

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Ю.В. Коротчаева — **Клиническое значение определения ИЛ-6 в сыворотке крови и моче и цитохрома P450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С.**

Yu.V. Korotchayeva — **Clinical value of IL-6 assessment in blood serum and urine and cytochrome P450 in liver tissue at chronic hepatitis C patients.**
(The theses for MD degree)

Цель работы — оценить связь уровня *интерлейкина-6* (ИЛ-6) в сыворотке крови и моче больных *хроническим гепатитом С* (ХГС) с особенностями клинического течения, степенью фиброза и нарушениями экспрессии гена цитохрома P450 в печени для определения критериев прогноза заболевания.

В исследование включено 124 больных ХГС. Этиологическая связь поражения печени с инфекцией вируса гепатита С была подтверждена выявлением HCVAb и HCV RNA в сыворотке крови вирусологическими методами, при этом у 91 больного — с определением генотипа вируса гепатита С.

Среди обследованных больных было 65 женщин и 59 мужчин в возрасте от 17 до 73 лет. Предполагаемая длительность течения ХГС — от 1 года до 45 лет.

Факторами риска инфицирования чаще были оперативные вмешательства (23%) и гемотрансфузии (12%), реже — парентеральное введение наркотиков (10%), донорство (4%), стоматологические вмешательства (5%) и др.

В группе с исследованным генотипом HCV (91) преимущественно определялись генотипы 1b (у 65%) и генотип 3a (у 23%); генотипы 2a и 1a выявлены менее чем у 10% больных.

В исследование не включались лица, злоупотребляющие алкоголем, имеющие сочетанную инфекцию вирусами гепатитов В и дельта, иммунодефицита человека.

Обследование больных включало, помимо общеклинических и биохимических методов, исследование печеночных ферментов и иммунологических показателей, УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию.

У всех пациентов исследовались криоглобулины в сыворотке крови по методу R. Pellicano (1999).

У 59 больных выполнено морфологическое исследование ткани печени с оценкой индексов гистологической активности и фиброза по R.G. Knodell с установлением стадии фиброза. У 42 больных был оценен темп нарастания фиброза по отношению индекса фиброза к длительности заболевания (от момента наиболее вероятного времени инфицирования или выявления HCV Ab).

У всех 124 больных были исследованы уровень ИЛ-6 в сыворотке крови, у 57 больных (из них у 20 с поражением почек) — экскреция ИЛ-6 с мочой иммуноферментным методом.

У 70 больных изучен полиморфизм гена ИЛ-6. ДНК выделяли с помощью метода фенол-хлороформной экстракции. Для определения полиморфизма –174 G/C гена ИЛ-6 использовали метод *полиморфизма длины рестриктивных фрагментов* (ПДРФ).

Среди 59 больных с проведенной биопсией печени у 36 была исследована экспрессия гена цитохрома P450 изоформы CYP2E1 методом полуколичественной real-time ПЦР. Суммарную РНК выделяли из ткани печени с помощью набора «RNAeasy Kit» (коммерческий набор «Qiagen», Израиль). Реакцию обратной транскрипции РНК проводили с использованием коммерческого набора ЗАО «Силекс» (Россия). Анализ экспрессии гена CYP2E1 выполняли методом ПЦР в режиме реального времени. Для контроля в качестве вспомогательного гена использовали glyceraldehyde-3-phosphate дегидрогеназу (GAPDH) и β_2 -микроглобулин. Праймеры к нуклеотидным последовательностям анализируемого гена подбирались с помощью программы «PrimerSelect» пакет DNASTAR.

По результатам исследования, у 36% больных ХГС обнаруживается повышенный уровень в сыворотке крови ИЛ-6; у больных с повышен-

ным уровнем сывороточного ИЛ-6 по сравнению с больными без его повышения чаще выявляется криоглобулинемия (56% против 26%, $p<0,01$) и связанные с ней системные проявления, включая поражение почек (30% против 9%, $p<0,01$), а также большая степень выраженности фиброза в печени и быстрый темп его нарастания ($p<0,01$).

Гиперпродукция ИЛ-6 с повышением его уровня в сыворотке крови достоверно чаще сочетается с носительством аллеля гена IL-6 –174G, чем гена IL-6 –174C ($p<0,05$).

Ассоциированный с ХГС криоглобулинемический гломерулонефрит у 90% больных сопровождается экскрецией ИЛ-6 с мочой, уровень которой пропорционален тяжести поражения почек: наиболее высокий отмечается при развитии остросептического и нефротического синдромов и прямо не коррелирует с уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови, отражая активность местной (локально-почечной) иммунновоспалительной реакции.

При прогрессировании фиброза печени у больных ХГС параллельно с нарастанием уровня

ИЛ-6 в сыворотке крови наблюдается ослабление экспрессии гена цитохрома P450 в гепатоцитах, прямо коррелирующее со степенью фиброза и темпом его нарастания ($R_s=0,28$ $p=0,03$).

На основании многофакторного дискриминантного анализа повышение ИЛ-6 в сыворотке крови больных ХГС является независимым фактором неблагоприятного прогноза течения заболевания ($p=0,026$) наряду со старшим возрастом ($p=0,01$) и поражением почек ($p=0,015$).

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

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Л.В. Козловская.

Дата защиты: 19.05.2008 на заседании диссертационного совета Д 208.040.05 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Л.Р. Идрисова — Значение латентной HBV-инфекции в прогрессировании хронических заболеваний печени.

L.R. Idrisova — Value of a latent HBV-infection in progression of chronic liver diseases.
(The theses for MD degree)

Цель работы — определение распространенности и клинического значения латентной HBV-инфекции у больных хроническими заболеваниями печени (ХЗП) различной этиологии.

В исследование включено 59 больных ХЗП различной этиологии, наблюдавшихся в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова. Среди больных было 25 женщин и 34 мужчины в возрасте от 17 до 64 лет (*группа А*). Основными критериями отбора группы А были стойкое отсутствие HBsAg при наличии HBsAb в сыворотке крови в трех исследованиях в течение года. У ряда больных наряду с HBsAb выявлялись также HBsAb, HBeAb. Из 59 больных у 23 (38%) был хронический гепатит С (ХГС), у 18 (32%) — аутоиммунные заболевания печени различной этиологии, у 12 (20%) — хронический гепатит (ХГ) неизвестной этиологии, а у 6 (10%) — ХГ алкогольной этиологии.

Среди 18 больных ХЗП аутоиммунной этиологии у 8 диагностирован аутоиммунный гепатит (АИГ), у 4 — вариантная форма аутоиммунный гепатит в сочетании с первичным склерозирующим холангитом (АИГ/ПСХ), у 4 — первичный

билиарный цирроз (ПБЦ), у 2 (11%) — вариантная форма аутоиммунный гепатит в сочетании с первичным билиарным циррозом (АИГ/ПБЦ). В исследование включен также 131 больной ХГС с 1в генотипом вируса (*группа В*) в возрасте от 17 до 62 лет (67 мужчин и 64 женщины), наблюдавшихся в клинике внутренних болезней № 2 университетской клиники земли Саарланд (Innere Medizin II, Universitaet des Saarlandes).

Обследование больных включало изучение анамнеза, физикальное обследование, стандартные клинические и биохимические анализы крови, исследование ферментов крови и иммунологических показателей, УЗИ органов брюшной полости. У 131 больного группы В выполнено морфологическое исследование ткани печени с оценкой индексов гистологической активности и фиброза с установлением стадии по METAVIR фиброза. Длительность заболевания определялась как период от момента действия наиболее вероятного фактора риска инфицирования или перенесенного острого вирусного гепатита до установления диагноза ХЗП.

Кроме того, применялись специальные методы исследования:

1) nested полимеразная цепная реакция — ПЦР (двухступенчатая ПЦР) к пресоре/core области HBV ДНК. В отличие от обычной ПЦР nested ПЦР включает в себя два цикла амплификации и позволяет обнаружить низкую и очень низкую вирусную нагрузку (<10³ копий вируса). ПЦР проводилась в 2 этапа — ПЦР1 и ПЦР2. ПЦР1 проводилась со следующими праймерами: 5'-GCA-TGG-AGA-CCA-CCG-TGA-AC-3', 5'-AAAGAAGTCAGAAGGCAA-3'. ПЦР2 — с праймерами: 5'-CATAAGAGGACTCTTGGACT-3', 5'-GGCAAAAAAGAGAGTAACTC-3';

2) исследование уровня гиалуроновой кислоты — осуществлялось у 131 больного группы В методом радиоиммунного анализа (radiometric assay);

3) биопсия печени с оценкой гистологических изменений по системе METAVIR — проводилась у 131 больного ХГС с генотипом вируса 1в.

По результатам исследования, частота выявления HBV ДНК при ХЗП различной этиологии составила 53% (в том числе у 52% больных ХГС, у 61% больных ХЗП аутоиммунной этиологии, у 50% больных ХЗП неуточненной этиологии, а также у 50% больных ХЗП алкогольной этиологии).

У больных ХГС латентная HBV-инфекция чаще выявлялась у женщин при наличии в анамнезе множества факторов риска заражения вирусами гепатита и характеризовалась достоверно более высоким уровнем гамма-глутамилтрансферазы, сывороточного железа и более низким уровнем гаммаглобулинов сыворотки.

Основными серологическими маркерами латентной HBV-инфекции у больных ХЗП вирусной (ХГС) и невирусной этиологии (ХЗП аутоиммунной природы) с наличием HBV ДНК являлись изолированные HBcAb, а также HBcAb в сочетании с HBsAb.

Латентная HBV-инфекция у больных ХГС с изолированными HBcAb сопряжена с более высокой частотой стадий фиброза F3 и F4 и большей длительностью хронического заболевания печени по сравнению с больными ХГС, имеющими сочетание HBcAb и HBsAb.

Уровень гиалуроновой кислоты служит сурrogатным показателем фиброза печени: коэффициент корреляции между уровнем гиалуроновой кислоты в сыворотке крови и стадией фиброза F4 у больных ХГС составляет 0,9.

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

Научный руководитель: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **Н.А. Мухин**.

Дата защиты: 13.10.2008 на заседании диссертационного совета Д 208.040.05 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Т.А. Батюхно — Хронический панкреатит: нарушения иммунных механизмов защиты и их медикаментозная коррекция.

Т.А. Batyukhno - **Chronic pancreatitis: disorders of protective immune mechanisms and their pharmacological treatment.**
(The theses for MD degree)

Цель исследования — изучение особенностей местного иммунного ответа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) при хроническом панкреатите (ХП) для оптимизации лечебной тактики.

Основой работы явились результаты клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических и иммунологических исследований, выполненных у пациентов с ХП. ХП диагностирован у 683 пациентов, которые были распределены в группы с учетом этиологического фактора (классификация В.Т. Ивашкина и соавт., 1990).

Первую группу (n=32) составили больные **алкогольным ХП (АХП)**. Подгруппу 1А составили пациенты с АХП и атонией (n=14), подгруппу 1Б — пациенты с АХП без атонии (n=5).

Во вторую группу включены 38 пациентов с **билиарнозависимым ХП (БХП)**. В данную группу вошли лица с патологией билиарного тракта, в том числе хроническим калькулезным холециститом, холецистэктомией, у которых был исключен алкогольный фактор. Подгруппу 2А составили пациенты с БХП и атонией (n=11), подгруппу 2Б — пациенты с БХП без атонии (n=9).

Третью группу составили 12 ранее обследованных пациентов с ХП с выраженной экскреторной недостаточностью **поджелудочной железы (ПЖ)**, которым после стационарного лечения амбулаторно назначался Креон 25 000 ЕД по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 1 мес. После окончания курса лечения проводилось повторное эндоскопическое и морфологическое исследование слизистой оболочки ДПК.

В четвертую группу вошли 10 пациентов с ХП и избыточным микробным обсеменением тонкой кишки, которым на амбулаторном этапе проводилось лечение синбиотиком Нормофлорином Д. Динамическое эндоскопическое и морфологическое исследование проводилось до и после лечения.

Диагноз ХП был установлен на основании анамнестических данных — перенесенный ранее острый панкреатит и панкреонекроз, злоупотребление алкоголем у пациентов с алкогольным ХП (более 50 мл/сут), наличие дисфункции желчного пузыря, желчнокаменной болезни, в том числе калькулезного холецистита и перенесенной холецистэктомии в анамнезе у пациентов с БХП, а также клинических симптомов, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Всем наблюдаемым больным проводились общий анализ крови, мочи, амилаза мочи, биохимическое исследование крови, копрологическое исследование. Для подтверждения диагноза ХП применялись инструментальные методы исследования: УЗИ органов брюшной полости; эзофагогастродуоденоскопия, при которой осуществлялась биопсия слизистой оболочки из нисходящей ветви ДПК для гистологического и морфометрического исследования, а также забор дуоденального аспирата для определения уровня секреторного IgA; рН-метрия желудочного содержимого с помощью аппарата ацидогастрометр (АГМ-01); рентгенологическое исследование органов брюшной полости; компьютерная томография органов брюшной полости (по показаниям).

Исследование гуморального иммунитета осуществлялось у 22 пациентов и включало определение общих иммуноглобулинов А, М, G по Манчини и общего Ig E иммуноферментным методом в сыворотке крови. Полученные результаты сравнивались с показателями здоровых доноров ($n=120$).

Для изучения местного иммунитета ДПК проведено гистологическое и морфометрическое исследование биоптатов слизистой оболочки ДПК. Забор биоптатов осуществлен у 39 пациентов в период обострения ХП при поступлении в стационар (39 биоптатов). Из этого числа больных с целью динамического морфологического анализа у 5 пациентов проводился повторный забор биоптатов после выписки из стационара, до назначения амбулаторного приема ферментного препарата Креон 25 000 ЕД и биокомплекса Нормофлорин Д (5 биоптатов) и у 22 пациентов, включая повторно обследованных, после амбулаторного лечения (22 биоптата).

Для оценки состояния слизистой оболочки ДПК определяли высоту ворсинок, глубину крипт, их соотношение друг к другу с помощью микрометра, количество межэпителиальных лимфоцитов на 100 эпителиоцитов, плазматических клеток, лимфоцитов и тучных клеток в 1 мм², коэффициент дегрануляции тучных клеток — соотношение

количества дегранулированных форм к недегранулированным.

Секреторный IgA (sIgA) в дуоденальном аспирате определяли у 24 пациентов с использованием набора реагентов ИФА для количественного определения уровня sIgA.

Водородный дыхательный тест проводился с помощью аппарата «Gastrolyzer 2» (Великобритания). По результатам исследования, у пациентов с алкогольным и билиарнозависимым ХП наблюдается сходная клиническая картина заболевания — ведущими симптомами являются абдоминальная боль и признаки внешнесекреторной недостаточности ПЖ. В качестве дополнительных факторов риска ХП у данных групп больных установлены: длительное нарушение диеты, злоупотребление алкоголем, курение, избыточная масса тела, возраст старше 50 лет, избыточное бактериальное обсеменение тонкой кишки, наличие аллергических реакций.

У 73% пациентов с алкогольным и у 65% с билиарнозависимым ХП с помощью водородного дыхательного теста выявлено избыточное бактериальное обсеменение тонкой кишки.

По данным гистологического исследования, в период обострения заболевания у 68,4% пациентов с алкогольным ХП и 65% пациентов с билиарнозависимым ХП отмечены морфологические признаки дуоденита различной интенсивности. Степень выявленной лимфоплазматической инфильтрации слизистой оболочки ДПК, согласно морфологической классификации дуоденитов, у больных обеих групп в среднем соответствовала умеренно выраженному воспалению (43,6%). Атрофия слизистой оболочки ДПК выявлялась у 10 (52,6%) пациентов с АХП и у 5 (25%) пациентов с БХП.

Морфометрический анализ биоптатов слизистой оболочки ДПК показал увеличение общего количества тучных клеток и их дегранулированных форм, коэффициента дегрануляции тучных клеток у больных обеих групп, преимущественно у лиц с АХП. Интенсивность лимфоплазматической инфильтрации, напротив, была несколько выше у пациентов с БХП.

У 72,2% пациентов с билиарнозависимым и у 23% с алкогольным ХП обнаруживался дефицит sIgA, который сочетался с избыточным микробным ростом в тонкой кишке у 83% пациентов с билиарнозависимым и у 60% с алкогольным ХП, повышением коэффициента дегрануляции тучных клеток у 75% пациентов с билиарнозависимым и у 71,4% с алкогольным ХП.

У больных с атонией показатели местной иммунной защиты слизистой оболочки ДПК более значимы по сравнению с пациентами без атонии. Отмечалось статистически достоверное увеличение коэффициента дегрануляции тучных клеток у лиц с АХП и степени лимфоплазматической инфильтрации при БХП.

Включение в алгоритм обследования пациентов с ХП морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки ДПК, определения бактериального обсеменения тонкой кишки, а также оценку местного иммунитета позволяет оптимизировать диагностику, обосновать рациональную тактику лечения, определить прогноз течения заболевания.

Применение ферментного препарата Креон 25 000 ЕД и синбиотика Нормофлорин Д способствует уменьшению антигенной нагрузки на слизистую оболочку ДПК и, как следствие, снижению числа случаев и степени выраженности дуоденита, а также нормализации местного иммунного ответа — уменьшению количества тучных клеток

и их дегранулированных форм, снижению коэффициента дегрануляции тучных клеток, нормализации уровня sIgA в дуоденальном аспирате больных ХП.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрав».

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор **И.Д. Лоранская**, доктор медицинских наук **О.А. Субботина**.

Дата защиты: 26.02.2009 на заседании диссертационного совета Д 208.071.02 при ГОУ ДПО РМАПО Росздрав.

С.П. Федоров — Фармакокинетика и фармакодинамика рабепразола.

S.P. Fedorov — **Pharmakokinetics and pharmacodynamics of rabeprazole**
(The theses for MD degree)

Цель исследования — изучить фармакокинетику, фармакодинамику и безопасность применения рабепразола у пациентов с *язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки* (ЯБ ДПК), в том числе перенесших оперативное вмешательство (дистальную резекцию желудка, селективную проксимальную или стволовую ваготомию), и у больных с *бронхиальной астмой* (БА), ассоциированной с *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ).

В исследовании фармакокинетики рабепразола (Париет, «Eisai Co., Ltd» для «Janssen Pharmaceutica N.V.», Бельгия, кишечнорастворимые таблетки по 20 мг) участвовали 10 здоровых добровольцев и 10 пациентов с ЯБ ДПК в фазе неполной ремиссии (не более 2 мес с момента обнаружения язвы; противоязвенная терапия прекращалась не менее чем за 2 нед до включения в исследование). Образцы крови отбирали до и через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10 ч после приема 1 таблетки препарата. Концентрации рабепразола в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-спектрофотометрическим детектированием. Рассчитывались параметры: C_{max} , T_{max} , AUC, Cl_t , MRT, $T_{1/2}$, V_z , $C_{max}/AUC_{0-\infty}$ (как характеристика скорости всасывания), биодоступность f , относительная степень всасывания f^I и отношение максимальных концентраций f^{II} препарата у больных с ЯБ ДПК по сравнению со здоровыми лицами (по средним значениям $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , C_{max} соответственно).

Одновременно проводилась внутрижелудочная рН-метрия с помощью телерадио-рН-

метра («Телефункен», Германия) и радиокапсул («Heidelberger», «Сименс-Элема», Швеция). Уровень пристеночного рН записывали до приема рабепразола и через каждые 30 мин в течение 12 ч и однократно через 24 ч после приема препарата.

В сравнительном исследовании клинической эффективности рабепразола и омепразола при обострении ЯБ ДПК участвовали 100 пациентов, которые после рандомизации на протяжении 4 нед получали рабепразол 20 мг/сут (группа А: 16 мужчин и 18 женщин в возрасте $32,8 \pm 8,0$ года), омепразол 20 мг/сут (группа В: 16 мужчин и 16 женщин в возрасте $30,6 \pm 8,7$ года) или омепразол 40 мг/сут (группа С: включено 34 пациента, больная 42 лет исключена из-за появления болей в животе и диареи — исследование выполнено у 18 мужчин и 15 женщин в возрасте $32,2 \pm 7,0$ года). При выявлении *H. pylori* в дальнейшем назначалась 7-дневная терапия, включавшая тот же препарат, 0,5 г кларитромицина и 1 г амоксициллина 2 раза в сутки. Контрольное гистологическое исследование биоптатов из антрального отдела, тела желудка и быстрый уреазный тест (ХЕЛПИЛ тест, ООО «АМА», Санкт-Петербург) проводились через 4 нед.

Эффективность терапии оценивали по динамике жалоб, результатам гастроскопии (через 2 нед и при необходимости спустя 4 нед после начала лечения), по данным опросника SF-36 (их сравнивали с аналогичными данными группы 30 практически здоровых лиц, аналогичной по полу и возрасту). До и через 1, 2, 4 нед после начала лечения пациенты оценивали самочувствие по 10-балльной визуально-аналоговой шкале.

Антисекреторную активность рабепразола (20 мг) у больных гастритом с высокой интенсивностью внутрижелудочной кислотопродукции и с различным индивидуальным преобладающим типом рецепции обкладочных клеток слизистой оболочки желудка изучали методом телерадиопН-метрии. Исследование проведено у 40 больных (12 женщин и 28 мужчин в возрасте $33,3 \pm 6,7$ года) с гистологически подтвержденным гастритом. Определение *индивидуального типа рецепции обкладочных клеток желудка* (ИТРОКЖ) проводилось по методике Е.В. Селиной (1988). При повторной (через 2 дня) рН-метрии после приема 1 таблетки рабепразола рН измеряли через каждые 0,5 ч в течение 12 ч. Спустя 24 ч оценивали базальный уровень pH_{24} и стимулированный (мясной бульон) $\text{pH}_{\text{стимул.р.24}}$.

Оценка клинической эффективности рабепразола проведена также у 20 больных, перенесших резекцию желудка (27 мужчин, 5 женщин в возрасте $52,4 \pm 5,9$ года; сроки после операции — $5,7 \pm 3,8$ года), у 15 больных, перенесших селективную проксимальную или стволовую ваготомию (25 мужчин, 4 женщины в возрасте $50,9 \pm 7,1$ года; сроки после операции — $4,5 \pm 4,3$ года). Из-за проблем с представленной медицинской документацией не были дифференцированы данные пациентов в зависимости от вида ваготомии, наличия и вида дренирующей желудок операции. У включенных в исследование больных сохранялась высокая интенсивность желудочной кислотопродукции и имелись жалобы, характерные для состояния гиперацидности.

Больным с H_2 -гистаминергическим или М-холинергическим типом рецепции в течение недели в первом случае назначался пирензепин по 50 мг 2 раза в сутки, во втором случае — фамотидин по 40 мг 2 раза в сутки. При неуточненном типе рецепции назначались фамотидин в течение недели, затем пирензепин также в течение недели. После этого все пациенты получали рабепразол (20 мг/сут). Эффективность терапии оценивали по динамике болевых ощущений в эпигастральной области. Через 7 дней применения каждого из препаратов больные оценивали самочувствие по 10-балльной визуально-аналоговой шкале. До начала лечения и через 4 нед приема рабепразола оценивалось качество жизни с помощью опросника SF-36 (результаты сравнивались с данными группы неоперированных больных ЯБ).

Исследовались клиническая эффективность, влияние 4-месячной терапии рабепразолом (20 мг/сут) на качество жизни, уровень контроля за течением заболевания у больных БА, сопровождающейся симптомами ГЭРБ. В исследовании участвовали 28 пациентов основной (средний возраст 49 ± 14 лет) и 25 — контрольной группы (средний возраст 46 ± 12 лет) с диагнозом «Бронхиальная астма» (критерии GINA, 2002): продолжительность

заболевания соответственно $11,5 \pm 4,8$ и $11,7 \pm 3,6$ года, частота появления симптомов не реже 1 раза в неделю, средняя величина пиковой скорости выдоха $66,1 \pm 11,3$ (основная группа) и $64,8 \pm 9,2$ (контрольная группа) — % от должного значения, прием ингаляционных глюкокортикостероидов и средняя потребность в ингаляционных бронхолитиках $2,9 \pm 1,1$ /сут и $2,8 \pm 0,9$ /сут.

По результатам исследования, у больных ЯБ в фазе неполной ремиссии по сравнению со здоровыми лицами имеет место умеренное снижение биодоступности рабепразола. Изменения фармакокинетики препарата не приводят к значимому уменьшению продолжительности его основного фармакодинамического эффекта — блокады внутрижелудочной кислотопродукции.

У пациентов с обострением ЯБ ДПК клиническая эффективность рабепразола, назначаемого в стандартной суточной дозе (20 мг/сут), выше, чем омепразола, назначаемого в стандартной дозе 20 мг/сут, и не отличается от таковой при увеличении суточной дозы омепразола в 2 раза; четырехнедельная монотерапия рабепразолом (20 мг/сут) и омепразолом (20 или 40 мг/сут) одинаково улучшает качество жизни данной категории больных.

Семидневная терапия, включающая 20 мг рабепразола или омепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксицилина 2 раза в сутки, приводит к эрадикации *H. pylori* в 62,5–69,7% случаев (по данным гистологического исследования) и исчезновению уреазной активности в 78,1–84,8% случаев (по результатам применения быстрого уреазного теста).

На фоне однократного приема стандартной дозы (20 мг) рабепразола подавление внутрижелудочной кислотопродукции является более выраженным и продолжительным, чем при приеме стандартных доз омепразола (20 мг) и лансопразола (30 мг); антисекреторный эффект препаратов не зависит от индивидуального типа рецепции обкладочных клеток желудка.

У большинства пациентов с гастродуоденитом (80%) преобладающим является H_2 -гистаминергический ИТРОКЖ, М-холинергический и неуточненный тип встречается у 15 и 5% пациентов соответственно. У больных ЯБ ДПК, у которых сохраняется высокая интенсивность внутрижелудочной кислотопродукции после резекции желудка, преобладает (75%) М-холинергический ИТРОКЖ, неуточненный тип встречается в 25% случаев; после ваготомии преобладает H_2 -гистаминергический ИТРОКЖ (63%), неуточненный тип встречается в 34%, а наличие у некоторых пациентов (3%) М-холинергического ИТРОКЖ, вероятно, объясняется неполной ваготомией.

У пациентов с ЯБ ДПК, у которых сохраняются симптомы, обусловленные повышенной внутрижелудочной кислотопродукцией после дистальной резекции желудка, применение фамотицина

неэффективно, после ваготомии не дает желаемых результатов назначение пирензепина; при наличии у этих больных неуточненного ИТРОКЖ неэффективно назначение обоих препаратов. Для данной категории пациентов рабепразол является препаратом, высокая клиническая эффективность которого не зависит от ИТРОКЖ.

Применение рабепразола у больных БА, сопровождающейся симптомами ГЭРБ, приводит к увеличению пиковой скорости выдоха, снижению потребности в ингаляциях бронхолитиков, улучшению контроля за течением БА, повышению качества жизни, уменьшению частоты обострений БА, симптомов, связанных с рефлюксом, количес-

тва обращений за медицинской помощью, пропусков работы или учебы из-за болезни.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в филиале «Клиническая фармакология» Научного центра биомедицинских технологий РАМН.

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор **А.Н. Богданов**, кандидат медицинских наук **С.Ю. Сереброва**.

Дата защиты: 20.10.2008 на заседании диссертационного совета Д 208.040.13 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава».