭП в амбулаторных условиях. Необходимо обучать самого пациента и его близких элементарным

приемам контроля нервно-психического состояния. Некорригированная углубляющаяся ПЭП может стать непосредственной причиной гибели больного.

Согласно современным представлениям наиболее важное значение в происхождении ПЭП при ЦП имеет гипераммониемия. Накопление аммиака в организме отчасти связано с повышенным образованием его в результате деятельности уреазоположительной микрофлоры желудочно-кишечного тракта и отрицательного азотистого баланса, отчасти – с нарушением детоксикации аммиака в печени, мышечной ткани, головном мозге.

Разрешающие факторы ПЭП – желудочно-кишечные кровотечения, конкурирующие инфекции, запоры, нагрузка белком, передозирование некоторых препаратов (диуретиков, снотворных, транквилизаторов). Нередко выявить определенные разрешающие факторы не представляется возможным.

Тактика лечения ПЭП подразумевает устранение действия разрешающих факторов, проведение мероприятий по уменьшению образования аммиака в кишечнике (диета с пониженным содержанием белка, назначение антибиотиков, слабительных средств), стимуляция процессов обезвреживания аммиака. Учитывая, что при ЦП наибольший «вклад» в развитие гипераммониемии вносит нарушение механизмов детоксикации аммиака в организме ($\approx 80\%$ «вклада» против 20% «вклада» за счет поступления аммиака из кишечника), применение препаратов, стимулирующих процессы детоксикации, представляется наиболее действенным.

Назначение L-орнитин-L-аспартата, стимулирующего детоксикацию аммиака в печени, мышечной ткани, занимает важнейшее место в лечебных мероприятиях при ПЭП.

Молекула орнитина представляет собой ключевой субстрат в цепи реакций детоксикации аммиака – цикла синтеза мочевины, протекающего в перипортальных гепатоцитах. Образование нетоксичной мочевины – главный механизм обезвреживания аммиака в организме в физиологических условиях. В присутствии орнитина активируется фермент карбамоилсинтетазы, отвечающей за синтез карбамоила (производного аммиака) и таким образом за вовлечение аммиака в реакцию детоксикации (рис. 1).

Аспартат также служит субстратом в цикле синтеза мочевины. Кроме того, он играет важную роль в обезвреживании аммиака в реакции синтеза глутамина из глутамата, которая протекает в перивенозных гепатоцитах и мышечной ткани. Роль этого механизма детоксикации аммиака существенно возрастает при хронических болезнях печени, в условиях снижения ее функционального резерва (рис. 2).

Следует еще раз отметить, что если терапевтические меры по уменьшению поступления аммиака

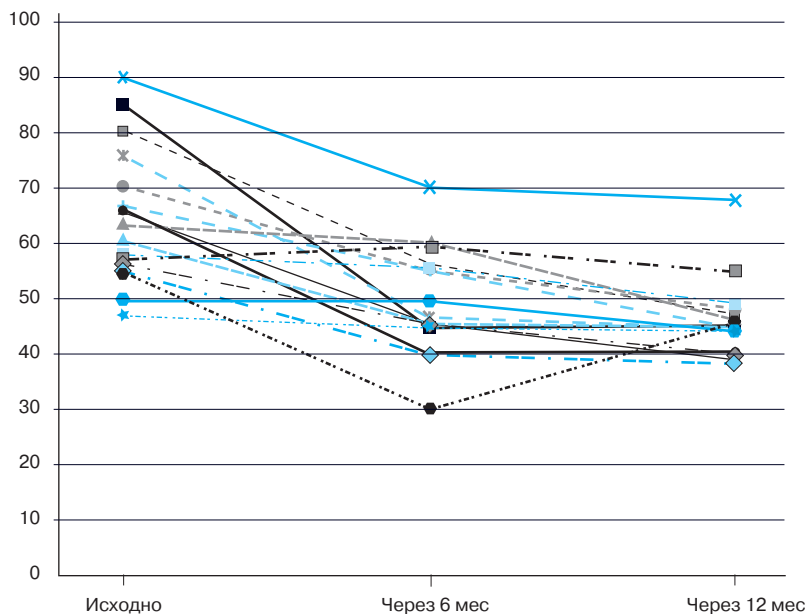


Рис. 1. Динамика времени выполнения ТСЧ на фоне поддерживающей терапии Гепатомерцем, %

из кишечника обеспечивают примерно 20% «вклада» в снижение выраженности гипераммониемии, то стимуляция процесса эндогенного обезвреживания аммиака способна вносить $60-80\%$ «вклада» в коррекцию гипераммониемии.

Снижение мышечной массы при ЦП существенно влияет на развитие гипераммониемии и прямо коррелирует с риском и тяжестью течения ПЭП. Показано анаболическое действие аспартата, что может быть дополнительным аспектом лечебного действия при хронических болезнях печени.

В ряде рандомизированных контролируемых исследований доказана высокая эффективность орнитин-аспартата (Гепатомерца фирмы «Merz», Германия) в коррекции нарушений нервно-психического статуса при острой ПЭП. Препарат применялся короткими курсами и характеризовался в таком режиме хорошей и отличной переносимостью.

Эффективность длительного многомесячного применения препарата «Гепатомерц» в коррекции и предотвращении рецидивов хронической ПЭП не исследовалась, тогда как актуальность изучения

этого аспекта действия препарата бесспорна.

Наиболее удобна для длительного приема форма препарата в виде гранулята для перорального применения. Попадая в просвет кишечника, препарат диссоциирует, и его составные части (орнитин и аспартат) проникают в циркуляторное русло.

Использование препарата в форме гранулята с его безопасностью и хорошей переносимостью становится привлекательным при изучении возможности длительного применения в целях коррекции течения хронических форм ПЭП. В данной публикации мы хотели бы поделиться опытом длительного многомесячного применения препарата «Гепатомерц» (L-орнитин-L-аспартата, гранулята, производства фирмы «Merz») в лечении и предотвращении рецидивов хронической ПЭП у больных ЦП.

Мы проанализировали данные, полученные при ведении 20 пациентов, страдавших ЦП с синдромом хронической ПЭП, длительно наблюдавшихся в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Московской медицинской академии

им. И.М. Сеченова. В процессе ведения этих больных возникали серьезные проблемы контроля нервно-психического статуса, поскольку хроническая ПЭП характеризуется рецидивирующим течением. Возникла необходимость частой госпитализации пациентов в клинику в периоды спонтанного углубления ПЭП. В условиях амбулаторного наблюдения состояние таких больных также оставалось нестабильным.

В связи с этим было решено назначать подобным больным длительную поддерживающую терапию орнитин-аспартатом (препаратом «Гепа-Мерц» в форме гранулята). В анализ не включали пациентов с другими причинами развития энцефалопатии, принимавших психотропные препараты и не способных полностью отказаться от приема алкоголя, а также лиц с непереносимостью орнитина-аспартата.

Результаты сравнивали у одних и тех же пациентов в период до и после назначения поддерживающей терапии Гепа-Мерцем – исторический (архивный) контроль. При этом продолжительность «контрольного» периода соответствовала продолжительности периода поддерживающего приема Гепа-Мерца.

Клиническая характеристика больных

В анализ включены данные о 20 пациентах, страдавших ЦП различной этиологии с проявлениями хронической ПЭП. Их возраст составил $52,1 \pm 11,2$ года ($34 \div 64$). Мужчин было 40% ($n=8$), женщин – 60% ($n=12$).

По этиологии циррозы распределялись следующим образом: *алкогольные* – 35% ($n=7$), *вирусные* – 35% ($n=7$), *смешанные* (вирусные, алкогольные) – 20% ($n=4$), *криптогенные* – 10% ($n=2$).

Класс ЦП по Child-Pugh до лечения: В – 35% ($n=7$), С – 65% ($n=13$). Средний балл по Child-Pugh

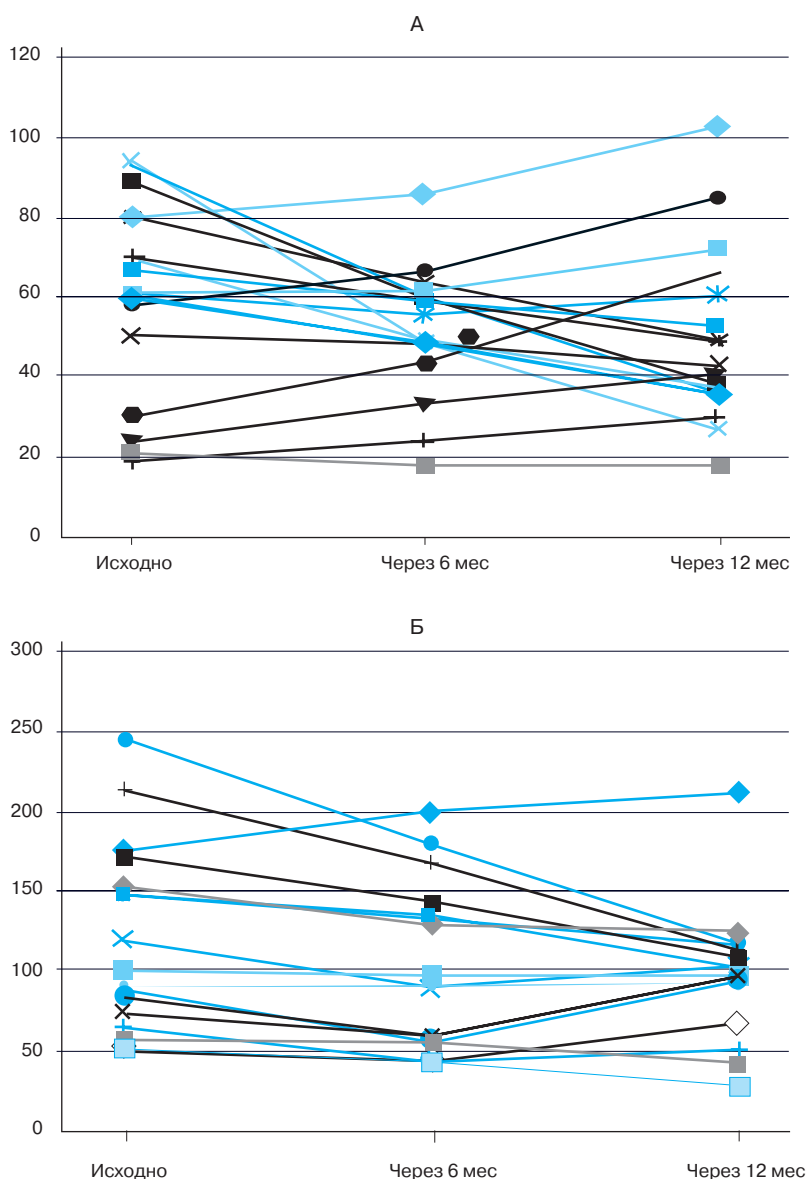


Рис. 2. Динамика показателей сывороточных аминотрансфераз на фоне поддерживающей терапии Гепа-Мерцем: А – АлАТ, Б – АсАТ, ед./л

Таблица 1. Биохимические показатели у больных до систематического назначения Гепа-Мерца

Признак	$\bar{x} \pm m_x$
АсАТ, ед./л (норма – до 40)	113,7±12,6
АлАТ, ед./л (норма – до 40)	55,4±5,3
ГТПП, ед./л (норма – до 61)	93,3±12,0
Щелочная фосфатаза, ед./л (норма – до 92)	101,4±10,9
Общий билирубин, мг% (норма – до 1,0)	4,5±0,9
Прямой билирубин, мг% (норма – до 0,3)	1,5±0,7
ПИ, %	72,4±7,5
Сывороточный альбумин, мг%	2,5±0,1
Холинэстераза, ед./л (норма – 4400–11 400)	3230,5±750,7

Таблица 2. Стадии печеночной энцефалопатии

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус	Поведение	Нейромышечные функции	Время выполнения теста связи чисел, с
0 (латентная)	Не изменено	Снижение концентрации внимания и памяти (выявляются при целенаправленном исследовании)	Не изменено	Увеличено время выполнения психометрических функций	15–30
I	Дезориентация, нарушение ритма сна и бодрствования	Снижение способности к логическому мышлению, концентрации внимания, счету	Депрессия, раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия	31–50
II	Сомноленция	Дезориентация во времени, резкое снижение способности к счету	Апатия, агрессия, неадекватные реакции на внешние раздражители	Астериксис, выраженная дизартрия, гипертонус	51–80
III	Сопор	Дезориентация в пространстве, амнезия	Делирий, примитивные реакции	Астериксис, нистагм, ригидность	81–120
IV	Кома	–	–	Атония, арефлексия, отсутствие реакции на боль	>120 (неспособность закончить тест)

исходно равнялся $10,00 \pm 2,39$. Общая длительность наблюдения больных в клинике составила $35,7 (6 \div 196)$ мес. Сопутствующие болезни: сахарный диабет II типа – у 2 (10%) больных, хронический бронхит – у 5 (25%).

Биохимические показатели (средние по группе значения) до начала систематического приема Гепата-Мерца представлены в табл. 1.

У 16 (80%) пациентов отмечался контролируемый асцит, варикозное расширение вен пищевода (I–III степени) – у 20 (100%).

У всех больных в качестве ведущего механизма развития хронической энцефалопатии предполагался шунтовой. Об этом свидетельствовали относительная сохранность белково-синтетической функции печени и выраженная портальная гипертензия. У 10 (50%) больных выявлены развитые спленоренальные коллатерали, у 2 (10%) имелись искусственные портокавальные шунты.

Согласно данным предшествовавшего наблюдения у 18 (90%) больных отмечалась картина хронической рецидивирующей ПЭП, при которой латентная форма перемежалась с эпизодами усугубле-

ния ПЭП до I–II стадий, нередко без видимых провоцирующих причин.

У 2 (10%) больных ПЭП имела характер хронической персистирующей с формированием частично необратимых неврологических расстройств, соответствовавших I стадии ПЭП: эмоциональной лабильности, шаткости походки, «смазанности» речи. У этих пациентов при *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) органов брюшной полости были выявлены развитые портосистемные коллатерали.

В период до систематического назначения Гепата-Мерца частота рецидивов ПЭП составляла $6,80 \pm 2,45 (3 \div 12)$ эпизода в год. При этом выявить определенные разрешающие факторы, как правило, не представлялось возможным.

Пациентов неоднократно госпитализировали в нашу клинику в связи с нарастанием ПЭП. Средняя частота госпитализации составила $3,20 \pm 1,09$ в год.

В начале курса поддерживающей терапии Гепата-Мерцем в связи с клинически манифестной ПЭП больным назначали очистительные клизмы, диету с пониженным содержанием белка, курсы антибактериальной терапии и внутривенных ин-

фузий Гепата-Мерца по 20 г/сут в день в течение 5–7 дней.

После купирования симптомов манифестной ПЭП больных основной группы переводили на прием препарата «Гепата-Мерц» внутрь в варьирующих дозах ($6–18$ г/сут) в зависимости от выраженности признаков болезни (табл. 2).

Все пациенты в период длительного приема Гепата-Мерца и в предшествующий «контрольный» период следовали общепринятым рекомендациям по особенностям питания при ПЭП, контролю частоты стула. Помимо этого они принимали мочегонные средства (верошпирон, фуросемид) под контролем массы тела и диуреза, ингибиторы протонной помпы, анаприлин под контролем артериального давления и частоты сердечных сокращений, препараты пищеварительных ферментов. Одна пациентка получала противовирусную терапию ламивудином 1,5 года.

В течение всего «контрольного» периода и периода систематического приема Гепата-Мерца пациенты воздерживались от приема алкоголя. Контроль абстиненции проводился с помощью анкетирования больных, контроля активности *гамма-глутамилтранспептидазы*

(ГТПП), уровня IgA в крови, цветового показателя. Условием адекватного контроля за течением ПЭП была сохраненная способность пациента и его близких выполнять предписания врача по режиму дозирования Гепат-Мерца.

Дозу контролировали как врачи нашей клиники при визитах пациентов, так и отчасти сами пациенты и их родственники, которые были обучены принципам самоконтроля по состоянию психомоторных функций, почерку, ритму сна (см. ниже).

План наблюдения пациентов

Контроль физикальных показателей, включая выраженность ПЭП, проводили при осмотре в клинике каждые 3 мес. (табл. 3).

Выраженность признаков ПЭП оценивали также по принципу «самоконтроля», который проводили на дому родственники или близкие пациентов путем оценки основных проявлений болезни, изменений почерка, скорости выполнения *теста связи чисел* (ТСЧ). Обучение принципам «самоконтроля» и выявление возможных разрешающих факторов осуществляли лечащие врачи.

При латентной ПЭП пациенты принимали 6–9 г орнитин-аспартата (2–3 пакетика Гепат-Мерца) в сутки. При появлении признаков ПЭП I стадии дозу увеличивали до 15–18 г (5–6 пакетиков Гепат-Мерца) в сутки. При признаках ПЭП II–III стадий пациента госпитализировали в клинику.

Контроль лабораторных показателей – активности сывороточных аминотрансфераз, ферментов холестаза, уровней билирубина, альбумина и *протромбинового индекса* (ПИ) – осуществляли каждые 6 мес. Кроме того, с интервалом в 6 мес проводили УЗИ органов брюшной полости и *эзофагогастродуоденоскопию* (ЭГДС).

При обобщении данных поставили задачи оценить:

Таблица 3. Физикальные признаки, оценивавшиеся на фоне применения препарата «Гепат-Мерц»

Общее самочувствие (слабость, утомляемость)
Способность к самообслуживанию
Ритм сна
Состояние сознания
Интеллектуальный статус
Поведение
Нейромышечные функции
Время выполнения теста связи чисел

1) эффективность гранулята Гепат-Мерц в снижении частоты рецидивов хронической ПЭП и связанной с ней частоты госпитализации больных;

2) динамику лабораторных показателей, характеризующих синдромы цитолиза, холестаза, состояние синтетической функции печени на фоне лечения;

3) переносимость и безопасность препарата в режиме поддерживающей многомесячной терапии.

Эффективность Гепат-Мерца оценивали по снижению числа эпизодов нарастания ПЭП с появлением симптомов I и II стадий: изменения походки, почерка, тремора, эмоциональных реакций, нарушения концентрации внимания и способности к логическому мышлению, ритма сна и бодрствования, дезориентации.

Безопасность лечения оценивали по частоте возникновения диспепсических явлений и прекращения приема препарата больными в связи с появлением нежелательных эффектов. Также отслеживались неизвестные нежелательные явления.

Данные обрабатывали с применением статистической программы «Statistica V5.5A» для персонально-

го компьютера (параметрических и непараметрических методов).

Динамика клинических проявлений на фоне поддерживающей терапии Гепат-Мерцем

Всех пациентов наблюдали согласно приведенному плану (систематическое физикальное и лабораторное обследование, УЗИ печени, ЭГДС).

К моменту обобщения данных продолжительность систематического приема Гепат-Мерца составила $21,5 \pm 6,4$ ($6 \div 36$) мес. По истечении 3-месячного приема препарата все пациенты и их близкие отмечали стойкое снижение выраженности астении, уменьшение шаткости походки, улучшение памяти и способности к концентрации внимания, улучшение ночного сна, повышение способности к самообслуживанию. Примерно у четверти пациентов появилась возможность реализации своих профессиональных навыков (восстановили способность работать на дому).

Случаев развития сопорозных состояний и комы за исследуемый период не отмечалось.

Таблица 4. Динамика средних по группе показателей тяжести цирроза печени по шкале Child–Pugh, частоты углублений эпизодов ПЭ до I–II стадии и частоты госпитализации в год на фоне поддерживающей терапии Гепат-Мерцем

Показатель	До начала лечения	В момент обобщения данных	p
Средний по группе балл по шкале Child–Pugh	10,00±2,39	7,43±1,70	> 0,05
Частота эпизодов углубления до I–II стадии ПЭП в год	6,80±2,45	3,30±1,56	< 0,05
Частота госпитализации в клинику в год	3,20±1,09	1,90±0,90	< 0,05

В табл. 4 представлена динамика средних по группе показателей тяжести течения ЦП по шкале Child-Pugh (в баллах), частоты углублений эпизодов ПЭП в год до I-II стадии и частоты госпитализации в год на фоне поддерживающей терапии Гепат-Мерцем.

За период поддерживающей терапии достоверно снизилась частота эпизодов углубления ПЭП и связанная с этим частота госпитализации.

Показатель тяжести ЦП по шкале Child-Pugh также снизился. Однако различие оказалось недостоверным.

К 6-му и 12-му месяцам лечения достоверно сократилось время выполнения ТСЧ ($p < 0,05$, рис. 1).

Динамика лабораторных показателей на фоне поддерживающей терапии Гепат-Мерцем

При оценке изменений биохимических параметров крови к 6-му и 12-му месяцам приема Гепат-Мерца достоверной динамики показателей сывороточных аминотрансфераз не отмечено ($p > 0,05$, рис. 2). Достоверных изменений уровня ГГП и щелочной фосфатазы (ЩФ) не выявлено. Уровень общего билирубина также существенно не изменился ($p > 0,05$, рис. 3).

К 12-му месяцу терапии отмечена тенденция к повышению уровня сывороточного альбумина ($p > 0,05$, рис. 4). Показатели ПИ, фибриногена и холинэстеразы существенно не изменились.

Переносимость препарата «Гепат-Мерц»

Диспепсические явления преходящего характера в виде неприятных ощущений в эпигастральной области после приема препарата, умеренно выраженной тошноты и неприятного вкуса во рту выявлены в 10% ($n=2$) случаев. Эти нежелательные явления известны и ранее зарегистрированы. Диспепсия была выражена умеренно и

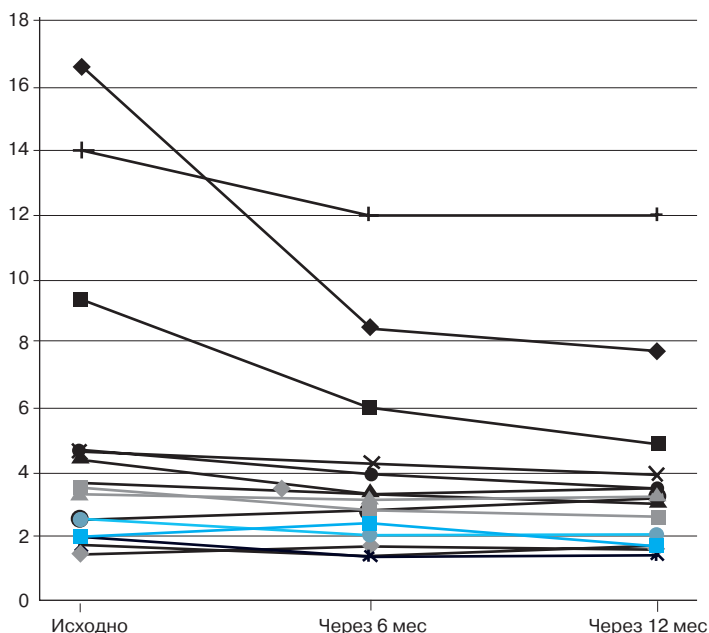


Рис. 3. Динамика уровня общего билирубина в сыворотке крови на фоне поддерживающей терапии Гепат-Мерцем, мг%

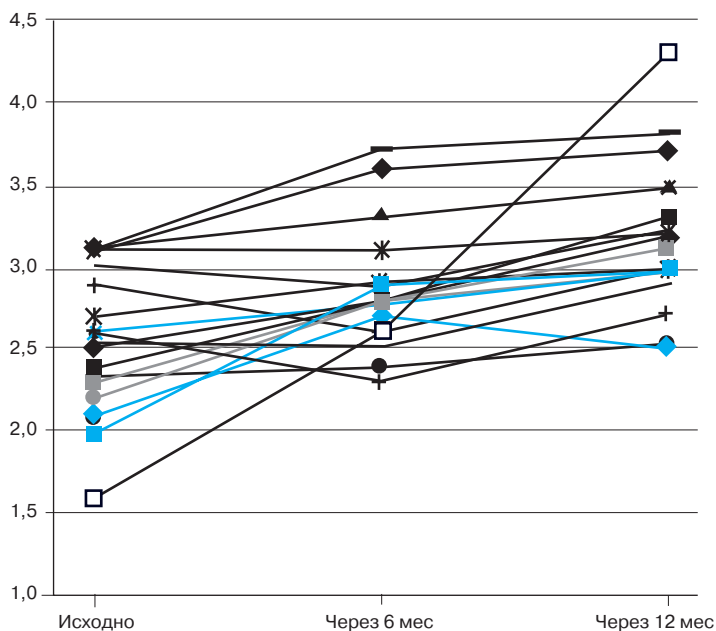


Рис. 4. Динамика уровня сывороточного альбумина на фоне поддерживающей терапии Гепат-Мерцем, г%

разрешилась спонтанно. Назначения дополнительных препаратов для их купирования или отмены Гепат-Мерца не требовалось. Известных нежелательных явлений не отмечено.

Не было случаев отказа пациентов от приема препарата по каким-либо причинам. Приверженность больных к лечению оказалась высокой.

Обсуждение результатов исследования

Анализ эффективности и безопасности препарата «Гепат-Мерц» в форме гранулята провели в режиме многомесячной поддерживающей терапии у пациентов с ЦП и синдромом хронической портокапиллярной энцефалопатии.

Данных больных трудно вести

как в стационарных, так и особенно в амбулаторных условиях. Это связано с высокой частотой развития эпизодов манифестной ПЭП, в большинстве случаев спонтанных, без видимых и предсказуемых разрешающих факторов.

Высокая актуальность проблемы контроля нервно-психического статуса подобных больных и послужила предпосылкой проведения данного исследования.

Прием препарата «Гепа-Мерц» (гранулят) длился $21,5 \pm 6,4$ ($6 \div 36$) мес. Доза варьировала в зависимости от выраженности симптомов энцефалопатии и составила 6–18 г/сут.

Анализ предполагал использование показателей у тех же пациентов за аналогичный период до начала систематического приема Гепа-Мерца в качестве контроля.

В процессе поддерживающей терапии Гепа-Мерцем отчетливо проявлялось его положительное влияние на состояние нервно-психических функций больных: уменьшалась выраженность астении, повышалась способность к концен-

трации внимания, улучшались память и выполнение психометрических тестов. Обращает на себя внимание повышение социальной адаптации больных, которое в части случаев сопровождалось возвращением к профессиональной деятельности, пусть и в ограниченном объеме.

Помимо стабилизации состояния пациентов и улучшений нервно-психического статуса проявилась тенденция к снижению показателя декомпенсации функции печени по шкале Child–Pugh, повышению уровня сывороточного альбумина, что, возможно, служит отражением анаболического потенциала орнитин-аспартата. Кроме того, согласно экспериментальным данным, препарат способен повышать энергетический потенциал гепатоцитов благодаря восстановлению запасов АТФ, улучшать транспортные процессы в клетках.

Частота нежелательных явлений в виде умеренно выраженных и преходящих симптомов диспепсии, зарегистрированная на фоне лечения, не превышала 10%. Опас-

ных и неизвестных нежелательных явлений не наблюдалось. Эти данные свидетельствуют о хорошей переносимости Гепа-Мерца (гранулята) в стандартных дозах в режиме многомесячной терапии.

Выводы

1. Гепа-Мерц (гранулят) является эффективным средством поддерживающей терапии больных циррозом печени с явлениями хронической печеночной энцефалопатии. Длительный его прием позволяет достоверно снизить частоту спонтанных рецидивов энцефалопатии и связанную с этим частоту госпитализации.

2. Длительное применение Гепа-Мерца способствует улучшению качества жизни больных, сохраняет их социальную адаптацию и способность к самообслуживанию, а у части пациентов – восстановлению профессиональной деятельности.

3. В режиме многомесячной терапии Гепа-Мерц характеризуется хорошей переносимостью.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Маевская М.В. Трудные вопросы диагностики и лечения печеночной энцефалопатии. // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2005. – № 1. – С. 25–30.

2. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Золотаревский В.Б. // Болезни печени и желчевыводящих путей. – 2-е изд., испр. и доп./ Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО «Изд. дом «М-Вести», 2005. – С. 150–151.

3. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // Бол. орг. пищевар. – 2001. – № 3. – С. 25–27.

4. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия: патогенетические подходы к лечению // Consilium Medicum. – 2004. – N 2. – С. 12–16.

5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ./ Под ред. З.Д. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЕОТАР Медицина, 1999.

6. Jeppsson B., Kjallman A., Aslund U. et al. Effect of vegan and meat protein diets in mild chronic portal systemic encephalopathy // L. Capocaccia, J.E. Fisher, F. Rossi-Fanelli, eds. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Failure. – New York: Plenum Press, 1984. – P. 359–368.

7. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology: principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy. – Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2002.

УДК (616.12-008.331.1-06:616-008.93)-085

Применение препарата «Эссливер форте» у больных с метаболическим синдромом X

О.М. Драпкина¹, Д.С. Гацолаева¹, А.В. Калинин²

¹Клиника пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова,

²Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко

Метаболический синдром X (МС) по праву можно назвать одной из актуальных проблем медицины. В первую очередь это обусловлено его широким распространением. По данным различных авторов, он выявляется у 8–26% взрослого населения. При этом он ассоциирован с многократным увеличением риска развития *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ) и смертности.

Согласно данным исследования Ботния, у пациентов, страдающих МС, риск развития ишемической болезни сердца и (или) инсульта в 3 раза выше ($p < 0,001$), а летальность от ССЗ составила 13% против 2,2% при отсутствии МС ($p < 0,001$). Результаты исследования NHANES II также подтвердили, что МС увеличивает риск смерти от ИБС, ССЗ и всех причин в большей степени, чем отдельные компоненты этого синдрома. Хотя даже при одном или двух компонентах риск увеличивается в 2 раза.

Выделение МС имело большое клиническое значение, поскольку это состояние потенциально обратимо и при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, предотвращая тем самым

развитие ССЗ и *сахарного диабета* (СД) [4].

МС впервые описал G. Reaven в 1988 г. как симптомокомплекс, включающий гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и артериальную гипертонию. Он высказал предположение, что основой всех этих изменений является *инсулинорезистентность* (ИР) с компенсаторной гиперинсулинемией.

В 1989 г. N.M. Kaplan ввел термин «*смертельный квартет*», в который включил андроидное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию и артериальную гипертензию и подчеркнул роль абдоминального ожирения в формировании ИР.

Патогенез МС до конца не расшифрован. Нет единого мнения о первопричине каскада метаболических нарушений. По мнению одних авторов, первична наследственная предрасположенность к ожирению и ИР, которая реализуется в условиях низкой физической активности и избыточного питания и ведет к компенсаторной гиперинсулинемии. При гиперинсулинемии блокируются инсулиновые рецепторы. В результате экзогенные углеводы и жиры в большей степени депонируются жировой тканью, а

липолитические процессы замедляются. Ожирение прогрессирует. Порочный круг замыкается. Постоянная гиперинсулинемия истощает аппарат β -клеток поджелудочной железы, что рано или поздно нарушает толерантность к глюкозе.

Альтернативная гипотеза ставит во главу угла центральное ожирение. Висцеральная жировая ткань в отличие от подкожной богаче кровоснабжается и иннервируется. Адипоциты висцеральной жировой ткани, обладая высокой чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов и низкой чувствительностью к антилиполитическому действию инсулина, секретируют *свободные жирные кислоты* (СЖК) непосредственно в воротную вену. Высокая концентрация СЖК, с одной стороны, становится субстратом для формирования атерогенных липопротеидов, а с другой, препятствует связыванию инсулина с гепатоцитами, что приводит к гиперинсулинемии и потенцирует ИР.

Хроническая гиперинсулинемия влияет на уровень *артериального давления* (АД) посредством ряда механизмов: стимуляции симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, блокады трансмембранных ионных механизмов с повышением содержания внутриклеточного натрия и

кальция и уменьшением уровня калия. Указанные обстоятельства увеличивают чувствительность клетки к прессорным воздействиям, повышают реабсорбцию натрия проксимальными канальцами почек и ведут к гиперволемии [1].

В современных руководствах, излагающих воздействие на отдельные компоненты МС, особо подчеркивается, что модификация образа жизни (снижение массы тела и увеличение физической активности) – основной способ коррекции метаболических факторов риска (модификация образа жизни – *терапия первой линии*). Для лиц с избыточной массой тела и ожирением реально достижимая цель – снижение массы тела примерно на 7–10% за 6–12 мес. Похудание должно сочетаться с физической активностью умеренной интенсивности минимум 30 мин в день.

Гиподинамия сопровождается снижением транслокации транспортеров глюкозы (GLUT-4) в мышечных клетках. Регулярная мышечная активность приводит к метаболическим изменениям, снижающим ИР.

Диетотерапия предусматривает низкое содержание в пище насыщенного жира, трансжиров, холестерина и простых углеводов (сахаров), увеличение потребления фруктов, овощей и цельнозерновых продуктов. Целесообразно избегать избыточного (экстремально) потребления углеводов и жиров [5].

Достижение идеальной массы тела у больных с МС в большинстве случаев – нереальная цель. Однако уменьшение массы тела на 10–15% от исходной дает выраженный терапевтический эффект за счет снижения содержания висцерального жира и регресса системной гиперинсулинемии. Так, при снижении массы тела на 10 кг снижаются общая смертность на 20% и смертность от диабета на 30%, систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД – на 10 мм рт. ст., гипергликемия натощак –

у 50% больных, уровень триглицеридов (ТГ) – на 30%, возрастает содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 8%.

Если изменение образа жизни не приводит к достаточному снижению риска, может потребоваться медикаментозная терапия по коррекции АД, углеводного и жирового обмена.

Медикаментозная терапия при МС имеет свои особенности. Так, гипотензивные препараты должны не только эффективно снижать давление, но и быть метаболически нейтральными, не усугубляя уже имеющуюся дислипидемию.

Ни один препарат не выделен в качестве предпочтительного для больных гипертензией, у которых имеется МС.

Диуретики и β -блокаторы в высоких дозах могут усугубить резистентность к инсулину и атерогенную дислипидемию. Дозы тиазидных диуретиков согласно последним рекомендациям должны быть относительно низкими; β -блокаторы при коронарной болезни сердца обладают кардиопротективным действием и не противопоказаны при СД II типа [3].

Лекарственные препараты, влияющие на углеводный обмен, при МС должны назначаться не только больным СД II типа, но и при менее тяжелых, обратимых нарушениях углеводного обмена. Гиперинсулинемия требует применения агрессивной терапевтической тактики. Имеются данные об осложнениях, характерных для СД, уже на стадии нарушенной толерантности к глюкозе. Полагают, что это связано с частыми эпизодами постпрандиальной гипергликемии. Патогенетически обосновано применение препаратов, снижающих ИР, – бигуанидов (метформина) и инсулин-сенситайзеров (глитазонов) [1].

Для дислипидемии при МС характерны увеличение уровней ТГ, общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижения содержания ЛПВП. Если модификации образа

жизни недостаточно для коррекции дислипидемии, назначаются общепризнанные гиполлипидемические препараты – статины, фибраты, никотиновая кислота. Однако и фибраты, и статины обладают потенциалом вызывать миопатию, а при совместном их применении риск миопатии возрастает. Никотиновая кислота в высоких дозах может привести к росту концентрации глюкозы в крови [5]. Учитывая, что основой развития МС являются ИР и гиперинсулинемия, патогенетически обоснованной может быть попытка воздействия на функциональную активность клеток биомембран.

Биомембраны представляют собой сложную структуру, состоящую из двух слоев фосфолипидов и расположенного между ними слоя белков. Жирнокислотный состав биомембран, а именно соотношение в нем содержания фосфолипидов и холестерина, насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах, до определенной степени определяет функциональную активность встроенных в плазматическую мембрану белков (рецепторов).

В последние годы высказывается мнение, что существуют два пути транспорта полиеновых кислот к клеткам – активный и пассивный. Активным путем осуществляется транспорт кислот к клеткам, в которых они являются субстратом для синтеза простаноидов и лейкотриенов [2]. Пассивным путем кислоты поступают ко всем клеткам и выполняют структурные функции. Пассивный транспорт полиеновых кислот определяется величиной их поступления с пищей.

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) давно применяются в медицинской практике для лечения алкогольного стеатогепатита, а в последние годы – и неалкогольного [2]. Учитывая их нормализующее влияние на состав клеточных мембран, в частности на снижение их вязкости, улучшение функции рецепторов, в том числе инсулиновых, увеличение активности липо-

Таблица 1. Основные критерии диагностики метаболического синдрома X

Компонент	Критерии
Артериальная гипертензия	>130/85 мм рт. ст.
Абдоминальное ожирение	Объем талии (объем бедер): > 102 см – для мужчин > 89 см – для женщин
Дислипидемия	ТГ > 1,69 ммоль/л ХС ЛПВП: < 1,04 ммоль/л – для мужчин < 1,29 ммоль/л – для женщин
Нарушения углеводного обмена	Глюкоза крови натощак > 6,1 ммоль/л

Таблица 2. Исходные клинико-демографические и лабораторные показатели у больных с метаболическим синдромом, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Показатель	Группа	
	1-я (основная), n=20	2-я (контрольная), n=20
Мужчины/женщины, абс. число	14/6	10/10
Возраст, лет	58,0±2,0	60,0±2,0
ИМТ, кг/м ²	34,0±0,9	32,1±1,0
САД, мм рт. ст.	144,0±2,5	145,0±2,7
ДАД, мм рт. ст.	89,0±1,1	88,0±1,3
ТГ, мг/дл	252,0±20,2	228,4±12,5
ЛПВП (у мужчин), мг/дл	25,6±0,4	26,9±0,9
ЛПВП (у женщин), мг/дл	26,7±0,8	28,4±1,5
Глюкоза, мг/дл	150,0±13,0	131,0±11,0

протеинлипазы, повышающее внутрисосудистое расщепление хиломикронов (ХМ) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и увеличение активности лецитинхолестеринацилтрансферазы, участвующей в эстерификации ХС в составе ЛПВП, можно предположить их потенциальное влияние на основные проявления МС.

С целью изучения эффективности и переносимости ЭФЛ у пациентов с МС нами проведено многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование эссливера форте. Препарат представляет собой комплекс ЭФЛ (300 мг) и витаминов В₁, В₂, В₆, В₁₂, Е и РР, участвующих в жировом и углеводном обмене и процессах клеточного дыхания. Они обладают антиоксидантным действием. Оценивалась степень изменения лабораторных показателей жирового и углеводного обмена на фоне при-

менения препарата и стандартной терапии в сравнении с данными контрольной группы, получавшей стандартную терапию МС.

В рамках этого проекта на базе ГВКГ им. Н.Н. Бурденко после получения информированного согласия в исследование включены 40 пациентов с МС, диагностированным согласно рабочим критериям NCEP ATP III (табл. 1).

Из исследования исключены пациенты с циррозом печени или с гепатитом любой этиологии, алкоголизмом или скрытым пристрастием к алкоголю, декомпенсированной ишемической болезнью сердца, декомпенсированным СД, холеста-зом, злокачественными новообразованиями, диагностированной органной (полиорганной) недостаточностью жизненно важных органов, а также больные, получающие недопустимую терапию (средства, корректирующие липидный обмен

или применяющиеся для лечения ожирения, неселективные β-блокаторы и тиазидные диуретики, цитостатики, глюкокортикостероиды, анаболические стероиды, витамины, препараты, содержащие ЭФЛ).

Больных обследовали исходно, через 2, 4, 8 и 12 нед лечения. Во время каждого визита к врачу им измеряли рост, массу тела, объем талии (бедер), АД, число сердечных сокращений. Проводили также клинический и биохимический анализы крови (активность АсАТ, АлАТ, γ-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, α-амилаза, содержание общего билирубина, креатинина, общего белка, альбумина, глюкозы, ТГ, ХС, ЛПВП и ЛПОНП), общий анализ мочи. Перед включением в исследование каждому пациенту выполнены ультразвуковое исследование органов брюшной полости и электрокардиография.

Эффективность препарата оценивали по клиническим (самочувствие, окружность талии, уровень АД) и лабораторным (уровни ТГ, ЛПВП, гликемии) показателям а также по данным опросника SF-36 (оценка качества жизни). Значимость различий между изучаемыми величинами оценивали по критерию t Стьюдента.

После рандомизации были сформированы 2 группы в соотношении 1:1 (табл. 2).

Как видно из данных табл. 2, основная группа исходно отличалась более высокими индексом массы тела (ИМТ), содержанием ТГ, глюкозы и более низким уровнем ЛПВП.

Пациентам обеих групп были даны рекомендации по изменению образа жизни: снижение калорийности рациона до 1500 ккал/сут, ограничение в диете жиров животного происхождения и ХС до 300 мг/сут, полное исключение алкоголя и активная физическая нагрузка. Лечение артериальной гипертензии проводили метаболически нейтральными препаратами. Пациенты 1-й (основной) группы получали эссливер форте в течение 12 нед по 2 капсулы 3 раза в день (1,8 г/сут).

Таблица 3. Динамика клинико-лабораторных показателей у больных с метаболическим синдромом X, $\bar{x} \pm m_x$

Через 12 нед	1-я (основная) группа		Динамика, %	t	2-я (контрольная) группа		Динамика, %	t
	Визит 0-й	Визит 5-й			Визит 0-й	Визит 5-й		
ИМТ, кг/м ²	34,0±0,9	33,3±0,9	-2,0	0,56	32,1±1,0	31,5±1,1	-1,3	0,3
САД, мм рт.ст.	144,0±2,5	128,0±1,8	-10,5	51,0	145,0±2,7	130,0±1,6	-10,3	48,0
ДАД, мм рт.ст.	89,0±1,1	82,0±1,3	-7,9	41,0	88,0±1,3	84,0±0,9	-4,5	25,0
ТГ, мг/дл	252,0±0,2	209,7±18,0	-17,5	—	228,4±12,5	212,5±12,1	-7,1	—
ЛПВП (у мужчин), мг/дл	25,6±0,4	30,3±0,6	+18,4	6,0	26,9±0,9	28,8±1,8	+7,1	0,9
ЛПВП (у женщин), мг/дл	26,7±0,8	30,6±1,0	+10,1	3,0	28,4±1,5	29,8±1,5	+4,9	0,4
Глюкоза, мг/дл	150,0±13,0	109,0±3,9	-25,8	—	131,0±11,0	107,0±3,4	-18,3	—

По истечении 12 нед у больных обеих групп улучшились клинико-лабораторные показатели: снизились ИМТ, АД, уровни ТГ и гликемии, повысилось содержание ЛПВП (табл. 3).

Снижение ИМТ оказалось недостоверным в обеих группах, но более выраженным в 1-й (основной), что, вероятно, обуславливалось большей приверженностью рекомендациям по изменению образа жизни. В обеих группах достоверно снизилось как систолическое, так и диастолическое АД, что объясняется адекватной коррекцией гипотензивной терапии при включении пациентов в исследование. При практически одинаковом уменьшении САД получено более значимое снижение ДАД в 1-й (основной) группе: 7,9% против 4,5% во 2-й (контрольной) группе.

Повышение уровня ЛПВП в динамике было более выраженным и достоверным в основной группе (+18,4% у мужчин и +10,1% у женщин; t равен 6 и 3 соответственно) и недостоверным в контрольной группе (t равен 0,9 и 0,4 соответственно).

В обеих группах к окончанию исследования значительно снизились уровни ТГ (на 17,5% в 1-й группе и на 7,1% – во 2-й) и гликемии (на 25,8% в 1-й группе и на 18,3% – во 2-й), более выраженное в 1-й (основной) группе. Определение t-критерия по показателям гликемии и ТГ не представлялось возможным в связи с высокой их вариабельностью (коэффициент вариации превышал 20%) в обеих группах.

Учитывая положительную корреляционную связь между ИМТ и уровнем ТГ и отрицательную корреляционную связь между ИМТ и уровнем ЛПВП, более значимая динамика этих показателей в 1-й (основной) группе в какой-то степени определяется большим снижением ИМТ в основной группе. Однако незначительное (недостоверное) снижение ИМТ не может полностью определять полученную положительную динамику показателей липидного профиля (определение коэффициента корреляции оказалось невозможным в связи с малым числом наблюдений).

При комплексной оценке клинической эффективности препарата по динамике клинических и лабораторных показателей были получены данные, представленные в табл. 4.

Клиническое излечение определяли при наличии к концу исследования менее чем 3 признаков МС, *клиническое улучшение* – при нормализации или незначительном отклонении от нормы ($\pm 10-19\%$) хотя бы одного из признаков МС, за исключением АД), *отсутствие клинической эффективности* – при сохранении всех клинико-лабораторных показателей на исходном уровне.

Клиническое излечение МС получено в одинаковом проценте случаев в обеих группах. Следует отметить, что 4 пациента 2-й (контрольной) группы, у которых к окончанию исследования документировано клиническое излечение, при включении в опыт имели не более 3 признаков МС и незначительное отклонение от нормы каждого показателя.

Группы достоверно отличались по количеству пациентов с клини-

Таблица 4. Клиническая эффективность препарата «Эссливер форте» у больных с метаболическим синдромом X

Эффективность	1-я (основная) группа		2-я (контрольная) группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Клиническое излечение	4	20	4	20
Клиническое улучшение	13	65	8	40
Отсутствие клинической эффективности	3	15	8	40
В с е г о ...	20	100	20	100

ческим улучшением и отсутствием клинической эффективности. Клиническое улучшение получено у 13 ($65,0 \pm 10,9\%$) пациентов 1-й (основной) группы и у 8 ($40,0 \pm 11,2\%$) – 2-й (контрольной) группы.

Отсутствие клинической эффективности отмечено у 8 ($40,0 \pm 11,2\%$) пациентов контрольной группы и у 3 ($15,0 \pm 8,2\%$) пациентов 1-й (основной) группы. При этом один из пациентов 1-й (основной) группы с отсутствием клинической эффективности в момент включения в

исследование имел более чем 3-кратное повышение уровня ТГ и более чем на 50% сниженный уровень ЛПВП. Несмотря на улучшение этих показателей к окончанию исследования, они остались выражено измененными. Другие пациенты не выполнили рекомендаций по изменению образа жизни и к окончанию исследования прибавили в весе, что, однако не сопровождалось ухудшением показателей липидного профиля.

Следует отметить отличную переносимость препарата. В 1-й (основной) группе не наблюдалось побочных эффектов и нежелательных явлений.

Таким образом, полученные предварительные результаты позволяют сделать вывод о положительном влиянии эссливера форте на клинико-лабораторные показатели МС, сочетающемся с отличной переносимостью и безопасностью препарата.

Список литературы

1. Задионченко В.С., Ардашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Метаболический синдром и ожирение. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии // *Consilium Medicum*. – 2004. – Т. 6, № 9.

2. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // *Болезни органов пищеварения*. – 2000. – № 2. – С. 41–45.

3. Климов А.Н., Никульчева Н.П. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. – СПб: Питер Пресс, 1995. – 304 с.

4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. // *Сердце*. – 2003. – Т. 2, № 3 (9).

5. Report of the American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute, American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management // *Circulation*. – 2004. – Vol.109. – P. 551–556.

УДК 616.36-002.12:578.891)-06:616.36-003.8

Успешное лечение больного хроническим гепатитом D с тяжелым фиброзом

(Клиническое наблюдение)

А.О. Буеверов, В.С. Ешану, В.Т. Ивашкин, Ч.С. Павлов,
В.Б. Золотаревский, М.В. Маевская

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

Больному хроническим гепатитом D с тяжелым фиброзом проводилось лечение интерфероном α -2a 30 MU в неделю в течение 12 мес с последующей поддерживающей терапией 1 MU ежедневно на протяжении 6 мес. Лечение привело к устойчивой элиминации HDV РНК, нормализации биохимических показателей и к существенному улучшению гистологической картины, включая уменьшение индекса фиброза с 3 до 1 балла.

Ключевые слова: гепатит D, интерферон α , лечение.

Поражение печени, обусловленное вирусом гепатита D (дельта) – HDV, характеризуется наиболее тяжелым и неблагоприятным течением по сравнению с гепатитами другой этиологии. HDV является вирусом-сателлитом и проявляет свое патогенное действие только в присутствии вируса гепатита B (HBV). HDV, как правило, подавляет репликацию HBV и экспрессию HBeAg.

HDV состоит из нуклеокапсида, который образован одноцепочной РНК и дельта-антигеном, и наружной оболочкой, представленной поверхностным антигеном HBV (HBsAg). Выделяют три генотипа HDV:

– I генотип распространен повсеместно, особенно в Европе, на Ближнем Востоке, в Северной Африке и Средиземноморье;

– II генотип – на Дальнем Востоке;

– III генотип – исключительно в северной части Южной Америки.

В мире приблизительно 5–10% носителей HBsAg инфицированы HDV (20–40 млн человек). Наиболее широко гепатит D встречается на Ближнем Востоке, в северной части Африки и некоторых странах Средиземноморья.

Различают коинфекцию HBV и HDV (инфицирование двумя вирусами одновременно) и суперинфекцию HDV (инфицирование вирусом дельта хронического носителя HBV). При коинфекции хронический гепатит D (ХГ D) развивается у 5–10% пациентов, при суперинфицировании – у 90%.

Выделяют три основных клинических варианта течения ХГ D:

- 5–10% случаев – быстро прогрессирующее течение с развитием декомпенсации функции печени за период от нескольких месяцев до 2 лет;

- 15% – относительно благо-

приятное непрогрессирующее течение;

- 70–80% – формирование цирроза печени за несколько лет с последующим относительно стабильным течением; декомпенсация наступает спустя 10–20 лет.

Лечение ХГ D сопряжено со значительными трудностями, однако приведенные показатели определяют необходимость противовирусной терапии у большинства пациентов. Приводим клиническое наблюдение.

Больной К., 29 лет, обратился в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова к гепатологу. Поводом для обращения послужило выявленное при амбулаторном обследовании повышение активности аминотрансфераз. Со слов родственницы – врача-терапевта – и по

данным выписного эпикриза, в 1999 г. перенес острый гепатит В. В момент выписки констатирована нормализация активности аминотрансфераз, данные о динамике вирусологических маркеров отсутствовали. В течение 3 лет чувствовал себя хорошо, работал в сфере оптовой торговли, алкоголь употреблял не чаще 3–4 раз в месяц, не курил.

При поступлении в клинику (май 2002 г.) жалоб не предъявлял, однако при тщательном расспросе установлен умеренно выраженный астенический синдром. При объективном исследовании выявлена незначительная гепатомегалия. При клиническом анализе крови патологии не обнаружено. При биохимическом исследовании отмечено значительное повышение активности сывороточных аминотрансфераз: АлАТ – 399 ед., АсАТ – 272 ед. (норма – до 40 ед.). Активность щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, уровни γ -глобулинов и альбумина, протромбиновый индекс оставались в пределах нормы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости подтвердило наличие гепатомегалии и диффузных изменений печени.

При вирусологическом исследовании выявлены маркеры HBV- и HDV-инфекции (HBsAg, анти-HBe, HBcoreIgG, анти-HDV IgG, HDV РНК). HBV ДНК, маркеры HCV-инфекции и аутоантитела (анти-нуклеарные, антигладкомышечные, к микросомам печени и почек) не обнаружены.

С целью установления *индекса гистологической активности* (ИГА) гепатита и *индекса фиброза* (ИФ) выполнена пункционная биопсия печени (май 2002 г.). По данным гистологического исследования биоптата, балочное строение печени не нарушено, гепатоциты в состоянии гидропической дистрофии. Портальные тракты значительно расширены, густо инфильтрованы лимфоидно-макрофагальными клетками. Лимфоидный инфильтрат проникает в центр печеночных до-

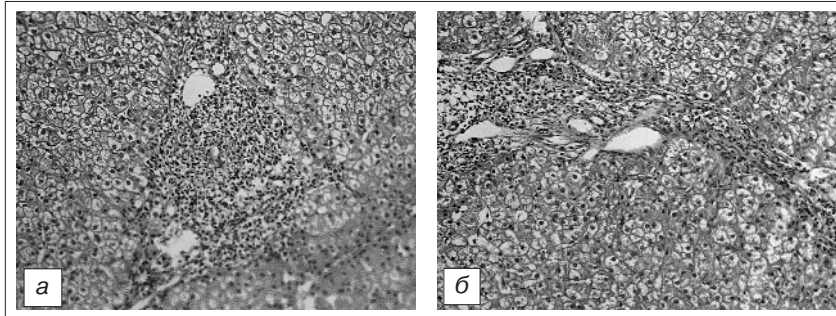


Рис. 1 а, б – биопсия печени (май 2002 г., до лечения). ИГА – 13 баллов, ИФ – 3 балла. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

лек. Видны перипортальные ступенчатые некрозы (рис. 1а). Выявлены порто-портальные и порто-центральные фиброзные септы (рис. 1б).

Заключение: гистологическая картина хронического гепатита высокой активности с тяжелым фиброзом (ИГА – 13 баллов, ИФ – 3 балла).

Установлен клинический диагноз: *хронический гепатит D (HBsAg⁺, HBeAg⁻, анти-HBcoreIgG⁺, HBV ДНК⁻, анти-HDV IgG⁺, HDV РНК⁺) с высокой гистологической активностью и тяжелым фиброзом*. Начата противовирусная терапия интерфероном α -2b по 10 MU трижды в неделю.

Лечение пациент переносил удовлетворительно. Из побочных эффектов помимо температурной реакции на первые инъекции препарата и незначительной лейкопении отмечен появившийся на 2-м месяце лечения кожный зуд, который был купирован местным применением кортикостероидных мазей. Выраженность астенического синдрома на фоне лечения практически не изменилась.

Противовирусная терапия сопровождалась постепенным (на 30–40 ед. в месяц) снижением активности сывороточных аминотрансфераз. К концу 12-месячного курса активность аминотрансфераз нормализовалась. Через год после начала терапии полимеразная цепная реакция на сывороточную HDV РНК показала отрицательный результат.

В июне 2003 г. выполнена повторная биопсия печени. Гистоло-

гическое исследование биоптата выявило уменьшение ИГА до 10 баллов за счет уменьшения выраженности внутридолькового воспаления и перипортальных некрозов, однако фиброзные септы сохранились (ИФ – 3 балла).

С целью закрепления вирусологического и биохимического ответов, а также подавления процессов фиброгенеза назначен поддерживающий курс интерферона α -2b в дозе 1 MU ежедневно длительностью 6 мес. Как на фоне терапии, так и после ее прекращения активность аминотрансфераз продолжала сохраняться в пределах нормальных значений.

После 6-месячного периода наблюдения выполнена 3-я биопсия печени (июнь 2004 г.). Гистологическое исследование показало умеренное расширение портальных трактов, их инфильтрацию лимфомакрофагальными элементами без проникновения их внутрь дольки. Ступенчатые некрозы отсутствовали. Фибротические изменения локализовались только в отдельных портальных трактах, фиброзные септы не обнаружены (рис. 2).

Заключение: гистологическая картина хронического гепатита низкой активности со слабым фиброзом (ИГА – 8 баллов, ИФ – 1 балл).

В последующий 12-месячный период наблюдения (до июля 2005 г.) жалобы у пациента отсутствовали, сохранялась нормальная активность аминотрансфераз. Из сывороточных маркеров вирусной инфекции сохранялись HBsAg, анти-HBe, HBcoreIgG, анти-HDV IgG.

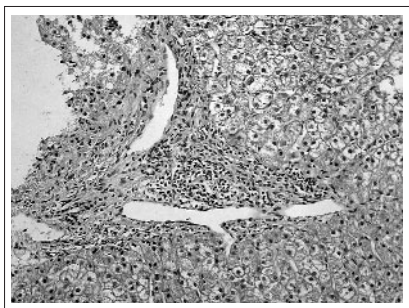


Рис. 2. Биопсия печени (июнь 2004 г., через 18 мес лечения ИФН- α и 6 мес наблюдения). ИГА – 8 баллов, ИФ – 1 балл. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Сформулирован новый клинический диагноз: *хронический гепатит D (HBsAg⁺, HBeAg⁻, анти-HBcoreIgG⁺, HBV ДНК⁻, анти-HDV IgG⁺, HDV РНК⁻), леченный интерфероном α , с низкой гистологической активностью и слабым фиброзом.*

В настоящее время единственным препаратом, доказавшим свою эффективность в лечении ХГ D, является интерферон α . Оптимальная доза составляют 5–6 MU ежедневно или 9–10 MU 3 раза в неделю длительным курсом (не менее 12 мес). В момент окончания лечения вирусологический, биохимический и гистологический ответы дости-

гаются приблизительно у половины пациентов. Стойкие ответы наблюдаются только у 10–15% больных. Описаны случаи сероконверсии по HBsAg, что может быть расценено как полное излечение.

Крайне высокая частота рецидивов после окончания лечения (65–97%, по данным разных авторов) послужила основанием для рекомендации проведения поддерживающей интерферонотерапии в низких дозах (1 MU ежедневно) на протяжении неопределенно длительного времени.

Применение для лечения ХГ D тимозина α , рибавирина и ламивудина, с успехом применяющихся в схемах терапии ХГ В и ХГ С, оказалось неэффективным. Определенные надежды возлагаются на применение пегилированных интерферонов α -2a и α -2b, а также клевудина – нуклеозидного аналога тимина.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость активного выявления HDV-инфекции у пациентов с анамнестическими указаниями на перенесенный острый гепатит В. В нашем примере, как это часто наблюдается при хронических вирусных ге-

патитах, высокая биохимическая и гистологическая активность заболевания не сопровождалась какой-либо значимой клинической симптоматикой. Проведенный курс терапии интерфероном α -2b привел не только к стойкой элиминации HDV РНК, нормализации активности аминотрансфераз и уменьшению воспалительной инфильтрации печеночной ткани, но и к существенной – на 2 балла – редукции фиброза.

Можно предположить, что в результате элиминации этиологического фактора соотношение процессов фиброгенеза/фибролиза сместилось в сторону последних, что обусловило «отсроченное» уменьшение ИФ. Вероятно, поддерживающий курс низкодозовой интерферонотерапии также способствовал положительной гистологической динамике.

Следует учитывать, что у больного сохраняются маркеры персистенции HBV-инфекции (HBsAg, анти-HBcoreIgG), что диктует необходимость наблюдения за ним с периодическим исследованием биохимических показателей и вирусных маркеров.

Список литературы

1. Маевская М.В., Золотаревский В.Б. Хронический вирусный гепатит // *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей.* – 2-е изд., испр. и доп. / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2005. – С. 150–151.

2. Farci P., Mandas A., Coiana A. et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a // *New Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 88–94.

3. Lau J.Y., King R., Tibbs C.J. et al. Loss of HBsAg with interferon- α therapy in chronic hepatitis D virus infection // *J. Clin. Virol.* – 1993. – Vol. 34. – P. 292–296.

4. Rizzetto M. Hepatitis D: virology, clinical and epidemiological aspects // *Acta Gastroenterol.-Hepatol. Belg.* – 2000. – Vol. 63. – P. 221–224.

5. Rosina F., Conoscitore P., Rizzetto M. et al. Changing pattern of chronic hepatitis D in southern Europe // *Gastroenterology.* – 1999. – Vol.117. – P. 161–166.

6. Smedile A., Rizzetto M., Gerin J.L. Advances in hepatitis D virus biology and disease // *Prog. Liver Dis.* – 1994. – Vol. 12. – P. 157–175.

7. Smedile A., Rosina F., Saracco G. et al. Hepatitis B virus replication modulates pathogenesis of hepatitis D virus in chronic hepatitis D // *Hepatology.* – 1991. – Vol. 13. – P. 413–417.

УДК 616.37-002.2-085.243.4

Опыт использования эзомепразола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита

Ю.А. Кучерявый

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

Исследовалась эффективность ингибитора протонной помпы эзомепразола (нексиума) в комплексной терапии обострения хронического панкреатита (ХП). С обострением ХП получали стандартную терапию и ингибиторы протонной помпы 62 больных: 23 назначали омепразол по 40 мг/сут, 39 – эзомепразол по 40 мг/сут. На фоне приема эзомепразола достоверно быстрее купировался болевой абдоминальный синдром начиная с первых суток приема, а также более выражено уменьшались экспрессия провоспалительных и регуляторных цитокинов и концентрация панкреатических ферментов в плазме крови. По данным суточного мониторинга рН желудочного содержимого, после приема эзомепразола достоверно укорачивался латентный период и возрастал процент времени с рН выше 4 по сравнению с таковым при лечении омепразолом. Полученные данные показали выраженную эффективность эзомепразола (нексиума) в комплексной терапии обострения ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ингибиторы протонной помпы, эзомепразол.

Несмотря на значительные успехи в фармакотерапии панкреатитов, включая внедрение в практику новых схем лечения и расширение показаний к использованию уже существующих препаратов, разработку новых галенических форм и принципиально новых лекарственных средств, наиболее сложным разделом панкреатологии остается терапия хронического панкреатита (ХП).

Ежегодно появляется множество научных работ, в результатах которых не всегда просто разобраться практикующему врачу, поскольку нередко они бывают противоречивыми и неоднозначными. В большей степени это связано с многогранностью патогенеза и полиэтиологичностью ХП. С другой стороны, средства, используемые в

лечении ХП, часто ставят перед врачом сложную задачу выбора наиболее эффективных их комбинаций у конкретного больного.

Как известно, главная цель консервативной терапии ХП – уменьшение и (или) купирование болевого абдоминального синдрома, предотвращение или компенсация функциональной панкреатической недостаточности [3, 10, 13].

Поскольку у большинства пациентов болевой абдоминальный синдром обусловлен секреторным напряжением в поджелудочной железе (ПЖ) в связи с увеличением объема панкреатического сока и концентрации в нем ферментов, то снижение экзокринной секреции должно приводить к созданию «функционального покоя» ПЖ, уменьшению протокового и тканевого давления и редукции таким

образом болевых ощущений. Этого можно достичь как прямым подавлением панкреатической секреции, так и опосредованно через ингибирование синтеза соляной кислоты, в результате которого уменьшается образование секретина и в определенной мере – холецистокинина [16].

Другая причина, требующая подавления секреции соляной кислоты при ХП состоит в том, что при внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ, сопровождающейся снижением продукции бикарбонатов, нередко отмечается ацидификация двенадцатиперстной кишки, приводящая к инактивации эндогенных ферментов и принимаемых с заместительной целью полиферментных препаратов.

С учетом приведенных фактов в последние годы все чаще стали

применять антисекреторные препараты в комплексной терапии болевого абдоминального синдрома [4, 8, 13, 14] и экзокринной недостаточности функции ПЖ [1, 13, 17]. Представленные патогенетические механизмы и эффективность использования антисекреторных препаратов в комплексном лечении ХП обусловили включение этой болезни в состав кислотозависимой патологии [5].

Другими словами, причисление ХП к группе кислотозависимых болезней вызвано тем, что эффективное его лечение возможно лишь при длительном и существенном снижении кислотности желудочного сока. Для эффективного лечения атаки ХП интрагастральный рН на протяжении всего периода обострения должен быть не ниже 4,0. Ранее это контролировалось проведением непрерывной аспирации желудочного содержимого тонким зондом. Однако в последние годы в связи с появлением *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) такой подход практически не используется.

При сравнительном анализе эффективности разных групп антисекреторных препаратов выявлено, что ИПП более эффективны в отношении купирования боли у больных ХП, чем блокаторы H_2 -рецепторов гистамина [11], что и объясняет зависимость между выраженностью антисекреторного эффекта и сроками купирования болевого абдоминального синдрома. Важно отметить, что продолжение приема блокаторов секреции является основным в реабилитационный период и что отмена этих препаратов должна быть постепенной под контролем клинических проявлений, данных лабораторно-инструментальных исследований и общего самочувствия больного.

Одна из немногих проблем, возникающих при лечении панкреатитов блокаторами панкреатической секреции, – резистентность части больных к тем или иным антисекреторным средствам. По данным различных авторов, их частота колеблется от 11,5 до 25% [7, 12],

однако в большей степени это относится к блокаторам H_2 -гистаминовых рецепторов, что требует проведения суточного мониторинга рН желудочного содержимого для подбора наиболее эффективного препарата, его дозы и времени приема.

Однако до сих пор отсутствуют однозначные подходы к назначению блокаторов желудочной секреции у больных ХП в стадии обострения, не существует данных о вариантах выбора антисекреторного препарата у данной группы больных.

Особый интерес вызывает ИПП – *эзомепразол*, первый препарат данной группы, созданный как моноизомер. Новые технологии в разделении рацемических смесей и синтеза стабильных S-изомеров в настоящее время применяются только в отношении омепразола, что и позволило создать S-изомер последнего – эзомепразол. Благодаря тому, что эзомепразол представляет собой моноизомер, его метаболизм выгодно отличается от метаболизма омепразола и других ингибиторов протонной помпы. Это связано с особенностями метаболизма и инактивации ИПП в печени цитохромами P450 [6]. Интенсивность метаболизма эзомепразола в 3 раза ниже, чем у омепразола [15], что и определяет его большую эффективность при лечении ряда болезней органов пищеварения, в том числе и ХП.

Цель настоящего исследования – изучение клинической эффективности эзомепразола в комплексной терапии обострения ХП.

Материал и методы исследования

Проведено простое сравнительное исследование в двух группах больных. В исследование включены 62 пациента с обострением ХП, в том числе 36 мужчин (58,1%) и 26 женщин (41,9%). Их средний возраст – $47,3 \pm 4,6$ года. Средняя длительность анамнеза составила

$6,1 \pm 1,5$ года. Алкогольный генез ХП установлен у 27 (43,6%) больных, билиарный ХП – у 22 (35,5%). У 10 (16,1%) больных выявлен смешанный вариант ХП, у 3 (4,8%) причину ХП установить не удалось (идиопатический ХП).

Всем больным проведены физикальное обследование, эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование и компьютерная томография органов брюшной полости, суточный мониторинг рН желудочного содержимого, стандартное биохимическое исследование крови с включением тестов на панкреатическую амилазу и липазу, определение активности амилазы мочи, эластазы I кала (твердофазным иммуноферментным методом с помощью наборов «ELISA» фирмы «ScheBo Biotech»), копрологическое исследование, исследование сывороточной концентрации цитокинов (твердофазным иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов ООО «Цитокин» и «Протеиновый контур»).

Критерии включения в исследование (диагноз считали доказанным, и пациент включался в исследование при наличии одного и более признаков из каждой группы критериев):

1) *анамnestические* (регулярное употребление алкоголя и табакокурение и (или) доказанная патология желчного пузыря, общего желчного протока, сфинктера Одди);

2) *клинические и лабораторные* (характерный болевой абдоминальный синдром при отсутствии другой причины его возникновения, гиперамилаземия, гиперлипаземия, гиперамилазурия, эластаза кала не менее 100 мкг/г, стеаторея);

3) *данные лучевых методов диагностики* (увеличение размеров ПЖ, неровность контуров и неоднородность ее паренхимы, дилатация панкреатического протока более 2 мм, конкременты или кальцификация паренхимы, повышение эхогенности стенок вирзунгова протока).

Критерии исключения из исследования:

- наличие гепатита, цирроза печени любой этиологии;
- эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в момент исследования;
- холелитиаз;
- осложненные формы ХП, выраженная внешнесекреторная недостаточность функции ПЖ (эластика кала менее 100 мкг/г);
- рН > 4,0 менее 5 ч за сутки в теле желудка в ходе фармакологической пробы с препаратом.

Всем больным назначали стандартную терапию: креон из расчета 50 000 ЕД FIP липолитической активности в сутки и баралгин по 5 мл внутримышечно 2 раза в сутки. Больных разделили на 2 группы (1-я и 2-я соответственно), сопоставимые по полу, возрасту, этиологическому фактору и выраженности болевого абдоминального синдрома; 23 пациента получали омепразол (лосек МАПС) по 40 мг/сут (2 приема по 20 мг), 39 – эзомепразол (нексиум) по 40 мг/сут на 1 прием.

В качестве *контрольной группы* (КГ) обследованы 18 практически здоровых лиц; их средний возраст – 46,7±4,1 года.

Суточное мониторирование рН желудочного содержимого проводили с помощью портативного ацидогастрометра «Гастроскан-24» («Исток-Система»), автоматически регистрировавшего рН в теле желудка и двенадцатиперстной кишке в течение суток. Контроль установки зонда осуществлялся рентгеноскопически.

При первичном обследовании использовали модифицированную методику пролонгированного (48-часового) рН-мониторирования, разработанной на нашей кафедре [9]. В первые 24 ч исследовали базальное кислотообразование, в последующие 24 ч ставили фармакологическую пробу с препаратом. Если по данным фармакологической пробы в теле желудка рН > 4,0 в течение менее 5 ч за сутки,

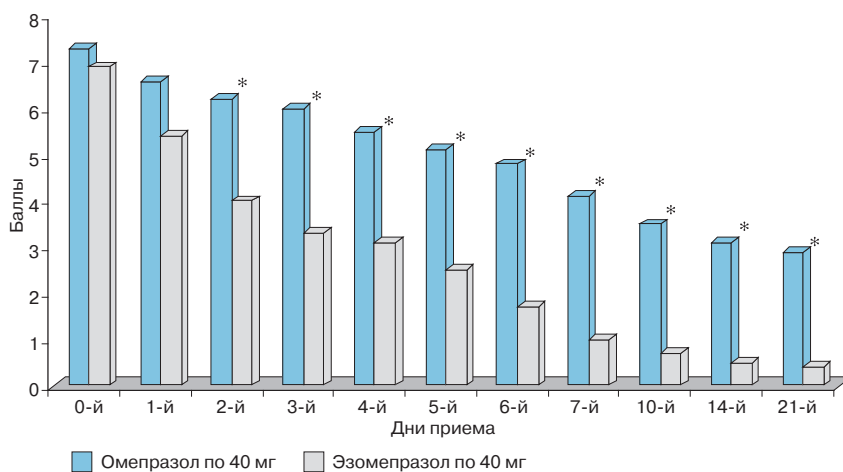


Рис. 1. Динамика болевого абдоминального синдрома у больных хроническим панкреатитом по 10-балльной шкале. Достоверность отличия между группами, получавшими в составе комплексной терапии омепразол и эзомепразол, отмечена «снежинкой» (*), p<0,05

то пациент расценивался резистентным к данному препарату и исключался из исследования. На 10-е сутки от начала терапии всем больным проведено контрольное рН-мониторирование по стандартной методике (24-часовое) для оценки эффективности антисекреторной терапии в динамике.

Критериями оценки антисекреторного эффекта являлись продолжительность латентного периода (время от момента приема препарата до подъема интрагастрального рН > 4) и процента времени с интрагастральным рН > 4.

Динамику болевого абдоминального синдрома оценивали по методике субъективной оценки выраженности болевого синдрома (по 10-балльной шкале) [2]. Показателями эффективности терапии также считали изменение уровня активности панкреатических ферментов в крови и моче, динамику концентрации цитокинов в сыворотке крови.

Результаты исследования и их обсуждение

До назначения терапии интенсивность болевого абдоминального синдрома в группах достоверно не отличалась и составляла 7,2±2,1 и 6,9±1,7 балла соответственно. Как видно из данных

рис. 1, на фоне терапии в обеих группах наметилась тенденция к уменьшению выраженности болевого абдоминального синдрома уже с 1-х суток лечения. По истечении 1-х суток от начала терапии значительное снижение интенсивности болевого абдоминального синдрома (до 5,4±0,5 балла) отмечено только в группе больных, принимавших эзомепразол, однако данная тенденция оказалась не достоверной.

Со 2-х суток и до конца 3-й недели лечения в группе больных, получавших в составе комплексной терапии эзомепразол, отмечена достоверно более низкая (p < 0,05) выраженность болевого абдоминального синдрома (рис. 1). Так, к 3-м суткам лечения средняя интенсивность болевого абдоминального синдрома на фоне приема нексиума снизилась до 3,3 балла, что почти в 2 раза ниже выраженности болей на фоне приема эквивалентной дозы омепразола. По окончании 1-й недели лечения выраженность болей у пациентов с ХП, принимавших нексиум, была в 3,7 раз меньше, чем в 1-й группе; к 10-м суткам лечения данная разница достигла 4,5 раза, а к 21-м суткам – 5,8 раза.

Поскольку на фоне комплексного лечения отмечено уменьшение интенсивности болевого абдо-

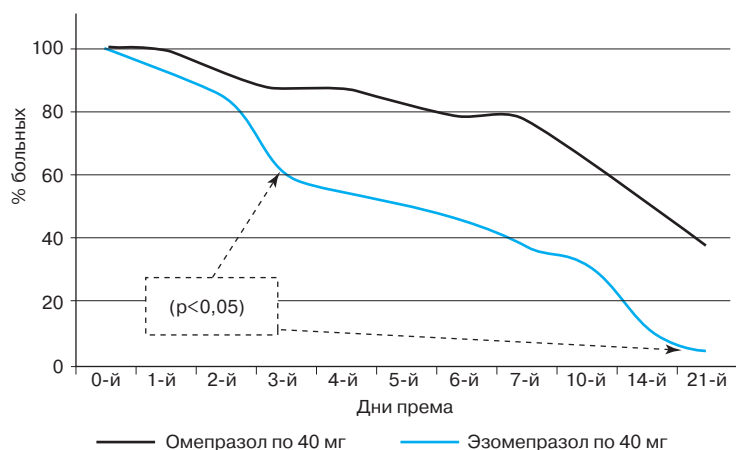


Рис. 2. Сроки прекращения использования анальгетиков в схемах комплексной терапии обострения хронического панкреатита

минального синдрома, а также его купирование у ряда больных, баралгин постепенно выводили из схемы терапии (рис. 2). В группе больных, получавших в составе комплексной терапии эзомепразол, отмечено купирование болевого абдоминального синдрома в течение 1-х суток у 3 (7,7%) больных ХП. Начиная с 3-х суток и до конца периода наблюдения достоверно меньшее число больных, принимавших эзомепразол, нуждалось в обезболивающей терапии ($p < 0,05$).

По данным исходного суточного мониторинга рН желудочного содержимого (1-й этап пролонгированной рН-метрии), гипо- и анацидных состояний у больных ХП мы не выявили. Гиперацидность отмечена у 56,5 и 59,0% больных в 1-й и 2-й группах соответственно.

Важно отметить, что у больных ХП выявлена выраженная ацидификация двенадцатиперстной кишки, средний рН в которой составил $2,50 \pm 0,24$.

Продолжительность латентного периода (2-й этап пролонгированной рН-метрии) при первичном приеме омепразола составила $157,3 \pm 14,2$ мин, при приеме эзомепразола – $71,3 \pm 6,1$ мин ($p < 0,05$). Средняя доля времени с интрагастральным рН > 4 в первые сутки лечения в группах существенно различалась и составила $63,2 \pm 2,3$ и $76,0 \pm 1,6\%$ соответственно ($p < 0,05$).

При контрольном рН-мониторинге через 10 дней от начала антисекреторной терапии доля времени с интрагастральным рН > 4 достоверно увеличилась по сравнению с исходными величина-

ми: $74,4 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$) и $91,4 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$) в 1-й и 2-й группах соответственно. Продолжительность действия эзомепразола при курсовом приеме продолжала достоверно превышать аналогичный показатель в 1-й группе ($p < 0,05$).

Достоверно более выраженный и продолжительный эффект эзомепразола привел к повышению рН в желудке и нормализации рН в двенадцатиперстной кишке, прерывая один из ведущих механизмов гиперстимуляции ПЖ (холецистокининсекретинный), что и определяет более выраженное снижение интенсивности и частоты болевого абдоминального синдрома.

Дополнительными механизмами, сопутствовавшими указанному, можно также считать купирование явлений гастродуоденита за счет более выраженного и стойкого повышения гастродуоденального рН, своевременную активацию полиферментных препаратов непосредственно в двенадцатиперстной кишке, воздействующих по механизму отрицательной связи на панкреатическую секрецию.

У всех больных ХП отмечено исходное повышение (достоверное по сравнению с показателями КГ) сывороточной концентрации исследуемых цитокинов: интерлейкинов (IL) 1 и 10, антагониста рецепторов интерлейкина 1 (IL-1Ra), фактора некроза опухоли (TNF- α). На фоне терапии в обеих группах отмечена позитивная тенденция к снижению плазменной концентрации провоспалительных и регуля-

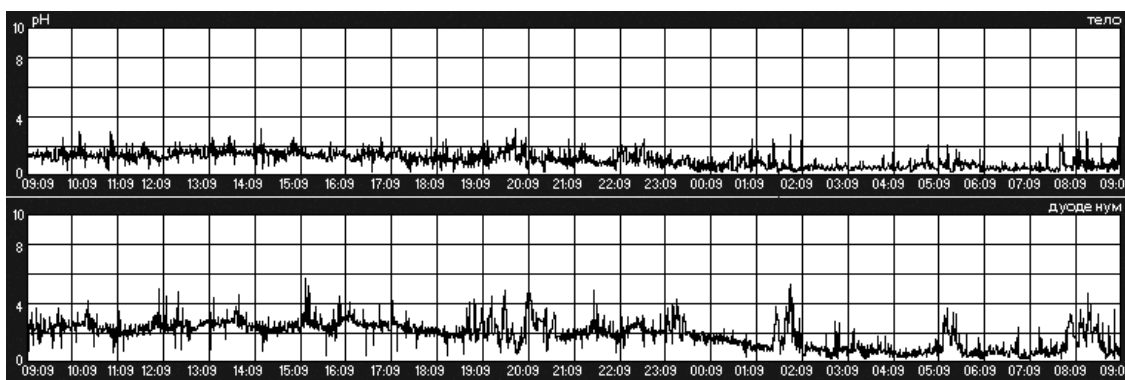


Рис. 3. Пролонгированная суточная рН-метрия (1-й этап); рН-граммы больной М., 35 лет: гиперацидность, непрерывное кислотообразование, выраженная ацидификация двенадцатиперстной кишки

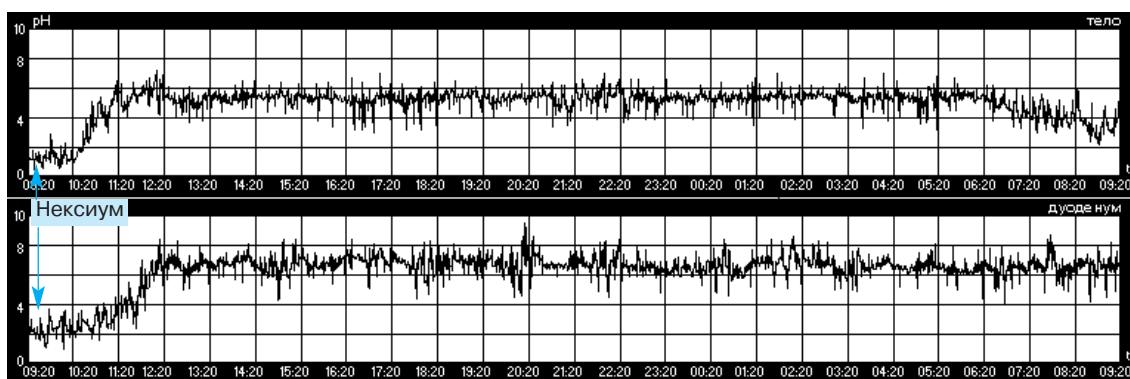


Рис. 4. Пролонгированная суточная рН-метрия (2-й этап); рН-граммы больной М., 37 лет: эффект после первичного приема нексиума (40 мг), латентный период (в теле желудка) 60 мин, длительность действия достигла 22 ч

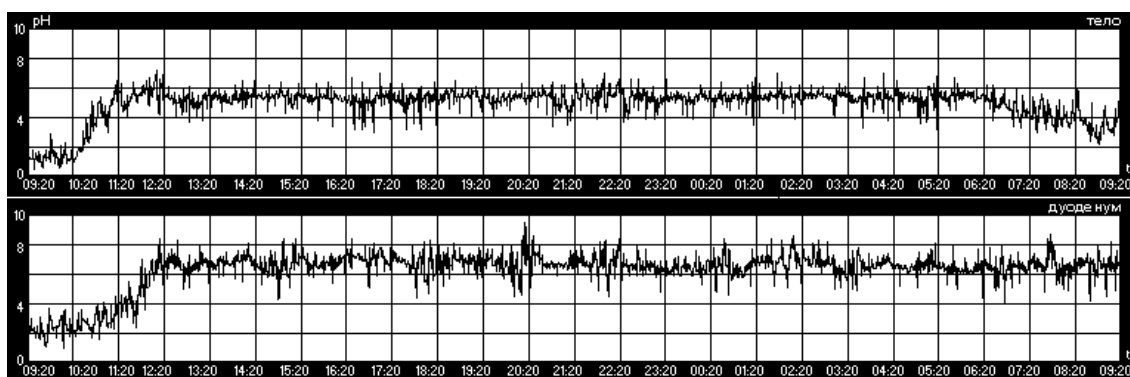


Рис. 5. Суточная рН-метрия; рН-граммы больной М., 35 лет: эффект нексиума (10-е сутки приема), длительность действия превышает 24 ч

торных цитокинов (см. таблицу), наиболее прослеживаемая во 2-й группе.

Так, по истечению первых суток от начала лечения во 2-й группе отмечено достоверно более выраженное, чем в 1-й группе, снижение средних значений IL-1 ($p < 0,05$). Аналогичная картина с достоверным различием средних значений сывороточной концентрации IL-1 в группах прослеживалась на фоне всего периода лечения ($p < 0,05$). По окончании 3-й недели терапии уровень IL-1 во 2-й группе сблизился с контрольным значением, в то время как в 1-й группе этот показатель оставался повышенным в 2,4 раза.

Отмечено более чем 10-кратное увеличение содержания IL-1Ra до начала терапии в обеих группах, на фоне лечения – достоверное снижение средних значений показателя уже по окончании 1-х суток в группах по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$).

Однако во 2-й группе снижение показателя на 1, 5-е и 10-е сутки было достоверно более выраженным, чем в 1-й группе ($p < 0,05$). Только к окончанию лечения показатели IL-1Ra в группах сблизались с контрольными.

Исходно сывороточная концентрация TNF- α также была достоверно выше контрольной ($p < 0,05$). Уже в 1-е сутки лечения достоверно снизились средние значения уровней TNF- α в обеих группах по сравнению с исходными величинами ($p < 0,05$). Несмотря на однонаправленность динамики средних значений концентрации TNF- α в обеих группах, мы отметили, что начиная с 5-х суток лечения во 2-й группе уровень экспрессии TNF- α был достоверно более низким, чем в 1-й группе ($p < 0,05$). Несмотря на столь позитивную динамику, к окончанию терапии как в 1-й, так и во 2-й группе среднее значение сывороточной концентрации TNF- α не достигло контрольных значений и

достоверно отличалась от них ($p < 0,05$).

Средние значения уровней IL-10 на фоне терапии снижались в обеих группах. Однако у больных, получавших эзомепразол, достоверно более выраженно снижался показатель ($p < 0,05$) уже с 1-х суток лечения со сближением с контрольными значениями к 10-м суткам. В 1-й группе уровень IL-10 сблизился с контрольными значениями только к окончанию исследования.

Повышение в крови уровней активности панкреатических ферментов отмечено у 77,4% больных. Содержание панкреатической амилазы крови до начала лечения было достоверно повышенным в обеих группах ($151,4 \pm 12,8$ и $167,4 \pm 11,6$ ед./л соответственно) по сравнению с контрольными значениями ($72,5 \pm 13,6$ ед./л, $p < 0,05$). По истечению 1-х суток от начала лечения в обеих группах отмечена недостоверная тенденция к сниже-

Содержание IL-1, IL-1Ra, TNF- α и IL-10 в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом в динамике на фоне терапии, пг/мл ($\bar{x} \pm m_x$)

Цитокин	Сутки от начала лечения	1-я группа	2-я группа	КГ
IL-1	До лечения	211,7 \pm 14,2*	217,6 \pm 10,3*	22,7 \pm 1,9
	1	109,6 \pm 10,9*	76,1 \pm 6,6* **	
	5	95,7 \pm 9,8*	66,7 \pm 2,1* **	
	10	75,6 \pm 4,2*	54,7 \pm 1,4* **	
	21	57,3 \pm 4,7*	23,9 \pm 1,1**	
IL-1Ra	До лечения	177,6 \pm 9,7*	183,4 \pm 7,7*	15,1 \pm 1,4
	1	115,8 \pm 7,4*	81,2 \pm 3,0* **	
	5	98,8 \pm 6,6*	57,9 \pm 2,5* **	
	10	45,3 \pm 2,3*	34,8 \pm 1,1* **	
	21	18,7 \pm 1,7	17,2 \pm 0,9	
TNF- α	До лечения	219,9 \pm 14,8*	231,8 \pm 11,5*	26,8 \pm 1,4
	1	159,7 \pm 11,2*	139,9 \pm 9,1*	
	5	112,7 \pm 6,9*	70,8 \pm 3,1* **	
	10	89,1 \pm 3,4*	46,4 \pm 2,7* **	
	21	79,6 \pm 2,7*	31,6 \pm 0,7* **	
IL-10	До лечения	101,7 \pm 8,7*	112,5 \pm 6,9*	18,6 \pm 0,8
	1	76,5 \pm 7,7*	57,2 \pm 2,1* **	
	5	74,7 \pm 5,3*	33,2 \pm 1,9* **	
	10	54,8 \pm 4,9*	21,7 \pm 1,2**	
	21	21,8 \pm 1,5	19,1 \pm 0,9	

* Достоверность разности показателей по сравнению с КГ ($p < 0,05$).

** Достоверность разности показателей в группах, получавших омепразол и эзомепразол ($p < 0,05$).

нию этого показателя. К 5-м суткам от начала терапии средние значения уровней панкреатической амилазы крови достоверно уменьшились в обеих группах по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$) и сблизились с контрольными величинами (77,4 \pm 10,2 и 62,2 \pm 7,3 ед./л соответственно).

Исходный уровень липазы крови был статистически достоверно повышен в группах до 367,5 \pm 21,9 и 395,5 \pm 27,3 ед./л соответственно по сравнению с таковыми в КГ (84,1 \pm 11,7 ед./л, $p < 0,05$). На фоне терапии отмечено однонаправленное снижение этого показателя в анализируемых группах. Однако средние значения активности сывороточной липазы достигли уровня контрольных значений к 10-му дню только во 2-й группе (97,2 \pm 9,4 ед./л), в то время как в 1-й группе активность липазы к окончанию лечения достоверно превышала кон-

трольные значения (125,8 \pm 7,1 ед./л, $p < 0,05$).

Более выраженная редукция плазменной концентрации маркеров воспаления ПЖ на фоне приема ИПП, вероятно, происходит вследствие уменьшения панкреатической секреции по указанным механизмам (холецистокининсекретинный и за счет повышения активности капсулированных ферментных препаратов в двенадцатиперстной кишке при pH > 5,5). Длительное действие и наиболее выраженный антисекреторный эффект эзомепразола, очевидно, способствуют более адекватной реализации указанных механизмов.

Причина более выраженной эффективности эзомепразола, на наш взгляд, очевидна: более медленный метаболизм в печени по сравнению с рацемической смесью стереоизомеров системой цитохрома P450 (CYP2C19) и, как

следствие, более высокие средние значения площади под кривой «концентрация – время». При этом отметили, что с увеличением времени приема препаратов эффективность эзомепразола нарастает в большей степени, чем омепразола. Важной особенностью является и тот факт, что оба препарата выпускаются в виде прессованных таблеток, содержащих сотни микрореллет (МАПС), что, как известно, является более эффективным и быстрым способом доставки действующего вещества в организм. Это общее свойство лосека МАПС и нексиума позволило свести к минимуму возможные различия в скорости наступления антисекреторного эффекта и его выраженности.

В целом полученные данные позволяют рекомендовать ИПП (омепразол, эзомепразол) для включения в схему комплексной терапии обострения ХП. Безусловно,

результаты, полученные в ходе простого сравнительного исследования, несмотря на определенную оптимистичность результатов, едва ли отвечают современным требованиям с позиций доказательной медицины. Кроме того, нами не оценены определенные факторы, потенциально влияющие на эффективность лечения, – инфицированность *Helicobacter pylori*, полиморфизм CYP2C19 и т. д.

Однако следует отметить, что показанная нами высокая эффективность нексиума и его клинические преимущества перед другими ИПП согласуются с результатами многих публикаций за последние 5 лет. Кроме того, нами пока не найдено контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности различных ИПП при ХП, особенно купирования болевого абдоминального синдрома. Поэтому вы-

явленная зависимость между степенью подавления желудочного кислотообразования и выраженностью болевого абдоминального синдрома, уровнем редукции биохимических и иммунологических маркеров воспаления ПЖ дает определенную надежду и, возможно, открывает новые горизонты в панкреатологии, что, по всей видимости, будет доказано контролируруемыми исследованиями в ближайшие годы.

Список литературы

1. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – С. 147–186.
2. Дичева Д.Т. Индивидуализация комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от фазы, стадии заболевания и выраженности психоэмоциональных нарушений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999.
3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Баранская Е.К. и др. Рациональная фармакотерапия органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / Под общей ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Литтерра, 2003. – 1046 с.
4. Калягин А.Н. Современный взгляд на применение кваматела при панкреатитах // Consilium Medicum. – 2004. – Прил. № 1. (Гастроэнтерология). – С. 17–19.
5. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Григорьев П.Я. и др. Терапия кислотозависимых заболеваний: Проект (Первое московское соглашение) 5 февраля 2003 года // Экспер. клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 4. – С. 3–18.
6. Лапина Т.Л. Эзомепразол – первый ингибитор протонной помпы париетальных клеток желудка, созданный как моноизомер: новые достижения в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 1. – С. 23–29.
7. Лея Ю.Я. Современная оценка кислотообразования желудка // Клин. мед. – 1996. – Т. 74, № 3. – С. 13–16.
8. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Дичева Д.Т., Овсянникова Е.В. Эффективность ингибитора протонной помпы омепразола (посека МАПС) при хроническом панкреатите в стадии обострения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 6. – С. 54–57.
9. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г. Хронотерапевтические подходы в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. – 2002. – Т. 80, № 3. – С. 46–49.
10. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Гребенева Л.С. Диагностика и дифференцированное этапное лечение больных хроническим панкреатитом: Методические рекомендации. – М., 2002. – 31 с.
11. Овсянникова Е.В. Использование антисекреторных средств в лечении больных хроническим панкреатитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 20 с.
12. Охлобыстин А.В. Использование внутрижелудочной рН-метрии в клинической практике: Методические рекомендации для врачей. – М., 1996. – 31 с.
13. Охлобыстин А.В., Буклис Э.Р. Современные возможности терапии хронического панкреатита // Лечащий врач. – 2003. – № 5. – С. 32–36.
14. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Новые аспекты патогенетического лечения панкреатитов // РМЖ. – 2000. – № 7. – С. 288–290.
15. Abelo A., Andersson T., Bredberg E. et al. Stereoselective metabolism by human liver CYP enzymes of a substituted benzimidazole // Drug. Metab. Dispos. – 2000. – Vol. 28. – P. 58–64.
16. Layer P. et al. Feedback regulation of human pancreatic secretion // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 98. – P. 1311–1319.
17. Roberts I.M. Enzyme therapy for malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency // Pancreas. – 1989. – Vol. 4. – P. 496–503.

Школа клинициста

Задача

Женщина 27 лет обратилась в поликлинику по месту жительства к гастроэнтерологу с жалобами на тянущую боль и тяжесть в эпигастрии и правом подреберье, возникающие преимущественно после еды, тошноту, горечь во рту. Указанные жалобы впервые появились в последнем триместре беременности и беспокоят на протяжении 8 мес. Соблюдение диеты (исключение жирных, жареных и острых блюд) существенного облегчения не приносило.

При объективном исследовании отмечены пальпаторная чувствительность области правого подреберья, слабо положительный симптом Орнтера. Врачом назначены клинический и биохимический анализы крови, *ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)*.

Вопрос 1

Между какими заболеваниями следует в первую очередь проводить дифференциальную диагностику?

- А) хронический гепатит;
- Б) желчнокаменная болезнь;
- В) язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки;
- Г) дисфункция желчевыводящих путей;
- Д) неязвенная диспепсия.

Ответ

Б, Г, Д.

В клиническом и биохимическом анализах крови отклонений от нормы не выявлено. При ЭГДС эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта не обнаружены. Констатировано наличие желчи в желудке. УЗИ брюшной полости – см. рисунок на 1-й стороне обложки.

Вопрос 2

Какие изменения желчного пузыря выявлены при УЗИ?

Ответ

Неравномерное утолщение и гиперэхогенность стенок, перегиб в области шейки желчного пузыря, желчный сладж.

Вопрос 3

На основании жалоб и ультразвуковой картины желчного пузыря гастроэнтеролог диагностировал *хронический некалькулезный холецистит*. Можно ли считать этот диагноз обоснованным?

Ответ

Существование хронического бескаменного холецистита вызывает определенные сомнения ввиду отсутствия надежных диагностических критериев. Утолщение и повышение эхогенности стенок желчного пузыря, как и образование билиарного сладжа, может быть обусловлено разнообразными причинами, в том числе гормо-

нальными сдвигами при беременности. Вероятнее всего, у пациентки имеется сочетание *дискинетического варианта неязвенной диспепсии и дисфункции желчевыводящих путей*.

Вопрос 4

Какие из перечисленных препаратов показаны данной больной?

- А) омепразол;
- Б) домперидон;
- В) гимекромон;
- Г) урсодезоксихолевая кислота (УДХК);
- Д) панкреатин.

Ответ

Б, В, Г.

Сочетанная функциональная патология верхних отделов пищеварительного тракта и желчевыводящих путей служит показанием к назначению прокинетиков и препаратов с желчегонным и спазмолитическим эффектами. Ощущение горечи во рту и наличие желчи, выявленное в желудке при ЭГДС, указывает на дуоденогастроэзофагальный рефлюкс.

Токсическое действие компонентов желчи на слизистую оболочку желудка и пищевода может быть нейтрализовано применением УДХК, обладающей цитопро- тективным эффектом.

Подготовил кандидат медицинских наук **А.О. Буверов**

Перечень статей, опубликованных в 2005 году

- Абрамова Л.А. Роль Республиканского гастроэнтерологического центра в решении современных проблем гастроэнтерологии в Республике Марий Эл 3, 8
- Автандилов Г.Г., Петренко Н.В. Оценка выраженности регенерационных процессов в печени при хронических вирусных гепатитах: пloidометрическое и кариометрическое исследования пункционных биоптатов 4, 18
- Алексеев С.А. Влияет ли предшествующее лечение ингибиторами протонной помпы на эрадикацию *Helicobacter pylori*? 2, 37
- Арутюнов А.Г., Бурков С.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов пожилого и старческого возраста 1, 31
- Белухет С., Полуэктова Е.А., Ивашкин В.Т. Абдоминальная боль при синдроме раздраженного кишечника 4, 13
- Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Возможности применения амантандина при хронической HCV-инфекции 4, 25
- Борсуков А.В., Кудряшова И.В. Клиническое значение оценки качества жизни у больных хроническим панкреатитом во время и после малоинвазивных вмешательств под ультразвуковым контролем 3, 2
- Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени как причина внутрипеченочного холестаза 6, 2
- Буеверов А.О. Стеатоз печени при хроническом гепатите С: нужно ли вносить изменения в стандартные схемы лечения? 2, 31
- Буеверов А.О. Школа клинициста 1, 39; 2, 40; 3, 40; 4, 36; 5, 38; 6, 43
- Буеверов А.О., Маевская М.В. Трудные вопросы диагностики и лечения печеночной энцефалопатии 1, 9
- Буеверов А.О., В.С. Ешану, В.Т. Ивашкин, Ч.С. Павлов, В.Б. Золотаревский, М.В. Маевская. Успешное лечение больного хроническим гепатитом D с тяжелым фиброзом (Клиническое наблюдение) 6, 31
- Буторова Л.И., Калинин А.В. Применение энтеролоа в клинической практике: механизмы действия и показания 5, 34
- Ветшев П.С. Желчнокаменная болезнь и холецистит (Лекция) 1, 16
- Ветшев П.С., Мусаев Г.Х. Эхинококкоз: состояние проблемы 4, 7
- Джанашия Е.А., Калинин А.В. Применение препарата «Мезим форте 10 000» для лечения хронического панкреатита 3, 13
- Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Применение препарата «Эссливер форте» у больных с метаболическим синдромом X 6, 25
- Захарова Н.В. Почему и какие антибиотики должны использоваться в схемах эрадикации *Helicobacter pylori* первой линии? 5, 29
- Зилов А.В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога 5, 14
- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени 5, 8
- Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома 4, 21
- Кучерявый Ю.А. Опыт использования эзомепразола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита 6, 35
- Лапина Т.Л. Возможности применения омепразола для контроля типичных и нетипичных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 6, 7
- Логинов А.Ф., Дзюба К.В., Пономарев А.Н., Вертелецкий В.В. Оценка эффективности и безопасности монотерапии диспепсии мотилаком при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 4, 31
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Аберрантная поджелудочная железа 3, 24
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности 5, 19
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Теории и гипотезы патогенеза хронического панкреатита 2, 18
- Матанина Н.В., Рейзис А.Р. Урсодезоксихолевая кислота и ее применение при вирусных гепатитах у взрослых и детей 6, 11
- Маевская М.В., Ондос Ш.А., Ивашкин В.Т. Есть ли «безопасная» доза алкоголя для больных гепатитом С? 4, 2
- Маммаев С.Н. Гепаторенальный синдром: критерии диагноза и лечение 2, 11
- Минушкин О.Н., Калинин А.В., Масловский Л.В., Васильев А.П., Квасовка В.В., Дубовая Т.К., Батурина Г.А., Зверков И.В. Лаеннек: опыт внутривенного капельного введения при лечении некоторых диффузных заболеваний печени 2, 27
- Новое в лечении болезней органов пищеварения (Материалы конференции) 3, 32
- Павлов Ч.С., Баев А.А., Лавров А.В., Александрова И.В., Ивашкин В.Т. Значение мутаций гена гемохроматоза в развитии синдрома перегрузки железом 3, 17
- Перечень статей, опубликованных в 2005 году 1, 40
- Правила для авторов 1, 40
- Редакционная. Эволюция представлений о фиброзе и циррозе печени (Сообщение первое) 1, 2
- Редакционная. Эволюция представлений о фиброзе и циррозе печени (Сообщение второе) 2, 2
- Шульпекова Ю.О. Лекарственные средства, воздействующие на моторику билиарного тракта 1, 25
- Шульпекова Ю.О. Факторы риска и диагностика гепатоцеллюлярной карциномы 5, 2
- Шульпекова Ю.О., Федосьина Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Опыт применения препарата «Гепа-Мерц» в лечении хронической печеночной энцефалопатии 6, 17

Список авторов

- | | | |
|---|---|---|
| Абрамова Л.А. 3, 8 | Джанашия Е.А. 3, 13 | Лапина Т.Л. 6, 7 |
| Автандилов Г.Г. 4, 18 | Дзюба К.В. 4, 31 | Логинов А.Ф. 4, 31 |
| Александрова И.В. 3, 17 | Драпкина О.М. 4, 21; 6, 25 | Маев И.В. 2, 18; 3, 24; 5, 19 |
| Алексеев С.А. 2, 37 | Дубовая Т.К. 2, 27 | Маевская М.В. 1, 9; 4, 2; 5, 8; 6, 17; 6, 31 |
| Арутюнов А.Г. 2, 2 | Ешану В.С. 6, 31 | Маммаев С.Н. 2, 11 |
| Баев А.А. 3, 17 | Захарова Н.В. 5, 29 | Масловский Л.В. 2, 27 |
| Батурина Г.А. 2, 27 | Зверков И.В. 2, 27 | Матанина Н.В. 6, 11 |
| Белухет С. 4, 13 | Зилов А.В. 5, 14 | Минушкин О.Н. 2, 27 |
| Богомолов П.О. 4, 25 | Золотаревский В.Б. 6, 31 | Мусаев Г.Х. 4, 7 |
| Борсуков А.В. 3, 2 | Ивашкин В.Т. 3, 17; 4, 2, 13, 21; 5, 8; 6, 17; 6, 31 | Ондос Ш.А. 4, 2 |
| Буеверов А.О. 1, 9, 39; 2, 31, 40; 3, 40; 4, 21, 36; 5, 8, 38; 6, 31, 43 | Калинин А.В. 2, 27; 3, 13; 5, 34; 6, 25 | Павлов Ч.С. 3, 17; 6, 31 |
| Бурков С.Г. 2, 2 | Квасовка В.В. 2, 27 | Петренко Н.В. 4, 18 |
| Буторова Л.И. 5, 34 | Корнеева О.Н. 4, 21 | Полуэктова Е.А. 4, 13 |
| Васильев А.П. 2, 27 | Кудряшова И.В. 3, 2 | Пономарев А.Н. 4, 31 |
| Вертелецкий В.В. 4, 31 | Кучерявый Ю.А. 2, 18; 3, 24; 5, 19; 6, 35 | Рейзис А.Р. 6, 11 |
| Ветшев П.С. 1, 16; 4, 7 | Лавров А.В. 3, 17 | Федосьина Е.А. 6, 17 |
| Гацולהва Д.С. 6, 31 | | Шульпекова Ю.О. 1, 25; 4, 25; 5, 2; 6, 17 |