

Научно-  
практический  
журнал для  
клиницистов

2006, № 6

**Главный редактор:**  
В.Т. Ивашкин

**Исполнительный директор проекта:**  
Г.Г. Пискунов

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

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

**Издатель:**  
ООО «Издательский дом «М-Вести»

**Тираж:** 5000 экз.

**Периодичность издания:**  
1 раз в 2 месяца

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

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

**Для корреспонденции:**  
125284, Москва, а/я 74

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

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

Перепечатка материалов только с разрешения главного  
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций  
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы  
гастроэнтерологии, гепатологии», 2006

Российская гастроэнтерологическая ассоциация  
Российское общество по изучению печени

# Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

## Содержание

<i>А.В. Калинин</i> Хронический панкреатит: распространенность, этиология, патогенез, классификация и клиническая характеристика этиологических форм (Сообщение первое) . . . . .	5
<i>И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, Е.Г. Лебедева</i> Место ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов . . . . .	16
<i>О.Ю. Бондаренко</i> Последствия отказа врача от эрадикационной терапии инфекции <i>Helicobacter pylori</i> . . . . .	24
<i>Н.И. Гейвандова, А.В. Ягода, Л.И. Малыгина, С.Ш. Рогова</i> Сывороточные фосфолипиды и механизмы повреждения при алкогольной болезни печени . . . . .	28
Школа клинициста . . . . .	34
Перечень статей, опубликованных в 2006 году . . . . .	35
Список авторов . . . . .	36

Scientific  
and practical  
journal  
for clinicians

2006, No 6

**Editor-in-chief:**  
V.T. Ivashkin

**Production Manager:**  
G.G. Piskunov

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

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

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

**Circulation:** 5000 copies

**Periodicity of the edition:**  
bimonthly

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

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

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

# Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

## Contents

<i>A.V. Kalinin</i> Chronic pancreatitis: prevalence, etiology, pathogenesis, classification and clinical characteristic of etiological forms (First report) . . . . .	5
<i>I.V. Mayev, Ye.S. Vyuchnova, Ye.G. Lebedeva</i> Place of proton pump inhibitors in therapy of NSAID-induced gastropathy . . . . .	16
<i>O.Yu. Bondarenko</i> Consequences of refuse to eradicate <i>Helicobacter pylori</i> infection . . . . .	24
<i>N.I. Geyvandova, A.V. Yagoda, L.I. Malykhina, S.Sh. Rogova</i> Serum phospholipids and mechanisms of damage at alcoholic liver disease . . . . .	28
Tutorial for clinician . . . . .	34
The list of Articles, published in 2006 . . . . .	35
The List of Authors . . . . .	36





УДК 616.37-002.2

# Хронический панкреатит: распространенность, этиология, патогенез, классификация и клиническая характеристика этиологических форм

(Сообщение первое\*)

А.В. Калинин

(Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва)

В последние 30 лет отмечен более чем двукратный рост заболеваемости *хроническим* (ХП) и *острым* (ОП) панкреатитами. Заболеваемость ХП составила 4–8 на 100 000 населения в год, а распространенность – 20–25 на 100 000. Риск развития рака при ХП в 5 раз выше, чем в популяции. Отчетливо прослеживается связь ХП с сахарным диабетом. С внедрением в широкую клиническую практику ультразвукового исследования, компьютерной томографии и современных лабораторных тестов значительно повысилось качество диагностики ХП и ОП, в том числе и на ранних стадиях. Однако диагностика патологии поджелудочной железы, в том числе и ХП, остается одной из наиболее сложных проблем гастроэнтерологии. Рассматриваются вопросы лечебно-профилактической помощи больным ХП с учетом этиологии болезни: санация билиарной системы, алкогольная абстиненция и применение современных ферментных препаратов дают обнадеживающие результаты. Все шире стали использоваться эндоскопические методы лечения: папиллосфинктеротомия и другие пособия при стенозе протоков.

**Ключевые слова:** панкреатит, диагностика, лечебно-профилактические мероприятия.

## Chronic pancreatitis: prevalence, etiology, pathogenesis, classification and clinical characteristic of etiological forms (First report)

A.V. Kalinin

Last 30 years were characterized by over 2-fold increase of morbidity of *chronic* (CP) and *acute* (AP) *pancreatites*. The morbidity of CP has reached 4–8 cases per 100000 of population per year, and prevalence – 20–25 cases per 100 000. The risk of cancer development in CP patients is 5 times higher, than average in population. Relation of CP to diabetes mellitus is definitely present. With introduction of ultrasound investigation, computer tomography and modern laboratory tests to broad clinical practice quality of CP and AP diagnostics, including early stages of diseases has considerably raised. However, diagnostics of pancreatic pathology, including CP, remains to be one of the most challenging in gastroenterology. Issues of the treatment and prophylactic aid to patients with CP with relation to etiology of disease are surveyed: sanation of biliary system, abstinence from alcohol and application of modern digestive enzymes bring encouraging results. Endoscopic methods of treatment are used more and more widely: papillosphincterotomy and other procedures for stenosis of ducts.

**Key words:** pancreatitis, diagnostics, treatment-and-prophylactic actions.

\* Сообщение второе планируется опубликовать в 2007 г. в 1-м номере журнала.

## Распространенность хронического панкреатита

**Хронический панкреатит** (ХП) – прогрессирующий воспалительный процесс *поджелудочной железы* (ПЖ) продолжительностью более 6 мес, который приводит к постепенному замещению паренхимы органа соединительной тканью, изменениям в протоковой его системе с образованием кист, конкрементов и развитию недостаточности экзо- и эндокринной функций железы.

В последние 30 лет отмечен более чем двукратный рост заболеваемости хроническим и острым панкреатитами. Заболеваемость ХП составила 4–8 на 100 000 населения в год, а распространенность – 20–25 на 100 000. Риск развития рака при ХП в 5 раз выше, чем в популяции. Накапливаются все больше фактов о связи ХП с сахарным диабетом.

В настоящее время существенно возросли возможности своевременного распознавания ХП, в первую очередь благодаря использованию *ультразвукового исследования* (УЗИ), *компьютерной томографии* (КТ) и усовершенствованных лабораторных тестов. Однако его диагностика остается одной из сложных проблем гастроэнтерологии.

Значительно усовершенствована лечебно-профилактическая помощь больному ХП с учетом этиологии панкреатита: санация билиарной системы, алкогольная абстиненция и применение современных ферментных препаратов дают обнадеживающие результаты. Все шире стали использоваться эндоскопические методы лечения: папиллосфинктеротомия и другие пособия при стенозе протоков.

### Этиология и патогенез хронического панкреатита

Основные этиологические формы ХП (*алкогольный* и *билиарный*) чаще встречаются в развитых странах и странах с высоким потребле-

Таблица 1. Частота причин хронического панкреатита

Причина	Частота, %
Алкоголь (хронический алкоголизм)	40–80
Желчнокаменная болезнь	30–50
Идиопатический ХП (ранний – до 35 лет и поздний)	10–30
Другие причины (гиперлипидемия, муковисцидоз, наследственные, аутоиммунные, <i>pancreas divisum</i> и др.)	8–17

нием алкоголя, белка и жира. К редким формам ХП относят *лекарственные, метаболические* (при гиперлипидемии, гиперпаратиреозе, гемохроматозе), *наследственные, аутоиммунные*, при *муковисцидозе, pancreas divisum* и др. (табл. 1).

В механизме развития ХП не все до конца ясно. Одни исследователи первостепенное значение придают поражению протоков и канальцев за счет образования в них камней и белковых пробок. В дальнейшем белковые пробки могут кальцифицироваться. В их образовании важную роль играет нарушение секреции, протекающее с высоким содержанием атипичных белков и малым уровнем литостатина – так называемого *панкреатического каменного белка* (рис. 1).

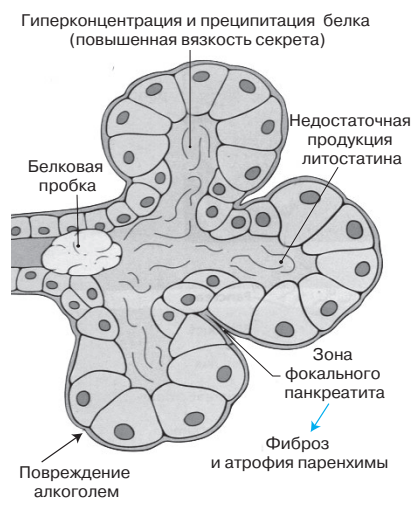


Рис. 1. Патогенез хронического панкреатита: теория нарушения секреции и внутрипротоковой обструкции (белковые пробки, литиаз)

Другие исследователи наиболее важной в механизме возникновения ХП считают преждевремен-

ную активацию панкреатических ферментов и клеточных медиаторов воспаления внутри протоков ПЖ (рис. 2). Вследствие окислительного стресса повреждаются клетки железы, повышается активность лизосомальных ферментов, падает активность каталаз.

В такой ситуации возможна преждевременная активация пищеварительных ферментов. Повреждение тканей ведет к резкому увеличению продукции «первичных» медиаторов воспаления, в первую очередь *туморнекротизирующего фактора α* (ТНФ-α) и *интерлейкина 1* (ИЛ-1). Активированные на первой стадии цитокины (ТНФ-α, ИЛ-1) вызывают усиленную выработку «вторичных медиаторов воспаления» – ИЛ-6 и ИЛ-8.

ИЛ-6 обуславливает нарастание отека железы и нередко определяет тяжесть течения острого панкреатита (обострения ХП). Выраженная активация ИЛ-8 может способствовать развитию мультиорганной недостаточности.

В развитии ХП, очевидно, участвуют оба этих механизма.

Морфологически ХП характеризуется воспалением ПЖ с постепенно нарастающей гибелью и атрофией ее паренхимы и фиброзом стромы. Некрозы участков паренхимы во время обострений могут заканчиваться образованием ложных кист. В просвете протоков возможно образование белковых преципитатов и камней, нарушающих его проходимость, формирование ретенционных кист (рис. 3).

### Классификация хронического панкреатита

В Международной классификации болезней, травм и причин

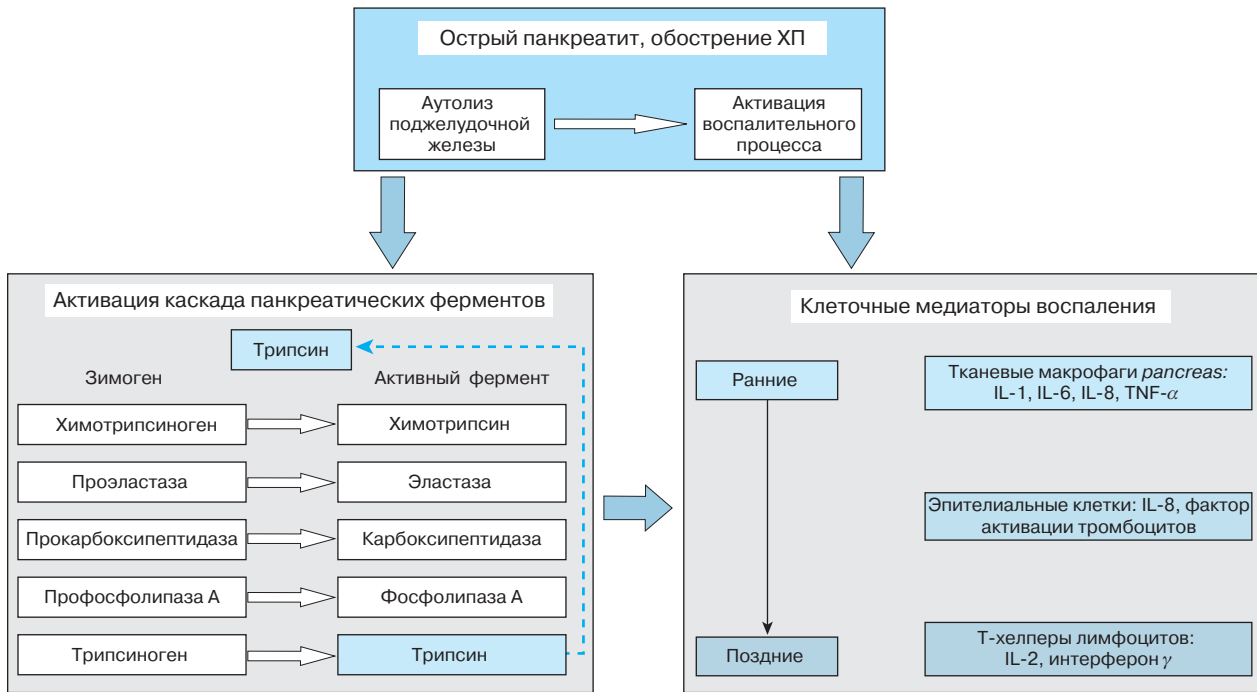


Рис. 2. Патогенез хронического панкреатита: теория активации ферментов и воспаления

смерти 10-го пересмотра (МКБ-10) выделяют:

1) хронический панкреатит алкогольной этиологии – шифр (номер, или код, болезни) K86.0;

2) другие хронические панкреатиты (хронический панкреатит неустановленной этиологии, инфекционный, рецидивирующий) – шифр (номер, или код, болезни) K86.1.

Следует учитывать, что данная классификация является статистической и представляет болезнь

предельно лаконично, не охватывая важные особенности нозологии, и поэтому не заменяет клиническую классификацию.

В 1963 г. в Марселе была принята классификация, основанная на сочетании морфологических и клинических критериев.

В *Марсельской классификации* предусматривалось выделение следующих форм панкреатитов:

1) острый панкреатит, который может: а) оказаться единственным

приступом заболевания и б) рецидивировать (острый рецидивирующий панкреатит);

2) хронический панкреатит в двух вариантах: а) просто хронический панкреатит, или панкреатит с непрерывным течением, и б) хронический рецидивирующий панкреатит.

В 1984 г. на II Международном симпозиуме в Марселе отказались от выделения «острого рецидивирующего панкреатита» и «хронического рецидивирующего панкреатита», поскольку на практике часто не удается четко их разделить.

В 1988 г. на конгрессе гастроэнтерологов в Риме Марсельская классификация была уточнена, и ее стали называть *Марсельско-римской*. Затем в течение года классификацию дорабатывали ведущие панкреатологи мира, после чего ее опубликовали.

По морфологическим, молекулярно-биологическим и эпидемиологическим критериям в *Марсельско-римской классификации* выделяют 4 группы ХП:

1) литогенный ХП (хронический кальцифицирующий панкреатит) – наиболее обширная группа, про-

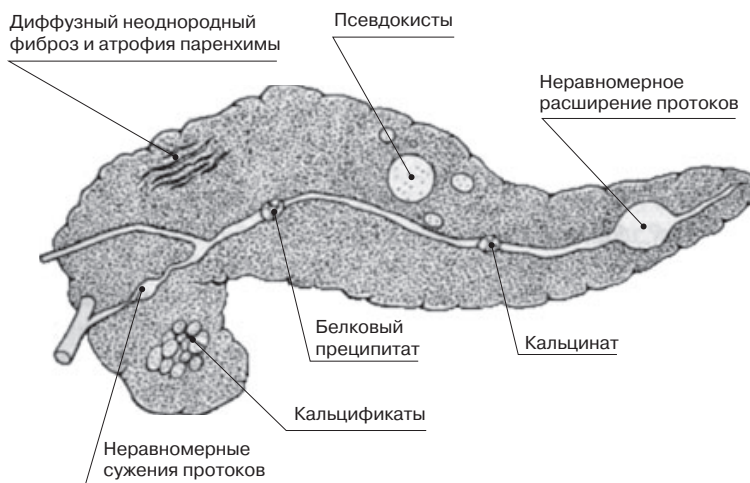


Рис. 3. Характеристика патологических изменений при хроническом панкреатите (по G.N.J. Tytgat, M.J. Bruno, 1996)

является неравномерным фиброзом ткани ПЖ с белковыми депозитами, образованием камней в ее просвете и повреждением протоков; основная причина — злоупотребление алкоголем;

2) обструктивный ХП, проявляющийся равномерным фиброзом ткани железы, расширением и деформацией протоков, атрофией ацинусов; обструкция протоков нередко обусловлена эндофитно растущими опухолями или доброкачественными стриктурами; после их устранения изменения регрессируют;

3) воспалительный ХП, гистологически проявляющийся инфильтрацией мононуклеарными лейкоцитами, деструкцией экзокринной части железы, диффузным фиброзом и атрофией; развивается при аутоиммунных заболеваниях, например при синдроме Шегрена, первичном склерозирующем холангите, аутоиммунном панкреатите;

4) фиброз ПЖ, протекающий без клинических проявлений, развивается в околодольковой зоне; в эту группу относят также идиопатический сенильный ХП.

Представленная классификация широко используется в развитых странах. «Уязвимыми» ее местами можно считать выделение «кальцифицирующего панкреатита». К нему можно относить как случаи с наличием кальцинатов железы, так и с отсутствием, допуская возможность развития их в будущем.

По классификации В.Т.Ивашкина и соавт. (1990), широко используемой в нашей стране, ХП подразделяется по следующим 5 признакам.

1. По этиологии:

- а) билиарно-зависимый;
- б) алкогольный;
- в) дисметаболический;
- г) инфекционный;
- д) идиопатический.

2. По морфологическим признакам:

- а) интерстициально-отечный;
- б) паренхиматозный;

в) фиброзно-склеротический (индуративный);

г) гиперпластический (псевдоморозный);

д) кистозный.

3. По клиническим проявлениям:

- а) болевой;
- б) гипосекреторный;
- в) астеноневротический;
- г) латентный;
- д) сочетанный.

4. По характеру клинического течения:

- а) редко рецидивирующий (обострения не более 1–2 раз в год);
- б) часто рецидивирующий (обострения 3–4 раза в год);
- в) с постоянно присутствующей симптоматикой ХП.

5. Осложнения:

- а) нарушение желчеотделения;
- б) воспалительные изменения, обусловленные повреждающим действием панкреатических энзимов (парапанкреатит, «ферментативный» холецистит, киста, абсцесс, выпотной плеврит, пневмония, паранефрит);
- в) эндокринные нарушения: «панкреатический» сахарный диабет;
- г) портальная гипертензия.

Обобщение последних данных по этиологии и патогенезу ХП отражены в классификации TIGAR-O (1994).

**Классификация ХП TIGAR-O**

1. Токсико-метаболический:

- а) алкогольный;
- б) никотиновый;
- в) гиперкальциемический;
- г) гиперлипидемический;
- д) при хронической почечной недостаточности;
- е) медикаментозный;
- ж) токсический (органические составляющие).

2. Идиопатический:

- а) раннее начало;
- б) позднее начало;
- в) тропический (тропический кальцифицирующий и фиброкалькулезный тропический диабет);
- г) другие.

3. Генетический:

- а) аутосомно-доминантный;
- б) аутосомно-рецессивный.

4. Аутоиммунный:

- а) изолированный;
- б) синдромный (ассоциированный с синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника, первичным билиарным циррозом печени).

5. Рецидивирующий и тяжелый острый панкреатит:

- а) постнекротический (тяжелый острый панкреатит);
- б) рецидивирующий острый панкреатит;
- в) сосудистые заболевания (ишемический);
- г) радиационное повреждение.

6. Обструктивные:

- а) pancreas divisum;
- б) дисфункция сфинктера Одди (противоречиво);
- в) обструкция протока (например, опухолью);
- г) периампулярный дивертикул двенадцатиперстной кишки;
- д) посттравматическое повреждение панкреатического протока.

Классификация TIGAR-O ориентирует на понимание сути причин, вызывающих ХП, и, следовательно, на реализацию соответствующей диагностической и лечебной тактики. В этом ее основное достоинство и привлекательность для практических врачей. Нельзя не отметить, что в ней отсутствуют такие формы, как билиарно-зависимый и инфекционный панкреатиты.

**Характеристика отдельных этиологических форм хронического панкреатита**

**Алкогольный панкреатит.** Рост числа больных алкогольным панкреатитом наблюдается в странах с высоким потреблением алкоголя (табл. 2).

Отчетливо заметен рост заболеваемости ХП при увеличении потребления токсических доз этанола (более 160 мл/сут чистого этанола) в группах повышено чувствительных к алкоголю пациентов (молодежь и женщины). Именно эти

Таблица 2. Страны Европы с высоким уровнем потребления алкоголя

Страна	Потребление этанола, приходящееся на одного человека в год, л	Примечание
Россия	15,0	Дополнительно 6 л из подпольных источников
Франция	10,8	–
Германия	10,6	–
Италия	7,7	–

Таблица 3. Значение системы приема токсических доз алкоголя в развитии и прогрессировании алкогольного панкреатита

Система приема алкоголя	Темпы прогрессирования панкреатита
А. Не ежедневный – с «днями отдыха» ПЖ	Относительно медленные – при дозах менее 40–50 мл/сут этанола
Б. Практически ежедневный – без «дней отдыха» ПЖ	Существенно более быстрые, особенно при дозах более 50 мл/сут этанола
В. Система Б + запои	Быстрые и очень быстрые. После запоя часто возникает острый панкреатит

группы особенно страдают в нашей стране.

Тип алкогольных напитков обычно не имеет решающего влияния на развитие ХП. Между тем система приема токсических доз алкоголя существенно влияет на темпы прогрессирования болезни (табл. 3).

Выявление алкогольной этиологии ХП сопряжено с большими трудностями. Из данных табл. 4 видно, что алкогольная природа ХП может устанавливаться путем прямых исследований, но нередко и благодаря обнаружению признаков алкогольной гепатопатии, ибо диагностика последней более до-

ступна, а наличие алкогольной гепатопатии указывает на хроническую интоксикацию алкоголем (табл. 4).

Приводим краткую историю болезни пациента с рецидивирующим алкогольным панкреатитом.

Больной П., 30 лет, впервые поступил в Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко в 1996 г. по поводу выраженного обострения хронического алкогольного панкреатита. Клиническое течение болезни напоминало острый панкреатит средней тяжести. Стало известно, что в последние несколько лет у пациента неоднократно наблюдались интен-

сивные боли в животе и подъем активности амилазы мочи и сыворотки крови.

Повторная госпитализация в 1997 г. была связана с более легким обострением болезни. Оказалось, что больной уменьшил потребление алкоголя, но и этого количества было достаточно, чтобы вызвать обострение панкреатита. Пришлось в достаточно жесткой форме разъяснить пациенту, что его поведение усугубляет тяжесть течения болезни и угрожает его жизни. В течение 2 лет больной алкоголь не употреблял, обострений болезни не было. Полностью сохранил работоспособность. Далее вновь начал пить, и ситуация изменилась к худшему. В 2001–2002 гг. повторились атаки панкреатита, потребовавшие госпитализации.

В январе 2003 г., во время поездки на охоту, у больного развился запой. Вернулся домой в тяжелом состоянии с картиной некротизирующей формы острого панкреатита. В первый же день после госпитализации с помощью УЗИ был выявлен крупный очаг некроза в области головки железы. Смерть наступила на 8-й день атаки болезни.

**Билиарный панкреатит, или холепанкреатит.** Билиарный панкреатит патогенетически связан с желчнокаменной болезнью. Частые рецидивы билиарного панкреатита обычно возникают при миграции мелких и очень мелких камней. Наличие в желчном пузыре конкрементов диаметром менее 5 мм увеличивает риск развития панкреатита в 4 раза.

Холедохолитиаз – одна из главных причин развития хронического билиарно-зависимого панкреатита. По данным разных авторов, частота развития ХП на фоне холедохолитиаза колеблется в пределах 25,0–65,3%. Особенно тяжелые и длительные обострения ХП наблюдаются после так называемой камнегонной терапии и грубых погрешностей в питании. Такими «провокаторами» чаще являются

Таблица 4. Возможности уточнения этиологии хронического алкогольного панкреатита

Данные клинических, лабораторных и инструментальных исследований	Положительный результат, %
Двукратное определение концентрации алкоголя в сыворотке крови в приемном и коечном отделениях лечебно-профилактического учреждения	65–75
Анализ сведений, сообщаемых больным	15–20
Внешние признаки хронической интоксикации алкоголем	Около 50
Характерные признаки алкогольной гепатопатии: симптомы раздраженной печени по данным радионуклидной гепатографии	60–70
выявление маркера алкогольной интоксикации – безуглеводистого трансферрина	80–90
Резкий подъем активности амилазы, аминотрансфераз и глутаматдегидрогеназы в сыворотке крови вслед за приемом токсической дозы алкоголя	70–80

пироги с мясом, рыбой и грибами, свежие булочки, торты, шоколад, окрошка, солянка, шампанское и холодные шипучие напитки.

В последние годы в большинстве развитых стран уменьшилось число больных билиарными панкреатитами, что, по-видимому, связано с более активным лечением болезней билиарной системы.

Из других этиологических групп ХП, которые вызывают существенно меньшее число заболеваний, выделяются **лекарственные панкреатиты**.

К числу панкреоповреждающих средств относятся азатиоприн, хлортиазидные производные, эстрогены, фуросемид, тетрациклин. Реже такой же эффект наблюдается при применении циметидина, метронидазола, глюкокортикоидов, ибупрофена, нитрофуранов и др.

**Дисметаболические формы ХП** наблюдаются при сахарном диабете (непанкреатогенный вариант), гиперпаратиреозе, гиперлипидемическом синдроме (семейная гиперхолестеринемия), гемохроматозе и др.

Инфекционное происхождение ХП усматривается в случаях выявления этой патологии в репликативную фазу вирусного гепатита В, при обнаружении цитомегаловирусной инфекции и при других вирусных инфекциях. В части случаев, особенно у мужчин, ХП развивается в результате травм ПЖ.

Дефицит белка в питании (квашеный коркор) нарушает синтез тканевых и сывороточных ингибиторов протеолитических ферментов. Этот фактор является основным в патогенезе так называемого **тропического панкреатита**, встречающегося в развивающихся странах Африки и Азии. В его возникновении важное значение имеют дефицит белка и жиров, витаминов, селена и меди в питании и низкая калорийность пищи.

Возможно, что в патогенезе тропического панкреатита участвуют токсические гликозиды, содержащиеся в корнях маниока. Кальцифицирующий панкреатит может развиваться уже в детском и юношеском возрасте. Фактором риска развития тропического панкреатита у детей считается недоедание матерей в период беременности.

К **идиопатическим формам** относят заболевания с неустановленной этиологией, которые составляют 16% от числа всех выявленных случаев ХП (ДиМагно Ю.П., 1998). Различают *ранний идиопатический ХП* (с началом в возрасте до 35 лет) и *поздний ХП*. При специальных генетических исследованиях во многих случаях раннего «идиопатического» панкреатита обнаруживается наследственная патология с соответствующей мутацией генов. Наиболее известны два вида **наследственных заболе-**

**ваний ПЖ – муковисцидоз и наследственный панкреатит (НП).**

**Муковисцидоз** не относится к редким наследственным заболеваниям. Частота заболевания составляет 1 на 2000 новорожденных.

Установлено, что на участке 7-й хромосомы расположен ген-регулятор трансмембранной проницаемости, при мутации которого возникает муковисцидоз. Выраженные мутации обнаруживаются примерно у 92% больных муковисцидозом. Приблизительно у 85% больных муковисцидозом развивается ХП с экзокринной недостаточностью ПЖ, которая практически всегда имеет обструктивный характер и вызывается закупоркой протоков секретом повышенной вязкости.

Патологические изменения в ПЖ, кроме обструкции, выражаются в недоразвитии ацинарных клеток и их последующем разрушении, фиброзе, изменении в распределении жирных кислот и формировании микрокист с последующей гибелью функционирующей экзокринной ткани (рис. 4).

В последние 30 лет средняя продолжительность жизни больных муковисцидозом возросла с 9 мес до 37 лет. Поэтому муковисцидоз и соответственно поражение ПЖ при нем – это не только педиатрические проблемы.

**Наследственный панкреатит** составляет около 5% от числа всех

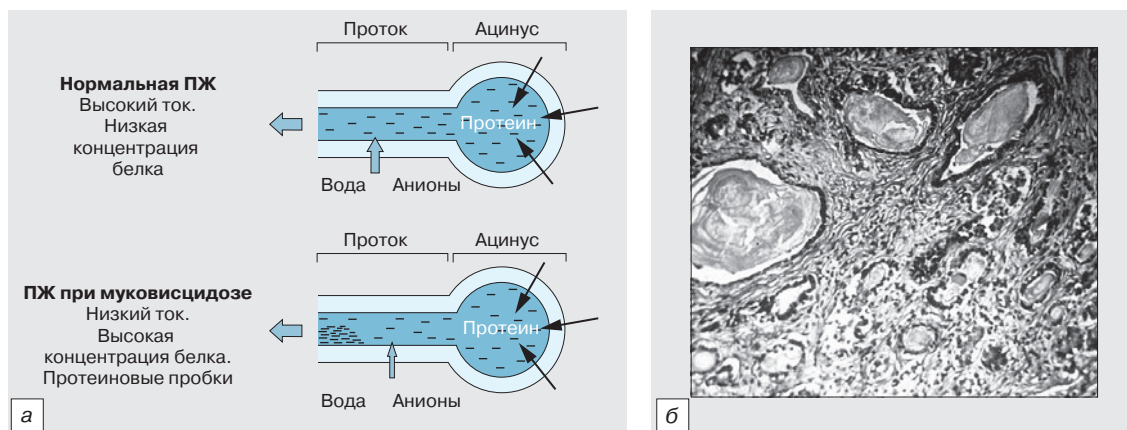


Рис. 4. Муковисцидоз: а – патогенез, б – панкреатические протоки закупорены вязким секретом, скапливающимся в ацинасах, расширенные ацинусы с образовавшимися кистами и фиброзом

случаев панкреатита. Начало заболевания у 80% больных приходится на возраст до 20 лет. Наблюдаются два пика возникновения НП: в 3–10 лет и около 17 лет. Второй пик, вероятно, связан с началом употребления алкоголя.

Наиболее частыми клиническими признаками болезни являются боль в животе (практически у 100% пациентов), тошнота и рвота, встречающиеся примерно в 80% случаев приступов острого НП. Наиболее типичные осложнения НП – мальабсорбция, наблюдающаяся у 10–15% больных (развивается поздно, в среднем через 33 года от начала болезни), и сахарный диабет, который встречается у 10–25% пациентов. Псевдокисты и рак ПЖ возникают значительно чаще, чем при панкреатите другой этиологии.

НП связан с *генной мутацией одного из панкреатических ферментов* – трипсиногена и соответственно трипсина, а также с мутацией панкреатического ингибитора трипсина.

Трипсин занимает особое положение в обширном спектре пан-

креатических ферментов. Он обладает уникальной способностью аутоактивации и активации практически всех прочих протеолитических ферментов. В ПЖ существуют механизмы, предотвращающие преждевременную активацию панкреатических ферментов. В ней синтезируется секреторный панкреатический ингибитор трипсина. Однако он способен нейтрализовать лишь 20% трипсина.

Очень важный защитный механизм – способность панкреатических ферментов к самоперевариванию: трипсин и прочие протеолитические ферменты способны расщеплять молекулу трипсина. В результате фермент утрачивает свою активность.

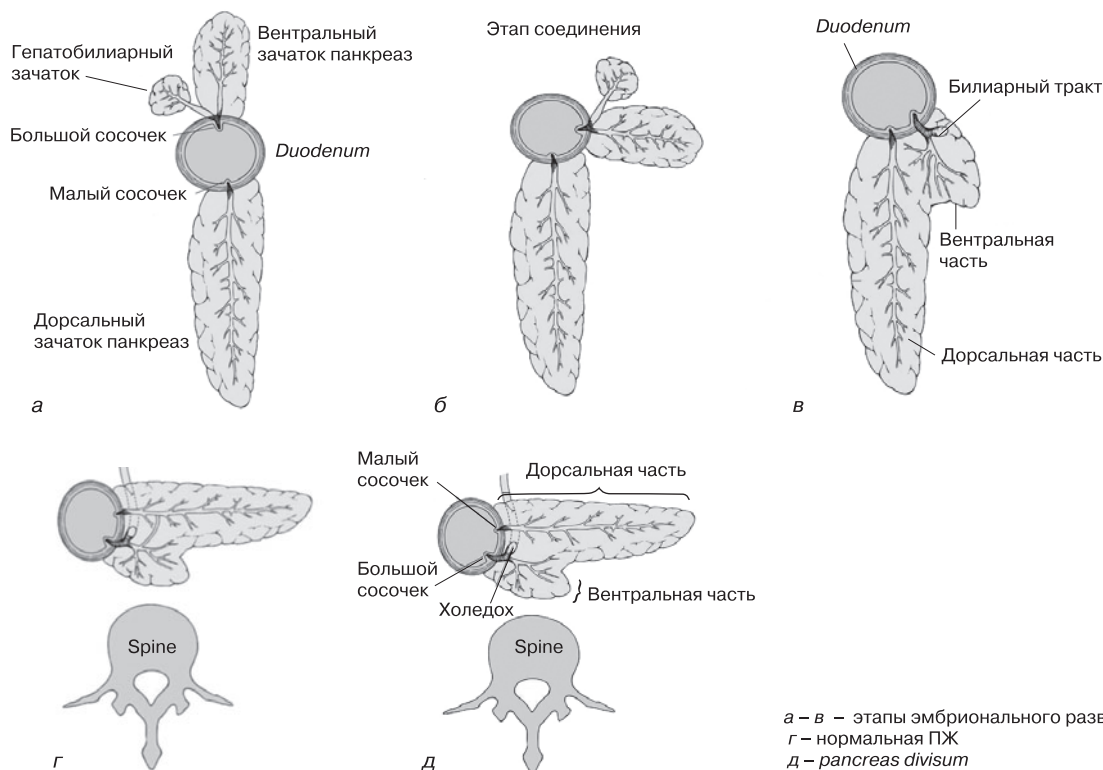
Мутированный трипсин и ему подобные ферменты теряют контроль над собственной активацией. При пищевой нагрузке, когда одновременно активируется большее количество трипсина, чем способен заблокировать панкреатический ингибитор, повреждается ПЖ (возникает приступ острого панкреатита). Рецидивирование

острого панкреатита может привести к развитию ХП.

**Аутоиммунный панкреатит** – сравнительно редкое заболевание, возникающее преимущественно в возрасте 35–40 лет. Нередко сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями – первичным билиарным циррозом и язвенным колитом. Почти у половины пациентов отмечается тяжелое течение заболевания. При обследовании выявляются высокие титры антител – *антиядерных (ANA)* и *антимитохондриальных (AMA)*. Отсутствуют кальцинаты железы. При КТ ПЖ увеличена, пониженной плотности. При ее биопсии определяются лимфоцитарные инфильтраты. Положительный эффект наблюдается от кортикостероидной терапии.

**Pancreas divisum** – аномалия развития ПЖ, заключающаяся в том, что в ходе эмбриогенеза при слиянии дорсальной и вентральной частей железы не формируется добавочный проток – санториниев проток (рис. 5).

Через большой сосочек двенадцатиперстной кишки контра-



а – в – этапы эмбрионального развития ПЖ  
 г – нормальная ПЖ  
 д – pancreas divisum

Рис. 5. *Pancreas divisum* – эмбриональное развитие поджелудочной железы

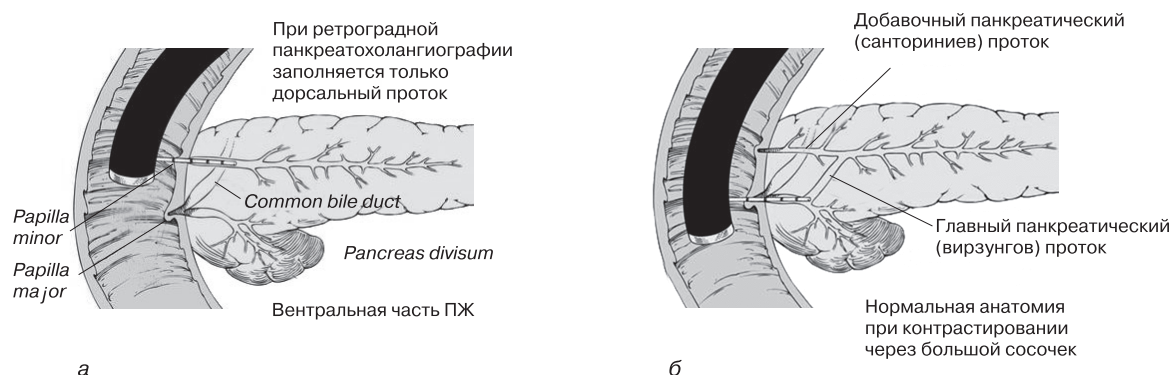


Рис. 6. *Pancreas divisum*. Строение протоковой системы поджелудочной железы при ретроградной эндоскопической панкреатохолангиографии: а – через малый сосочек двенадцатиперстной кишки заполняется дорсальный проток, б – нормальное контрастирование через большой сосочек двенадцатиперстной кишки

стируется только вентральная протоковая система (рис. 6).

*Pancreas divisum* встречается в 2–7% популяции. Отсутствие контрастирования дорсального протока следует дифференцировать с раковым стенозом.

У 15% больных с *pancreas divisum* разделение неполное, чаще доминирует дорсальная протоковая система.

Устье малого сосочка двенадцатиперстной кишки может быть сужено до критического уровня, что препятствует оттоку секрета и является причиной боли или панкреатита.

**Клиническая картина, варианты течения хронического панкреатита, его осложнения, исходы**

Клиническая картина ХП характеризуется болевым синдромом, признаками панкреатической экзокринной недостаточности и сахарного диабета.

Болевой синдром – наиболее яркое проявление болезни. Боли при ХП обусловлены многофакторными воздействиями: воспалением, ишемией, обструкцией протоков ПЖ с развитием гипертензии и др. (рис. 7).

Чаще боли локализуются в эпигастрии – в левом подреберье, могут иррадиировать в спину. У более половины больных болевой синдром имеет высокую интенсивность. Как правило, он усиливается на фоне приема обильной жирной

пищи. Обычно боли возникают через 30 мин после еды.

Синдром внешнесекреторной недостаточности ПЖ обусловлен уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы в результате ее атрофии, фиброза либо нарушением оттока панкреатического секрета в связи с блоком панкреатического секрета выводных протоков ПЖ. Признаками панкреатической экзокринной недостаточности являются полифекалия, стеаторея и похудание.

Клинические проявления нарушения внешнесекреторной функции ПЖ принадлежат к числу нередких, но относительно поздних симптомов ХП. Симптомы сахарного диабета выявляются в среднем у

25% больных. Клиническое его течение имеет свои особенности. Симптомы диабета появляются обычно спустя несколько лет после начала болевых приступов, что говорит о вторичном характере поражения инсулярного аппарата. Вторичный диабет течет легче «эссенциального». Сахарный диабет у больных ХП отличается от других форм инсулиновой недостаточности склонностью к развитию гипогликемического состояния, чаще на ранних стадиях ХП.

А.И. Хазанов и соавт. (1977) предложили различать *клинико-морфологические варианты ХП*, основанные на использовании клинических данных, результатов КТ и УЗИ. Эти варианты существенно



Рис. 7. Причины болей при хроническом панкреатите

отличаются друг от друга по клиническим проявлениям, ближайшим и отдаленным исходам.

Выделено 5 основных клинических вариантов ХП.

**1. Интерстициальный (подострый) ХП.** По выраженности клинических симптомов он приближается к острому панкреатиту. Однако общая продолжительность болезни превышает 6 мес, причем после первой атаки обычно определяют остаточные явления.

Кроме интенсивных болей, часто отмечаются тошнота, нередко рвота. У большинства пациентов определяется болезненность разной интенсивности в проекции ПЖ. У 80–90% больных в первые дни болезни повышается активность амилазы в моче и сыворотке крови.

При УЗИ и КТ определяются умеренное увеличение ПЖ и неоднородность ее структуры за счет участков пониженной и повышенной плотности. Нередко обнаруживаются изменения окружающей ПЖ клетчатки, что, по-видимому, является результатом воспалительного отека и инфильтрации.

Выраженный отек ретропанкреатической клетчатки ухудшает прогноз, но особенно плохое прогностическое значение имеет отек сальника. У 10% больных изменения ПЖ при УЗИ и КТ не обнаруживаются. О тяжести течения этого варианта ХП свидетельствует высокая частота осложнений – 30–40%.

**2. Паренхиматозный (рецидивирующий) ХП.** Обострения возникают часто, иногда несколько раз в год. Их частота обычно связана не с грубыми изменениями протоков ПЖ, а с повторением алкогольных и пищевых (вызывающих прохождение мелких желчных камней) эксцессов. Клинические проявления менее выражены, чем при интерстициальном ХП. Повышение активности амилазы отмечается реже (у 75–80% больных) и не столь значительно.

По данным УЗИ и КТ, контуры и размеры железы мало изменены. Структура ее относительно одно-

родна, равномерно и умеренно уплотнена, контуры волнистые. Этот чаще встречающийся (у более 50% стационарных больных) клинический вариант сравнительно редко (у 10–12%) приводит к развитию осложнений ХП. Если действие этиотропных факторов прекращается, то в большинстве случаев прогноз вполне благоприятный.

**3. Фиброзно-склеротический (индуриативный) ХП.** У большей части больных диспепсический и особенно болевой синдромы значительно выражены и стабильны. Относительно небольшое и непостоянное повышение активности амилазы в сыворотке крови и в моче не соответствует выраженности этих синдромов.

По данным УЗИ и КТ, ПЖ обычно не увеличена, у части больных уменьшена. Она теряет характерную конфигурацию, наблюдается ее диффузное или локальное уплотнение с наличием кальцинатов различных размеров. Нередко визуализируется расширенный проток ПЖ. Могут наблюдаться проявления выраженного перипанкреатита.

Фиброзно-склеротический вариант встречается примерно у 15% стационарных больных ХП. Почти у 50% больных развиваются осложнения. Течение болезни чаще упорное.

**4. Кистозный ХП.** Образование мелких (диаметром до 15 мм), стабильно определяемых при УЗИ, кист на фоне ХП придает своеобразие клинической картине, что позволяет выделить его как особый вариант. При УЗИ и КТ чаще выявляются увеличение ПЖ, выраженная неровность ее контуров с небольшими полостными структурами, как правило, заполненных жидкостью. У значительной части пациентов крупные протоки ПЖ расширены. Этот вариант встречается у 6–10% стационарных больных ХП. Почти у 60% пациентов развиваются осложнения.

Из клинических особенностей можно отметить выраженный в пе-

риод обострения болевой синдром, явления общей интоксикации и самую выраженную из всех вариантов ХП гиперамилаземия. В значительной части случаев удается пальпировать болезненную или чувствительную ПЖ. В период ремиссии гиперамилаземия и болевой синдром могут отсутствовать.

**5. Гиперпластический (псевдотуморозный) ХП.** У части больных отмечаются значительно выраженный болевой синдром и уменьшение массы тела. На этом основании можно заподозрить карциному железы. Именно с таким диагнозом больные часто поступают в стационар.

При УЗИ и КТ обнаруживается выраженное увеличение какого-либо отдела ПЖ, обычно головки. Контуры ее в этой зоне неровные и нечеткие. Структура пораженного отдела пестрая. Очаги пониженной плотности с мелкими псевдокистами вкраплены в зоны значительного уплотнения ткани железы.

Нередко визуализируется расширенный крупный проток ПЖ. Расширение и концентрическое сужение крупного протока подтверждаются при *эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии* (ЭРПХГ).

Этот вариант болезни встречается у 4–6% стационарных больных ХП. В большинстве случаев он протекает с незначительно или умеренно выраженными клиническими проявлениями. Однако почти у 70% больных развиваются осложнения. Остается сложной дифференциальная диагностика с медленно растущими карциномами ПЖ.

В течении ХП можно выделить следующие этапы его развития:

1) начальный – длительностью от 1 года до 5 лет; наиболее частое проявление – боль;

2) развернутая картина болезни выявляется чаще позднее и продолжается в большинстве случаев от 5 до 10 лет; основные проявления – боль, признаки внешнесекреторной недостаточности ПЖ, элементы инкреторной ее недостаточности (гипер- или гипогликемия);

Таблица 5. Частота осложнений хронического панкреатита

Осложнения	Частота, %
Холестаз	15–20
Инфекционные (воспалительные инфильтраты, гнойные холангиты, перитониты, септические состояния)	12–15
Хронические псевдокисты	10–20
Кровотечения (эрозивный эзофагит, синдром Маллори–Вейсса, гастродуоденальные язвы)	3–5
Тромбоз портальной и селезеночной вен	3–5
Выпотной плеврит	3–4
Обструкция двенадцатиперстной кишки	2–4
Гипогликемические кризы	2–3
Рак поджелудочной железы	1,5–2,0
Панкреатический асцит	1–2
Абдоминальный ишемический синдром	1–2

3) стихание активного патологического процесса или развитие осложнений чаще возникает через 7–15 лет от начала болезни; в  $\frac{2}{3}$  случаев стихает активность патологического процесса за счет адаптации больного к ХП (алкогольная абстиненция, санация билиарной системы, соблюдение диеты), в  $\frac{1}{3}$  – развиваются осложнения.

#### Осложнения хронического панкреатита

Тяжесть клинического течения ХП значительно связана с развитием осложнений. Они же непосредственно «ответственны» за неблагоприятные исходы ХП.

По данным литературы, что совпадает с нашими наблюдениями над большой группой больных ХП ( $n = 603$ ), лечившихся в последние годы в гастроэнтерологических отделениях Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко и прослеженных далее на протяжении ряда лет, осложнения встречаются часто (табл. 5).

Подпеченочная желтуха развивалась в результате полной непроходимости общего желчного протока, сопровождавшейся повышением уровня билирубина в сыворотке крови в 8 раз и более по сравнению с нормой или частичной (неполной) непроходимостью желчных путей с повышением со-

держания билирубина в сыворотке крови в 3–7 раз.

В части случаев наблюдался безжелтушный холестаз, нередко как предстадия подпеченочной желтухи. У этих больных отмечалось повышение активности щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и содержания холеглицина сыворотки крови. Одновременно при радионуклидной скинтиграфии желчных путей выявлялось замедленное поступление изотопа в двенадцатиперстную кишку.

Частое развитие инфекционных осложнений (воспалительные инфильтраты, гнойные холангиты, септические состояния, перитониты) объясняется гипертензией в системе панкреатических и желчных протоков, местными и общими нарушениями крово- и лимфообращения, деструктивным действием активированных ферментов ПЖ. Эти факторы способствуют активизации роста микрофлоры, в первую очередь условно-патогенной, и транслокации кишечной микрофлоры в верхние отделы тонкой кишки с развитием выраженной эндотоксемии.

Эрозивные эзофагиты связаны с рефлюксными нарушениями, наблюдающимися при ХП. Иногда признаки эрозивного эзофагита (мучительная изжога, боли по ходу пищевода) приобретают первосте-

пенное значение и относятся к основным жалобам больного. Гастродуоденальные изъязвления обычно наблюдаются при тяжелом течении ХП. Их развитие объясняют уменьшением интрадуоденального поступления бикарбонатов при далекозашедшей внешнесекреторной недостаточности ПЖ. На фоне тяжелого течения ХП у больных с многократной рвотой может также возникнуть синдром Маллори–Вейсса (разрыв слизистой оболочки в зоне кардии).

Подпеченочные формы портальной гипертензии при болезнях ПЖ чаще наблюдаются при карциномах, несколько реже – при ХП, преимущественно фиброзно-склеротических и гиперпластических. Возможно, развитием портальной гипертензии объясняется особая тяжесть кровотечений из эрозий и язв у больных ХП.

В последние годы много внимания уделяется вопросам развития хронической дуоденальной непроходимости. У небольшого числа больных ХП она становится основным проявлением болезни, и для ее устранения требуется оперативное вмешательство. Хроническая дуоденальная непроходимость развивается как при воспалительных изменениях в области связки Трейтца, так и при сужении двенадцатиперстной кишки, деформированной ПЖ.

Абдоминальный ишемический синдром, развившийся вследствие сдавления чревного ствола перипанкреатическим воспалительным инфильтратом, обнаруживается при целиакографии. Половина этих больных оперируется. В последние годы отмечается возрастание значимости ХП в возникновении абдоминального ишемического синдрома.

У больных с крупными псевдокистами вследствие образования свищей, сообщающихся с брюшной полостью, могут наблюдаться упорно протекающие панкреатогенные асциты.

Прямую связь между ХП и карциномой ПЖ проследить нелегко.

Таблица 6. Частота летальных исходов при различных клинических вариантах хронического панкреатита

Клинический вариант	Число больных	Из них умерли	
		абс. число	%
Интерстициальный (подострый)	131	7	5,3
Паренхиматозный (рецидивирующий)	302	3	1,0
Фиброзно-склеротический (индуративный)	97	9	9,3
Кистозный	42	5	11,9
Гиперпластический (псевдотуморозный)	31	9	29,0
Всего ...	603	33	5,5

Таблица 7. Непосредственные причины смерти больных хроническим панкреатитом

Непосредственная причина летального исхода	Число больных	
	абс.	%
Инфекционные гнойно-септические осложнения	16	48,5
Карцинома ПЖ	11	33,3
Кровотечение из язв желудка, желудка и двенадцатиперстной кишки	5	15,2
Гипогликемия	1	3,0
Всего ...	33	100,0

Это удается при динамическом, обычно многолетнем, наблюдении за больным ХП. В пользу развития рака на фоне хронического воспаления ПЖ могут указывать продолжительность ХП более 5 лет и морфологическая картина, характерная для ХП, на участках ПЖ, не пораженных опухолью.

Приводим клинический пример развития карциномы ПЖ на фоне ХП.

У больного А., 1919 г. рождения, в 1973 г., после погрешности в питании, появились боли в верхней половине живота. В поликлинике выявлены болезненность в зоне ПЖ и повышение активности амилазы мочи до 512 ед. по Вольгемуту. Установлен диагноз ХП. После перехода на диету боли стихли. В дальнейшем (примерно 1 раз в год) после нарушения диеты наблюдались сильные опоясываю-

щие боли в верхней половине живота, рвота, кратковременное повышение температуры тела до субфебриального уровня. Во время таких приступов регистрировалось повышение активности диастазы мочи.

В 1975 г. при рентгенологическом исследовании желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружены косвенные свидетельства ХП: дуоденостаз, нечеткость медиального контура кишки, признак Фростберга.

В дальнейшем обострения ХП повторялись. В марте 1993 г. самочувствие начало ухудшаться: появились недомогание, слабость, тупые боли в эпигастриальной области. С середины августа 1993 г. боли стали упорными и интенсивными. Госпитализирован в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко 4 сентября

1993 г. При УЗИ, КТ и ЭРПХГ обнаружены признаки, свидетельствовавшие о наличии опухоли головки ПЖ.

Далее заболевание прогрессировало: появилась желтуха, нарастало истощение. 19 ноября 1993 г. наступила смерть.

*Патологоанатомический диагноз:* аденокарцинома головки ПЖ с очагами распада и сдавлением двенадцатиперстной кишки и общего желчного протока, ХП.

Частота летальных исходов, по многолетним нашим наблюдениям за 603 больными ХП (средний период наблюдения 3 года, половина больных наблюдались более 5 лет), составила 5,5% и во многом зависела от клинического варианта ХП (табл. 6).

Из данных табл. 6 видно, что летальность при разных вариантах ХП колеблется в значительных пределах – от 1% при паренхиматозном (рецидивирующем) до 11,9% при кистозном и 29% – при гиперпластическом (псевдотуморозном).

Такая частота свидетельствует о необходимости организации диспансерного наблюдения, в первую очередь за больными гиперпластическим (псевдоопухольным) и кистозным ХП.

Причины летального исхода ХП представлены в табл. 7

Из основных непосредственных причин смерти больных ХП мы зарегистрировали гнойно-септические осложнения, карциномы ПЖ и кровотечения из язв желудка, двенадцатиперстной кишки, пищевода, а также трещин пищевода. Указанные данные существенно отличаются от нередко приводимых в литературе, где в качестве основных причин смерти больных ХП отмечаются сопутствующие болезни.

УДК (616.33-02:615.276)-085.243

# Место ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, Е.Г. Лебедева

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

Более 30 млн человек в мире употребляют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ежедневно как обезболивающие, противовоспалительные и антиагрегантные средства. У 30–40% больных, длительно принимающих НПВП, развиваются симптомы НПВП-ассоциированной диспепсии. У 50% пациентов с симптомами диспепсии при эндоскопическом исследовании обнаруживаются эрозии и геморрагии, у 20–25% – язвы. В большинстве случаев врач общей практики встречается с уже развившейся гастропатией, индуцированной приемом НПВП. Результаты многочисленных исследований позволяют сделать вывод о целесообразности применения в терапии НПВП-гастропатии в качестве базисного препарата ингибитора протонной помпы (ИПП) – омепразол в дозе 20 мг/сут. Пациенты, длительно принимающие НПВП (аспирин), должны быть тестированы в отношении *H. pylori* и при положительном ответе пролечены по классической схеме, в основе которой также принято использовать ИПП (омепразол).

**Ключевые слова:** гастропатия, омепразол, НПВП-гастропатия.

## Place of proton pump inhibitors in therapy of NSAID-induced gastropathy

I.V. Mayev, Ye.S. Vyuchnova, Ye.G. Lebedeva

More than 30 million people in the world use NSAID daily as analgetic, anti-inflammatory and antithrombotic drugs. In 30–40% of patients, long-taking NSAIDs, signs of the NSAID-associated dyspepsia develop. At endoscopic investigation in 50% of patients with dyspeptic complaints erosions and hemorrhages are found, in 20–25% – ulcers. In most of the cases general practitioner meets patients with already developed NSAID-induced gastropathy. Results of multiple investigations allow to draw out conclusion that PPIs (omeprazole in a daily dose 20 mg) are the basic drugs for treatment of NSAID-induced gastropathy. Patients at continuous treatment by NSAIDs (aspirin), should be tested for *H. pylori* infection and if positive, they should be treated according to classical mode, that includes PPI omeprazole.

**Key words:** gastropathy, omeprazole, NSAID-induced gastropathy.

### Эпидемиология

Воспалительно-деструктивные поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, возникающие на фоне приема несте-

роидных противовоспалительных препаратов (НПВП), занимают в практике терапевта одно из ведущих мест. Более 30 млн человек в мире употребляют НПВП ежедневно как обезболивающие, противо-

воспалительные и антиагрегантные средства.

Среди всех лекарственных препаратов НПВП являются «лидерами» по показаниям к использованию, по продажам в аптечной сети

и, к сожалению, по частоте побочных эффектов, осложнений, нередко приводящих к летальным исходам. Ежегодно в США объем продажи НПВП составляет более 6 млрд долларов, а около 15 тыс. пациентов погибают от осложнений, развившихся на фоне их приема [2].

По данным статистики, в Европе, США и Канаде 10–20% населения старше 65 лет регулярно принимают НПВП, в том числе аспирин, для лечения ревматических заболеваний, деформирующего остеоартроза, невралгий и миалгий, остеохондроза позвоночника, сердечно-сосудистой патологии, лихорадочных состояний инфекционно-воспалительного генеза, головной и зубной боли и т. д. [3] В Москве только за один квартал выписывается свыше 157 тыс. льготных рецептов на НПВП [6].

Следует учитывать и тот факт, что широкая реклама, общедоступность лекарственных средств (безрецептурный отпуск в аптечной сети), быстрый и ощутимый анальгезирующий эффект и простота применения, наличие различных лекарственных форм (шипучие растворимые таблетки, мази) позволяют лишнему раз не обращаться к врачам. В итоге это приводит к бесконтрольному их использованию.

Применение НПВП насчитывает более 100 лет, когда был открыт первый препарат этого класса – ацетилсалициловая кислота (аспирин). Однако с течением времени наряду с положительным действием были отмечены и побочные нежелательные эффекты этих средств, в первую очередь влияние на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с развитием гастро- и энтеропатии, реже – эзофаго- и колопатии [1, 4].

При длительном (более 6 нед) использовании НПВП гастро- и дуоденопатии формируются у 70% пациентов. Изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны нередко имеют рецидивирующий характер с минимальными

субъективными ощущениями или с полным отсутствием клинических проявлений. Часто это становится причиной позднего обращения к врачу.

У 1/3 (34%) больных, длительно принимающих НПВП и не имеющих каких-либо симптомов дисфункции гастродуоденальной зоны, по данным Е.Л. Насонова и А.Е. Каратеева [7], при профилактической эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявляются характерные признаки НПВП-гастропатии – гиперемия, отек, подслизистые кровоизлияния (геморрагии), эрозии (как правило, множественные) и язвы без характерного для язвенной болезни перилуцерозного воспаления. Такая скудная симптоматика обусловлена в первую очередь анальгезирующим эффектом самих НПВП.

В среднем у 30–40% больных, длительно принимающих НПВП, развиваются симптомы *НПВП-ассоциированной диспепсии* (тошнота, иногда рвота, изжога, вздутие живота, диарея и запоры). Указанные жалобы являются поводом для обращения к врачу, эндоскопического обследования, а в дальнейшем и для назначения лечения. У 50% пациентов с симптомами диспепсии при эндоскопическом исследовании обнаруживаются эрозии и геморрагии, у 20–25% – язвы. При этом гистологических критериев, отличающих НПВП-гастропатию от язвенной болезни, не существует.

Язвы, индуцированные НПВП, в 2–3 раза чаще локализуются в антральном отделе желудка, чем в двенадцатиперстной кишке, и могут поражать любые отделы ЖКТ – от пищевода до прямой кишки – с возникновением воспаления, язв и даже стриктур.

Описаны случаи, когда НПВП расценивались как провоцирующие факторы развития неспецифического язвенного и эозинофильного колитов. Возможно появление ректальных язв и стриктур при введении этих препаратов в виде свечей.

Данные об эпидемиологии НПВП-гастропатий представлены на рис. 1.

### Факторы риска

Виды повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны на фоне приема НПВП-гастропатий неодинаковы и зависят от пола и возраста пациентов, сопутствующей патологии органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы, способа приема и доз НПВП, образа жизни и вредных привычек, одновременного использования с другими лекарственными средствами, потенцирующими действие нестероидов на ЖКТ.

Факторы риска принято разделять на серьезные и вероятные.

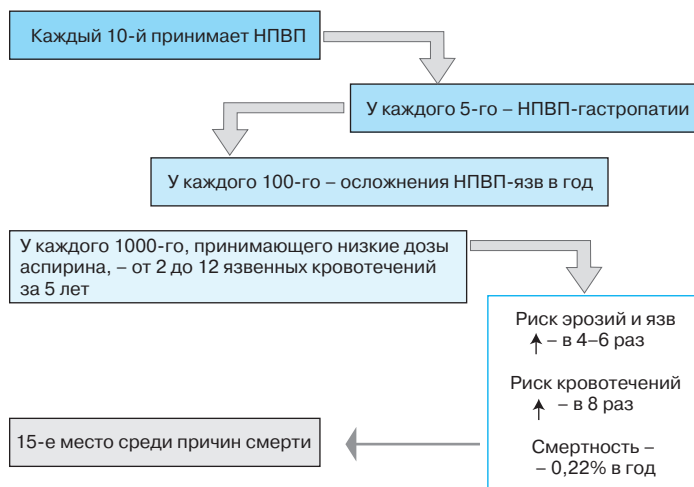


Рис. 1. Эпидемиология НПВП-гастропатий (по D.Y. Graham, 1996; J.M. Seager, 2001)

Они могут быть обусловлены особенностями анамнеза пациента и (или) применения НПВП. Наиболее высокий риск возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдается в первый месяц приема НПВП [5].

Дискутабельным остается вопрос о влиянии способов введения препаратов – парентерально, в свечах или внутрь. Учитывая системное действие НПВП, существенной зависимости между путем введения и поражением слизистой оболочки ЖКТ быть не должно. Однако парентеральное введение препаратов при действии других серьезных факторов риска дает более выраженный повреждающий эффект. Длительное их использование, особенно в молодом возрасте, может адаптировать слизистую оболочку к повреждающим эффектам НПВП. Этот процесс пока полностью не раскрыт и, по-видимому, связан со способностью слизистой оболочки к репарации.

Класс НПВП насчитывает более 25 наименований, классифицируемых по химическому составу и механизму действия. По данным E.A. Rodriguez Garcia [23], высокое ulcerогенное действие на ЖКТ проявляют неселективные НПВП. Из них *оксикамы* (*пироксикам*), *кетопрофен*, *толметин*, *индометацин* обладают наибольшей повреждающей активностью, а *производные пропионовой кислоты* (*ибупрофен*), *диклофенак* – наименьшей [23].

Широкое применение в последние годы селективных НПВП значительно уменьшило число больных с нежелательными побочными явлениями, однако полностью не решило этой проблемы, особенно у больных, имеющих один, а нередко и несколько ведущих факторов риска развития гастродуоденальных осложнений. Так, по данным J. Laporte и соавт. [19], у 38% пациентов из 2813 риск развития желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема *рофекокс*

*сиба* составил 7,2, *мелоксикама* – 5,7, *нимесулида* – 3,2.

В оценке степени риска возникновения побочных эффектов от приема НПВП важно суммировать влияние всех факторов, приводящих к развитию осложнений. Как правило, в клинической практике редко встречаются нежелательные проявления у пациентов, не подверженных действию хотя бы одного фактора риска.

Например, молодая женщина принимала *индометацин* в стандартной суточной дозе *per os* в течение 10 дней по поводу миалгии.

Из *анамнеза*: хронической сопутствующей патологии в других органах и системах нет, не курит, алкоголь не употребляет, активно занимается спортом.

По *данным ЭГДС* – острая эрозия в антральном отделе желудка. Тест на *Helicobacter pylori* отрицателен. При ультразвуковом исследовании структура и функция желчного пузыря сохранены.

В приведенном описании факторами риска являлись женский пол и использование в начале лечения активного неселективного НПВП.

По данным F.E. Silverstain [24], за полугодовой период наблюдения больных, постоянно получавших НПВП, выявлено, что при отсутствии действия всех факторов осложнения возникали у 0,4%, тогда как при их наличии риск достиг 9%.

### НПВП-гастропатии и *H. pylori*-инфекция

В формировании гастропатий, индуцированных приемом НПВП, особое значение имеет состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, ее способность противостоять повреждающему влиянию внешних и внутренних факторов, сохранение равновесия между действиями факторов агрессии и защитой слизистой оболочки. В связи с этим целесообразно выявлять у таких пациентов *H. pylori* как основной

причину развития воспалительно-деструктивных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, а следовательно, и как значимый фактор риска их развития, нарушающего защиту слизистой оболочки при действии НПВП.

Инфицированность *H. pylori* у больных НПВП-гастропатиями в Европе составляет 48–60%, в России – 65–80%. Столь высокие показатели, особенно в России, затрудняют дать всестороннюю оценку ведущей причины, клинического течения заболевания и эффективности выбранных методов лечения. Кроме того, патогенез НПВП-гастропатий и *H. pylori*-ассоциированной пептической язвы различен, поэтому взаимодействие этих двух факторов весьма сложное.

В связи с изложенным *H. pylori*-инфекция у больных, принимающих НПВП, расценивается разными исследователями неоднозначно. Высказывались мнения, что оба фактора являются синергистами и усиливают неблагоприятное действие друг на друга и на слизистую оболочку желудка. Однако установлено, что они независимы друг от друга по причине разных патогенетических механизмов.

Существует точка зрения, что сопутствующая инфекция *H. pylori* является предрасполагающим фактором развития НПВП-индуцированных гастропатий, и *H. pylori* повышает риск образования гастродуоденальных эрозий и язв.

По данным M.R. Griffin и соавт. [16], инфекция *H. pylori* в 1,5–1,8 раза повышает риск развития гастр- и дуоденопатий. Она усиливает ulcerогенный эффект НПВП, и проведение эрадикационной терапии позволяет контролировать рецидив кровотечений и снизить летальность при данной патологии. Исследования F.K. Chan и соавт. [10] подтвердили, что антигеликобактерная терапия способна снизить риск развития НПВП-гастропатий [10].

Результаты европейского исследования HELP NSAID (Haw-

key C.J. и соавт. [17]) показали, что частота рецидивов язв и эрозий после курса антигеликобактерной терапии не ниже, чем у больных, получавших только противоязвенное лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП).

J.C. Hawkey и соавт. [17] отметили, что эрадикация *H. pylori* у больных НПВП-гастропатиями не только не дает клинического эффекта, но, напротив, ухудшает результаты лечения и качество жизни, и обосновали гипотезу о стимулирующем влиянии *H. pylori* на синтез простагландинов. Эти данные свидетельствуют о том, что *H. pylori* и хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит являются фоном, но не этиологическими факторами развития НПВП-гастропатий.

Результаты исследований, посвященных вопросам связи *H. pylori* и НПВП-гастропатий, изложены экспертами в итоговых документах II Маастрихтского соглашения (2000). В них подтверждено мнение о том, что *H. pylori*-инфекция и прием НПВП (аспирина) являются независимыми факторами риска развития язв.

НПВП-гастропатии вошли в группу заболеваний, имеющих «целесообразные» показания к эрадикации *H. pylori*. При высоком уровне доказательности (2) отмечено, что эрадикация *H. pylori* снижает частоту образования язв, если проводится до начала курса лечения НПВП. Сама по себе она не является достаточной для предотвращения повторных язвенных кровотечений при приеме НПВП и не ускоряет заживление гастроуденальных язв у больных, получающих антисекреторную терапию на фоне приема этих препаратов.

Согласно III Маастрихтскому соглашению (Флоренция, март 2005 г.) при приеме НПВП риск развития НПВП-гастропатий выше у пациентов с *H. pylori* (+), чем у больных с *H. pylori* (-). Эрадикация *H. pylori* снижает риск развития язв и эрозий желудка у пациентов, принимающих НПВП. Если плани-

руется назначение НПВП, то больные предварительно должны быть тестированы на наличие *H. pylori*. При подтверждении геликобактериоза больным следует назначать эрадикацию *H. pylori*. При повышенном риске язвообразования недостаточно проводить одну лишь эрадикацию *H. pylori*. Таким больным рекомендуется принимать ИПП [21].

### Патогенез

Многие пациенты, принимающие НПВП без контроля врача, заблуждаясь, считают, что эти препараты действуют только местно. Однако их более грозный эффект – системность действия. Это вызывает развитие побочных реакций не только ЖКТ, но и других органов и систем – повышение артериального давления, задержку жидкости в организме, нарушение сократимости миокарда, прогрессирование сердечной недостаточности, развитие нефропатии, анемии, бронхиальной астмы (на фоне приема аспирина). Кроме того, НПВП также снижают эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -блокаторов, диуретиков и других препаратов.

Механизм повреждающего действия НПВП на слизистую оболочку ЖКТ изучен недостаточно. В формировании НПВП-гастропатий, как и гастродуоденальных пептических язв, существенное значение придается нарушению равновесия между действиями факторов агрессии и защиты гастроинтестинальной слизистой оболочки. При этом НПВП влияют на все уровни защитного кишечного барьера – преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный.

В качестве этиопатогенетических рассматриваются следующие факторы:

- локальное раздражение слизистой оболочки желудка и последующее образование язвы;
- ингибирование синтеза простагландинов ( $PgE_2$ ,  $PgI_2$ ) и их мета-

болитов – простаглицина и тромбосана  $A_2$  в слизистой оболочке желудка, которые выполняют «цитопротективную» функцию;

- нарушение кровотока в слизистой оболочке на фоне предшествующего повреждения эндотелия сосудов после приема НПВП [2].

**Локальное действие НПВП** в первую очередь проявляется непосредственным повреждением клеток покровного эпителия. Особенно это характерно для «кислых» НПВП (слабые органические кислоты). Такие препараты в кислой среде желудочного сока находятся в неионизированном состоянии и свободно проходят через фосфолипидные мембраны клеток слизистой оболочки внутрь, где pH значительно выше.

При высоких значениях pH «кислые» НПВП ионизируются, накапливаются в относительно высоких концентрациях и вызывают обратную диффузию ионов водорода, нарушение качества желудочной слизи и снижение концентрации бикарбонатов. Непосредственно это приводит к повреждению слизистой оболочки желудка.

Кроме того, вследствие системного воздействия НПВП, в результате которого нарушается продукция защитной слизи и бикарбонатов, слизистая оболочка желудка становится более доступна для местного токсического повреждения НПВП, соляной кислотой при гиперсекреции, желчными кислотами и панкреатическими ферментами на фоне дуоденогастрального рефлюкса. Опосредованно местные токсические эффекты НПВП также могут быть связаны с их способностью индуцировать образование свободных кислородных радикалов, влиять на внутриклеточную концентрацию кальция, снижать образование глутатиона, разобщать окислительное фосфорилирование в митохондриях, активировать нейтрофилы и стимулировать апоптоз клеток [2, 9].

Местный повреждающий эффект НПВП в клинической практике подтверждается тем, что в первые

2 нед применения покрытых кишечнорастворимой оболочкой препаратов наблюдается менее выраженное изменение слизистой оболочки желудка. Однако их дальнейшее использование нередко приводит к появлению желудочных язв, что является, по-видимому, результатом системной супрессии выработки простагландинов – главного патогенетического звена формирования НПВП-гастропатий.

**Ингибирование синтеза простагландинов (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>)** путем блокирования *циклооксигеназного пути* метаболизма арахидоновой кислоты служит основой фармако-терапевтического действия НПВП. Благодаря этому механизму провоцируются серьезные нежелательные эффекты НПВП, в том числе и повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ.

Фермент *циклооксигеназа* (ЦОГ) имеет две формы: *структурную* – ЦОГ-1 и *индуцированную* – ЦОГ-2.

ЦОГ-1 синтезируется в организме постоянно при нормальных условиях и обеспечивает продукцию простагландинов PGE<sub>2</sub> и PGI<sub>2</sub>, улучшающих защитные свойства слизистой оболочки ЖКТ. PGE<sub>2</sub> увеличивает секрецию слизистого геля и бикарбонатов посредством подавления секреции соляной кислоты. PGI<sub>2</sub> поддерживают оптимальный уровень кровотока в микроциркуляторном русле, стабилизируют состояние мембран тучных клеток и лизосом, регулируют функцию эпителия сосудов, активируют пролиферацию клеток в процессах нормальной регенерации и подавляют продукцию кислотных радикалов и ферментов нейтрофилами [13, 22].

ЦОГ-2 в большом количестве продуцируется при воспалении. Она обеспечивает синтез провоспалительных простагландинов, вызывающих характерные его признаки – спазм сосудов микроциркуляторного русла, экссудацию в очаг воспаления, боль и лихорадку. НПВП, ингибируя ЦОГ-2, обеспечивают один из главных механиз-

мов противовоспалительной активности, а блокируя ЦОГ-1, способствуют развитию системных побочных эффектов [14].

**Нарушение кровотока в слизистой оболочке** на фоне повреждения эндотелия сосудов является ЦОГ-независимым противовоспалительным механизмом эффективности НПВП.

НПВП способны переключать метаболизм арахидоновой кислоты с простагландинового на липоксигеназный путь. Это приводит к синтезу *лейкотриенов* (LTB<sub>4</sub>), которые, стимулируя адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов, токсически действуют на ЖКТ, индуцируют развитие локального воспаления.

К ЦОГ-независимым механизмам относится и ингибирование образования супероксидных радикалов и оксида азота (NO), блокада фосфолипазы С, подавление активности фактора транскрипции (NFκB), участвующего в регуляции синтеза провоспалительных цитокинов и молекул адгезии. Ослабление экспрессии и усиление сбрасывания молекул адгезии, угнетение синтеза провоспалительных цитокинов и комплемента при стимуляции повреждающего действия фактора некроза опухоли α, приводят к повреждению эндотелия сосудов, нарушению агрегации тромбоцитов, расстройству микроциркуляции, стазу крови и повышению риска развития геморрагических осложнений. С другой стороны, ЦОГ-1-зависимый токсический эффект НПВП связан с нарушением агрегации тромбоцитов, что также увеличивает риск развития желудочных кровотечений.

Нельзя не отметить важную роль NO в защите слизистой оболочки ЖКТ. Он продуцируется в эндотелии, обеспечивает нормальное кровообращение, ингибирует активацию нейтрофилов.

Аспирин – единственный НПВП, обладающий способностью ингибировать экспрессию синтетазы NO и стимулировать быстрое язвобразование. Предполагается,

что отсутствие спонтанного образования язв и увеличение устойчивости слизистой оболочки желудка к токсическому действию НПВП у мышей, лишенных гена ЦОГ-1, связаны с компенсаторным увеличением синтеза NO.

Хотя ослабление продукции простагландинов повышает чувствительность слизистой оболочки желудка к повреждающему действию соляной кислоты, увеличение кислотности не является обязательным для развития НПВП-гастропатий. Это подтверждают результаты наблюдений за развитием НПВП-индуцированного поражения желудка при ахлоргидрии.

Основные звенья патогенеза НПВП-гастропатий отражены на рис. 2.

### Лечение НПВП-гастропатий. Ингибиторы протонной помпы

К сожалению, при этой патологии лечение редко направлено на выработку комплекса превентивных мероприятий, предупреждающих развитие осложнений и нежелательных побочных эффектов НПВП. Чаще врач общей практики встречается с уже развившейся гастропатией, индуцированной приемом НПВП.

В качестве средств лечения НПВП-гастропатий используются антисекреторные препараты: H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов II поколения – *ранитидин* и III поколения – *фамотидин*, блокаторы протонной помпы – *омепразол*, *лансопразол* и другие, *антацидные препараты*, а также *цитопротекторы*, благотворно действующие на слизистую оболочку ЖКТ, в частности синтетический аналог простагландина E<sub>1</sub> – *мизопростол* и препараты висмута – *висмут трикалия дицитрат (де-нол)*.

При побочных эффектах от приема НПВП в первую очередь необходимо пересмотреть показания к дальнейшему их использованию, при невозможности отмены лекар-

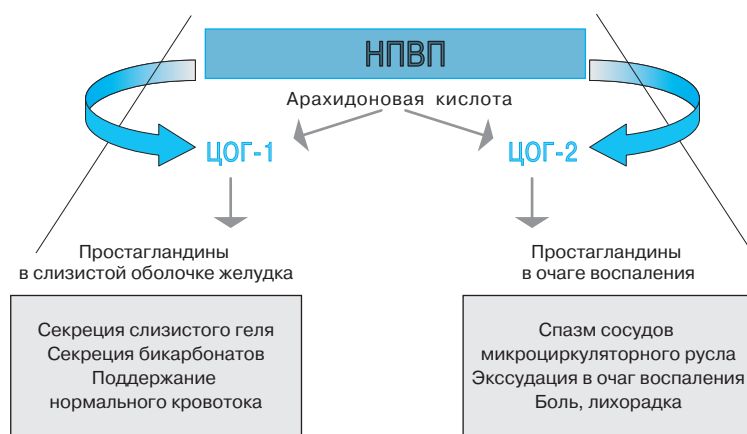


Рис. 2. Патогенез развития НПВП-гастропатий

ства – уменьшить его дозу или назначить другой препарат с меньшим числом побочных эффектов (селективные НПВП).

Однако необходимо помнить, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб) в той же степени, что и неселективные, вызывают столь же грозные побочные эффекты при действии двух и более серьезных факторов риска. В исследовании С. J. Hawkey, М. М. Skelly [18] это показано наглядно.

Назначение антисекреторных препаратов при лечении НПВП-гастропатий оправданно с точки зрения их фармакотерапевтических эффектов. Они влияют на основные звенья патогенеза данной патологии: уменьшение обратной диффузии ионов водорода, нормализацию секреции бикарбонатов, снижение агрессивности желудочного сока за счет уменьшения активации трипсина при повышении антрального рН выше 4,0, на фоне которого значительно снижается диффузия «кислых» НПВП в париетальную клетку.

Несомненным превосходством в лечении НПВП-гастропатий обладают ИПП. Исследования SCUR, OPPULENT, ASTRONAUT, OMNIUM, посвященные методам лечения НПВП-гастропатий, доказали явное преимущество ИПП перед H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторами, аналогами простагландинов и плацебо (рис. 3).

В указанных исследованиях сравнивалась эффективность ра-

нитидина, мизопростола, омепразола в контроле с плацебо. Так, по результатам исследований SCUR и OPPULENT, профилактический прием омепразола по 20 мг/сут в течение 3–6 мес у больных, получавших НПВП, снижал риск развития гастродуоденальных язв, чем при назначении плацебо, в 4 раза.

В исследовании ASTRONAUT при сопоставлении эффективности омепразола по 20 и 40 мг/сут и ранитидина по 150 мг/сут получены данные, свидетельствующие о примерно одинаковой эффективности омепразола в дозе 20 и 40 мг/сут (частота рубцевания язв желудка – 83 и 82%, двенадцатиперстной кишки – 93 и 88% соответственно), превосходящей таковую у ранитидина (частота рубцевания язв – 64 и 79% соответственно).

По результатам исследования OMNIUM, в котором сравнивалось действие омепразола и мизопростола в лечении язв, вызванных приемом НПВП, можно сделать вывод о большей эффективности омепразола, чем мизопростола, в лечении язвенных дефектов – 83 и 77% – язвы желудка, 93 и 79% – язвы двенадцатиперстной кишки. В качестве вторичной профилактики омепразол был более предпочтителен для предупреждения развития язв, тогда как для первичной профилактики чаще встречающихся эрозивных поражений мизопростол оказался эффективнее омепразола и ранитидина (по данным исследования ASTRONAUT).

Изложенное позволило сделать вывод о целесообразности применения в терапии НПВП-гастропатий в качестве базисного препарата ИПП – омепразола в дозе 20 мг/сут.

Говоря о подтвержденной на практике эффективности ИПП в лечении НПВП-гастропатий, следует подробнее остановиться на данном классе препаратов.

Известно, что секреция соляной кислоты обеспечивается H, K-АТФазой (протонная помпа), встроенной в апикальную мембрану париетальных клеток слизистой оболочки желудка [15]. Блокируя отдельные рецепторы париетальных клеток, например гистаминовые, с помощью H<sub>2</sub>-блокаторов гистаминовых рецепторов или M<sub>3</sub>-ацетилхолиновых благодаря M-холинолитикам невозможно добиться полной блокады секреции соляной кислоты, так как ее активация обеспечивается всеми перечисленными веществами.

Поэтому воздействие на сам фермент H, K-АТФазу приводит к более надежной и эффективной блокаде выработки соляной кислоты. Этим объясняется наибольшая эффективность ИПП. К препаратам данного класса относятся омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол.

Все препараты данного класса представляют собой бензимидазолы, отличающиеся заместителями в пиридиновом кольце [20]. Форма их выпуска – капсулы, покрытые кислотоустойчивой оболочкой, легко растворяющейся в кишечнике.

ИПП легко всасываются в кишечнике и в неионизированном состоянии свободно проникают через мембраны клеток. Являясь слабыми основаниями, они накапливаются в тканях организма с рН ниже, чем константа ионизации (рК) самих препаратов.

Ионизированные формы препаратов практически неспособны проникать через мембраны, поэтому они накапливаются в структурах клетки с очень низкими значе-

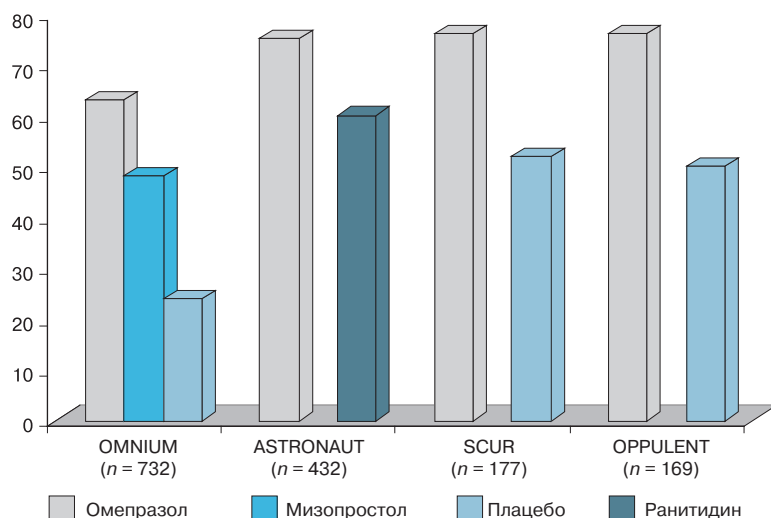


Рис. 3. Эффективность ИПП в профилактике НПВП-ассоциированных гастропатий у больных, продолжающих прием НПВП, %

ниями рН. К таким структурам относятся секреторные каналцы париетальных клеток, где рН составляет 1,8–1,0.

ИПП употребляются в неактивной форме. Они активируются быстро при рН ниже 3,0 и очень медленно в нейтральной среде. Таким образом ИПП превращаются в активную форму практически только в секреторных каналцах, где вещество уже накоплено в высоких концентрациях. А так как активные формы ИПП способны взаимодействовать только с Н, К-АТФазой, то все это обеспечивает высокую селективность препаратов.

Под влиянием ИПП фермент Н, К-АТФаза ингибируется необратимо. Возобновление секреции соляной кислоты возможно лишь после синтеза новых молекул Н, К-АТФазы. Итак, длительность действия ИПП определяется дозой принятого препарата и сроком полужизни Н, К-АТФазы [8].

По данным некоторых независимых сравнительных исследова-

ний по биоэквивалентности и клинической эффективности различных групп ИПП с сопоставимыми дозами, выраженной достоверной разницы не выявлено. Так, например, в двойном слепом контролируемом сравнительном исследовании (279 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки) показана одинаковая эффективность *омеπραзола* в дозе 20 мг/сут и *лансопразола* в дозе 30 мг/сут [12].

В другом исследовании (205 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки) не найдено достоверных различий частоты рубцевания язвенных дефектов, купирования дневных и ночных болей у пациентов, получавших *омеπραзол* в дозе 20 мг/сут или *рабепразол* в дозе 20 мг/сут [11].

ИПП являются, несомненно, препаратами выбора при лечении НПВП-индуцированных поражений ЖКТ. Они существенно превосходят по эффективности Н<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы при язвах же-

лудка (а именно эта локализация поражений характерна для НПВП-гастропатий), значительно лучше переносятся пациентами, чем *мизопростол*, имеют более удобный режим использования (*омеπραзол* по 20 и 40 мг/сут)

Следующее направление в лечении НПВП-гастропатий – решение вопроса о необходимости эрадикации *H. pylori*. Согласно международным консенсусам, пациенты, длительно принимающие НПВП (аспирин), должны быть тестированы на наличие *H. pylori*. При положительном ответе они подлежат лечению по классической схеме, в основе которой также принято использовать ИПП (*омеπραзол*) для предотвращения язвообразования и кровотечений (см. таблицу).

Необходимо отметить, что из препаратов группы омеπραзола именно *ультоп* (КРКА, Словения) обладает высокой клинической эффективностью при кислотозависимых заболеваниях, доказанной многочисленными европейскими и российскими клиническими исследованиями.

Кроме того, *ультоп* – это единственный препарат омеπραзола в России, представленный полным спектром дозирования. Для профилактики и лечения НПВП-гастропатий можно использовать различные дозы этого препарата (10, 20 и 40 мг) в зависимости от выраженности клинических проявлений и особенностей анамнестических данных о пациенте (возраст, сопутствующая патология и др.).

Таким образом, проблема НПВП-гастропатий остается по-прежнему актуальной. Еще остается много клинически важных вопросов, требующих дальнейшего исследования. К ним относятся: изучение влияния кислотности на развитие НПВП-гастропатий, частоту развития осложнений и оценка целесообразности применения антигеликобактерной терапии на скорость заживления эрозивно-язвенных поражений и частоту рецидивов.

### Классическая схема эрадикации *Helicobacter pylori* (продолжительность – 7 дней)

Препарат, доза	Утром	Вечером
Ультоп (омеπραзол), капсулы – 20 мг	1	1
Фромилид (кларитромицин), таблетки – 500 мг	1	1
Хиконцил (амоксциллин), капсулы – 500 мг	2	2

## Список литературы

1. Гринько А.В., Муравьев Ю.В. Нестероидные противовоспалительные средства и желудочно-кишечный тракт // Рус. мед. журн. – 1998. – Т. 6. – С. 829–831.
2. Ивашкин В.Т. Патогенез гастропатии, обусловленной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1994. – № 1. – С. 11–14.
3. Ивашкин В. Т. и др. Рекомендации по профилактике и лечению поражений слизистой оболочки желудка, обусловленных приемом НПВС (НПВС-гастропатии) / Обсуждены и одобрены на 5-й Рос. гастроэнтерол. нед. – М., 1999.
4. Ивашкин В.Т., Исаков В.А. Основные положения 2-го Маастрихтского соглашения: какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, нужны в России? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 3. – С. 77–85.
5. Лапина Т.Л. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: клиническое значение, лечение, профилактика // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 9. – С. 438–442.
6. Лазебник Л.Б. Вступительное слово // Экспер. и клин. гастроэнтерол.: Материалы симпозиума «Баланс пользы и риска применения нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении эрозивных и язвенных поражений желудочно-кишечного тракта». – 2006. – № 2. – С. 1.
7. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Клин. мед. – 2000. – Т. 78, № 3. – С. 4–10 (ч. 1); № 4. – С. 4–9 (ч. 2).
8. Besanson M., Simon A., Mercier F. et al. // Biochemistry. – 1993. – Vol. 32. – P. 2345–2355.
9. Brooks P.M. Treatment of rheumatoid arthritis: from symptomatic relief to potential cure // Brit. J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 37. – P. 1265–1271.
10. Chan F.K., Sung J.J., Chung S.C. et al. Randomized trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcer // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 975–979.
11. Dekkers C.P., Beker J.A., Thjodleifsson B. et al. Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: a European multicentre study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13, N 2. – P. 179–186.
12. Ekstrom P., Carling L., Unge P. et al. Lansoprazole versus omeprazole in active duodenal ulcer: double-blind, randomized, comparative study // Scand. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 30. – P. 210–215.
13. Earnest D.L. // Sem. Arth. Rheum. – 1990. – Vol. 19, suppl. 2. – P. 6–10.
14. Fierro-Carrion G., Ram C.V. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and blood pressure // Amer. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 80. – P. 775–776.
15. Forte J.C., Lee H.C. // Gastroenterology. – 1977. – Vol. 73. – P. 921–926.
16. Griffin M.R., Ray W.A. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons // Ann. Intern. Med. – 1988. – Vol. 109. – P. 359–363.
17. Hawkey C. J., Tullasay Z., Szczepanski L. et al. Randomized controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAID study // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1016–1021.
18. Hawkey C.J., Skelly M.M. Gastrointestinal safety of selective COX-2 inhibitors // Curr. Pharm. Des. – 2002. – Vol. 8. – P. 1077–1089.
19. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with use of NSAID: newer versus older agents // Drug. Saf. – 2004. – Vol. 27. – P. 411–420.
20. Modlin I., Sachs G. // Acid related diseases. Biology and treatment. – Schnetztor-Verlag GmbH D-Konstanz, 1999.
21. O'Morain C. Indications for *Helicobacter pylori* eradication revisited // Maastricht-3 Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. – 13th United European Gastroenterology Week. – Copenhagen, 2005.
22. Paulus H.E. FDA Arthritis Advisory Committee meeting: postmarketing surveillance of nonsteroidal antiinflammatory drugs // Arthritis Rheum. – 1985. – Vol. 28. – P. 1168–1169.
23. Rodriguez Garcia E.A. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Amer. J. Med. – 1998. – Vol. 104, N 3A. – P. 30S–34S.
24. Silverstein F.E. Improving the gastrointestinal safety of NSAIDs. The development of misoprostol – from hypothesis to clinical practice // Dig. Dis. Sci. – 1998. – Vol. 43 – P. 447–458.

УДК 616.98:579.835.12

# Последствия отказа врача от эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

О.Ю. Бондаренко

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

При персистенции *Helicobacter pylori* в гастродуоденальной слизистой оболочке пациент подвержен риску часто рецидивирующего течения язвенной болезни (ЯБ) и высокому риску развития возможных ее осложнений. Желудочно-кишечные кровотечения выявляются у 15–20% больных ЯБ, перфорация – у 5–15%, стеноз привратника – у 2%. При персистенции *H. pylori* сохраняется высокий риск развития повторных осложнений ЯБ. Эрадикационная терапия позволяет кардинально изменить течение ЯБ и предотвратить возможные ее осложнения.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, осложнения язвенной болезни, эрадикационная терапия, ингибиторы протонной помпы.

## Consequences of refuse to eradicate *Helicobacter pylori* infection

O.Yu. Bondarenko

At persistence of *Helicobacter pylori* in gastroduodenal mucosa patient has a high risk of frequently relapsing peptic ulcer disease (PUD), and high risk of its possible complications. Gastro-intestinal bleedings are diagnosed in 15–20% of PUD patients, perforation – in 5–15%, a pyloric stenosis – in 2%. At persistence of *H.pylori* high risk of development of recurrent complications of PUD is maintained. Eradication therapy allows to change radically course of PUD and to prevent its complications.

**Key words:** peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, complications of peptic ulcer, eradication therapy, proton pump inhibitors.

Представления о патогенезе язвенной болезни (ЯБ) в последние десятилетия коренным образом изменились. Существовавшая формула Шварца «нет кислоты – нет язвы» очень лаконична и, на первый взгляд, устраивала всех простотой решения проблемы, поскольку появление мощных антисекреторных препаратов ( $H_2$ -блокаторов рецепторов гистамина, ингибиторов протонной помпы) предвещало близкую победу. Использование блокаторов секреции позволило быстро устранять симптомы ЯБ и добиваться заживления язвен-

ных дефектов в максимально короткие сроки. Однако нерешенной оставалась проблема частоты рецидивирования ЯБ. Определение роли геликобактерной инфекции как ведущего звена патогенеза ЯБ породило новую формулу «нет кислоты, нет *H. pylori* – нет язвы».

Установление связи между *H. pylori* и развитием ЯБ вошло в десятку наиболее выдающихся событий прошлого века. *H. pylori* обнаруживается у 90–95% пациентов с дуоденальной язвой и у 70–85% с ЯБ желудка.

Развитие ЯБ желудка или двенадцатиперстной кишки зависит

от варианта хронического гастрита, который, в свою очередь, во многом связан с локализацией *H. pylori* в гастродуоденальной слизистой оболочке. Дуоденальная язва возникает на фоне гастродуоденита, причем гастрит – преимущественно антральный, а заселение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки *H. pylori* возможно после формирования в ней очагов желудочной метаплазии в ответ на кислотную агрессию. Язвы желудка формируются на фоне диффузного пангастрита или гастрита, преимущественно тела желудка [6].

Результаты многочисленных исследований, отвечающих требованиям медицины, основанной на доказательствах, дали возможность стандартизировать подходы к лечению и сформулировать четкие рекомендации по терапии ЯБ. Согласно итоговым соглашениям Маастрихтских конференций (1996, 2000, 2005) Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori* – ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки является абсолютным показанием к эрадикационной терапии как в стадии обострения, так и в период ремиссии [11, 13].

С точки зрения доказательной медицины антигеликобактерная терапия способствует быстрому заживлению язвенного дефекта. Маастрихтское соглашение подчеркивает, что при неосложненной дуоденальной язве нет необходимости продолжать антисекреторную терапию после курса эрадикации [13]. Кроме того, успешная эрадикация инфекции *H. pylori* существенно изменяет течение ЯБ, предотвращает ее рецидивы и значительно уменьшает риск развития возможных осложнений.

Не назначить при ЯБ эрадикационную терапию – значит подвергнуть *высокому риску часто рецидивирующего ее течения*. Проведено множество клинических исследований, отвечающих требованиям доказательной медицины, подтверждающих этот факт: удачная антигеликобактерная терапия сокращает частоту рецидивов ЯБ не только по сравнению с таковой при нелеченной после обострения язвой, но и при сопоставлении с результатами постоянной терапии антисекреторными препаратами.

По данным R.J. Hopkins и соавт., проанализировавших 14 рандомизированных контролируемых исследований при ЯБ двенадцатиперстной кишки и 5 исследований при ЯБ желудка, при дуоденальной язве после успешной эрадикации *H. pylori* частота рецидивов составила 6%, а при сохранении *H. pylori* более чем в 11 раз – 67%; при ЯБ желудка рецидивы состави-

ли соответственно 5 и 59% [9]. Важно отметить, что безрецидивное течение болезни сохраняется в течение длительного (многолетне-го) наблюдения при отсутствии повторного заражения *H. pylori* [10].

Помимо частых обострений при сохранении инфекции *H. pylori* *пациент подвержен высокому риску развития возможных осложнений* ЯБ. Высокая степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка обнаружена у 74% пациентов с ЯБ, течение которой осложнилось желудочно-кишечным кровотечением, и у 80% – развитием перфорации [8, 10].

*Язвенные желудочно-кишечные кровотечения* – одно из наиболее частых осложнений гастродуоденальных язв. Они выявляются у 15–20% больных ЯБ [3, 11]. Клиническая значимость кровотечений определяется также высокой летальностью, которая в последние годы устойчиво сохраняется на уровне 5–10%. Повторное кровотечение увеличивает риск летального исхода в 10 раз.

Успешная эрадикация *H. pylori* кардинально изменяет течение ЯБ и сводит к нулю риск развития повторного кровотечения. Многочисленные, качественно спланированные исследования в различных странах также однозначно свидетельствуют о высокой эффективности и стабильности достигнутых результатов эрадикационного лечения в профилактике повторных кровотечений (см. таблицу).

Таким образом, все больные с язвенным кровотечением в анамнезе должны пройти исследование на *H. pylori* с последующим назначением эрадикационной терапии

при положительном результате.

*Перфорация язвы* встречается у 5–15% пациентов с ЯБ, а летальность составляет около 2%. С ушитой перфоративной язвой 35–60% пациентов в ближайшие 3 года подвергаются повторной операции [1, 8].

Чаще перфорируют язвы двенадцатиперстной кишки (до 75%), а также препилорической и пилорической локализации. Редко перфорируют язвы желудка – до 5%. У 1–5% больных перфорация язвы может сочетаться с кровотечением [8].

*Стеноз привратника* как осложнение ЯБ возникает при часто рецидивирующих язвах и формируется у 2% больных.

Следует подчеркнуть, что при персистенции *H. pylori* сохраняется и *высокий риск развития повторных осложнений ЯБ*.

В своей работе В.В. Горбань отмечает, что из 164 мужчин в сроки от 1 мес до 28 лет после ушивания прободной дуоденальной язвы у 50% наблюдалось не менее 2 обострений в год, у 15% – от 1 до 7 эпизодов кровотечений (через 5 и более лет после операции число рецидивов кровотечений в расчете на 1 больного возрастает в среднем в 2,2 раза – с 1,7 до 3,7) и у 18% сформировался стеноз (через 10 и более лет после операции частота возрастает до 48,5%).

*Малигнизация (озлокачествление) доброкачественной язвы желудка* считалась прежде нередким осложнением болезни. В настоящее время установлено, что возможность малигнизации язв желудка значительно преувеличивается. За малигнизацию язвы до сих пор

Частота повторных кровотечений после эрадикации *H. pylori*, %

Авторы	Период наблюдения	При эрадикации <i>H. pylori</i>	При сохранении <i>H. pylori</i>
T. Rokkas et al. (1995)	1 год	0	31,2
D. Graham et al. (1993)	7 мес	0	28,5
P. Jaspersen et al. (1995)	1 год	0	27,0
G. Marci et al. (1998)	2 года	0	82,0
J. Labens et al. (1994)	17 мес	0	38,0

нередко принимают своевременно нераспознанные инфильтративно-язвенные формы рака желудка. Диагностика этого осложнения ЯБ оказывается порой достаточно трудной. Окончательное заключение о малигнизации язвы (а не первично-язвенной формы рака желудка) правомерно давать только после гистологического исследования.

Суммируя изложенное, курс эрадикационной терапии следует проводить у каждого больного ЯБ вне зависимости от стадии ее течения (обострение или ремиссии), если обнаруживается пилорический геликобактериоз в гастродуоденальной слизистой оболочке. Важное условие в современной фармакотерапии ЯБ – отсутствие принципиальных различий в подходах к лечению язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Решением Маастрихтской согласительной конференции для эрадикации *H. pylori* рекомендуется терапия первой линии (тройная терапия). В качестве базисного препарата используется ингибитор протонной помпы – 20 мг 2 раза в день в сочетании с 1000 мг амоксициллина 2 раза в день и 500 мг кларитромицина 2 раза в сутки.

В случае сохранения *H. pylori* предусматривается терапия второй линии (квадротерапия): ингибитор протонной помпы – 20 мг 2 раза в день + висмута субсалицилат (субцитрат) – 120 мг 4 раза в день + метронидазол – 500 мг 3 раза в день + тетрациклин – 500 мг 4 раза в сутки.

При определении оптимальной продолжительности эрадикацион-

ной терапии в рекомендациях Маастрихт III (2005) делается вывод о том, что эффективность 14-дневного курса эрадикации на 9–12% выше, чем 7-дневного. Однако при этом 7-дневный курс эрадикации не теряет актуальности, особенно если в данном регионе достигаются хорошие результаты [12, 13].

Идеальной эрадикационной терапией считается 90% элиминация инфекции *H. pylori*, рассчитанная по отношению к числу больных, правильно выполнивших требования клинического исследования (соблюдавших протокол – *per protocol*) [13].

Ингибиторы протонной помпы – неотъемлемая часть эрадикационных схем. Все известные блокаторы протонного насоса – *омепразол*, *лансопразол*, *пантопразол*, *рабепразол*, *эзомеразол* – являются производными бензимидазола, отличающимися друг от друга структурой радикалов, с одинаковым механизмом действия. Они обеспечивают мощное, активное и длительное подавление кислотной продукции, непосредственно блокируют функцию протонной помпы париетальной клетки вне зависимости от состояния ее рецепторов. С этой точки зрения особенно интересен *омепразол* (например, *омез*<sup>®</sup>), являющийся наиболее изученным препаратом из этой группы и хорошо зарекомендовавшим себя в практическом здравоохранении.

Лечение в течение одной недели комбинацией *омепразола* (*омез*<sup>®</sup>), *амоксициллина* и *кларитромицина* в стандартных дозах

позволяет достигнуть высокого уровня эрадикации инфекции *H. pylori* у 82,6% пациентов, включенных в исследование (ИТТ), и у 91,6%, выполнивших полностью протокол (*per protocol*) [2].

Большое преимущество *омепразола* (*омез*<sup>®</sup>) в составе тройной терапии (с *кларитромицином* и *амоксициллином*) – его использование при ЯБ в течение 7 дней без дополнительной кислотосупрессивной терапии.

Проведенное В.Д. Пасечниковым и соавт. клиническое исследование показало, что 7-дневная тройная терапия на основе *омепразола* без последующего курса лечения ингибитором протонной помпы, 7-дневная тройная терапия на основе *омепразола* и дальнейшая 2-недельная монотерапия *омепразолом* при обострении ЯБ одинаково эффективны. Частота больных с зажившими язвами в конце исследования оказалась 97,5 и 97,6% соответственно по *per protocol*. Скорость и эффективность купирования болевого синдрома также не отличались в сравниваемых группах.

Таким образом, эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* крайне необходима всем пациентам с ЯБ вне зависимости от ее стадии (обострения или ремиссии). Именно эрадикационная терапия на ближайшие годы определяет тактику ведения этих пациентов.

Не назначить больному ЯБ эрадикационную терапию – значит серьезно нарушить общепризнанный стандарт, принятый в медицине, основанный на доказательствах.

## Список литературы

1. Панцырев Ю.М., Сидоренко В.И. Желудок и двенадцатиперстная кишка // Клиническая хирургия: Справочное руководство / Под ред. Ю.М. Панцырева. – М.: Медицина, 1988. – С. 209–238.
2. Пасечников В.Д., Минушкин О.Н., Алексеенко С.А. и др. Является ли эрадикация *Helicobacter pylori* достаточной для заживления язв двенадцатиперстной кишки? (Результаты открытого рандомизированно-

- го контролируемого проспективного исследования) // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2004. – № 5. – С. 27–31.
3. Качев А.В., Пасечников В.Д., Чернов В.Н. и др. Оценка отдаленных результатов эрадикационной терапии и качества жизни у больных язвенной болезнью, осложненной кровотечением или перфорацией // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 6. – С. 44–54.
4. Arlt G.D., Leyh M. Incidence and pathophysiology of peptic ulcer bleeding //

- Langenbeck's Arch.Surg. – 2001. – Vol. 386. – P. 75–81.
5. Colin R. For the Hepylog Investigator Study group CHU Charles Nicolle, Rouen, France. Duodenal ulcer healing with 1-week eradication triple therapy followed, or not, anti-secretory treatment: a multicentre double-blind placebo-controlled trial // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 1157–1162.
6. Dixon F. // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1992. – Vol. 4, suppl. 2. – P. 861.

7. Fuentes R. et al. New ultrasonic finding in perforated ulcer [letter] // Lancet. – 1991. – Vol. 23, N 337 (8743). – P. 733.

8. Henriksson A.E., Edman A.C., Held M., Wadstrom T. *Helicobacter pylori* and acute bleeding peptic ulcer // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1995. – Vol. 7. – P. 769–771.

9. Hosking S.W., Yung M.Y., Chung S.C., Li A.C.C. Differing prevalence of *Helicobacter* in bleeding and non-bleeding ulcers // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 102. – P. A85.

10. Labenz J., Borsch G. *Helicobacter pylori* in the prevention in peptic ulcer bleeding relapse // Digestion. – 1994. – Vol. 55. – P. 19–23.

11. Labenz J., Peitz U., Kohl H. et al. *H. pylori* increases the peptic ulcer bleeding: a case-control study // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 31. – P. 110–115.

12. Malfertheiner P. Maastricht guidelines: an evolving concept // Maastricht-3

Guidelines for *Helicobacter pylori* infection: [Устный доклад]. – 13. United European Gastroenterology Week. – Copenhagen, 2005.

13. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2 – 2000 Consensus report // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 167–180.

УДК 616.36:616.89-008.441.13

# Сывороточные фосфолипиды и механизмы повреждения при алкогольной болезни печени

Н.И. Гейвандова, А.В. Ягода, Л.И. Малыхина, С.Ш. Рогова

(Ставропольская государственная медицинская академия)

Обследованы 99 больных *алкогольной болезнью печени (АБП)*, в том числе *острым алкогольным гепатитом (ОАГ)*, *жировым гепатозом (ЖГ)*, *хроническим алкогольным гепатитом (ХАГ)* и *циррозом печени (ЦП)*. Определяли содержание в крови *фосфолипидов (ФЛ)*, *малонового диальдегида (МДА)* и провоспалительных цитокинов: *фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )*, *интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-6 и ИЛ-8*. У всех пациентов содержание ФЛ было снижено с наименьшими показателями при ОАГ и декомпенсированном ЦП. Отмечено повышение уровней сывороточных цитокинов (кроме ФНО- $\alpha$  при ЖГ) и МДА. Наиболее высокое содержание цитокинов наблюдались при ОАГ. Через месяц после терапии возросла концентрация сывороточных ФЛ и снизились показатели: ФНО- $\alpha$  – при ОАГ и ХАГ, ИЛ-6 – при ОАГ, ЖГ и ЦП, ИЛ-8 – при ЖГ, ОАГ и ХАГ, МДА – при ЖГ, ОАГ и ХАГ. Предполагается, что снижение содержания сывороточных ФЛ у больных АБП одновременно с нарастанием уровня провоспалительных цитокинов и активацией перекисного окисления липидов, максимально выраженные при наиболее тяжелых ее формах, отражают повреждающее действие алкоголя на мембраны гепатоцитов.

**Ключевые слова:** алкогольная болезнь печени, фосфолипиды, цитокины, малоновый диальдегид.

## Serum phospholipids and mechanisms of damage at alcoholic liver disease

N.I. Geyvandova, A.V. Yagoda, L.I. Malykhina, S.Sh. Rogova

Ninety-nine patients with *alcoholic liver disease (ALD)*, including *acute alcoholic hepatitis (AAH)*, *steatosis of the liver (SL)*, *chronic alcoholic hepatitis (CAH)* and *liver cirrhosis (LC)* were investigated. Contents of *phospholipids (PL)*, *malonic dialdehyde (MDA)* and proinflammatory cytokines: *tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )*, *interleukins (IL) – IL-6 and IL-8* in blood was evaluated. For all patients contents of PL was decreased with the lowest level in AAH and decompensated LC. Serum cytokine levels (except for TNF- $\alpha$  in SL) and MDA were elevated. The content of cytokines was the highest in AAH. A month later after therapy concentration of serum PL has increased and following parameters have decreased: TNF- $\alpha$  – at AAH and CAH, IL-6 – at AAH, SL and LC, IL-8 – at SL, AAH and CAH, MDA – at SL, AAH and CAH. Decrease of PL serum contents in patients with ALD along with increase of proinflammatory cytokines level and activation of lipids peroxidation, most expressed in cases with highest severity, reflect alcoholic damage of hepatocyte membranes.

**Key words:** alcoholic liver disease, phospholipids, cytokines, malonic dialdehyde.

**В** настоящее время одним из ведущих этиологических факторов поражения печени остается алкоголь [1, 14]. Основной мишенью его токсического действия являются клеточ-

ные мембраны, матрицу которых составляют *фосфолипиды (ФЛ)*.

Печень примерно на 80% состоит из мембран, и ее дезинтоксикационный потенциал определяется их нормальной функцией. Прямо

и опосредованно воздействуя на митохондриальные и цитоплазматические мембраны гепатоцитов, этиловый спирт нарушает внутриклеточный метаболизм и структуру (с разрывами в мембране) и может

непосредственно вести к гибели клетки [8, 15].

ФЛ имеют важное значение, выполняя в организме человека многочисленные функции. Основными из них являются структурная функция, стимуляция активности ферментных систем, участие в молекулярном транспорте, делении и дифференцировке клетки. Нормальная функция клеточных и субклеточных мембран зависит от целостности их фосфолипидных структур [2, 15].

ФЛ (фосфоглицериды) – высокоспециализированные липиды. По структуре чрезвычайно сходны с триглицеридами. Основными ФЛ являются: лецитин (или *фосфатидилхолин* – ФХ), фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин и фосфатидная кислота.

Наиболее изучен ФХ. Его молекула состоит из гидрофильной головки, образованной фосфатной группой и остатком холина, и отходящих от нее двух гидрофобных хвостов, состоящих из цепей жирных кислот. В водной среде молекулы ФХ подвергаются агрегации, образуя двойной слой. Гидрофильные головки располагаются на стороне, обращенной к воде, а гидрофобные хвосты формируют середину двойного слоя.

ФХ встречается преимущественно в наружном монослое мембраны. Подобная структура обеспечивает, с одной стороны, непрерывность, а с другой – текучесть мембран.

Из числа *трех* основных алкогольметаболизирующих систем (*дегидрогеназной, микросомальной и каталазной*) ведущей является дегидрогеназная, функционирующая с образованием главного токсического продукта метаболизма алкоголя – *ацетальдегида*, вызывающего при накоплении в печени прямое цитопатическое, иммунотоксическое, провоспалительное и фиброгенетическое действие посредством активации *перекисного окисления липидов* (ПОЛ), усиления выработки свободных ра-

дикалов, повреждения глутатиона и активации провоспалительных цитокинов [13, 14, 19].

Токсические дозы алкоголя, индуцирующие цитохром P4502E1 и реализующие свои эффекты благодаря активации свободных радикалов, приводят к увеличению продукции перекисей липидов и активации Fas-зависимого апоптоза [5, 14, 17].

Альдехидными продуктами ПОЛ являются *малоновый диальдегид* (МДА) и *4-гидроксиенолдиальдегид*, реагирующие с сульфгидрильными группами белковых молекул и формирующие модифицированные белки – *неоантигены*. При хроническом злоупотреблении алкоголем в высоких концентрациях выявляются ассоциированные с МДА белки, гипергаммаглобулинемия и различные аутоантитела [5, 19].

В процессе связанного с активацией ПОЛ повреждения липидного бислоя мембран как этапа некротического механизма гибели клетки важнейшее значение имеют ФЛ, содержащие ненасыщенные жирные кислоты. Снижение уровней преимущественно легкоокисляемых фосфолипидов связано при патологии печени с расходом их в реакциях ПОЛ и гидролизом фосфолипазами. Пероксидный и фосфолипазный механизмы повреждения липидов тесно взаимосвязаны. Их совместное действие нарушает целостность липидного бислоя мембран и активацию процессов свободнорадикального окисления [8, 10, 13].

Увеличение продукции свободных радикалов наряду с эндотоксемией, определяемой при тяжелых формах *алкогольной болезни печени* (АБП), является одним из мощных стимулов секреции провоспалительных цитокинов [16, 22].

Кроме того, этанол непосредственно повреждает Т-лимфоциты и редуцирует секрецию основных провоспалительных цитокинов [7]. К их гиперпродукции ведут также сенситизация CD4<sup>+</sup>-клеток и В-лимфоцитов вторично модифициро-

ванными белками и неоантигенами, дисрегуляция продукции молекул адгезии, активация непаренхиматозных клеток печени [16, 22].

Один из ключевых цитокинов – *фактор некроза опухоли α* (ФНО-α). Его избыток приводит к повреждению печеночных клеток [6], усилению апоптоза [18] и стимуляции фиброгенеза [11, 20, 23]. Участие ФНО-α в апоптозе неоднозначно. Гепатоциты под влиянием ФНО-α пролиферируют быстрее, чем им же инициированный апоптоз [21]. Синтезируемый моноцитами, макрофагами, клетками Купфера и гепатоцитами *интерлейкин-8* (ИЛ-8) – провоспалительный цитокин – продемонстрировал рост его плазменной концентрации параллельно увеличению активности АлАТ и уровня нейтрофилов и их снижение на фоне абстиненции как предиктор низкой выживаемости больных *острым алкогольным гепатитом* (ОАГ) [9, 20, 22].

У больных тяжелыми формами ОАГ находили также очень высокие сывороточные уровни ИЛ-6 – стимулятора функции В- и цитотоксических лимфоцитов, сильнейшего индуктора синтеза иммуноглобулинов и острофазовых белков [6, 9, 12, 20].

**Цель нашего исследования** – изучение содержания в крови провоспалительных цитокинов, сывороточных ФЛ и показателей ПОЛ у пациентов с АБП.

### Материал и методы исследования

Обследованы 99 больных АБП (8 женщин и 91 мужчина) в возрасте от 21 до 72 лет (средний – 46,2±1,1 года). Все больные не отрицали злоупотребление алкоголем. В исследование не включали пациентов, имевших маркеры инфицирования гепатотропными вирусами. Больных ОАГ было 13, *жировым гепатозом* (ЖГ) – 14, *хроническим алкогольным гепатитом* (ХАГ) – 40, *циррозом печени* (ЦП) – 32.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев, не употреблявших алкоголь (анамнестически, клинически и по данным лабораторных тестов).

Содержание ФЛ в крови определяли ферментативно-колориметрическим методом Триндера («Spinreact», Испания), ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 – методом иммуноферментного анализа («Цитокин», Россия). Уровень ПОЛ оценивали по показателю МДА, который изучали методом реакции с тиобарбитуровой кислотой. Цитокины, МДА и ФЛ изучали до начала лечения и через 1 мес терапии, включавшей назначение гепатопротекторов, витаминов, по показаниям – мочегонных препаратов. Все больные ОАГ в острой фазе получали глюкокортикоиды.

### Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациентов содержание ФЛ в крови оказалось сниженным. Наименьшие показатели наблюдались у больных ОАГ и ЦП – почти в 2,5 раза ниже, чем у здоровых (см. таблицу).

У пациентов с алкогольным ЦП содержание ФЛ имело тенденцию к уменьшению с нарастанием класса по Чайльду–Пью. Полагаем, что снижение насыщенности сыворотки крови общими ФЛ отражает дефекты мембран печеночных клеток. Очень низкие показатели сывороточных ФЛ при наиболее тяжелых формах АБП, возможно, отражают

снижение общего пула фосфолипидов в организме, что неизбежно сопровождается прогрессирующим фиброгенезом [15].

Показатель МДА был увеличен у всех больных АБП, максимально – при ОАГ. Этот факт демонстрирует усиление интенсивности ПОЛ при АБП, особенно при ее тяжелых клинических формах. У больных ЦП классов А и В по Чайльду–Пью показатель МДА был повышен, а при декомпенсированных, прогностически неблагоприятных формах болезни (класс С) практически не отличался от значений в контрольной группе.

Содержание цитокинов в сыворотке крови было повышено у всех больных, за исключением случаев ЖГ, при котором уровень ФНО- $\alpha$  сохранялся в пределах нормы. На более высокие показатели цитокинов, в частности ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8, определялись при ОАГ. Это обстоятельство не противоречит ранее полученным данным [9, 20].

У больных ЦП также были значительно увеличены уровни цитокинов, особенно ИЛ-6. Уместно вспомнить, что печень является не только органом-продуцентом, но и своеобразным «кладбищем» цитокинов [6]. С этих позиций высокое содержание цитокинов при ЦП может отражать не только их повышенный синтез, но и снижение клиренса в пораженной печени.

Парадоксальным, на первый взгляд, представляются относительно более низкие уровни ИЛ-6, чем других цитокинов, у больных ОАГ. Однако известно, что ИЛ-6

присуща двойственная роль в развитии иммунного воспаления. Являясь типичным провоспалительным ИЛ, он оказывает противовоспалительное действие, ограничивает выработку других цитокинов (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ ) и как бы завершает формирование воспалительного процесса [4].

В то же время при хронических формах АБП (ХАГ и ЦП) уровень этого цитокина был выше, чем при ОАГ. Известно, что при длительном употреблении алкоголя формируются вторично модифицированные белки и неоантигены, повышается продукция аутоантител [3]. Возможно, сравнительно повышенные уровни ИЛ-6 при хронических формах АБП отражают высокий уровень антителообразования у этой категории больных.

У больных ОАГ – наиболее яркой модели АБП – установлена средняя степень (сила) отрицательной корреляционной связи между уровнями ФЛ и МДА ( $r = 0,525$ ,  $p < 0,02$ ) как показатель взаимосвязи интенсивности ПОЛ и стабильности клеточных мембран. Кроме того, выявлена средней степени (силы) корреляционная связь между значениями ИЛ-6 и МДА ( $r = 0,523$ ,  $p < 0,05$ ), уровнем ИЛ-6 и активностью АсАТ ( $r = 0,536$ ,  $p < 0,05$ ), а также прямая связь концентрации ИЛ-8 с уровнем нейтрофилов в периферической крови ( $r = 0,630$ ,  $p < 0,05$ ). У больных ЦП также выявлена средней силы отрицательная корреляционная связь между показателями ФЛ и МДА ( $r = -0,521$ ,  $p < 0,01$ ).

Содержание фосфолипидов (ммоль/л), цитокинов (пг/мл) и МДА (нмоль/мл) в крови больных алкогольной болезнью печени,  $\bar{x} \pm m_x$

Контингент	ФЛ	ФНО- $\alpha$	ИЛ-6	ИЛ-8	МДА
Здоровые	3,03±0,19	28,5±16,9	3,6±1,6	58,1±18,7	1,06±0,07
Больные:					
ЖГ	2,35±0,27*	29,9±4,4	13,1±5,9*	108,9±30,7	1,53±0,11 ***
ОАГ	1,25±0,24***	214,1±23,4***	30,7±12,2*	466,9±171,5***	2,23±0,19 ***
ХАГ	1,87±0,22***	47,2±19,1*	47,5±16,6**	299,81±82,1***	1,56±0,09 ***
ЦП	1,53±0,15***	150,5±63,1*	65,1±37,7*	440,4±190,4***	1,42±0,09**

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с показателями у здоровых лиц.

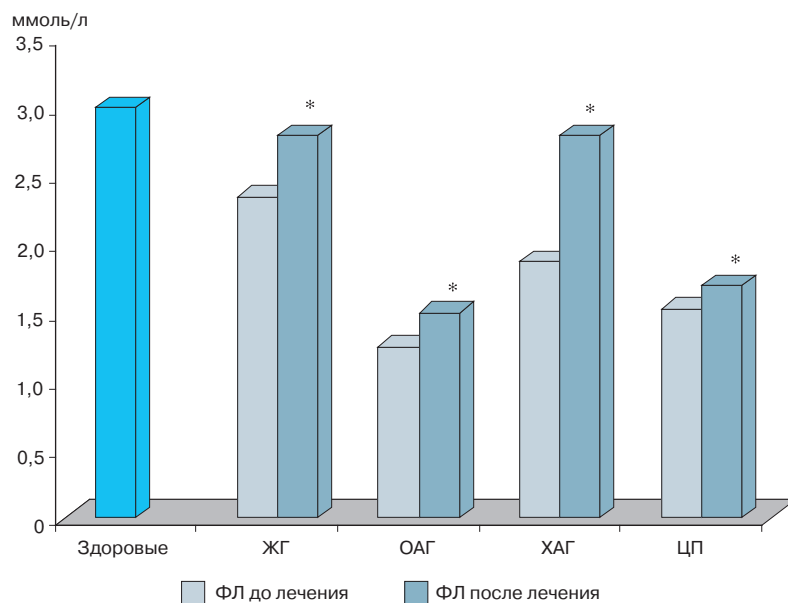


Рис. 1. Содержание сывороточных фосфолипидов в крови больных АБП после 1 мес терапии: \*  $p < 0,05$  в сравнении с соответствующим показателем до лечения

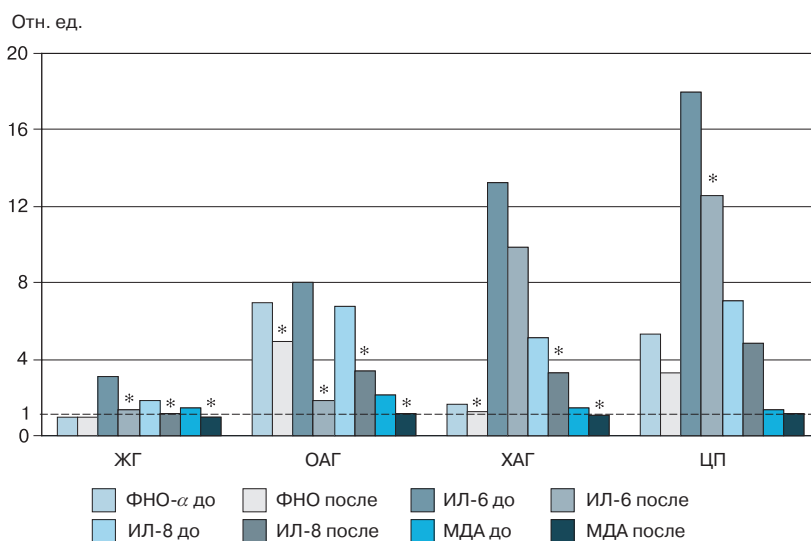


Рис. 2. Динамика содержания провоспалительных цитокинов и МДА в крови больных алкогольной болезнью печени после 1 мес терапии. Отн. ед. – кратность по отношению к нормальным показателям; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с соответствующим показателем до лечения; пунктирная линия – уровень нормы

Через месяц после курса комплексной терапии у всех пациентов

увеличилось содержание сывороточных ФЛ (рис. 1). Уровень МДА

снижался у пациентов ОАГ, ЖГ и ХАГ и оставался на прежнем уровне у больных ЦП. Параллельно снижению интенсивности ПОЛ в динамике лечения изменялся профиль провоспалительных цитокинов: снижались показатели ФНО- $\alpha$  при ОАГ и ХАГ, ИЛ-6 – при ЖГ, ОАГ и ЦП, ИЛ-8 – при ЖГ, ОАГ и ХАГ (рис. 2).

Можно предположить, что увеличение насыщенности сыворотки крови ФЛ в процессе лечения в какой-то мере отражает процесс восстановления целостности клеточных мембран. Нормализация их структуры и функции способствует, в свою очередь, снижению доступа кислорода в гепатоциты, уменьшению интенсивности ПОЛ и образованию стимулирующих синтез провоспалительных цитокинов свободных радикалов, характеризующих один из возможных механизмов защиты печени при АБП.

## Выводы

1. Снижение уровня сывороточных ФЛ у больных АБП отражает повреждающее действие алкоголя на мембраны гепатоцитов.

2. Насыщенность сыворотки крови ФЛ снижается параллельно повышению уровней провоспалительных цитокинов и активации ПОЛ, максимально выраженных при наиболее тяжелых формах АБП.

3. Увеличение содержания в крови ФЛ в динамике лечения АБП, отражающее процесс восстановления клеточных мембран, ограничивает ПОЛ, уменьшает синтез провоспалительных цитокинов и может быть критерием адекватности терапии.

## Список литературы

1. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени // Болезни органов пищеварения. – 2001. – № 1. – С. 14–18.  
2. Макаров В.К. Фосфолипиды сыворотки крови в дифференциальной диагностике хронического вирусного гепатита и цирротической стадии заболевания // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – № 2. – С. 41–42.

3. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Гогова Л.М., Сторожаков Г.И. Иммунные механизмы прогрессирования алкогольной болезни печени // Гепатол. форум. – 2005. – № 4. – С. 8–11.  
4. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 17–24.  
5. Albano E., French S.W., Ingelman-Sundberg M. Hydroxyethyl radicals in ethanol

hepatotoxicity // Front Biosci. – 1999. – Vol. 4. – P. 533–540.  
6. Andus T., Holstege A. Cytokines and the liver in health and disease. Effect on liver metabolism and fibrogenesis. // Acta Gastro-Enterol. Belgica. – 1994. – Vol. 57, № 3–4. – P. 236–244.  
7. Batey R.G., Clancy R.L., Pang G.T., Cao Q. Alcoholic hepatitis as a T-cell mediated disorder: an hypothesis // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1999. – Vol. 23, № 7. – P. 1207–1209.

8. *Berson A., de Beco V., Letterson P.* et al. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 114. – P. 764–774.
9. *Fudjimoto M., Uemura M., Nakatani Y.* et al. Plasma endotoxin and serum cytokine levels in patients with alcoholic hepatitis: relation to severity of liver disturbance // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2000. – Vol. 24, № 4. – P. 48S–54S.
10. *Haddad J.J.* Oxygen-sensitive pro-inflammatory cytokines, apoptosis signaling and redox-responsive transcription factors in development and pathophysiology // *Cytokine. Cel. & Molec. Ther.* – 2002. – Vol. 7, № 1. – P. 25–30.
11. *Hiroko I., Masahito N., Tomoo N.* et al. Removal of endotoxin and cytokines by plasma exchange in patients with acute hepatic failure // *Critical Care Med.* – 1998. – Vol. 26, № 5. – P. 873–876.
12. *Kisimoto T., Akira S., Narazaki M., Taga T.* Interleukin-6 family of cytokines and gp 130 // *Blood*. – 1995. – Vol. 86, № 4. – P. 1243–1254.
13. *Letterson P., Duchatelle V., Berson A.* et al. Increased ethane exhalation, an *in vivo* index of lipid peroxidation, in alcohol-abusers // *Gut*. – 1993. – Vol. 34. – P. 409–414.
14. *Lieber C.S.* Alcoholic liver disease: new insight in pathogenesis lead to new treatments // *J. Hepatol.* 2000. – Vol. 32, suppl. 1. – P. 113–128.
15. *Lieber C.S., Robin S.L., Li J.* et al. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 106. – P. 152–159.
16. *Notas G., Drigiannakis J., Xidakis C.* et al. Ethanol and acetaldehyde induce the expression of CXC chemokines in HepG2 cells // Abstracts of the 41st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. – 2006. – Abstr. 704.
17. *Parola M., Robino G., Bordone R.* et al. Detection of cytochrome P4503A (CYP3A) in human hepatic stellate cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – Vol. 238. – P. 420–424.
18. *Robin M.A., Demeilliers C., Sutton A.* et al. Alcohol increases tumor necrosis factor alpha and decreases nuclear factor-kappa B to activate hepatic apoptosis in genetically obese mice // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42, № 6. – P. 1280–1290.
19. *Sorell M.F., Tuma D.J.* Hypothesis alcoholic liver injury and the covalent binding of acetaldehyde // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1998. – Vol. 8. – P. 306–310.
20. *Tilg H., Jalan R., Kaser A.* et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 38, № 4. – P. 419–425.
21. *Trautwein C., Rakemann T., Niehof M.* Acute-phase response factor, increased binding and target gene transcription during liver regeneration // *Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 110. – P. 1854–1852.
22. *Urbaschek R., McCuskey R.S., Rudi V.* et al. Endotoxin, endotoxin-neutralizing capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2001. – Vol. 25. – P. 261–268.
23. *Zhou Z., Wang L., Song Z.* et al. A critical involvement of oxidative stress in acute alcohol-induced hepatic TNF-alpha production // *Amer. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 163, № 3. – P. 1137–1146.



# Школа клинициста

## Задача

Мужчина 36 лет госпитализирован в хирургическое отделение городской больницы с диагнозом «желудочно-кишечное крово- течение». Поводом для госпитализации послужила периодически возникавшая в последние 3 дня рвота с примесью крови.

В последние 2 мес беспокоила тошнота, вследствие чего пациент уменьшил объем принимаемой пищи, а 2 нед назад появилась изжога, купировавшаяся приемом антацидов. Ранее заболеваний пищеварительного тракта не было. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов и антибиотиков отрицает. Похудел за время болезни на 7 кг.

В день поступления выполнена эзофагогастродуоденоскопия, при которой обнаружены:

1) язва диаметром 2,5 см в проксимальной части тела желудка (рис. А на 1-й стороне обложки);

2) множественные язвы звездчатой и змеевидной форм в антральном отделе с переходом на пилорический канал (рис. Б);

3) изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки по типу «булыжной мостовой» с поверхностными изъязвлениями (рис. В).

Проведена множественная биопсия измененных участков.

## Вопрос 1

Между какими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику в соответствии с эндоскопическими находками:

- А) язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- Б) синдром Золлингера–Эллисона;
- В) болезнь Крона;
- Г) сифилис желудка и двенадцатиперстной кишки;
- Д) все перечисленные.

### Ответ

Д.

При клиническом и биохимическом анализе крови патологических изменений не выявлено, за исключением повышения СОЭ до 16 мм/ч. Уровень сывороточного гастрина в пределах нормы. Результаты комплекса серологических реакций (3+) указали на наличие *сифилитической инфекции*. При гистологическом исследовании биоптатов выявлены гранулематозное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки и *Helicobacter pylori*.

## Вопрос 2

Какой диагностический метод не может служить для выявления *Treponema pallidum* с целью подтверждения сифилитического поражения пищеварительного тракта?:

- А) окраска пикрофуксином по Ван-Гизону;
- Б) серебрение по Стейнеру;
- В) иммунофлюоресцентный метод;
- Г) иммунопероксидазный метод;
- Д) ДНК-диагностика *in situ*.

### Ответ

А.

Сифилитическое поражение желудка и двенадцатиперстной кишки подтверждено при исследовании биоптатов методом серебрения по Стейнеру.

## Вопрос 3

Выберите оптимальный антибиотик для лечения пациента:

- А) бензилпенициллин-бензатин;
- Б) амоксициллина клавуланат;
- В) цефотаксим;
- Г) амикацин;
- Д) меропенем.

### Ответ

А.

# Перечень статей, опубликованных в 2006 году

<i>Алексеев С.А., Логинов А.Ф., Крапивная О.В., Николаева А.Е.</i> Соответствие Римских критериев II и III в диагностике функциональной диспепсии и сравнительная оценка эффективности ее лечения малыми дозами фамотидина . . . . .	5,25	и клиническая характеристика этиологических форм (Сообщение первое) . . . . .	6,5
<i>Арутюнов А.Г., Бурков С.Г., Маев И.В., Сергеева Т.А., Юренев Г.Л., Тролль В.Г.</i> Супраэзофагеальные ларингофарингеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни . . . . .	3,28	<i>Калинин А.В., Степура Д.К., Токмулина Г.М.</i> Диагностика и лечение хронического абдоминального ишемического синдрома . . . . .	1,10
<i>Богомолов П.О., Буеверов А.О., Плюснин С.В.</i> Ранний биохимический и вирусологический ответ на комбинированную терапию больных хроническим гепатитом С отечественными противовирусными препаратами «Интераль» и «Рибавег» . . . . .	1,23	<i>Капустина Т.Ю., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И.</i> Холестатические болезни печени и их лечение у детей . . . . .	1,28
<i>Бондаренко О.Ю.</i> Последствия отказа врача от эрадикационной терапии инфекции <i>Helicobacter pylori</i> . . . . .	6,24	<i>Кашин С.В., Надежин А.С., Иваников И.О.</i> Атрофия, метаплазия, дисплазия – факторы риска развития рака желудка: обратимы ли эти изменения слизистой оболочки? . . . . .	2,13
<i>Буеверов А.О.</i> Школа клинициста . . . . .	1,35; 2,37; 3,40; 4,40; 5,39; 6,34	<i>Кузнецов Н.И., Кабанова В.И., Конусова В.Г., Жахов А.В., Симбирцев А.С., Семенов А.В.</i> Результаты использования рекомбинантных препаратов интерлейкина-1 $\beta$ и интерферона $\alpha$ -2b в терапии больных хроническим вирусным гепатитом С . . . . .	5,10
<i>Буеверов А.О., Ешану В.С.</i> Прогресс в изучении аутоиммунного гепатита . . . . .	4,9	<i>Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г.</i> Место ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов . . . . .	6,16
<i>Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Малыгина Л.И., Рогова С.Ш.</i> Сывороточные фосфолипиды и механизмы повреждения при алкогольной болезни печени . . . . .	6,28	<i>Маев И.В., Казюлин А.Н., Овлащенко Е.И., Кучерявый Ю.А.</i> Туберкулез поджелудочной железы . . . . .	3,33
<i>Дамулин И.В.</i> Неврологические аспекты печеночной энцефалопатии . . . . .	2,29	<i>Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Овлащенко Е.И.</i> Кольцевидная поджелудочная железа . . . . .	2,2
<i>Дудникова Э.В.</i> Клиническое значение билиарных рефлюксов в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и гастродуоденитов у детей и методы их коррекции . . . . .	5,28	<i>Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н., Андреев Н.Г., Белявцева Е.В.</i> Лактулоза в терапии хронического запора при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки . . . . .	5,36
<i>Зилов А.В.</i> Роль и место бигуанидов в клинической практике . . . . .	2,22	<i>Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н., Ведищева Е.Л.</i> Коррекция синдрома внешне-секреторной недостаточности функции поджелудочной железы при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки . . . . .	4,22
<i>Злоказова М.В., Мартусевич А.К., Кошкин А.Н.</i> Особенности психологического статуса больных с гастроэнтерологической патологией . . . . .	2,18	<i>Маевская М.В., Буеверов А.О.</i> Клинические варианты алкогольной болезни печени . . . . .	2,9
<i>Ивашкин В.Т., Маевская М.В.</i> Современные принципы ведения пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита В: клиническое значение уровня вирусной нагрузки . . . . .	5,17	<i>Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Аникина Н.Ю.</i> Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта в терапевтической практике . . . . .	3,11
<i>Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Ведерникова А.В., Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б.</i> Особенности клинического течения, целесообразность и эффективность противовирусной терапии хронического гепатита, обусловленного действием алкоголя и вируса гепатита С . . . . .	5,3	<i>Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Аникина Н.Ю., Сафронов А.М.</i> Поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 0–I степени после достижения клинико-эндоскопической ремиссии 1,15	
<i>Ивкова А.Н., Федоров И.Г., Сторожаков Г.И.</i> Роль цитокинов в развитии фиброза печени . . . . .	1,2	<i>Песня-Прасолова Е.А., Ильяшенко К.К., Пинчук Т.П., Гуляев А.А.</i> Комплексная оценка повреждений пищевода и желудка при острых отравлениях прижигающими жидкостями . . . . .	5,32
<i>Калачик В.П., Мараховский Ю.Х.</i> Клиническое значение дефицита витамина А как фактора мальнутриции при хронических диффузных заболеваниях печени с эзофагогастродуоденальной патологией . . . . .	4,28	<i>Полужктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т., Юрманова Е.Н., Белхушет С., Бескова Д.А.</i> Возможности улучшения результатов лечения больных с синдромом раздраженного кишечника . . . . .	3,16
<i>Калинин А.В.</i> Хронический панкреатит: распространенность, этиология, патогенез, классификация		Перечень статей, опубликованных в 2006 г. . . . .	6,35
		Правила для авторов . . . . .	1,36; 2,38

Список авторов ..... 6,36  
*Сорокина Е.А., Морова Н.А., Цеханович В.Н., Копейкин С.А., Мильченко М.В., Сафечук В.В.* Принципы медикаментозной профилактики желудочно-кишечных кровотечений у хирургических больных ... 4,33  
*Сторожаков Г.И., Никитин И.Г., Лепков С.В., Осканова Р.С., Косюра С.Д., Волюнкина В.М., Шерстнёв В.М., Кондратьева Т.Т., Шолохова Е.Н.,*

*Пробатова Н.А.* Хронический вирусный гепатит С и лимфопролиферативные заболевания ..... 3,3  
*Чуркина И.Г., Дамулин И.В., Артемьев Д.В.* Гепатоцеребральная дегенерация ..... 4,3  
*Шульпекова Ю.О., Соколова И.А.* Гепатопульмональный синдром: патологическая физиология, клиническое течение, диагностика и лечение ..... 4,16

## Список авторов

Алексеев С.А. .... 5,25	Кабанова В.И. .... 5,10	Павлов Ч.С. .... 5,3
Андреев Н.Г. .... 5,36	Казюлин А.Н. .... 3,33	Песня-Прасолова Е.А. .... 5,32
Аникина Н.Ю. .... 1,15; 3,11	Калачик В.П. .... 4,28	Пинчук Т.П. .... 3,16; 5,32
Артемьев Д.В. .... 4,3	Калинин А.В. .... 1,10; 6,5	Плюснин С.В. .... 1,23
Арутюнов А.Г. .... 3,28	Капранов Н.И. .... 1,28	Полуэктова Е.А. .... 3,16
Белхушет С. .... 3,16	Капустина Т.Ю. .... 1,28	Пробатова Н.А. .... 3,3
Белявцева Е.В. .... 5,36	Кашин С.В. .... 2,13	Рогова С.Ш. .... 6,28
Бескова Д.А. .... 3,16	Каширская Н.Ю. .... 1,28	Самсонов А.А. .... 4,22; 5,36
Богомолов П.О. .... 1,23	Кондратьева Т.Т. .... 3,3	Сафечук В.В. .... 4,33
Бондаренко О.Ю. .... 6,24	Конусова В.Г. .... 5,10	Сафронов А.М. .... 1,15
Буеверов А.О. .... 1,23,35; 2,9,37; 3,40; 4,9,40; 5,39; 6,34	Копейкин С.А. .... 4,33	Семенов А.В. .... 5,10
Бурков С.Г. .... 3,28	Косюра С.Д. .... 3,3	Сергеева Т.А. .... 3,28
Ведерникова А.В. .... 5,3	Кошкин А.Н. .... 2,18	Симбирцев А.С. .... 5,10
Ведищева Е.Л. .... 4,22	Крапивная О.В. .... 5,25	Соколова И.А. .... 4,16
Волюнкина В.М. .... 3,3	Кузнецов Н.И. .... 5,10	Сорокина Е.А. .... 4,33
Вьючнова Е.С. .... 6,16	Кучерявый Ю.А. .... 2,2; 3,33	Степура Д.К. .... 1,10
Гейвандова Н.И. .... 6,28	Лебедева Е.Г. .... 6,16	Сторожаков Г.И. .... 1,2; 3,3
Голубев Н.Н. .... 4,22; 5,36	Лепков С.В. .... 3,3	Токмулина Г.М. .... 1,10
Гуляев А.А. .... 5,32	Логинов А.Ф. .... 5,25	Троль В.Г. .... 3,28
Дамулин И.В. .... 2,29; 4,3	Маев И.В. .... 2,2; 3,28; 3,33; 4,22; 5,36; 6,16	Федоров И.Г. .... 1,2
Дудникова Э.В. .... 5,28	Маевская М.В. .... 2,9; 5,3; 5,17	Цеханович В.Н. .... 4,33
Ешану В.С. .... 4,9	Мальхина Л.И. .... 6,28	Чуркина И.Г. .... 4,3
Жахов А.В. .... 5,10	Мараховский Ю.Х. .... 4,28	Шептулин А.А. .... 3,16
Зилов А.В. .... 2,22	Мартусевич А.К. .... 2,18	Шерстнёв В.М. .... 3,3
Злоказова М.В. .... 2,18	Масловский Л.В. .... 1,15; 3,11	Шолохова Е.Н. .... 3,3
Золотаревский В.Б. .... 5,3	Мильченко М.В. .... 4,33	Шульпекова Ю.О. .... 4,16
Иваников И.О. .... 2,13	Минушкин О.Н. .... 1,15; 3,11	Юренев Г.Л. .... 3,28
Ивашкин В.Т. .... 3,16; 5,3; 5,17	Морова Н.А. .... 4,33	Юрманова Е.Н. .... 3,16
Ивкова А.Н. .... 1,2	Надежин А.С. .... 2,13	Ягода А.В. .... 6,28
Ильшенко К.К. .... 5,32	Никитин И.Г. .... 3,3	
	Николаева А.Е. .... 5,25	
	Овлащенко Е.И. .... 2,2; 3,33	
	Осканова Р.С. .... 3,3	