

Учредитель:

Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:

ООО «Издательский дом
«М-Вести»
E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994 г.
(Регистрационный № 013128)

Информация о журнале
находится в Интернете
на сайте www.m-vesti.ru

Адрес:

119146, г. Москва, а/я 31
Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии, колопроктологии

Телефон: (495)248-38-23
(E-mail: good.day@ru.net)

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть опубликованы
основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций
несут рекламодатели

Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала

Главный редактор:

В.Т.Ивашкин

Исполнительный директор проекта:

Г.Г.Пискунов

Ответственный секретарь:

Т.Л.Лапина
(E-mail: good.day@ru.net)

Редакционная коллегия:

Е.К.Баранская
А.О.Буеверов
С.А.Булгаков
П.С.Ветшев
Г.И.Воробьев
А.В.Калинин
(зам. главного редактора)
З.А.Лемешко
А.Ф.Логинов
И.В.Маев
М.В.Маевская
А.В.Охлобыстин
Ю.М.Панцырев
С.И.Рапопорт
Ю.В.Тельных
А.С.Трухманов
А.И.Хазанов
С.А.Черныкевич
А.А.Шептулин
(зам. главного редактора)

Редакционный совет:

С.А.Алексеенко
О.Я.Бабак
Э.И.Белобородова
Э.Г.Григорян
А.К.Ерамышанцев
А.Р.Златкина
Г.Ф.Коротько
С.А.Курилович
В.А.Максимов
С.Н.Маммаев
Ю.Х.Мараховский
Г.А.Минасян
О.Н.Минушкин
И.А.Морозов
Ю.Г.Мухина
А.И.Пальцев
Л.К.Пархоменко
В.Д.Пасечников
С.Д.Подымова
Г.В.Римарчук
В.И.Симоненко
А.В.Ткачев
Е.Д.Федоров
И.Л.Халиф
Г.В.Цодиков
А.В.Шапошников

Хабаровск
Харьков
Томск
Ереван
Москва
Москва
Краснодар
Новосибирск
Москва
Махачкала
Минск
Ереван
Москва
Москва
Москва
Новосибирск
Харьков
Ставрополь
Москва
Москва
Москва
Санкт-Петербург
Ростов-на-Дону
Москва
Москва
Москва
Ростов-на-Дону

Editor-in-chief:

V.T.Ivashkin

Production Manager:

G.G.Piskunov

Editorial Manager:

T.L.Lapina
(E-mail: good.day@ru.net)

Editorial board:

Ye.K.Baranskaya
A.O.Bueverov
S.A.Bulgakov
P.S.Vetshev
G.I.Vorobiev
A.V.Kalinin
(deputy editor-in-chief)
Z.A.Lemeshko
A.F.Loginov
I.V.Mayev
M.V.Mayevskaya
A.V.Okhlobystin
Yu.M.Pantsyrev
S.I.Rapoport
Yu.V.Tel'nykh
A.S.Trukhmanov
A.I.Khazanov
S.A.Chernyakevich
A.A.Sheptulin
(deputy editor-in-chief)

Editorial council:

S.A.Alexeyenko
O.Ya.Babak
E.I.Byeloborodova
E.G.Grigoryan
A.K.Yeramishantsev
A.R.Zlatkina
G.F.Korot'ko
S.A.Kurilovich
V.A.Maximov
S.N.Mammaev
Yu.Kh.Marakhovskiy
G.A.Minasyan
O.N.Minushkin
I.A.Morozov
Yu.G.Mukhina
A.I.Pal'tsev
L.K.Parkhomenko
V.D.Pasychnikov
S.D.Podymova
G.V.Rimarchuk
V.I.Simonenko
A.V.Tkachev
Ye.D.Fedorov
I.L.Khalif
G.V.Tsodikov
A.V.Shaposhnikov

Khabarovsk
Kharkov
Tomsk
Yerevan
Moscow
Moscow
Krasnodar
Novosibirsk
Moscow
Machachkala
Minsk
Yerevan
Moscow
Moscow
Moscow
Novosibirsk
Kharkov
Stavropol
Moscow
Moscow
Saint-Petersburg
Rostov-on-Don
Moscow
Moscow
Moscow
Rostov-on-Don

Содержание

Лекции и обзоры

<i>И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый</i> Желудочное кислотообразование и хронический панкреатит: насколько сильна взаимосвязь?	4
--	---

Оригинальные исследования

<i>С.С. Кардашева, А.С. Трухманов, Т.А. Демура, М.Ю. Коньков, О.А. Склянская, Е.А. Коган, В.Т. Ивашкин</i> Клиническая картина, факторы риска и иммуногистохимические маркеры при пищеводе Баррета	15
<i>С.С. Пирогов, Ю.П. Кувшинов, И.С. Стилиди, Б.К. Поддубный, В.Т. Ивашкин, О.А. Малихова, А.С. Трухманов, Т.И. Захарова, О.В. Чистякова</i> Новый взгляд на проблему пищевода Баррета	25
<i>Т.Г. Завикторина, Е.К. Онуфриева, И.Е. Погосова, В.И. Кириллов, Н.К. Шумейко, Ю.Л. Солдатский, Ю.В. Стрыгина</i> Фаринголарингеальный рефлюкс и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей с хроническими заболеваниями гортани	34
<i>А.М. Осадчук, В.П. Детюченко, Л.А. Милова-Филиппова, И.М. Кветной</i> Влияние антигеликобактерной терапии на показатели клеточного гомеостаза (Ki-67, Vcl-2 и апоптоз) эпителиоцитов желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки	41

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>И.В. Маев, А.С. Трухманов, В.А. Доронин, Ю.А. Кучерявый</i> Первичная панкреатическая лимфома	48
<i>А.А. Шептулин</i> Новые возможности лечения хронической диареи	62

Новости колопроктологии

<i>Л.А. Благодарный, С.А. Фролов, Л.Л. Капуллер, Л.П. Орлова, И.В. Костарев</i> Особенности морфологических изменений в геморроидальных узлах и характер распространения лекарственного препарата после склерозирующего лечения геморроя	66
<i>М.И. Кузьмин-Крутецкий, А.М. Беляев, Д.Б. Дегтерев, С.Ю. Дворецкий</i> Возможности эндоскопии в диагностике и лечении толстокишечной непроходимости опухолевого генеза	73

Обмен опытом

<i>Н.Б. Губергриц, О.В. Синяченко, Т.М. Белоконов, В.Б. Файнерман</i> Новые неинвазивные тесты для диагностики инфекции <i>Helicobacter pylori</i>	77
--	----

Дискуссия

<i>Е.А. Лукина</i> Отзыв на статью Л.В. Тарасовой и А.А. Евдокимовой «Ксантогранулема с поражением тонкой, толстой кишки и брюшины – редкая форма злокачественного гистиоцитоза»	85
---	----

Информация

Резюме диссертаций: информация из ВАК России	87
Правила для авторов	91

Contents

The lectures and reviews

<i>I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy</i> Gastric acid production and chronic pancreatitis: how strong is the mutual relationship?	4
---	---

Original investigations

<i>S.S. Kardasheva, A.S. Trukhmanov, T.A. Demura, M.Yu. Kon'kov, O.A. Sklyanskaya, Ye.A. Kogan, V.T. Ivashkin</i> Clinical pattern, risk factors and immunohistochemical markers at Barret's esophagus.....	15
<i>S.S. Pirogov, Yu.P. Kuvshinov, I.S. Stilidi, B.K. Poddubny, V.T. Ivashkin, O.A. Malikhova, A.S. Trukhmanov, T.I. Zakharova, O.V. Chistyakova</i> New viewpoint on a Barret's esophagus problem.....	25
<i>T.G. Zavitkorina, Ye.K. Onufriyeva, I.Ye. Pogosova, V.I. Kirillov, N.K. Shumeyko, Yu.L. Soldatsky, Yu.V. Strygina</i> Pharyngolaryngeal reflux and gastroesophageal reflux disease at children with chronic diseases of larynx	34
<i>A.M. Osadchuk, V.P. Detyuchenko, L.A. Milova-Filippova, I.M. Kvetnoy</i> Effect of antihelicobacter therapy on cellular homeostasis (Ki-67, Bcl-2 and apoptosis) of stomach epithelial cells at peptic ulcer of duodenum	41

National college of gastroenterologist, hepatologist

<i>I.V. Mayev, A.S. Trukhmanov, V.A. Doronin, Yu.A. Kucheryavy</i> Primary pancreatic lymphoma.....	48
<i>A.A. Sheptulin</i> New potentials of chronic diarrhea treatment	62

News of coloproctology

<i>L.A. Blagodarny, S.A. Frolov, L.L. Kapuller, L.P. Orlova, I.V. Kostarev</i> Morphological changes in hemorrhoids and distribution pattern of drug after sclerosing treatment of hemorrhoids.....	66
<i>M.I. Kuzmin-Krutetsky, A.M. Belyayev, D.B. Degterev, S.Yu. Dvoretzky</i> Endoscopy options in diagnostics and treatment of neoplastic colic obstruction.....	73

Exchange of experience

<i>N.B. Gubergrits, O.V. Sinyachenko, T.M. Belokon, V.B. Faynerman</i> New non-invasive tests for diagnostics of <i>Helicobacter pylori</i> infection.....	77
---	----

Discussion

<i>E.A. Lukina</i> Response to L.V. Tarasova and A.A. Evdokimova article «Xanthogranuloma with involvement of small, large intestine and peritoneum – a rare form of malignant histiocytosis»	85
--	----

Information

Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	87
Rules for authors	91

УДК 616.37-002.2-092

Желудочное кислотообразование и хронический панкреатит: насколько сильна взаимосвязь?

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый

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

Gastric acid production and chronic pancreatitis: how strong is the mutual relationship?

I.V. Maev, Yu.A. Kucheryavy

Цель обзора. Дать патогенетическое обоснование применению ингибиторов протонной помпы при хроническом панкреатите (ХП).

Последние данные литературы. В последние годы ХП отнесен к кислотозависимым заболеваниям ввиду малой эффективности лечения этого заболевания без дополнительного кислотоподавления в желудке. Назначение блокаторов желудочной секреции прерывает один из опосредованных механизмов стимуляции панкреатической секреции за счет минимизации закисления двенадцатиперстной кишки (ДПК). Снижение секреторного напряжения в поджелудочной железе с уменьшением объема панкреатического сока и концентрации в нем ферментов приводит к снижению протокового и тканевого давления и редукции и таким образом уменьшению отека и/или болевых ощущений. У больных с экзокринной панкреатической недостаточностью на фоне снижения секреции бикарбонатов развивается ацидификация ДПК, что повышает риск атаки панкреатина вследствие гиперэкспрессии секретина S-клетками и/или усугубляет экзокринную панкреатическую недостаточность за счет инактивации эндо- и экзогенных панкреатических ферментов. Поэтому применение антисекреторных средств уменьшает эндогенный дефицит панкреатических протоков и повышает эффективность заместительной ферментной терапии.

Заключение. К препаратам выбора для коррекции имеющихся нарушений относятся ингибиторы протонной помпы ввиду надежного и стойкого подавления желудочного кислотообразования, возможности их длительного и безопасного применения. Наиболее эффективным препаратом, применяющимся в комплексной терапии ХП, является рабепразол.

Ключевые слова: хронический панкреатит, патофизиология, лечение, рабепразол.

The aim of review. To give pathogenic substantiation to application of proton pump inhibitors in *chronic pancreatitis* (CP).

Recent literature data. At the last years CP is referred to acid-related diseases because low efficacy of treatment without additional stomach secretion inhibition. Prescription of gastric secretion inhibitors interrupts one of the mechanisms of pancreatic stimulation mediated by acidification of duodenum. Decrease of pancreatic secretory output with decrease of volume of pancreatic juice and concentration of enzymes results in reduction of ductal and tissue pressure and thus decrease edema and/or painful sensations. At patients with exocrine pancreatic insufficiency on a background of lower bicarbonate secretion acidification of duodenum increases risk of pancreatitis attack, caused by hyperexpression of secretin by S-cells. This can also aggravate exocrine pancreatic failure due to inactivation of both endogenous and exogenous pancreatic enzymes. Therefore application of antisecretory drugs reduces endogenous enzymes deficiency and increases efficacy of enzyme supplementation therapy.

Conclusion. Proton pump inhibitors concern are drugs of choice for treatment of chronic pancreatitis due to their good safety profile and long-lasting suppression of gastric acid production, potential of their long-term and safe application. The most efficient agent used in complex therapy of CP, is rabeprazole.

Key words: chronic pancreatitis, physiopathology, treatment, rabeprazole.

Базовым направлением успешного консервативного лечения панкреатита является снижение секреторного напряжения в *поджелудочной железе* (ПЖ) с уменьшением объема панкреатического сока и концентрации в нем ферментов. Такой подход основан на постулате, что ведущая роль в патогенезе обострения (острого панкреатита, атаки хронического) и формирования клинических симптомов и осложнений заболевания принадлежит повреждающему действию панкреатических ферментов. Поэтому снижение внешнесекреторной функции ПЖ должно приводить к созданию «функционального покоя» органу, уменьшению протокового и тканевого давления и редукции и таким образом уменьшению отека и/или болевых ощущений. Данное положение уже давно реализуется при лечении *острого* (ОП) и атак *хронического* (ХП) *панкреатита*. Так, классическим подходом в терапии больных панкреатитом является назначение голода на 2–5 сут, в последние годы трансформировавшимся в нутриционную поддержку с использованием энтерального зондового (тонкокишечного) и/или парентерального питания. В обоих случаях практически не происходит секреторного напряжения ПЖ, как это отмечается при обычном, даже диетическом, питании. Другим классическим подходом, широко использовавшимся в хирургических клиниках у больных с отечно-интерстициальными изменениями ПЖ, была методика пролонгированной назогастральной интубации с эвакуацией желудочного сока. С позиций патофизиологии в любом варианте прерывается один из опосредованных механизмов стимуляции панкреатической секреции за счет минимизации закисления *двенадцатиперстной кишки* (ДПК).

Фиброз и атрофия ПЖ с уменьшением объема функционирующей паренхимы, прогрессирующие от атаки к атаке панкреатита, а в ряде случаев «исподволь» (субклинически), приводят к снижению секреции бикарбонатов и существенному уменьшению объема панкреатического секрета в постпрандиальном периоде. Таким образом замыкается порочный круг патогенеза ХП, причем двумя параллельными механизмами – в результате сгущения секрета (образование белковых «пробок») и вследствие прогрессирующего снижения рН в просвете ДПК, особенно в постпрандиальном периоде (за счет объемного уменьшения панкреатической секреции). Второй механизм закономерно приводит к гиперсекреции *холецистокинина* (ХК) и секретина, повышенной нагрузке на ацинусы, что провоцирует атаки панкреатита в условиях сгущенности секрета, блокирования мелких протоков белковыми пробками.

Как же следует строить тактику поддерживающего лечения больных рецидивирующим панкреатитом при отсутствии органических препятствий в зоне большого дуоденального соска? Задача

является сложной не только из-за многогранности патофизиологических механизмов, но и ввиду возможного влияния ряда других, синергично действующих на панкреатическую секрецию факторов (курение, злоупотребление алкоголем, инфекция *H. pylori* и др.).

Патофизиология панкреатитов

Значение желудочного кислотообразования

Еще опытами И.П. Павлова было установлено, что поступление соляной кислоты или желудочного сока в ДПК вызывает интенсивную панкреатическую секрецию. Высказанные теоретические положения были подтверждены сотрудниками лаборатории Павлова – И.Л. Долинским и Л.Д. Попельским, показавшими в 1894–1896 гг. наличие тесной сопряженности между панкреатической секрецией и соляной кислотой, поступающей из желудка в ДПК. В своей диссертации И.Л. Долинский доказал, что чем выше концентрация введенного в желудок раствора кислоты, тем более энергичной секрецией отвечает ПЖ [5]. В другом опыте ученый показал, что введение щелочи в период максимума секреторной активности желудка значительно уменьшает панкреатическую секрецию. Однако тогда осталось неясным, из какого отдела желудочно-кишечного тракта соляная кислота стимулирует желудочное кислотообразование. Ответ на этот вопрос получил Л.Д. Попельский, который доказал, что наличие кислоты в желудке в отсутствие ее пассажа в ДПК не вызывает сильной секреции ПЖ. Последняя отмечается только при попадании соляной кислоты в ДПК [21].

Исследования продолжили английские физиологи У. Байлис и Э. Старлинг, которые показали, что стимуляция панкреатической секреции отмечается только при введении соляной кислоты в изолированный отрезок ДПК, снабжаемый кровью. В то же время введение соляной кислоты в кровь не влияет на панкреатическую секрецию. В результате возникла идея о наличии особых веществ, образующихся в ДПК, и после попадания их в кровь способных стимулировать секрецию ПЖ. Правильность этой мысли была доказана в опыте, продемонстрировавшем, что длительная экспозиция слизистой оболочки ДПК в слабом растворе соляной кислоты с последующим введением полученной вытяжки в кровь приводит к мощной стимуляции панкреатической секреции. В дальнейшем были выделены эффекторные субстанции – гормоны секретин и холецистокинин, оказывающие стимулирующее влияние на ПЖ. В ходе дальнейшего изучения выявлено, что секретин отвечает за секрецию преимущественно жидкой части панкреатиче-

ского сока — воды, электролитов, а ХК — преимущественно белка. Вместе с тем исследования Ю.И. Соловьева (лаборатория Х.С. Коштоянца) показали, что введение эрготоксина, полностью блокирующее симпатическую иннервацию ПЖ, приводит к выраженному подавлению панкреатической секреции в ответ на ацидификацию ДПК. Таким образом, регуляция панкреатической секреции есть сложный физиологический и не до конца изученный акт, в котором определенную роль играют и нервные, и гуморальные механизмы. Это объясняет отсутствие возможности полного блокирования панкреатической секреции имеющимися в настоящее время лекарственными веществами в безопасных дозах.

Ацидификация ДПК у больных ХП обнаружена в большом количестве клинических наблюдений. Одной из ведущих ее причин являлась экзокринная панкреатическая недостаточность [16, 32, 46]. При этом у ряда больных ацидификация была преходящей (преимущественно в постпрандиальный период), у многих — постоянной с крайне низким уровнем рН в ДПК (< 3). Действительно, у многих пациентов без гиперацидности и синдрома непрерывного кислотообразования в межпищеварительном периоде могут отмечаться нормальные значения внутридуоденального рН за счет нейтрализующего действия слюны, ощелачивания в антральном отделе, наличия механизма периодической межпищеварительной панкреатической секреции [33]. Ацидификация ДПК закономерно вызывает секрецию S-клетками секретина в кровь, вероятно, в нормальных (или повышенных) концентрациях. Причем длительная ацидификация будет приводить к пролонгированию секреции секретина. Поскольку слизистая оболочка ДПК у больных ХП с экзокринной недостаточностью характеризуется нормальным содержанием S-клеток, можно предполагать, что синтез и секреция секретина также сохранены [34]. Таким образом, площадь под кривой концентрация—время для секретина должна быть повышена как минимум в постпрандиальном периоде.

Итак, уровень рН в ДПК является важнейшим регулятором экспрессии S-клетками секретина и экзокринной панкреатической секреции: 4,5 — это пороговая величина рН в ДПК, при которой выделение секретина в кровь энтероцитами минимально. При значениях рН ниже этой величины секретин-релизинг-пептид (а возможно, и фосфолипид А₂ [42]) стимулирует секрецию секретина в кровь [39].

Нельзя не отметить значимость дуоденопанкреатического механизма торможения панкреатической секреции. Механизм достаточно сложен, многие аспекты изучены только на экспериментальных моделях и не могут быть полностью экстраполированы на человека. Определенно известно о значении ХК- и секретин-релизинг-пептидов

(последний у человека пока не выделен). Эти релизинг-факторы, являясь пептидами, секретлируемыми энтероцитами, разрушаются протеазами в просвете ДПК. При низкой концентрации последних отмечается накопление релизинг-факторов, что сопровождается стимуляцией секреции секретина и ХК в кровь с последующей стимуляцией секреции ПЖ. Учитывая известный факт существования физиологической гиперсекреции, патологически низкая и стойкая концентрация протеаз в просвете ДПК в постпрандиальном периоде будет отмечаться только при снижении панкреатической секреции ферментов более чем на 95% (атрофия и фиброз большей части ПЖ). В то же время снижение секреции бикарбонатов в 2 раза приведет к падению рН в ДПК до 3 и ниже в постпрандиальном периоде (у лиц с как минимум нормальной желудочной секрецией). При этом наблюдается необратимое ингибирование активности трипсина — основного естественного антагониста релизинг-пептидов. Таким образом, ацидификация ДПК приводит к вторичному дефициту эндогенных панкреатических ферментов, усилению панкреатической секреции, появлению симптомов экзокринной панкреатической недостаточности и увеличению риска атаки ХП.

Именно поэтому эффективность препаратов панкреатина (разрушающих релизинг-пептиды) в купировании боли при ХП максимальна при легкой экзокринной панкреатической недостаточности, когда не так снижена секреция бикарбонатов и не так выражена ацидификация ДПК. Это объясняется, в первую очередь, тем, что при низких значениях рН в ДПК разрушаются и экзогенно поступающие ферменты, не реализуя заложенную в их использование роль — разрушить релизинг-пептиды.

На данной последовательности патологических явлений построены основные методы лечения болевых панкреатитов и экзокринной панкреатической недостаточности, среди которых значимое место занимают блокаторы желудочной секреции. Однако для эффективной фармакотерапии может быть важен учет и ряда других факторов, анализ которых приведен ниже.

Курение

Показано возрастание риска развития алкогольного панкреатита при наличии дополнительного фактора — курения. В этом случае панкреатит развивается в более раннем возрасте. В последние годы стало известно, что панкреатиты у курящих наблюдаются в 2 раза чаще, чем у некурящих [52], и риск развития заболевания растет в зависимости от количества выкуриваемых сигарет [56]. Курение сигарет приводит к истощению запасов витаминов С и А, а также снижает сывороточный уровень других антиоксидантов, что обуславливает повреждение ткани железы

свободными радикалами [14]. Существуют данные о снижении активности ингибитора трипсина у курильщиков [29], что повышает риск внутрипротоковой активации ферментов.

Что особенно важно, компоненты табачного дыма снижают *панкреатическую секрецию бикарбонатов* [28], что приводит к повышению вязкости панкреатического сока [29] и снижению рН в ДПК. В этих условиях возможны также преципитация белка с закупоркой просветов протоков ПЖ белковыми пробками и развитием локальной панкреатической гипертензии, увеличение стимулирующего влияния гастроинтестинальных пептидов на экзокринную панкреатическую секрецию.

Алкоголь

Механизм возникновения панкреатитов на фоне приема алкоголя до конца не изучен. Возможны следующие негативные влияния алкоголя на ПЖ.

1. Этанол вызывает спазм сфинктера Одди. В исследованиях R. Laugier и соавт. орошение области большого дуоденального соска раствором этанола приводило к значительному повышению базального давления в главном панкреатическом протоке, что затрудняло отток панкреатического секрета [40].

2. Пероральный прием алкоголя закономерно усиливает стимулированную желудочную секрецию, увеличивая тем самым ацидификацию ДПК [43, 49]. В то же время под влиянием алкоголя изменяется качественный состав панкреатического сока, в котором содержится избыточное количество белка и отмечается низкая концентрация бикарбонатов [27]. В связи с этим создаются условия для выпадения белковых преципитатов в виде пробок, которые obtурируют панкреатические протоки, а в ряде случаев кальцифицируются, усугубляя имеющуюся гипертензию [47]. Таким образом, действие этанола на интрадуоденальный рН сочетанное — за счет падения рН в ДПК из-за гиперацидности в желудке и за счет снижения секреции бикарбонатов в ПЖ.

3. В опытах *in vitro* показано, что алкоголь стимулирует секрецию активированных ферментов, по-видимому, вследствие нарушения баланса между протеазами и их ингибиторами в соке ПЖ, но не известно, происходит ли это *in vivo*. Предполагается, что в панкреатическом секрете у людей, злоупотребляющих алкоголем, повышено отношение трипсиногена к ингибиторам трипсина, что предрасполагает к внутрипротоковой активации ферментов [24]. К настоящему моменту имеются только экспериментальные данные, доказывающие снижение активности ингибитора трипсина на фоне приема алкоголя у крыс [50]. Необходимо отметить, что у пациентов с алкогольным ХП соотношение активности протеаз к

липазе в дуоденальном секрете высокое ввиду значительного превалирования в нем трипсина и химотрипсина. Возможно, протеолитическая инактивация липазы у этих пациентов в патогенезе экзокринной недостаточности более важна, чем при нормальной функции ПЖ.

Инфекция *H. pylori*

Влияние *H. pylori* на экзокринную панкреатическую секрецию, а также на развитие и прогрессирование заболеваний ПЖ до сих пор исследовано недостаточно. Однако такая взаимосвязь теоретически возможна, поскольку имеются тесные физиологические взаимоотношения между желудком, ДПК и ПЖ. Вместе с тем доказано, что *H. pylori* определенно влияет на физиологию желудка и ДПК.

Негативное воздействие *H. pylori* на слизистую оболочку желудка, вероятно, реализующееся и на системном уровне, обусловлено чрезмерным выделением агрессивных факторов (аммиак, липополисахарид) и активацией лейкоцитов с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов. Каждый из этих факторов может негативно влиять на физиологию ПЖ и потенцировать прогрессирование различных панкреатических заболеваний.

J. Jaworek и соавт. изучали влияние интрадуоденального NH_4OH на плазменные уровни гастринина и секрецию ПЖ у собак с панкреатической фистулой [37]. Кроме того, был оценен эффект NH_4OH на секреторную деятельность *in vitro* изолированных ацинусов ПЖ крысы. Авторы определили, что интрадуоденальное введение NH_4OH существенно и дозозависимо увеличивает синтез белка в экзокринной паренхиме и вызывает повышение плазменных концентраций гастринина. Точно так же в изолированных панкреатических ацинусах увеличение концентрации NH_4OH коррелировало с выделением амилазы. Сделано заключение: в то время как NH_4OH стимулирует базальную панкреатическую секрецию (видимо, посредством увеличенного выделения гастринина), ингибирование NH_4OH стимулированной секреции обусловлено (по крайней мере, частично) его прямым действием на панкреатические ацинусы.

Y. Nogi и соавт. исследовали эффект вакуолизирующего токсина *H. pylori* на секрецию ферментов в изолированных ацинусах крысы [36]. Авторы выявили дозозависимое снижение секреции амилазы при введении названного токсина.

Безусловно, полученные результаты нельзя полностью перенести на модель ХП у человека, поскольку в данных исследованиях изучалось влияние изолированных компонентов бактерии и аммиака на ПЖ в экспериментальных моделях, только частично напоминающих физиологию человека. Однако недооценивать имеющиеся наработки также нельзя, потому что в ряде кли-

нических исследований отмечено, что эффективная эрадикационная терапия улучшает течение ХП [4, 8, 44].

Установлено, что у человека *H. pylori* ингибирует синтез и экспрессию соматостатина желудочными D-клетками. При хроническом геликобактерном гастрите отмечается сокращение антральной плотности D-клеток с возвратом их числа к норме после эрадикационной терапии. Вследствие *H. pylori*-индуцированного ингибирования синтеза и выделения соматостатина плотность G-клеток и синтез гастрин значительно увеличиваются. Результат всех вышеуказанных гормональных изменений — повышение желудочной кислотной секреции без любых изменений чувствительности париетальных клеток к гастрину. Экзокринная панкреатическая секреция, как известно, ингибируется соматостатином, однако паракринный эффект снижения экспрессии соматостатина в слизистой оболочке желудка, вряд ли, может влиять на нее. Вместе с тем ацидификация ДПК может стимулировать панкреатическую секрецию посредством выделения секретина. Кроме того, гастрин проявляет слабый ХК-подобный эффект на панкреатическую секрецию [51].

В исследовании, выполненном на группе из 19 здоровых добровольцев (11 *H. pylori*-позитивных), было определено, что постпрандиальная и межпищеварительная секреция гастринна была выше при наличии *H. pylori* [31]. Межпищеварительная панкреатическая секреция амилазы, липазы и химотрипсина также была достоверно выше у *H. pylori*-позитивных лиц, в то время как постпрандиальная панкреатическая секреция ферментов имела лишь тенденцию к повышению.

Таким образом, гипергастринемия с ХК-подобным эффектом, ацидификация ДПК и гиперсекреция секретина способны увеличить объем межпищеварительной панкреатической гиперсекреции, возможно, в меньшей степени влияя на постпрандиальную секрецию.

Лечение панкреатитов

Уменьшение секреторного напряжения в поджелудочной железе

На сегодняшний день основным лечебным воздействием, направленным на уменьшение давления в протоковой системе ПЖ за счет непосредственного влияния на функциональную активность органа, а также за счет уменьшения желудочной секреции (подавление секреции гастринна), считается применение синтетического аналога соматостатина — октреотида [2]. Его назначение может считаться и профилактической мерой по предупреждению развития деструктивных и осложненных форм панкреатита [6].

В последнее время стали появляться данные, свидетельствующие о некоторой переоценке эффектов октреотида. Так, в недавнем метаанализе, посвященном сравнению эффективности человеческого соматостатина (6 исследований) и октреотида (7 исследований) при лечении ОП, было продемонстрировано, что такой важный показатель, как снижение смертности, отмечен только при лечении нативным соматостатином [54], что мало применимо в широкой клинической практике ввиду кратковременности действия и чрезвычайно высокой стоимости препарата.

Регуляторный пептид 5-лейэнкефалина (даларгин) угнетает панкреатическую и желудочную секрецию, обладает обезболивающим действием, однако его эффективность отмечена лишь в простых сравнительных исследованиях и отдельных сериях наблюдений.

На фармакологическом рынке долгие годы существуют ингибиторы протеаз (апротонин и др.). Следует подчеркнуть, что из всех блокаторов протеаз только габексат — низкомолекулярный ингибитор трипсина проникает в паренхиму ПЖ и парапанкреатические ткани, блокируя активированные протеазы (к сожалению, в РФ препарат пока не зарегистрирован). Остальные ингибиторы протеаз не оказывают никакого воздействия на панкреатическую секрецию, связывая ферменты только в сыворотке крови. Кроме того, апротонин является естественным ингибитором протеаз и изготавливается из ПЖ, слюнных желез и легких животных. Соответственно препарат содержит «балластный» чужеродный белок и очень часто вызывает аллергические реакции. Существует мнение, что частое, в большей степени необоснованное, применение апротонина у больных ХП способствует прогрессированию внешнесекреторной недостаточности ПЖ [1], что возможно связано с аутоиммунными нарушениями, которые он провоцирует [3].

Интересны экспериментальные данные, представленные Т.Т. Nevalainen, согласно которым местные анестетики и нейролептические препараты являются ингибиторами фосфолипазы А₂ и оказывают заметное воздействие на ее активность при экспериментальном ОП [35]. Однако, несмотря на то что были разработаны различные агенты, ингибирующие активность фосфолипазы А₂ посредством различных механизмов, ни один из них пока не признан подходящим для широкого клинического применения [38].

Уменьшение панкреатической секреции достигается введением антимаболитов, поскольку цитостатики 5-фторурацил и фторафур избирательно накапливаются в ПЖ, угнетая синтез белков. Считается, что раннее однократное или двукратное применение инфузии 5-фторурацила в дозе 10 мг на 1 кг массы тела больного в сутки в сочетании с другими компонентами комплекс-

ной терапии приводит к регрессу клинических симптомов заболевания и снижению панкреатической гиперферментемии [6]. Но эти препараты обладают выраженным токсическим действием (супрессия гемопоэза и регенераторных процессов, выраженная гепатотоксичность), поэтому показания к их применению в последние годы ограничиваются; в случае их назначения могут быть рекомендованы только короткие курсы.

Создание функционального покоя ПЖ достигается максимально полной блокадой желудочной секреции, что обеспечивает снижение синтеза естественных стимуляторов ее активности – ХК и секретина. Для эффективного лечения ОП и атаки ХП интрагастральный рН на протяжении всего периода обострения должен быть не ниже 4,0. Ранее это контролировалось проведением непрерывной аспирации желудочного содержимого тонким зондом, однако в связи с появлением высокоактивных антисекреторных средств такой подход используется только при наличии других показаний к его применению (фармакологически неуправляемый дуоденостаз, парез кишечника и др.) [14, 55].

В настоящее время для блокады желудочной секреции применяют блокаторы H_2 -рецепторов гистамина [9, 25] и *ингибиторы протонной помпы* (ИПП) [12, 13, 20]. Предпочтение отдается последней группе препаратов ввиду более мощного и длительного антисекреторного действия. Ограничивает применение H_2 -рецепторов гистамина не только низкая их эффективность относительно ИПП, но и ряд других недостатков:

1) H_2 -блокаторы связываются с рецептором обратимо, поэтому для получения желаемых результатов необходимо, чтобы в крови постоянно поддерживалась значительная концентрация лекарства;

2) они блокируют только один из путей активации секреции;

3) после их применения отмечается «рикошетная вспышка» секреции;

4) выраженность их эффекта определяется максимальной концентрацией в крови.

Учитывая, что различные поколения ИПП отличаются по фармакодинамике и продолжительности действия, предпочтение отдается лансопризолу и рабепразолу [3, 15, 16, 23]. Продолжение приема ИПП является основным в реабилитационном периоде и их отмена должна быть постепенной под контролем клинических проявлений, данных лабораторно-инструментальных исследований и общего самочувствия больного [13].

Доступность, относительно низкая стоимость ИПП по сравнению с синтетическими аналогами соматостатина и ингибиторами протеаз, возможность длительного применения при низком количестве побочных эффектов способствовали введению этих препаратов в качестве обяза-

тельных в схемы комплексного лечения ХП. Целесообразность данной тактики доказана во многих исследованиях [3, 7, 15–17, 23, 26] и регламентирована на национальном уровне [22]. Другими словами, причисление ХП к группе кислотозависимых заболеваний обусловлено тем, что эффективное лечение таких больных возможно лишь при довольно длительном снижении кислотности желудочного сока.

Одной из немногих проблем, возникающих при лечении панкреатитов блокаторами панкреатической секреции, является резистентность части больных к тем или иным антисекреторным средствам. По данным различных авторов, их число колеблется от 11,5 до 25% [11, 19], что требует проведения суточного мониторинга рН желудочного содержимого для подбора наиболее эффективного препарата, его дозы и времени приема. Такой тактики можно избежать, назначая современные препараты с максимально прогнозируемым, быстрым и мощным антисекреторным действием, в частности рабепразол, характеризующийся наиболее быстрым, длительным эффектом в отношении блокады секреции соляной кислоты, а также минимальной зависимостью от генетического полиморфизма CYP2C19 в отличие от всех ИПП.

В ходе проведенных нами исследований [16] удалось доказать, что введение ИПП в схему комплексного лечения ХП приводит к уменьшению интенсивности и купированию болевого абдоминального синдрома, что позволяет проводить более раннюю отмену анальгетиков. Чем выраженнее и продолжительнее эффект ИПП, тем больше повышается рН в желудке и ДПК, прерывая один из ведущих механизмов гиперстимуляции ПЖ (ХК-секретинный), что и определяет более значительное снижение интенсивности и купирование болевого абдоминального синдрома. Дополнительными механизмами, сопутствующими вышесказанному, можно считать устранение явлений гастродуоденита за счет более выраженного и стабильно стойкого повышения гастродуоденального рН, а также своевременную активацию непосредственно в ДПК полиферментных препаратов, воздействующих по механизму отрицательной связи на панкреатическую секрецию [16]. Необходимость применения ИПП при ХП косвенно доказывает позитивная на фоне лечения динамика сывороточных концентраций про- и противовоспалительных цитокинов, четко коррелирующая с уровнем подавления кислотообразования (см. таблицу). Аналогичная картина прослежена при анализе сывороточных значений р-амилазы и липазы. Более выраженная редукция плазменных концентраций маркеров воспаления ПЖ на фоне приема ИПП происходит вследствие уменьшения панкреатической секреции под воздействием описанных выше механиз-

Содержание IL-1, IL-1Ra, TNF- α и IL-10 в сыворотке крови
больных хроническим панкреатитом, динамика на фоне проводимой терапии

Цитокины	Сутки от начала лечения	Содержание цитокинов в группах, пг/мл			
		Омепразол 20	Омепразол 40	Рабепразол 20	Контрольная группа
IL-1	До лечения	199,7±11,7*	211,7±14,2*	204,6±12,8*	22,7±1,9
	1-е	154,7±7,4*	109,6±10,9*	78,9±7,7**/	
	5-е	134,2±5,8*	95,7±9,8*	64,4±3,1**/	
	10-е	112,9±6,9*	75,6±4,2*	51,2±2,2**/	
	21-е	99,5±6,1*	57,3±4,7*	25,4±1,9**	
IL-1Ra	До лечения	184,2±12,8*	177,6±9,7*	185,3±10,1*	15,1±1,4
	1-е	174,9±5,6*	115,8±7,4*	77,8±3,7**/	
	5-е	170,1±8,8*	98,8±6,6*	54,1±3,2**/	
	10-е	87,±7,3*	45,3±2,3*	29,7±1,5**/	
	21-е	41,2±3,6*	18,7±1,7	19,9±1,5	
TNF- α	До лечения	236,7±27,2*	219,9±14,8*	245,2±21,2*	26,8±1,4
	1-е	197,5±14,5*	159,7±11,2*	135,7±9,6*	
	5-е	174,5±13,8*	112,7±6,9*	78,4±3,2**/	
	10-е	168,7±9,4*	89,1±3,4*	51,3±3,1**/	
	21-е	154,2±7,8*	79,6±2,7*	32,1±0,8**/	
IL-10	До лечения	97,6±7,6*	101,7±8,7*	109,8±9,9*	18,6±0,8
	1-е	90,4±6,4*	76,5±7,7*	69,8±4,5*	
	5-е	75,9±6,6*	74,7±5,3*	33,2±3,3**/	
	10-е	71,9±5,4*	54,8±4,9*	23,9±1,8**	
	21-е	37,6±4,2*	21,8±1,5	17,1±1,4	

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

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

мов (ХК-секретинный и повышение активности капсулированных ферментных препаратов в ДПК при $pH > 5,0$). Длительное действие и наиболее выраженный антисекреторный эффект рабепразола способствовали более адекватной реализации вышеназванных механизмов.

Таким образом, ИПШ следует вводить в схему комплексного лечения обострения ХП, поскольку они существенно уменьшают выраженность болевого абдоминального синдрома. Кроме того, в одном из наших исследований удалось доказать, что выраженная интенсивность болевого абдоминального синдрома может расцениваться как маркер состояния гиперацидности [18].

Предотвращение ацидификации двенадцатиперстной кишки и эффективная заместительная терапия

На первый взгляд, лечение синдрома мальабсорбции, возникающего у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, кажется достаточно легким. Действительно, банальный пероральный прием экзогенных панкреатических ферментов с заместительной целью должен быть весьма эффективным. Однако полная коррекция

стеатореи достигается не так часто. Это связано с множеством факторов, учет которых необходим для адекватного лечения больных с экзокринной недостаточностью ПЖ.

В физиологических условиях ПЖ продуцирует около 2 л панкреатического сока в сутки. Этот объем содержит в 10 раз больше ферментов и зимогенов, чем требуется для нормального переваривания пищи – так называемая физиологическая гиперсекреция [14].

При экзокринной недостаточности ПЖ наряду со снижением синтеза панкреатических ферментов наблюдается снижение секреции бикарбонатов, что приводит к прогрессирующему падению pH в ДПК. При pH ниже 4,0 и 3,0 соответственно липаза и трипсин инактивируются очень быстро, причем это не зависит от концентрации ферментов в растворе. Кроме того, при падении интрадуоденального pH происходит снижение преципитации желчных кислот, нарушается формирование мицелл, в результате чего дополнительно нарушается всасывание жиров [14].

Таким образом, клиническая манифестация экзокринной недостаточности ПЖ зависит от ряда вторичных факторов, куда входят:

– особенности гастроинтестинальной моторики (гипомоторная дискинезия желудка и/или дуоденостаз – снижение рН пищевого комка, увеличение экспозиции кислоты в ДПК);

– особенности желудочной секреции (гиперацидность, непрерывное кислотообразование при инфицированности *H. pylori*, злоупотреблении алкоголем);

– особенности билиарной секреции (снижение объема секретируемой желчи при диффузных заболеваниях печени, в первую очередь алкогольных);

– последствия абдоминальной хирургии (состояние после резекции желудка, холецистэктомии, билиодигестивного шунтирования и др.).

Несмотря на широкий перечень причин развития вторичной экзокринной недостаточности ПЖ, наиболее частыми из них являются гиперсекреция соляной кислоты и инактивация ферментов в просвете двенадцатиперстной и тощей кишки [41]. Если постпрандиальный рН в желудке зависит как от индивидуальных особенностей секреции, так и от количества пищи и времени ее нахождения в желудке, то интрадуоденальный рН зависит от остаточной секреции бикарбонатов ПЖ, секреции бикарбонатов тонкой кишкой, от разведения объемом, а также от количества соляной и желчных кислот. Поэтому коррекция вышеперечисленных нарушений может способствовать как уменьшению проявлений внешнесекреторной панкреатической недостаточности, так и полному ее купированию.

Подъем интрадуоденального рН на фоне применения блокаторов желудочной секреции не только уменьшает инактивацию панкреатических ферментов, но и предотвращает осаждение желчных кислот и улучшает переваривание липидов. Поэтому для достижения максимального терапевтического действия ферментов рекомендуется сочетать их с антацидами, блокаторами H_2 -рецепторов гистамина или ингибиторами протонной помпы, причем дозы и режим приема этих препаратов подбираются индивидуально.

Если блокаторы H_2 -рецепторов гистамина не эффективны в купировании стеатореи, показано применение ИПП, которые к настоящему времени хорошо зарекомендовали себя в комплексной терапии внешнесекреторной недостаточности ПЖ [30, 45, 48]. По данным E.P. DiMugno, в случае неэффективности заместительной ферментной терапии в отношении стеатореи (до 90 000 ЕД липазы на прием пищи) введение омепразола в комплексную терапию увеличивает всасывание жиров на 40% [30].

По нашим наблюдениям, у больных с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ тяжелой степени, резистентных к терапии креоном в высоких дозах, достаточно эффективным оказался рабепразол [10]. В исследование были включены

пациенты с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью (эластаза кала менее 100 мкг/г), получавшие в качестве заместительной терапии креон 100–150 тыс. ЕД FIP липазы в сутки. Критериями включения были персистирующая стеаторея, прогрессирующая белково-энергетическая недостаточность, диарейный синдром, метеоризм, дискомфорт в животе, отсутствие эффекта при увеличении дозы креона до 30 тыс. ЕД FIP липазы на прием пищи и при дополнительном приеме антацидных препаратов. По данным суточного мониторинга рН желудочного содержимого, гипоацидность отмечена у 11 из 92 обследованных больных (12,0%) – они были исключены из исследования. У оставшихся пациентов (81) на фоне как нормаацидности, так и гиперацидности отмечена ацидификация ДПК со среднесуточным дуоденальным рН от 1,8 до 4,4. Средний рН в ДПК составил $2,7 \pm 0,31$.

С учетом выявленных изменений дополнительно назначались омепразол и рабепразол (2-й этап исследования). Все больные (81) были рандомизированы на 3 группы, получавшие соответственно:

– 1-я группа (30 человек) – рабепразол 20 мг в сутки;

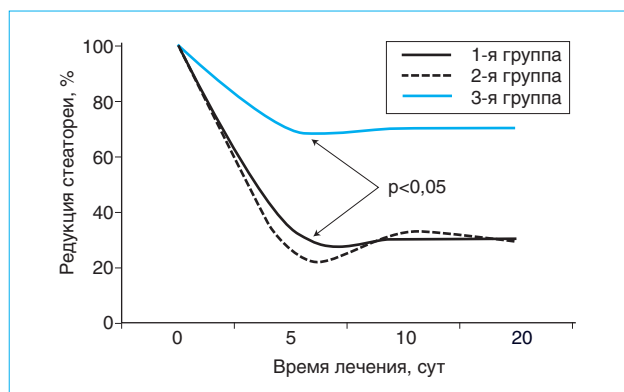
– 2-я группа (31 человек) – рабепразол 10 мг в сутки;

– 3-я группа (20 человек) – омепразол 40 мг в сутки.

Всем пациентам с заместительной целью была назначена терапия креоном из расчета 100 тыс. ЕД FIP липолитической активности в сутки. У принимавших до начала исследования более высокие дозы полиферментных препаратов для чистоты эксперимента дозы были уменьшены до 100 тыс. ЕД FIP.

Исходно на фоне заместительной ферментной терапии нейтральный жир в испражнениях определялся у всех больных. К 5-м суткам лечения во всех группах выявлено достоверное снижение частоты стеатореи ($p < 0,05$). Так, отсутствие стеатореи на фоне терапии ИПП и креоном по данным копрологического исследования отмечено у 66,7, 74,2 и 30,0% соответственно в 1, 2 и 3-й группах (см. рисунок) с сохранением наметившейся тенденции к моменту окончания исследования. Как видно на рисунке, уже к 5-м суткам стеаторея редуцировалась достоверно чаще у больных, получавших в составе терапии рабепразол без значимых различий между 1-й и 2-й группами.

Итак, внешнесекреторная недостаточность ПЖ, проявляющаяся, в частности, снижением секреции бикарбонатов, характеризуется декомпенсацией механизмов ошелачивания в ДПК, даже у больных с нормальным уровнем кислотообразования в желудке. Прием полиферментных препаратов в энтеросолюбильной оболочке, защищающей минимикросферы креона в желудке, в



Редукция стеатореи у больных хроническим панкреатитом на фоне проводимой терапии. К 5-м суткам отчетливо просматривается достоверно более выраженная редукция стеатореи в группах больных, получавших в составе терапии рабепразол без значимых различий между 1-й и 2-й группами [10]

данных условиях является далеко не всегда адекватной мерой. С учетом ацидификации в ДПК растворение кислотозащитной оболочки большинства гранул полиферментного препарата происходит в проксимальных отделах тощей кишки, где не отмечается имеющее место в ДПК повышение активности липазы желчными кислотами. Нельзя исключить и тот факт, что в результате высвобождения части ферментов непосредственно в ДПК большинство из них инактивируется при $pH < 4,0$.

С учетом указанных механизмов эндогенно синтезируемые ферменты в условиях первичного их дефицита также частично инактивируются при низких значениях pH в ДПК, что приводит к вторичной панкреатической недостаточности, еще более усугубляя первичную внешнесекреторную недостаточность ПЖ. Косвенно это подтверждается отсутствием у некоторых больных эффекта от повышения дозы полиферментных препаратов и приема антацидов, поскольку в первом случае дозозависимый эффект не реализуется по названным выше причинам, а антациды в силу механизма их действия и имеющихся нарушений не способны адекватно повысить интрадуоденальный pH .

Назначение ИПП привело к редукции стеатореи, диарейного синдрома и метеоризма более чем у 70% больных, причем у части из них дозы полиферментного препарата были уменьшены. Достигнутый эффект также доказывает значимость ацидификации ДПК как одной из причин вторичной панкреатической недостаточности и частичной инактивации принимаемых полиферментных препаратов.

Следует остановиться на эффективности выбранных схем терапии, прослеживаемой на всех этапах исследования. Так, в группах, получавших в составе терапии рабепразол, по срав-

нению с принимавшими омепразол отмечен наибольший клинический эффект, не зависящий от выбранных суточных доз препарата. То есть эффективность рабепразола в суточной дозе 10 мг и 20 мг оказалась близкой. Конечно, полученные результаты трудно поддаются анализу из-за относительно небольшого количества больных в группах и требуют проведения дальнейших исследований, однако логичное объяснение все же есть. У больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ отсутствует необходимость круглосуточного подавления кислотообразования в желудке, поскольку ЖК-секретинный механизм патогенеза ХП к данной стадии заболевания уже давно реализован и не имеет патогенетического значения.

Обращает внимание заметная разница анализируемых показателей в группах, получавших омепразол и рабепразол. По всей видимости, ведущим фактором является то, что омепразол в отличие от рабепразола метаболизируется преимущественно системой цитохромов P450 (CYP2C19 и CYP3A4). Как известно, при ХП имеются существенные изменения (индукция) системы цитохрома P450 [53]. Индукция цитохрома P450 при ХП служит защитным механизмом, однако последний может оказаться вредным, если истощены запасы антиоксидантов (что имеет место при ХП с внешнесекреторной недостаточностью) или применяется препарат, метаболизирующийся посредством системы цитохромов P450, что в условиях повышенного образования свободных радикалов при ХП может приводить к повреждению паренхимы ПЖ за счет окислительного стресса [53]. Немаловажное значение может иметь ускорение метаболизма омепразола в условиях индукции системы цитохрома P450.

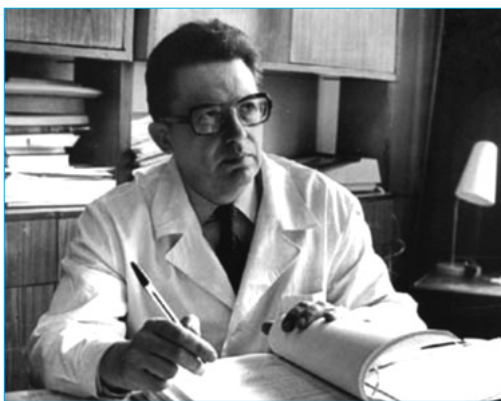
Существенным является и тот факт, что применение блокаторов желудочной секреции у части больных ХП с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью, получающих заместительную полиферментную терапию, может быть достаточно длительным. С учетом относительной безопасности препаратом выбора является рабепразол. Опираясь на данные проведенных исследований, можно сделать вывод, что вполне достаточной является суточная доза рабепразола 10 мг, принимаемая утром.

Довольно высокий показатель отсутствия эффекта лечения (20–30%) даже на фоне применения рабепразола свидетельствует о существовании дополнительных механизмов, усугубляющих синдром мальабсорбции при ХП. К числу последних могут быть отнесены бактериальная контаминация тонкой кишки, персистенция *H. pylori*, билиарная дисфункция, нарушения мембранного пищеварения в тонкой кишке, продолжение употребления алкоголя и табакокурения.

Список литературы

1. Геллер Л.И. Фармакотерапия обострений хронического панкреатита // Клин. мед. — 1994. — Т. 72, № 2. — С. 48–51.
2. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гройзик К.Л. Препараты соматостатина в неотложной панкреатологии: состояние и перспектива // Вестн. интенсивной тер. — 1998. — № 3 (Реаниматология). — С. 19–24.
3. Губергриц Н.Б. Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 100 с.
4. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.
5. Долгинский И.Л. О влиянии кислот на отделение сока поджелудочной железы: Дис. — СПб, 1894.
6. Заривчацкий М.Ф., Блинов С.А. Острый панкреатит. — Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2002. — 103 с.
7. Зинчук Л.И., Ветлугаева И.Т., Бедин В.В. и др. Антисекреторная терапия при остром и хроническом панкреатите // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2003. — № 6. — С. 24–27.
8. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А., Демочко Е.А. и др. Ранние и отдаленные эффекты эрадикационной терапии у больных хроническим панкреатитом при наличии инфекции *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 3. — Прил. 19. (Материалы VI Междунар. симпозиума «Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*» 26–27 мая 2003 г.). — С. 66.
9. Калягин А.Н. Современный взгляд на применение кваматела при панкреатитах // Consilium medicum. — 2004. — Прил. 1 (Гастроэнтерология). — С. 17–19.
10. Кучерявый Ю.А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 2. — С. 78–83.
11. Лея Ю.Я. Современная оценка кислотообразования желудка // Клин. мед. — 1996. — Т. 74, № 3. — С. 13–16.
12. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Дичева Д.Т., Овсянникова Е.В. Эффективность ингибитора протонной помпы омепразола (лосека МАПС) при хроническом панкреатите в стадии обострения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 6. — С. 54–57.
13. Маев И.В., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит: Учебное пособие. — М.: ВУНМИЗ МЗ РФ, 2003. — 80 с.
14. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 2005. — 504 с.
15. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Современные подходы к диагностике и лечению хронического панкреатита // Качество жизни. Медицина. — 2004. — № 2 (5). — С. 65–69.
16. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Пирогова А.И., Овсянникова Е.В. Эффективность париета в комплексной терапии обострения хронического панкреатита // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2003. — № 3. — С. 18–24.
17. Минушкин О.Н., Щеголев А.А., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Результаты применения препарата ланзап у больных с острым и хроническим панкреатитом // Практ. врач. — 2002. — № 1. — С. 42–46.
18. Овсянникова Е.В. Использование антисекреторных средств в лечении больных хроническим панкреатитом: Автореф. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 20 с.
19. Охлбыстин А.В. Использование внутрижелудочной рН-метрии в клинической практике: Метод. рекомендации для врачей. — М., 1996. — 31 с.
20. Охлбыстин А.В., Буклис Э.Р. Современные возможности терапии хронического панкреатита // Лечащий врач. — 2003. — № 5. — С. 32–36.
21. Попельский Л.Б. О секреторно-задерживающих нервах поджелудочной железы: Дис. — СПб, 1896.
22. Стандарты «Диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*». Проект программы. Второе московское соглашение, 6 февраля 2004 г. // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 2. — С. 5–12.
23. Старостин Б.Д. Комбинированная терапия хронического панкреатита (двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование) // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 58–65.
24. Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения: Пер. с англ. — М.—СПб: Бинном — Невский Диалект, 1997. — С. 197–224.
25. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Новые аспекты патогенетического лечения панкреатитов // Рус. мед. журн. — 2000. — № 7. — С. 288–290.
26. Щеголев А.А., Будурова М.Д., Гребенева Л.С. и др. Лансопризол в лечении острого и хронического панкреатита у хирургических больных // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 3. — С. 84–87.
27. Яковенко А.В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита // Клин. мед. — 2001. — Т. 79, № 9. — С. 15–20.
28. Vynum T.E., Solomon T.E., Johnson L.R., Jacobson E.D. Inhibition of pancreatic secretion in man by cigarette smoking // Gut. — 1972. — Vol. 13. — P. 361–365.
29. Chowdhury P., Bone R.C., Louria D.B., Rayford P.L. Effect of cigarette smoke on human serum inhibitory capacity and antitrypsin concentration // Am. Rev. Respir. Dis. — 1982. — Vol. 126. — P. 177–179.
30. DiMaggio E.P. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 15, N 3. — P. 477–486.
31. Dominguez-Munoz J.E., Malferttheiner P. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastrointestinal motility, pancreatic secretion and hormone release in asymptomatic humans // Scand. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 36. — P. 1141–1147.
32. Dumasy V., Delhaye M., Cotton F., Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99. — P. 1350–1354.
33. Geus W.P., Eddes E.H., Gielkens H.A. et al. Postprandial intragastric and duodenal acidity are increased in patients with chronic pancreatitis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 13. — P. 937–943.
34. Hauge T., Persson J, Sjolund K. Neuropeptides in the duodenal mucosa of chronic alcoholic heavy drinkers // Alcohol Alcohol. — 2001. — Vol. 36. — P. 213–218.
35. Hevalainen T.J. Phospholipase A₂ in acute pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 23. — P. 897–904.
36. Hori Y., Takeyama Y., Shinkai M. et al. Inhibitory effect of vacuolating toxin of *Helicobacter pylori* on enzyme secretion from rat pancreatic acini // Pancreas. — 1999. — Vol. 18. — P. 324–327.
37. Jaworek J., Bilski J., Jachimczak B. et al. The effects of ammonia on pancreatic enzyme secretion *in vivo* and *in vitro* // J. Physiol. Pharmacol. — 2000. — Vol. 51. — P. 315–332.
38. Koike K., Moore E.E., Moore F.A. et al. Phospholipase A₂ mediates neutrophil priming and lung injury after mesenteric ischemia-reperfusion // Am. J. Physiol. — 1995. — Vol. 269. — P. 397–409.
39. Konturek S.J., Pepera J., Zabielski K. et al. Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control // J. Physiol. Pharmacol. — 2003. — Vol. 54. — P. 293–317.
40. Laugier R., Gerolami R., Renou C. Sphincter of Oddi manometry: Paradoxical response to secretin but not to CCK in alcoholic patients with no pancreatic disease // Int. J. Pancreatol. — 1998. — Vol. 23. — P. 107–114.

41. *Legg E.F., Spencer A.M.* Studies on the stability of pancreatic enzymes in duodenal fluid to storage temperature and pH // *Clin. Chim. Acta.* – 1975. – Vol. 65. – P. 175–179.
42. *Li J.P., Chang T.M., Wagner D., Chey W.Y.* Pancreatic phospholipase A₂ from the small intestine is a secretin-releasing factor in rats // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 526–532.
43. *Llanos Ó.L., Swierczek J.S., Teichmann R.K.* et al. Effect of alcohol on the release of secretin and pancreatic secretion // *Surgery.* – 1977. – Vol. 81. – P. 661–667.
44. *Niemann T., Larsen S., Mouritsen E.A., Thorsgaard N.* *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic pancreatitis and duodenal ulcer // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 32. – P. 1201–1203.
45. *Proesmans M., De Boeck K.* Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes // *Eur. J. Pediatr.* – 2003. – Vol. 162, N 11. – P. 760–763.
46. *Rasmussen L., Oster-Jorgensen E., Qvist N.* et al. The effects of omeprazole on interdigestive motility and early postprandial levels of gastrin and secretin // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 27. – P. 119–123.
47. *Sahel J., Sarles H.* Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption // *Dig. Dis. Sci.* – 1979. – Vol. 24. – P. 897–905.
48. *Sarner M.* Treatment of pancreatic exocrine deficiency // *World J. Surg.* – 2003. – Vol. 27, N 11. – P. 1192–1195.
49. *Schaffalitzky de Muckadell O.B., Fahrenkrug J.* Secretion pattern of secretin in man: regulation by gastric acid // *Gut.* – 1978. – Vol. 19. – P. 812–818.
50. *Singh M., LaSure M.M., Bockman D.E.* Pancreatic acinar cell function and morphology in rats chronically fed an ethanol diet // *Gastroenterology.* – 1982. – Vol. 82. – P. 425.
51. *Solomon T.E., Jaworek J.* Comparative potencies of cholecystokinin and gastrin for gastric and pancreatic secretion in dogs // *Gastroenterology.* – 1984. – Vol. 86. – P. 1260.
52. *Talamini G., Bassi C., Falconi M.* et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer // *Dig. Dis. Sci.* – 1999. – Vol. 44. – P. 1301–1311.
53. *Tran T.M.* et al. Effects of a proton pump inhibitor in cystic fibrosis // *Acta Pediatr.* – 1998. – Vol. 87. – P. 553–558.
54. *Ulrich C.D.* Novel applications of somatostatin analogues in gastroenterology. Pancreatitis: clinical evidence defining benefits // *Postgraduate institute for medicine,* 2002.
55. *Uomo G.* Pancreatic head mass: How can we treat it? Acute pancreatitis: conservative treatment // *JOP. J. Pancreas (Online).* – 2000. – Vol. 1 (suppl. 3). – P. 130–137.
56. *Yen S., Hsieh C.C., MaMahon B.* Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis // *Am. J. Epidemiol.* – 1982. – Vol. 116. – P. 407–414.



В этом году члену-корреспонденту РАМН **Андрею Леонидовичу Гребеневу**, талантливому клиницисту, педагогу и ученому, исполнилось бы 75 лет. Под руководством и при активном непосредственном участии А.Л. Гребенева на кафедре пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова было открыто новое направление в отечественной гастроэнтерологии – изучение клиники, диагностики и разработка методов консервативной терапии заболеваний пищевода, выполнен ряд работ по клинике и лечению рефлюкс-эзофагита, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, спастической дискинезии пищевода, ахалазии кардии.

За цикл работ, посвященных заболеваниям пищевода, В.Х. Василенко и А.Л. Гребенев в 1980 г. были удостоены премии АМН СССР им. Н.Д. Стражеско. Представляемая ниже статья сотрудников Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова отражает ряд достижений в области изучения заболеваний пищевода, которым, в частности, была посвящена научная деятельность Андрея Леонидовича Гребенева.

УДК 616.389-007.271

Клиническая картина, факторы риска и иммуногистохимические маркеры при пищеводе Баррета

С.С. Кардашева¹, А.С. Трухманов¹, Т.А. Демура², М.Ю. Коньков¹,
О.А. Склянская², Е.А. Коган², В.Т. Ивашкин¹

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней,

²Кафедра патологической анатомии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Clinical pattern, risk factors and immunohistochemical markers at Barret's esophagus

S.S. Kardasheva, A.S. Trukhmanov, T.A. Demura, M.Yu. Kon'kov, O.A. Sklyanskaya,
Ye.A. Kogan, V.T. Ivashkin

Цель исследования. Изучение особенностей клинической и морфологической картины пищевода Баррета в целях совершенствования его диагностики и прогноза риска малигнизации.

Материал и методы. В исследование были вовлечены 120 пациентов с *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ). Обследование включало проведение полипозиционного рентгенологического исследования пищевода и желудка, эзофагогастродуоденоскопию, 24-часовое мониторирование pH в пищеводе и желудке, морфологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала слизистой оболочки пищевода. Иммуногистохимическое исследование состояло

Aim of investigation. To study clinical and morphological pattern of Barret's esophagus to improve its diagnostics and prognosis of neoplastic transformation.

Stuff and methods. 120 patients with *gastroesophageal reflux disease* (GERD) have been enrolled to the study. Investigation included polypositional X-ray of esophagus and stomach, esophagogastroduodenoscopy, 24-hour pH monitoring in esophagus and the stomach, morphological and immunohistochemical investigation of esophageal mucosa biopsies. Immunohistochemical investigation consisted of assessment of grade of apoptosis, proliferation, differentiation of epithelial cells of esophagus and expression

из изучения уровня апоптоза, пролиферации, дифференцировки эпителиальных клеток пищевода и экспрессии онкомаркера p53 на фоне терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП). Статистическая обработка результатов проведена при помощи программного пакета «SPSS 13 for Windows».

Результаты. Отмечено частое (в 64% случаев) развитие цилиндрической метаплазии эпителия пищевода при эрозивной форме ГЭРБ (в 46% – желудочной, в 18% – кишечной). Как правило, кишечная метаплазия эпителия была неполной и на ее фоне выявлялась дисплазия, преимущественно низкой степени (75%). В одном случае на фоне дисплазии высокой степени была диагностирована аденокарцинома. Кишечная метаплазия и дисплазия чаще встречались у мужчин – соотношение мужчины : женщины составило 5,5:1 (при дисплазии и малигнизации 9:1).

Сравнительный анализ клинической картины пищевода Баррета и эрозивного эзофагита не выявил значимых различий основных симптомов (интенсивности и частоты изжоги, одинофагии, регургитации). Для пищевода Баррета было характерно длительное (в среднем 5–14,5 года; $p=0,008$) и часто рецидивирующее течение ГЭРБ ($r=0,4$; $p=0,01$). Распространенность курения была выше ($p=0,05$) при кишечной метаплазии эпителия (67%), чем при желудочной метаплазии (38%) и неосложненной рефлюксной болезни (35%). Развитие кишечной метаплазии и дисплазии в пищеводе сопровождалось повышением индекса апоптоза и пролиферации ($p<0,05$). При дисплазии высокой степени и в препаратах аденокарциномы индекс апоптоза снижался, а пролиферация продолжала возрастать. Белок p53 не определялся в многослойном плоском эпителии и при желудочной метаплазии, выявлялся в некоторых клетках кишечной метаплазии. Его экспрессия существенно увеличивалась при дисплазии и была максимальной в аденокарциноме ($p<0,05$).

На фоне лечения ИПП наблюдалось снижение пролиферации во всех типах эпителия пищевода и снижение апоптоза в многослойном плоском и в желудочном эпителии. В кишечном эпителии возрастал индекс апоптоза, что коррелировало с динамикой степени воспаления в слизистой оболочке пищевода.

Выводы. По нашим данным, для прогноза риска развития пищевода Баррета на фоне ГЭРБ наибольшее значение имеет совокупность факторов: принадлежность к мужскому полу, возраст старше 50 лет, рецидивы эрозивного эзофагита несколько раз в год, анамнез ГЭРБ более 5 лет, курение. Увеличение пролиферативной активности, экспрессии p53 и уменьшение индекса апоптоза могут служить маркерами высокого риска малигнизации на фоне дисплазии эпителия в пищеводе Баррета.

Ключевые слова: пищевод Баррета, клиническая картина, факторы риска, иммуногистохимические маркеры.

of tumor marker p53 on a background of *proton pump inhibitors* (PPI) therapy. Statistical analysis was carried out by software pack «SPSS 13 for Windows».

Results. Frequent (in 64% of cases) development of cylindrical metaplasia of esophageal epithelium at erosive GERD (in 46% – gastric, in 18% – intestinal) was revealed. As a rule, the intestinal metaplasia of epithelium was incomplete with development of dysplasia, mainly of low grade on its background (75%). In one case on a background of high grade dysplasia adenocarcinoma has been diagnosed. Intestinal metaplasia and dysplasia were diagnosed more often in males and males/females ratio has made 5,5:1 (at dysplasia and neoplastic transformation – 9:1).

Comparative analysis of clinical pattern of Barret's esophagus and erosive esophagitis has not revealed significant differences of basic symptoms (intensity and frequency of heartburn, odynophagia, regurgitation). For Barret's esophagus long (mean 5–14,5 years; $p=0,008$) and frequently relapsing course of GERD ($r=0,4$; $p=0,01$) was typical. Prevalence of smoking was higher ($p=0,05$) at intestinal metaplasia of epithelium (67%), than at gastric metaplasia (38 %) and uncomplicated reflux disease (35 %). Development of intestinal metaplasia and dysplasia in esophagus was accompanied by rise of apoptotic index and proliferation ($p<0,05$). At dysplasia of high degree and in adenocarcinoma specimens apoptotic index decreased, and proliferation continued to grow. p53 protein was not detected in multilayer squamous epithelium and at gastric metaplasia, it was found at some cells at intestinal metaplasia. Its expression was essentially increased at dysplasia and was maximal in adenocarcinoma ($p<0,05$).

On background of PPI treatment decrease of proliferation in all types of epithelium of esophagus and suppression of apoptosis in multilayer squamous and gastric epithelium was observed. At intestinal epithelium apoptotic index grew, that correlated to esophageal mucosa inflammation degree.

Conclusions. According to our data, prognosis of Barret's esophagus development at the background of GERD is based on the set of factors: male gender, age over 50 years, relapses of erosive esophagitis several times per year, past history of GERD for more than 5 years, smoking. Increase of proliferative activity, p53 expression and decrease of apoptotic index can serve as markers of high risk of neoplastic transformation on a background of dysplasia of Barret's esophagus epithelium.

Key words: Barret's esophagus, clinical pattern, risk factors, immunohistochemical markers.

Профилактика и ранняя диагностика злокачественных новообразований на фоне неуклонного роста смертности от рака во всем мире остается одной из приоритетных задач современной гастроэнтерологии. Расшифровка этапов развития аденокарциномы пищевода (рефлюкс-эзофагита, кишечной метаплазии эпителия, дисплазии и рака) открывает возможности разработки профилактических и лечебных мер на каждом из этих этапов, начиная с развития *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ). Внедрение новых технологий в эндоскопии (хромоскопия, увеличительная эндоскопия, узкоспектральная эндоскопия, флюоресцентная диагностика) позволяет значительно улучшить диагностику дисплазии и раннего рака за счет прицельного забора материала для морфологического исследования. Непростую задачу профилактики, диагностики и лечения пищевода Баррета чаще всего предстоит решать врачам-интернистам и гастроэнтерологам.

Согласно современным взглядам, пищевод Баррета представляет собой метаплазию многослойного плоского эпителия пищевода специализированным цилиндрическим эпителием с бокаловидными клетками, на фоне которой существенно, от 30 до 125 раз, повышается риск развития аденокарциномы [3, 4, 25]. Это — приобретенное состояние, развивающееся у 10–12% больных ГЭРБ. Первое описание цилиндрического эпителия желудочного типа, окружающего язву дистального отдела пищевода, опубликовал в 1950 г. английский хирург Норманн Баррет, расценив свою находку врожденным укорочением пищевода с расположением желудка в грудной полости. Вскоре, в 1953 г., Аллисон и Джонстоун доказали, что цилиндрический эпителий может выстилать пищевод, и это состояние связано с гастроэзофагеальным рефлюксом. В 70-х годах Triger и затем Paul описали три типа цилиндрического эпителия в пищеводе: кардиальный желудочный эпителий, фундальный желудочный эпителий и кишечный эпителий с характерными бокаловидными клетками, получивший название специализированного цилиндрического эпителия [27].

Под руководством А.Л. Гребенева рядом отечественных авторов (Бектаева Р.Р., 1980; Лещенко В.И., 1992) разрабатывались вопросы, касающиеся патогенеза, особенностей клинической картины и возможностей консервативного лечения ГЭРБ и пищевода Баррета. В последние десятилетия было установлено, что злокачественным потенциалом обладает только кишечная метаплазия эпителия пищевода, а отношение к желудочной метаплазии остается неоднозначным. На Международной гастроэнтерологической конференции, проходившей в Монреале в 2005 г., желудочная метаплазия вновь была включена в термин «пищевод Баррета» с рекомендацией

дополнять диагноз указанием типа выявленной метаплазии эпителия пищевода — желудочной или кишечной [28].

Характерные клинические признаки, указывающие на развитие пищевода Баррета у больных ГЭРБ, отсутствуют. Некоторые исследователи отмечают, что пищевод Баррета отличается стойкими и выраженными симптомами ГЭРБ, часто встречающимся эрозивно-язвенным эзофагитом [6, 9]. По мнению других авторов, у пациентов с пищеводом Баррета определяются менее интенсивные симптомы (изжога, регургитация, загрудинные боли), чем при рефлюкс-эзофагите [22], у части больных с пищеводом Баррета проявления ГЭРБ не наблюдаются [24]. Отсутствие патогномичных симптомов требует исключения пищевода Баррета у всех пациентов с ГЭРБ, что сделать очень сложно. Внимательная оценка анамнеза и характера течения ГЭРБ может помочь выделить больных с повышенным риском развития предрака и аденокарциномы пищевода.

Материал и методы исследования

В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова были обследованы 120 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Среди них было 54 пациента с *неэрозивной формой ГЭРБ* (НЭРБ) и 66 — с эрозивной формой. Пациенты были обследованы по единому плану, который предусматривал подробное изучение жалоб и анамнеза, проведение общего осмотра, определение *индекса массы тела* (ИМТ), выполнение лабораторных и инструментальных исследований — полипозиционное рентгенологическое исследование пищевода и желудка, *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС), 24-часовое мониторирование pH в пищеводе и желудке.

Для морфологического исследования во время ЭГДС была проведена биопсия из слизистой оболочки дистального отдела пищевода (4 фрагмента, расположенные на 12, 3, 6, 9 часах на 2 см выше Z-линии), а также из отдельных очагов измененной слизистой. Показанием к биопсии служил эрозивный рефлюкс-эзофагит в анамнезе или в настоящее время, а также эндоскопические признаки пищевода Баррета. Морфологическое исследование было выполнено 66 пациентам с ГЭРБ: 40 (61%) мужчинам и 26 (39%) женщинам от 16 до 81 лет (средний возраст 49,6±17 года). Парафиновые срезы готовили традиционным методом, окрашивали гематоксилином и эозином. Пищевод Баррета диагностировали при выявлении метаплазии кишечного типа: полной (зрелой или тонкокишечной) и неполной (незрелой или толстокишечной).

Иммуногистохимическое исследование было проведено на 252 образцах ткани от 18 больных.

Из них 10 пациентов были с пищеводом Баррета (3 — кишечная метаплазия без дисплазии, 7 — дисплазия различной степени), 2 пациента — с аденокарциномой на фоне пищевода Баррета. Контрольную группу составили 6 больных с неосложненной ГЭРБ.

Исследование выполнялось на парафиновых срезах с демаскировкой антигенов в микроволновой печи. Затем проводились депарафинизация и стандартная иммуногистохимия с использованием микроволнового метода. В исследовании применялись моноклональные мышные антитела «Дако» (Дания):

— к Ki-67 (клон MIB-1, класс — IgG карра, иммуноген — человеческий рекомбинантный пептид, относящийся к 1002bp Ki-67 cDNA). Ki-67 непосредственно связан с фазой клеточного цикла: его экспрессия отмечается начиная с середины G1-периода и увеличивается в ходе S-G2, достигая максимума при митозе, а потом резко уменьшается. Антиген Ki-67, выявляемый соответствующими моноклональными антителами, короткоживущий протеин, который разрушается в течение 1–1,5 ч. Вследствие этого он выявляет только делящиеся клетки, так как не успевает накапливаться и не остается в покоящихся клетках;

— к белку p53 (класс — IgG карра, иммуноген — рекомбинантный человеческий дикий тип белка p53, экспрессируемый *E. coli*). Повышение экспрессии белка p53 указывает на мутацию гена p53. В нормальных клетках концентрация белка p53 низкая и находится за пределами чувствительности иммуногистохимических методов. Точечные мутации гена, кодирующего белок p53, приводят к накоплению мутантного белка p53;

— к цитокератинам 10/13 (клон DE-K13, класс — IgG карра, молекулярный вес 53 kDa и 56,5 kDa) и 8 (клон 35βH11, класс — IgM карра, молекулярный вес 54 kDa). Цитокератины являются промежуточными филаментами белков цитоскелета, необходимыми для развития и дифференцировки эпителиальной клетки. Цитокератины с низким молекулярным весом (40–54 kDa) характерны для железистого, а с высоким молекулярным весом (48–67 kDa) — для плоского эпителия. Цитокератин 13 имеется в супрабазальных слоях многослойного неороговевающего эпителия пищевода. На парафиновых срезах используемые антитела реагируют только с цитокератином 13, а цитокератин 10, определяемый в ороговевающем многослойном эпителии, не окрашивается. Цитокератин 8 присутствует в железистом эпителии и в аденокарциномах, отсутствует в плоском многослойном эпителии.

Результаты исследования цитокератинов оценивали полуколичественным методом в баллах по количеству позитивно окрашенных клеток. Оценка экспрессии Ki-67 и p53 осуществляли

путем подсчета процента окрашенных ядер на 300 клеток при увеличении $\times 400$. Для изучения уровня апоптоза эпителиальных клеток пищевода использовали коммерческий набор реагентов ApopDETEK Cell Death Assay System (ENZO). При увеличении $\times 1000$ подсчитывали *индекс апоптоза* (ИА): $ИА = \text{число окрашенных ядер} / 1000 \text{ клеток} \times 100\%$.

Всем пациентам с ГЭРБ назначали комплексное лечение, включавшее изменение образа жизни, диету и медикаментозную терапию. Последняя проводилась *ингибиторами протонной помпы* (ИПП) в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации в течение 8 нед в стандартной суточной дозе: омепразол 40 мг, эзомепразол 40 мг, рабепразол 20 мг.

Статистическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере при помощи программного пакета «SPSS 13 for Windows» с применением непараметрических методов.

Результаты исследования и их обсуждение

Цилиндрическая метаплазия эпителия пищевода диагностирована у 42 из 66 пациентов (64%), среди них у 30 выявлена только желудочная метаплазия, а у 12 — кишечная метаплазия (пищевод Баррета). Кишечная метаплазия в 10 случаях из 12 (83%) сочеталась с участками желудочной метаплазии. Наблюдалось несколько вариантов желудочной метаплазии эпителия пищевода. Преобладала желудочная метаплазия фундального типа: под высоким цилиндрическим покровным эпителием находились типичные железы фундального типа с главными, париетальными и добавочными клетками (у 25 больных, что составило 62,5%). Кроме того, в 6 (15%) случаях были кардиальные железы, в 3 (7,5%) — железы пилорического типа, а в 6 (15%) — сочетания различных желез желудка. Полная кишечная метаплазия выявлена у 2 человек (рис. 1а). Чаще встречалась неполная кишечная метаплазия — у 10 (83%) пациентов с пищеводом Баррета (рис. 1б). Из 12 больных с пищеводом Баррета у 9 (75%) была обнаружена дисплазия: в 8 случаях дисплазия низкой степени и в 1 (8%) — высокой степени с переходом в рак (рис. 1в).

Согласно сведениям литературы, средний возраст пациентов с пищеводом Баррета на момент установления диагноза составляет 50–60 лет. Однако в последних исследованиях все чаще обнаруживается развитие пищевода Баррета в более молодом возрасте (30–40 лет) [13].

Средний возраст наших пациентов с кишечной метаплазией составил 62 ± 13 лет, с желудочной — 39 ± 15 лет. В 2 случаях мы наблюдали раз-

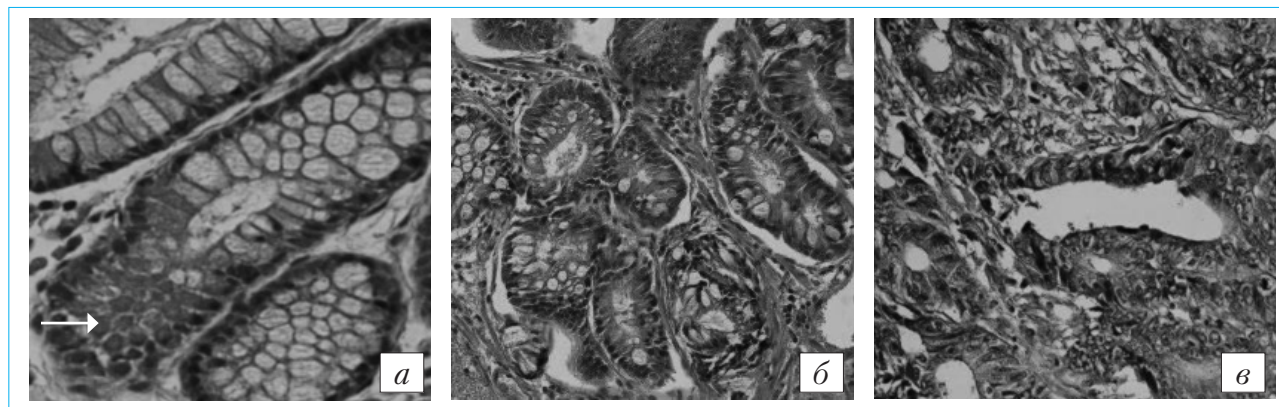


Рис. 1. Пищевод Баррета, окраска гематоксилином и эозином
 а – полная кишечная метаплазия: видны клетки Панета (показано стрелкой), увеличение $\times 400$; б – неполная кишечная метаплазия, увеличение $\times 200$; в – дисплазия высокой степени метаплазированного кишечного эпителия с переходом в рак, увеличение $\times 200$

витие кишечной метаплазии эпителия пищевода у юношей 16 и 19 лет с дебютом ГЭРБ в детском возрасте. В среднем кишечная метаплазия развивалась в более старшем возрасте по сравнению с неосложненной ГЭРБ и желудочной метаплазией. Разница в возрасте была статистически достоверной ($p=0,005$). Между возрастом и частотой кишечной метаплазии существует прямая корреляционная связь ($r=0,3$; $p=0,01$). Современные данные не дают однозначного ответа на вопрос о роли желудочной метаплазии в злокачественной трансформации эпителия. Возможно, что у пациентов в молодом возрасте развивается желудочная метаплазия, на фоне которой впоследствии появляется кишечная.

При пищеводе Баррета наблюдалось более длительное течение заболевания, чем у остальных больных с ГЭРБ. В среднем для развития желудочной метаплазии эпителия пищевода потребовалось от 2 до 10 лет, а для развития кишечной метаплазии – от 5 до 14,5 (табл. 1). Различия в длительности заболевания были достоверными ($p=0,008$). Определялась прямая корреляционная связь продолжительности заболевания и развития пищевода Баррета: коэффициент корреляции Спирмена (r) составляет 0,27, $p=0,01$.

Обращает внимание, что метаплазия эпителия пищевода, как желудочная, так и кишечная, чаще обнаруживалась у мужчин. Соотношение мужчин и женщин при желудочной метаплазии составило

3:2 (18 мужчин и 12 женщин), а при кишечной – 5:1 (10 мужчин и 2 женщины), $p=0,01$. Среди пациентов с дисплазией и малигнизацией в пищеводе Баррета также преобладали мужчины (соотношение мужчины:женщины составило 9:1; $p=0,001$). Среди мужчин наблюдалось развитие пищевода Баррета в более молодом возрасте, чем у женщин.

Работы по исследованию влияния ожирения на риск формирования пищевода Баррета немногочисленны. Исследование, проведенное К. J. Smith и соавт. [26], включавшее 167 пациентов с указанной патологией и контрольную группу, показало значительное повышение риска развития пищевода Баррета при сочетании ожирения и изжоги, возникающей хотя бы раз в неделю: $OR=34,4$ (6,3–188,0) по сравнению с изжогой без ожирения – $OR=9,3$ (1,4–62,0) или с ожирением без симптомов гастроэзофагеального рефлюкса – $OR=0,7$ (0,2–2,4). В то же время два исследования, проведенных L. V. Gerson и соавт. [14], не обнаружили существенных различий в распространенности ожирения при сравнении 35 и 27 больных с пищеводом Баррета и лиц контрольной группы. Увеличение риска возникновения аденокарциномы при ожирении подтверждается в большинстве исследований по этой проблеме [16, 20, 29].

Обследованные нами пациенты с пищеводом Баррета не страдали избыточной массой тела чаще, чем при неосложненной ГЭРБ ($p=0,9$).

Таблица 1

Продолжительность заболевания ГЭРБ при метаплазии эпителия пищевода

ГЭРБ	Продолжительность заболевания			
	25-й процентиль	Медиана	75-й процентиль	Среднее±стандартное отклонение
Без метаплазии ($n=41$)	1	3,0	6,5	4,9±4,6
Желудочная метаплазия ($n=30$)	2	4,0	10,0	6,8±7,3
Кишечная метаплазия ($n=12$)	5	7,3	14,5	11,3±11,0

Это может отражать особенности российской популяции больных ГЭРБ. Согласно полученным нами данным, избыточная масса тела является фактором риска развития симптомов ГЭРБ и эрозивного эзофагита, но имеет меньшее значение в возникновении тяжелых форм рефлюкс-эзофагита и осложнений ГЭРБ.

Вклад курения и алкоголя в увеличение риска развития кишечной метаплазии пищевода и последующей малигнизации оценивается неоднозначно. По некоторым наблюдениям, среди пациентов с пищеводом Баррета и аденокарциномой достоверно больше злоупотребляющих никотином — $OR=51,4$ (14,1–188,0) [26]; $OR=2,3$ (1,4–3,9) [17] и алкоголем — $OR=2,3$ (1,3–4,3) [17]. В то же время другие авторы не находят различий в величине риска по сравнению с эрозивным рефлюкс-эзофагитом [8].

У обследованных нами пациентов распространенность курения была выше ($p=0,05$) при кишечной метаплазии эпителия (курили 67%), чем при желудочной метаплазии (38%) и неосложненной рефлюксной болезни (35%). Это подтверждает роль курения как фактора риска развития пищевода Баррета и целесообразность рекомендации больным ГЭРБ прекратить или ограничить курение.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, по нашим данным, достоверно чаще встречалась у больных ГЭРБ, чем в контрольной группе. Не было установлено ее влияния на развитие более тяжелых форм ГЭРБ, включая пищевод Баррета.

Клиническая картина пациентов с пищеводом Баррета не имела характерных клинических симптомов, позволяющих отличить их среди остальных больных, страдающих ГЭРБ. Полученные нами сведения не подтверждают уменьшение или, наоборот, усиление интенсивности и частоты изжоги при пищеводном Баррете, отмеченные в других исследованиях. Средние показатели интенсивности и частоты изжоги, боли за грудиной при пищеводном Баррете были достоверно выше, чем при эндоскопически негативной рефлюксной болезни и соответствовали таковым при эрозивном рефлюкс-эзофагите. Интенсивность изжоги, оцениваемая по 3-балльной шкале, у пациентов с НЭРБ и эзофагитом I степени (по классификации Савари–Миллера) существенно не отличалась (1,9 балла), при эзофагите II и III степени она увеличивалась до 2–2,3 балла. У пациентов с пищеводом Баррета отмечалась выраженная изжога в дневное время (2 балла), однако ее уровень был не выше, чем при эзофагите II–III степени (рис. 2).

Течение ГЭРБ у всех больных с пищеводом Баррета было часто рецидивирующим (рецидивы эрозивного эзофагита возникали ежегодно или несколько раз в год). В 60% случаев требовалась постоянная поддерживающая терапия с приме-

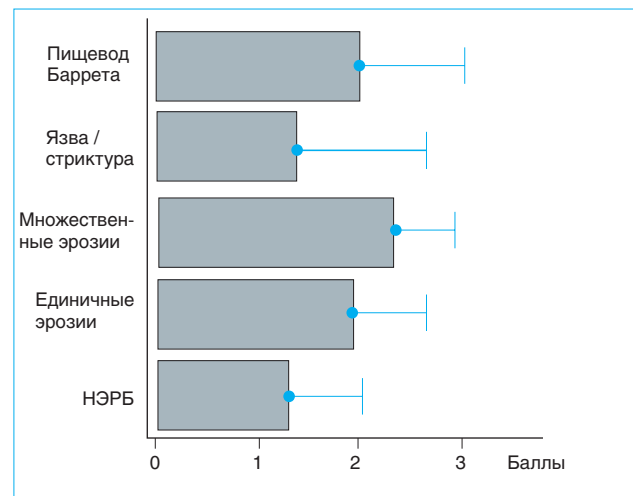


Рис. 2. Интенсивность изжоги в баллах (среднее значение и стандартное отклонение) при разных формах ГЭРБ и пищеводе Баррета

нием ИПП, попытка отмены которых приводила к быстрому рецидиву эрозий и язв пищевода. Таким образом, часто рецидивирующее течение эрозивной ГЭРБ имеет прямую корреляционную связь с развитием кишечной метаплазии эпителия пищевода ($r=0,4$; $p=0,01$). Эти данные дают дополнительное обоснование назначению постоянной поддерживающей антисекреторной терапии при часто рецидивирующем течении ГЭРБ в целях предотвращения рецидивов эзофагита и профилактики формирования пищевода Баррета.

Для определения степени значимости факторов риска развития пищевода Баррета, выявленных нами при ГЭРБ, был установлен относительный риск возникновения последнего в каждом конкретном случае (рис. 3). Наиболее значимыми факторами оказались продолжительность заболевания и курение. Риск развития пищевода Баррета значительно увеличивается при длительно существующей ГЭРБ. Если анамнез изжоги более 5 лет, риск возрастает в 2,5 раза ($CI=0,7–10,0$), при длительности анамнеза более 10 лет — в 5,5

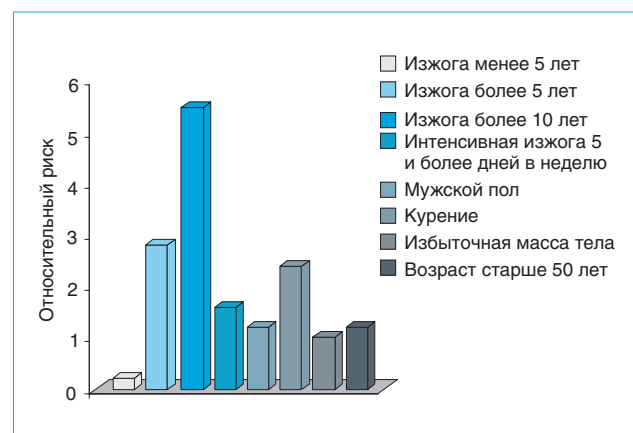


Рис. 3. Относительный риск развития пищевода Баррета

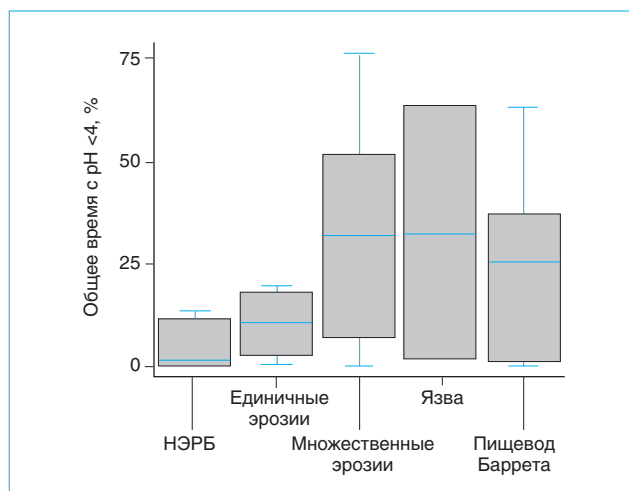


Рис. 4. Общее время с pH < 4: сравнение данных при пищеводе Баррета и других формах ГЭРБ (квартили, максимальное и минимальное значение)

раза (CI=1,3–24,4). Курение в 2,5 раза (CI=0,6–9,0) увеличивает риск возникновения кишечной метаплазии. Интенсивная и частая изжога при ГЭРБ в 1,7 раза (CI=0,4–6,2) увеличивает риск развития пищевода Баррета. В возрасте старше 50 лет шанс развития пищевода Баррета в 1,2 раза (CI=0,9–1,4) выше, чем в молодом возрасте. Избыточная масса тела не способствует возникновению пищевода Баррета, наоборот, среди пациентов с кишечной метаплазией никто не страдал ожирением (OR=1, CI=0,8–1,2). Мужской пол в 1,2 раза (CI=1,0–1,4) повышает возможность развития пищевода Баррета.

Пищевод Баррета характеризовался высокой активностью воспаления, но при этом показатели суточного мониторинга pH в пищеводе (средние величины общего времени с pH < 4 и составного показателя) не превышали соответствующие данные при эрозивной рефлюксной болезни в целом, они были ниже, чем при язве и множественных эрозиях в пищеводе (рис. 4). Обращает внимание увеличение продолжительности времени с pH < 4 в горизонтальном положении и максимальной длительности рефлюкса при пищеводе Баррета, превышающее средние показатели при всех других формах ГЭРБ. Это косвенно свидетельствует о роли снижения пищеводного клиренса в патогенезе кишечной метаплазии и значении дополнительных факторов (возможно, желчных кислот), помимо кислого содержимого желудочного сока, в развитии цилиндрической метаплазии.

Имуногистохимическое исследование препаратов слизистой оболочки пищевода первоначально проводилось до начала лечения ИПП. При исследовании показателей апоптоза в многослойном плоском эпителии и в участках желудочного эпителия в пищеводе получены примерно одинаковые результаты: $3,1 \pm 0,6\%$ и $3,7 \pm 3,1\%$ соответственно. В участках кишечной метаплазии

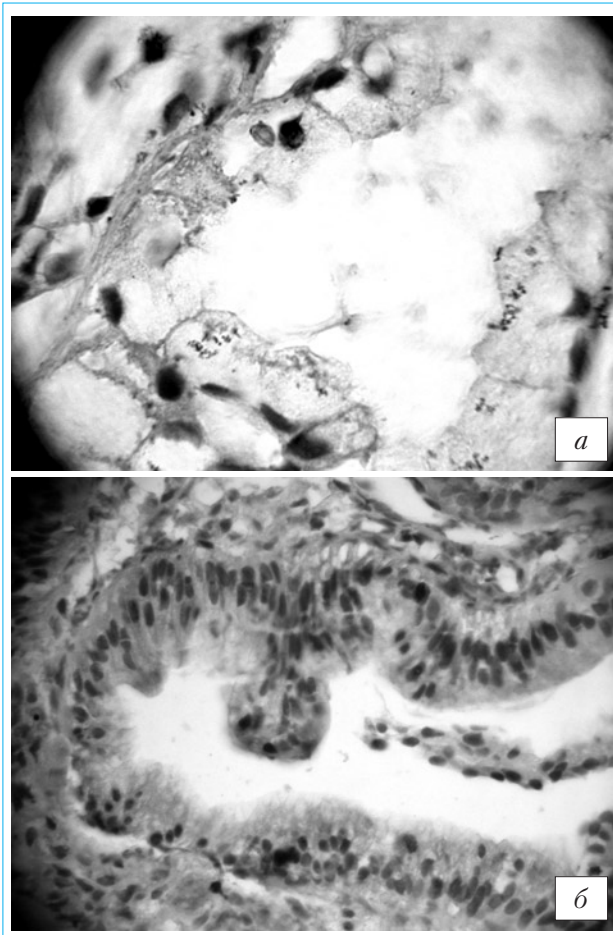


Рис. 5. *а* – пищевод Баррета. Апоптотное тельце в железе в очаге толстокишечной метаплазии. АрорDETTEK (ENZO), увеличение $\times 1000$; *б* – аденокарцинома на фоне пищевода Баррета. Высокая экспрессия Ki-67 (DAKO) в клетках аденокарциномы, увеличение $\times 400$

и дисплазии IA был выше, чем в многослойном плоском эпителии ($p < 0,05$), что косвенно свидетельствует о возрастании доли клеток с генетическими нарушениями (рис. 5*а*). В участках кишечной метаплазии без дисплазии уровень апоптоза составил $13,7 \pm 12,6\%$. При дисплазии на фоне кишечной метаплазии он возрастал до $26,0 \pm 19,8\%$. Однако в аденокарциноме снижался до $20 \pm 10\%$, что, по-видимому, отражает нарушение клеточных механизмов контроля при развитии рака.

Индекс пролиферации в многослойном плоском эпителии ($3,8 \pm 3,7\%$) и участках желудочной метаплазии ($3,5 \pm 3,4\%$) существенно не отличался. Отмечено его повышение в участках кишечной метаплазии ($10,6 \pm 6,1\%$) по сравнению с многослойным плоским эпителием и участками желудочного эпителия в пищеводе ($p < 0,05$), дальнейшее его возрастание при развитии дисплазии в пищеводе Баррета ($39,4 \pm 0,1\%$) с максимальным значением индекса пролиферации в аденокарциноме ($63 \pm 0,18\%$) – рис. 5*б*.

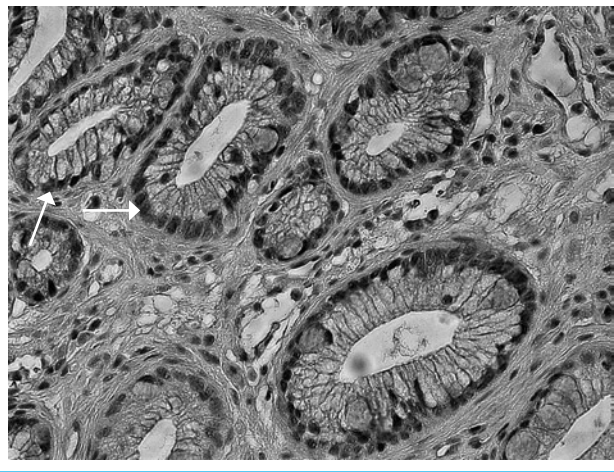


Рис. 6. Пищевод Барретта. Темное окрашивание ядер клеток кишечного метаплазированного эпителия (показано стрелками), содержащих продукт мутантного гена p53 (DAKO), увеличение ×400

Следовательно, по данным иммуногистохимического исследования, развитие кишечной метаплазии эпителия пищевода и дисплазии низкой степени сопровождается увеличением индексов апоптоза и пролиферации. На более поздних этапах, при развитии дисплазии высокой степени и аденокарциномы, наблюдается продолжающееся увеличение индекса пролиферации и снижается индекс апоптоза опухолевых клеток.

Ген p53 имеет большое значение в репарации ДНК и гибели клеток с серьезными повреждениями ДНК путем апоптоза. Экспрессия белка p53, отражающая накопление мутаций гена p53, обнаруживалась только при кишечной метаплазии ($22,0 \pm 11,5\%$) и отсутствовала в многослойном плоском и желудочном метаплазированном эпителии. При дисплазии ($45,3 \pm 11,7\%$) и затем при раке ($65,0 \pm 7,1\%$) отмечалось дальнейшее накопление клеток с мутантным геном p53 (рис. 6).

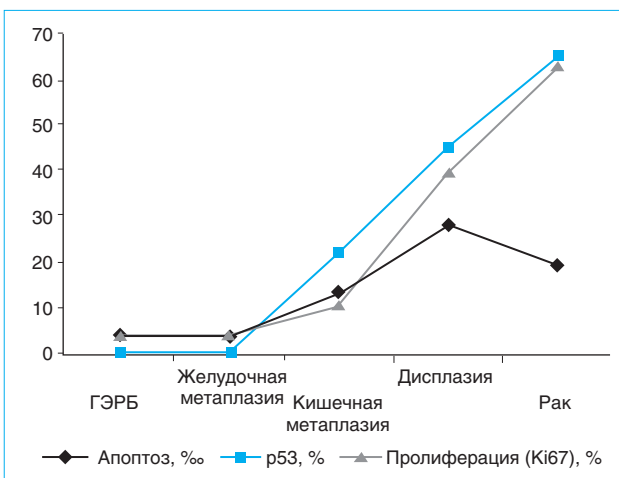


Рис. 7. Динамика апоптоза, пролиферации и экспрессии p53 в эпителии пищевода на последовательных этапах злокачественной трансформации при пищеводе Барретта

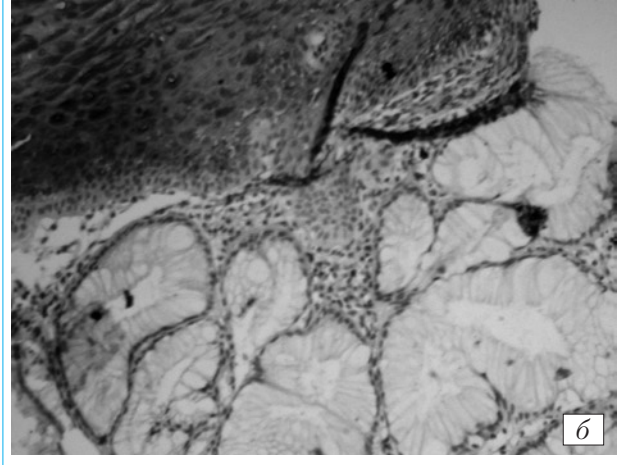
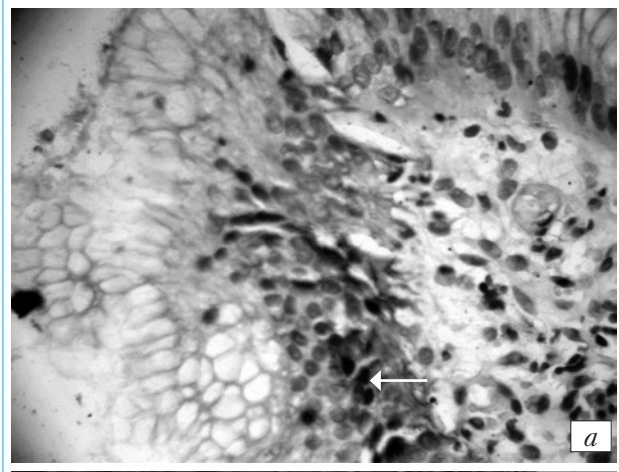


Рис. 8. а – цитокератин 8 в эпителии пищевода Барретта (DAKO). Темное окрашивание цитоплазмы клеток железистого эпителия (показано стрелкой) в препарате кишечной метаплазии, увеличение ×1000; б – цитокератин 13 в эпителии пищевода. Высокая экспрессия в парабазальных и поверхностных слоях плоского эпителия, не экспрессируется в базальном слое плоского эпителия (DAKO), увеличение ×400

Желудочная метаплазия по уровню показателей апоптоза и пролиферации не отличалась от таковых в случаях нормального плоского эпителия пищевода. Как и в многослойном плоском эпителии, при желудочной метаплазии не выявлялся мутантный p53. Эти данные подтверждают, что непосредственным предраковым потенциалом обладает только кишечная метаплазия эпителия пищевода, но не желудочная (рис. 7).

Эпителий в очагах дисплазии в пищеводе Барретта отличается нарушением созревания клеток и экспрессирует как цитокератин 8 (рис. 8а) – маркер железистого эпителия, так и цитокератин 13 (рис. 8б) – маркер плоского эпителия.

На фоне лечения ИПШ снижались пролиферативный индекс во всех типах эпителия пищевода и индекс апоптоза в многослойном плоском и желудочном эпителии. В кишечном эпителии снижения ИА не наблюдалось, а наоборот, отмечалось его возрастание (табл. 2).

Таблица 2

Динамика апоптоза и пролиферации в разных типах эпителия пищевода на фоне лечения

Эпителий пищевода	Апоптоз, %		Ki-67, %	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Плоский	3,5±1,5	2,2±1,6*	2,6±1,9	0,9±0,2
Желудочный	3,5±2,5	2,4±2,1	4,7±3,6	3,7±4,2
Кишечный	11,5±8,2	14,0±5,7	26,0±14,5	17,5±9,6

* $p < 0,05$.

Снижение индекса апоптоза в плоском эпителии после лечения было статистически достоверным ($p=0,04$), в остальных случаях статистической значимости не достигнуто. Снижение индекса пролиферации на фоне применения ИПП подтверждает значение кислотного фактора в патогенезе ГЭРБ и пищевода Баррета. Соответственно нашим наблюдениям наличие пищевода Баррета не оказывает влияния на сроки эпителизации эрозивного и эрозивно-язвенного эзофагита [23], но коррелирует с динамикой степени воспаления в слизистой оболочке пищевода на фоне лечения ИПП ($r=0,53$; $p=0,02$). В сегментах кишечной метаплазии отмечался менее выраженный регресс воспалительных изменений, чем при неосложненной эрозивной ГЭРБ, несмотря на достигнутое на фоне терапии эпителизацию эрозий. Сохраняющееся воспаление может быть одной из причин высокого индекса апоптоза клеток эпителия пищевода Баррета. Полученные данные могут служить обоснованием для рекомендации более длительного лечения рецидивов эрозивного эзофагита при сочетании его с пищеводом Баррета. Целесообразно назначение ингибиторов протонной помпы в полных дозах с последующим переходом на постоянную поддерживающую терапию.

Выводы

1. По результатам проведенного исследования можно рекомендовать при оценке вероятности развития пищевода Баррета у больного ГЭРБ учитывать совокупность факторов: мужской пол, возраст старше 50 лет, курение, длительный (более 5 лет) анамнез ГЭРБ с частыми рецидивами эрозивного рефлюкс-эзофагита. Таких пациентов необходимо направлять на эндоскопическое исследование пищевода после достижения ремис-

сии рефлюкс-эзофагита, что способствует более совершенной диагностике патологических изменений на фоне минимальной активности воспаления в слизистой оболочке пищевода.

2. В качестве дополнения к морфологическому исследованию при определении прогноза и тактики лечения пациента с пищеводом Баррета перспективно исследование онкомаркеров. Увеличение пролиферативной активности, экспрессии p53 и уменьшение индекса апоптоза указывает на высокий риск малигнизации на фоне дисплазии эпителия в пищеводе Баррета. Исследование индексов пролиферации, апоптоза и экспрессии p53 в динамике может служить дополнительными объективными критериями эффективности проводимой консервативной терапии или необходимости изменения лечебной тактики.

3. Принимая во внимание связь часто рецидивирующего течения ГЭРБ с развитием кишечной метаплазии, целесообразно рекомендовать этим пациентам постоянную поддерживающую терапию ИПП в целях профилактики развития пищевода Баррета. В случае рецидивирования эрозивного эзофагита на фоне развившейся кишечной метаплазии эпителия пищевода требуется назначение более продолжительного, чем при неосложненной ГЭРБ, курса лечения ИПП (возможно, в более высоких дозах), учитывая длительно сохраняющееся воспаление в слизистой оболочке при пищеводном Баррета.

4. При увеличении протяженности сегмента кишечной метаплазии или появлении диспластических изменений необходимо направить пациента на консультацию в специализированный медицинский центр, обладающий необходимым опытом и техническими возможностями для определения дальнейшей лечебной тактики в подобных случаях.

Список литературы

1. Бектаева Р.Р. Отдаленные результаты консервативного лечения пептических поражений пищевода при грыже пищеводного отверстия диафрагмы: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1980.
2. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Стилиди И.С., Дыхно А.Ю. Пищевод Баррета: от теоретических основ к практическим рекомендациям // *Практ. онкол.* — 2003. — Т. 4, № 2. — С. 109–119.

3. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. *Болезни пищевода.* — М.: Триада-Х, 2000. — 179 с.
4. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. *Болезни пищевода и желудка.* — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 143 с.
5. Коган Е.А. Молекулярно-генетические основы канцерогенеза // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2002. — Т. 12, № 3. — С. 32–36.
6. Лещенко В.И. Особенности течения, диагностики и лечения пептических поражений пищевода при аксиальной грыже пищеводного отверстия диафрагмы: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1992.

7. *Anandasabapathy S., Jhamb J.* et al. Clinical and endoscopic factors predict higher pathologic grades of Barrett dysplasia // *Cancer.* – 2007. – Vol. 109, N 4. – P. 668–674.
8. *Avidan B., Sonnenberg A.* et al. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, N 8. – P. 1930–1936.
9. *Conio M., Filiberti R.* et al. Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study // *Int. J. Cancer.* – 2002 – Vol. 97, N 2. – P. 225–229.
10. *Cook M.B., Wild C.P., Forman D.* A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 162, N 11. – P. 1050–1061.
11. *Feagins L.A., Souza R.F.* Molecular targets for treatment of Barrett's esophagus // *Dis. Esophagus.* – 2005 – Vol. 18 – P. 75–86.
12. *Fennerty M.B., Johnson D.A.* Heartburn severity does not predict disease severity in patients with erosive esophagitis // *Med. Gen. Med.* – 2006. – Vol. 6–8, N 2. – P. 6.
13. *Ford A.C., Forman D.* et al. Ethnicity, gender, and socioeconomic status as risk factors for esophagitis and Barrett's esophagus // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 162, N 5. – P. 454–460.
14. *Gerson L.B., Shetler K., Triadafilopoulos G.* Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 123. – P. 461–467.
15. *Giuli R., Siewert J.R., Couturier D., Scarpignato C.* Barrett's esophagus. – Paris: John Libbey Eurotext, 2003. – Vol. 1–2. – 830 p.
16. *Hampel H.* et al. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 143, N 3. – P. 199–211.
17. *Kabat G.C., Ng S.K., Wynder E.L.* Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia // *Cancer Causes Control.* – 1993. – Vol. 4, N 2. – P. 123–132.
18. *Lagergren J., Bergstrom R., Nyren O.* No relation between body mass and gastro-esophageal reflux symptoms in a Swedish population based study // *Gut.* – 2000. – Vol. 47, N 1. – P. 26–29.
19. *Lambert R., Sharma P.* Paris Workshop on columnar metaplasia // *Endoscopy.* – 2005. – 37. – P. 879–920.
20. *Lindblad M., Rodriguez L.A., Lagergren J.* Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study // *Cancer Causes Control.* – 2005. – Vol. 16, N 3. – P. 285–294.
21. *Locke G.R., Zinsmeister A.R.* et al. Can symptoms predict endoscopic findings in GERD? // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – Vol. 58, N 5. – P. 661–670.
22. *Madisch A., Miehke S.* et al. Patients with Barrett's esophagus experience less reflux complaints. – Los Angeles: DDW, 2006. – Vol. A. – 1819 p.
23. *Malfertheiner P., Lind T.* et al. Prognostic influence of Barrett's esophagus and *Helicobacter pylori* infection on healing of erosive gastro-esophageal reflux disease (GORD) and symptom resolution in non-erosive GORD: report from the ProGORD study // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – P. 746–751.
24. *Shaheen N.* Is there a «Barrett's Iceberg?» // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 123, N 2. – P. 636–638.
25. *Sharma P., McQuaid K.* et al. AGA Chicago Workshop. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 127. – P. 310–330.
26. *Smith K.J., O'Brien S.M.* et al. Interactions among smoking, obesity, and symptoms of acid reflux in Barrett's esophagus // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14. – P. 2481–2486.
27. *Spechler S.J., Goyal R.K.* The columnar lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110. – P. 614–621.
28. *Vakil N.B., Zanten S., Kahrilas P.* et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 1900–1920.
29. *Wu A.H., Wan P., Bernstein L.* A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States) // *Cancer Causes Control.* – 2001. – Vol. 12, N 8. – P. 721–732.

УДК 616.329-006-036.3

Новый взгляд на проблему пищевода Баррета

С.С. Пирогов¹, Ю.П. Кувшинов¹, И.С. Стилиди¹, Б.К. Поддубный¹, В.Т. Ивашкин²,
О.А. Малихова¹, А.С. Трухманов², Т.И. Захарова¹, О.В. Чистякова¹

¹Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН,

²Кафедра и клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

New viewpoint on a Barrett's esophagus problem

S.S. Pirogov, Yu.P. Kuvshinov, I.S. Stilidi, B.K. Poddubny, V.T. Ivashkin,
O.A. Malikhova, A.S. Trukhmanov, T.I. Zakharova, O.V. Chistyakova

Цель исследования. Уточнить понятие пищевода Баррета (ПБ) с онкологических позиций и оценить его связи с некоторыми осложнениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)

Материал и методы. В статье сопоставлены данные эндоскопического исследования и морфологических заключений 168 больных с подозрением на ПБ. Протокол эндоскопического исследования включал обработку слизистой оболочки пищевода 1,5% раствором уксусной кислоты, хромоэзофагоскопию с использованием раствора Люголя и метиленового синего, осмотр в режиме NBI с увеличением, а также комплексные методики.

Результаты. Из 168 больных неполный тип кишечной метаплазии (КМ) плоского эпителия проксимальнее кардиоэзофагеального перехода выявлен лишь у 21,4%. У остальных в пищеводе обнаружены другие типы эпителия: полная КМ плоского эпителия, КМ кардиального или фундального эпителия, желудочные типы эпителия без КМ. Большинство (36,8%) случаев так называемого «ультракороткого ПБ» были представлены КМ кардиального эпителия. Различные этапы неопластической трансформации ПБ (слабая, умеренная и тяжелая дисплазия, аденокарцинома) наиболее часто встречались на фоне КМ плоского эпителия. Суммарная частота осложнений ГЭРБ, таких как язвы, эрозии и рубцы пищевода при выявленной КМ плоского эпителия, составила 42,1%, что не позволяет говорить о четкой ассоциированности ПБ и этих видов рефлюксного поражения пищевода.

Заключение. К ПБ как к факультативному предраковому состоянию целесообразно относить только случаи неполной КМ плоского эпителия пищевода. В исследовании не выявлено прямой связи ПБ и этапов его неопластической трансформации с другими осложнениями ГЭРБ.

Ключевые слова: пищевод Баррета, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кишечная метаплазия, аденокарцинома пищевода, кардиоэзофагеальный переход.

Aim of investigation. To specify concept of Barrett's esophagus (BE) from oncology viewpoint and to estimate its relation to some complications of gastroesophageal reflux disease (GERD)

Stuff and methods. Article presents comparative data of endoscopic and morphological investigations for 168 patients with suspicion for BE. The protocol of endoscopy included application on mucosa of esophagus of 1,5% acetic acid solution, chromoendoscopy with Lugol's iodine solution and methylene dark blue, inspection in NBI regimen with magnification, and combined procedures.

Results. Of 168 patients incomplete intestinal metaplasia (IM) of squamous epithelium proximal from cardioesophageal transition was revealed only in 21,4%. Other types of epithelium were found at esophagus in rest: complete IM of squamous epithelium, IM of cardiac or fundal epithelium, gastric types of epithelium without IM. The majority (36,8%) of so-called «ultrashort BE» cases were presented by IM of cardia epithelium. Various stages of BE neoplastic transformation (mild, moderate and severe dysplasia, adenocarcinoma) were most frequently revealed on the background of IM of squamous epithelium. Cumulative frequency of GERD complications, such as ulcers, erosions and scars of esophagus at IM of squamous epithelium, was 42,1% that does not allow to assume clear association of BE and these forms of reflux disorders of esophagus.

Conclusions. BE as a facultative premalignant state should include only the cases of incomplete IM of squamous epithelium of esophagus. No direct link of BE and of its stages of neoplastic transformation with other complications of GERD was revealed in the study.

Key words: Barrett's esophagus, gastroesophageal reflux disease, intestinal metaplasia, adenocarcinoma of esophagus, cardioesophageal transition.

Пристальное внимание онкологов к проблеме *пищевода Баррета* (ПБ), а именно к разработке надежных методов его диагностики и мониторинга больных, обусловлено, в первую очередь, высоким риском развития на его фоне *аденокарциномы* (АК) пищевода.

ПБ назван в честь Н.Р. Баррета — хирурга, который в 1950 г. впервые описал «столбчатый пищевод», считая, что данная патология является «тубулированным желудком», т. е. транслокацией проксимального отдела последнего в средостение с изъязвлением его стенки [1]. И несмотря на позднее доказанную ошибочность данного утверждения и заблуждения автора относительно природы и патогенеза этого заболевания, за указанной патологией сохранили эпоним «пищевод Баррета».

Далее в ряде публикаций было высказано мнение о том, что ПБ следует называть цилиндроклеточную метаплазию плоского эпителия пищевода. Между тем оставалось неясным — приобретенное или врожденное это состояние, а также каков тип патологически измененного эпителия в пищеводе — желудочный или кишечный [14]. Нет единых суждений о природе ПБ и в настоящее время. Например, согласно Монреальскому соглашению о классификации *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), к ПБ рекомендуется относить случаи как желудочной, так и специализированной кишечной метаплазии [15]. Однако результаты различных исследований о потенциале малигнизации этих типов метаплазированного эпителия разнятся — от 0,5 до 5% в целом и от 0,2 до 2% пациентов в год при мониторинге [8, 10, 12].

Ретроспективный анализ данных литературы свидетельствует о том, что значительная часть больных с ПБ оставалась невыявленной, исключая случаи обнаружения цилиндроклеточной метаплазии на протяжении не менее нескольких сантиметров в дистальной части пищевода. Однако с появлением в 1994 г. публикации S.J. Spechler и соавт. о возможности наличия в пищеводе коротких сегментов *кишечной метаплазии* (КМ) ПБ стали разделять на длинный сегмент, когда цилиндрический эпителий распространяется более чем на 3 см выше *кардиоэзофагеального перехода* (КЭП), и короткий сегмент при распространении менее 3 см [14]. Граница в 3 см была выбрана произвольно и разделение на длинный и короткий сегменты условно, по мнению авторов, это не имеет четких различий ни в патогенезе, ни в тактике ведения пациентов. Вопрос о возможности выделения в отдельное понятие ультракороткого сегмента ПБ (длиной до 1 см) и частоте малигнизации эпителия пищевода у таких больных пока остается открытым.

Четкое определение уровня истинного КЭП крайне необходимо для адекватной оценки длины

сегмента метаплазированного эпителия и соответственно выявления пациентов группы риска развития АК. Однако до сих пор критерии его не стандартизированы. Так, одни авторы предлагают использовать в качестве критерия КЭП дистальный край палисадных сосудов слизистой оболочки пищевода, другие — уровень проксимального края складок кардиального отдела желудка [3, 6].

Крайне важным при ПБ является выявление группы больных с высоким риском развития АК, что требует адекватной оценки результатов морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода. В 1976 г. A. Paull и соавт. выявили три типа эпителия в «языках» проксимальнее КЭП: кардиальный, фундальный и особый тип — КМ [17]. Согласно современным данным, выделяют два вида КМ эпителия верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) — полную (тонкокишечную), содержащую интестинальные эпителиоциты и клетки Панета, и неполную (толстокишечную), содержащую бокаловидные клетки. Вероятно, метаплазированный кишечный эпителий может развиваться как из стволовых клеток плоского эпителия пищевода, так и из стволовых клеток желудочных типов эпителия. Не исключено, что это лежит в основе разного потенциала малигнизации различных типов железистого эпителия в пищеводе.

Таким образом, большое количество вопросов по диагностике и раннему выявлению неопластической трансформации ПБ диктует необходимость определения четких его критериев и соответственно разработки уточняющих эндоскопических методик, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы исследования

В основу работы положены данные о 227 пациентах с эндоскопическими признаками ПБ, обследованных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 2003 по 2007 г. У 168 из них при *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) осуществлены забор и исследование биопсийного материала, у оставшихся 59 биопсия не проводилась в связи с тяжестью состояния, обусловленной основным онкологическим заболеванием. Распределение больных согласно направительному диагнозу представлено в табл. 1. Более чем у трети пациентов изменения в пищеводе, подозрительные в отношении ПБ, выявлены при комплексном обследовании в плане предоперационной подготовки или перед проведением химиолучевого лечения по поводу опухолей различных локализаций.

В целом 227 больным на этапах диагностики и мониторинга было проведено 464 ЭГДС, из них 325 (70%) — с забором биопсийного материала (551 биоптат), коллегиально оцененного цитологом и патоморфологом. Исследование выполня-

Таблица 1
Распределение больных
по направительному диагнозу

Диагноз	Число больных	
	абс.	%
Пищевод Баррета и подозрение на него	84	37,01
Полип пищевода	3	1,32
Рак пищевода	19	8,37
Опухоли различных локализаций	91	40,09
Неопухольевые заболевания	22	9,69
Эндоскопический контроль после оперативных вмешательств на верхних отделах ЖКТ	8	3,52
Всего ...	227	100,00

лось с применением видеоэндоскопических систем Olympus Evis Exera I и Olympus Evis Exera II с поддержкой видеосигнала высокой четкости (HDTV). Видеоэндоскопическая система первого поколения Olympus Evis Exera I позволяет проводить исследование с детализацией структуры слизистой оболочки, а система второго поколения Olympus Evis Exera II – с использованием технологии осмотра слизистой оболочки в режиме NBI (Narrow Band Imaging). В ее основе лежит применение светового пучка с узким спектром и длиной волны 415–540 нм, что дает возможность контрастировать капиллярный рисунок и архитектуру ямок слизистой оболочки пищевода.

В качестве дополнительных приемов были использованы инстиляция 1,5% раствора уксусной кислоты и различные хромоэндоскопические методы. Уксусная кислота вызывает обратимую денатурацию белков цитоскелета клеток метаплазированного кишечного эпителия, что визуально выражается в его белесоватом окрашивании и специфическом набухании. Для окраски слизистой оболочки пищевода у ряда больных был использован раствор Люголя, который селективно адсорбируется клетками плоского эпителия, окрашивая их в темно-коричневый цвет, и не накапливается в клетках железистого эпителия, что помогает определить границы сегмента ПБ.

У части пациентов хромоэндоскопия осуществлялась путем прижизненной окраски слизистой оболочки 1% водным раствором метиленового синего, который селективно окрашивает зону КМ. При этом мы учитывали данные последних лет о высоком проценте ложноположительных результатов окраски метиленовым синим, что связано с прокрашиванием и желудочного типа эпителия, и эрозированных участков слизистой оболочки [2, 4].

В качестве основной методики обследования больных с эндоскопическими признаками ПБ нами был предложен метод комплексной эзо-

фагоскопии, включающий обработку слизистой оболочки пищевода 1,5% раствором уксусной кислоты и осмотр ее в режиме NBI с увеличением в 1,5 раза (рис. 1).

Для уточняющей эндоскопической диагностики в отдельных случаях проводилась увеличительная эзофагоскопия (Olympus Evis Q160Z), позволяющая оценивать архитектуру ямок слизистой оболочки с оптическим увеличением в 108 раз (рис. 2).

Все биоптаты для патоморфологического исследования были окрашены альциановым синим, входящим наряду с эритрозином в систему окраски по Крейбергу (рис. 3). Выбор альцианового синего обусловлен его способностью интенсивно окрашивать сиаломуцины и сульфомуцины секрета бокаловидных клеток, а также

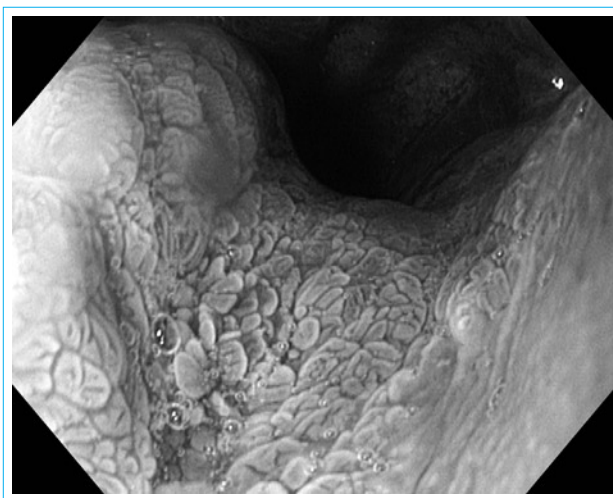


Рис. 1. Комплексная эзофагоскопия. Виллезный тип архитектоники слизистой оболочки пищевода (неполная кишечная метаплазия плоского эпителия)



Рис. 2. Увеличительная эзофагоскопия. Нерегулярный тип архитектоники слизистой оболочки пищевода (аденокарцинома на фоне ПБ)

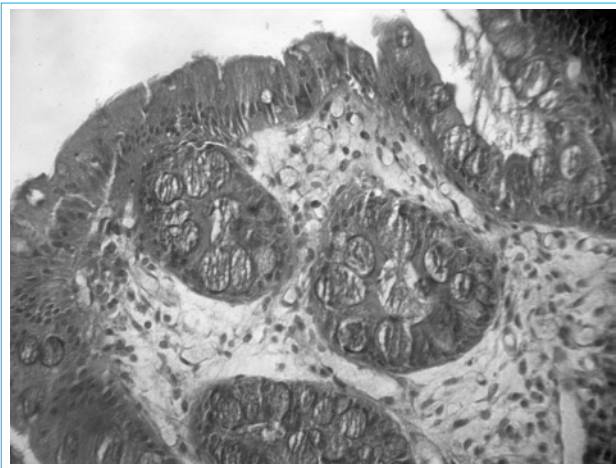


Рис. 3. Неполная кишечная метаплазия плоского эпителия, множественные бокаловидные клетки. Окраска гистологического препарата по Крейбергу

(с меньшей интенсивностью) — муцины на апикальном крае метаплазированного кишечного эпителия. В ряде исследований дополнительно использовалась окраска реактивом Шиффа (PAS-реакция), от которой впоследствии было решено отказаться из-за ее низкой специфичности, так как в препарате отмечалось диффузное прокрашивание всех структур, отличных от плоского эпителия. Кроме того, проводилась оценка цитологических мазков с поверхности биоптатов.

Результаты исследования и их обсуждение

При морфологическом исследовании биоптатов больных с эндоскопической картиной, подозрительной в отношении ПБ, изменения, характерные для данной патологии, обнаружены менее чем у половины из них (табл. 2). При этом неполная КМ плоского эпителия выявлена лишь у 21,4% пациентов. Однако в группе с неуточненной степенью завершенности КМ плоского эпителия также могут наблюдаться случаи неполного ее типа вследствие морфологической гетерогенности сегмента ПБ. Кроме того, обращает внимание тот факт, что среди обследованных более чем у трети отмечалось наличие в пищеводе КМ кардиального эпителия; КМ фундального эпителия встречалась значительно реже (см. табл. 2). Данный факт представляется нам крайне важным в методологии отбора группы больных для последующего мониторинга, а также выбора лечебной тактики.

Была проанализирована частота выявления различных этапов неопластической трансформации слизистой пищевода, представленной разными типами метаплазированного эпителия (табл. 3). Установлено, что все случаи АК на фоне изменений, подозрительных в отношении ПБ, развились на фоне КМ плоского эпителия. Более того, подавляющее большинство дисплазий различной

Таблица 2
Распределение больных в соответствии с морфологическим заключением

Морфологическое заключение	Число больных	
	абс.	%
Кишечная метаплазия плоского эпителия	76	45,24
В том числе:		
неполная	36	21,43
полная	3	1,79
неуточненная	37	22,02
Кишечная метаплазия кардиального эпителия	48	28,57
В том числе:		
неполная	16	9,52
полная	5	2,98
неуточненная	27	16,07
Кишечная метаплазия фундального эпителия	4	2,38
В том числе:		
неполная	2	1,19
неуточненная	2	1,19
Кардиальный эпителий без метаплазии	22	13,10
Фундальный эпителий без метаплазии	6	3,57
Плоский эпителий без метаплазии	11	6,55
Материал неинформативен	1	0,59
Всего ...	168	100,00

степени тяжести также наблюдались при КМ плоского эпителия (см. табл. 3). Мы полагаем, что реактивную дисплазию и неоднозначные ее случаи не следует относить к истинной дисплазии. Сведения литературы о риске перехода слабой дисплазии в тяжелую значительно различаются. Это может быть связано с тем, что от 30 до 44% заключений о «слабой дисплазии» недостоверны. [13]. В нашем исследовании при мониторинге больных не отмечено ни одного случая изменения степени дисплазии. Однако мы не исключаем, что этот факт можно объяснить тем, что все пациенты со слабой дисплазией получали высокодозную терапию ингибиторами протонной помпы (париет), а части из них проведено эндоскопическое лечение.

Нам представляется целесообразным обсудить данные о возрастном и половом распределении больных ПБ. По материалам зарубежных источников, среди пациентов с ПБ соотношение мужчин и женщин колеблется от 1,96:1 до 15,6:1 [5, 16, 18]. В нашем исследовании выявлено, что в РФ соотношение мужчин и женщин с

Таблица 3

Частота этапов неопластической трансформации при разных типах метаплазированного эпителия в пищеводе

Тип эпителия и этап неопластической трансформации	Число больных	
	абс.	%
Кишечная метаплазия плоского эпителия (n=76):		
слабая дисплазия	18	23,76
умеренная дисплазия	5	6,58
тяжелая дисплазия	2	2,63
аденокарцинома	10	13,16
нет прогрессии	41	53,95
Кишечная метаплазия кардиального эпителия (n=48):		
слабая дисплазия	6	12,50
умеренная дисплазия	1	2,08
тяжелая дисплазия	1	2,08
аденокарцинома	—	—
нет прогрессии	40	83,33
Кишечная метаплазия фундального эпителия (n=4):		
слабая дисплазия	—	—
умеренная дисплазия	—	—
тяжелая дисплазия	—	—
аденокарцинома	—	—
нет прогрессии	4	100,00

КМ плоского эпителия ниже — 1,26:1 (рис. 4). Средний возраст больных с ПБ, по сообщениям ряда публикаций, — 60–61 год [7, 19] и частота ПБ повышается после 40 лет. По нашим данным, частота ПБ также возрастает начиная с 40 лет, достигая максимума в возрастной группе 60–69 лет, средний возраст — $59,3 \pm 1,33$ года. Случаи КМ плоского эпителия у пациентов моложе 40 лет были единичными и преобладающий тип железистого эпителия проксимальнее КЭП у таких пациентов — кардиальный, включая кишечную его метаплазию. Отдельно следует отметить, что в возрастной группе 60–69 лет наибольшую долю составили больные с неполной (толстокишечной) метаплазией плоского эпителия.

Важной представляется оценка частоты неопластической трансформации ПБ в разных возрастных группах. Так, наибольший ее процент выявлен в группе 60–69 лет, что совпадает с данными по распределению КМ плоского эпителия (рис. 5). Однако обращает внимание то, что у лиц старше 70 лет чаще выявлялись более поздние стадии злокачественного перерождения ПБ, в частности АК пищевода, а в группе 50–59 лет более ранние — слабая дисплазия.

На следующем этапе работы был проведен анализ соответствия типа метаплазированного эпителия, частоты неопластической трансформации последнего и длины его сегмента. Из табл. 4 видно, что наибольшее количество больных имели



Рис. 4. Распределение типов эпителия проксимальнее КЭП у больных различных возрастных групп

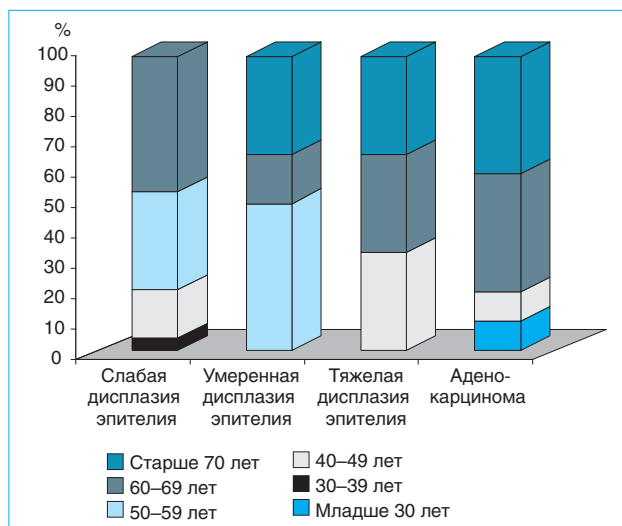


Рис. 5. Распределение неопластической трансформации у пациентов разного возраста

короткий сегмент метаплазированного эпителия (38,7%), реже встречался ультракороткий сегмент (29,2%) и еще реже — длинный сегмент (20,8%). Кроме того, была выбрана группа контроля — пациенты с длительным рефлюксным анамнезом и визуально интактным КЭП. Этой группе были проведены биопсия слизистой оболочки в области КЭП и морфологическое исследование биоптатов.

При длинном сегменте метаплазированного эпителия в преобладающем числе биоптатов (60%) выявлена КМ плоского эпителия, причем преобладал неполный (толстокишечный) ее тип

Таблица 4

Распределение морфологических данных больных соответственно длине сегмента железистого эпителия в пищеводе, абс. число (%)

Морфологическое заключение	Длина сегмента			Группа контроля
	длинный	короткий	ультракороткий	
Кишечная метаплазия плоского эпителия	21 (60,00)	36 (55,38)	13 (26,53)	6 (31,58)
В том числе:				
неполная	12 (34,29)	18 (27,69)	5 (10,21)	1 (5,26)
полная	1 (2,86)	2 (3,08)	—	—
неуточненная	8 (22,86)	16 (24,62)	8 (16,32)	5 (26,32)
Кишечная метаплазия кардиального эпителия	4 (11,43)	12 (18,46)	25 (51,02)	7 (36,84)
В том числе:				
неполная	2 (5,71)	5 (7,69)	7 (14,29)	2 (10,53)
полная	1 (2,86)	1 (1,54)	1 (2,04)	2 (10,53)
неуточненная	1 (2,86)	6 (9,23)	17 (34,69)	3 (15,79)
Кишечная метаплазия фундального эпителия	—	3 (4,62)	—	1 (5,26)
В том числе:				
неполная	—	1 (1,54)	—	1 (5,26)
неуточненная	—	2 (3,08)	—	—
Кардиальный эпителий без метаплазии	4 (11,43)	12 (18,46)	5 (10,21)	1 (5,26)
Фундальный эпителий без метаплазии	1 (2,86)	1 (1,54)	2 (4,08)	2 (10,53)
Плоский эпителий	5 (14,28)	—	4 (8,16)	2 (10,53)
Материал неинформативен	—	1 (1,54)	—	—
Всего ...	35 (100,00)	65 (100,00)	49 (100,00)	19 (100,00)

(см. табл. 4). При коротком сегменте также доминировала КМ плоского эпителия (55,38%), однако в этой группе по сравнению с предыдущей отмечен рост числа случаев КМ кардиального эпителия (18,46%). Следует обратить внимание на морфологическую гетерогенность длинного сегмента ПБ. Так, в его пределах симультанно может встречаться КМ плоского, кардиального эпителия, а также фундальный и кардиальный типы эпителия без метаплазии (рис. 6).

Особый интерес представляют больные с ультракоротким (до 1 см) сегментом железистого эпителия в пищеводе. Более 50% биоптатов у них содержали кардиальный эпителий с КМ (рис. 7), в то время как доля КМ плоского эпителия составила менее 30%. Более того, в данной группе больных доказанная неполная КМ плоского эпителия выявлена лишь в 1 случае (см. табл. 4).

В группе контроля отмечена сходная частота встречаемости различных типов метаплазированного эпителия с достаточно большим процентом неполной КМ плоского эпителия, что может говорить о более глубоком залегании метаплазированного эпителия, в частности в эпителиальной выстилке эзофагеальных или кардиальных желез [11]. Не исключено, что это может быть первым этапом в развитии ПБ, свидетельством чему является и тот факт, что в 2 из 19 таких случаев на

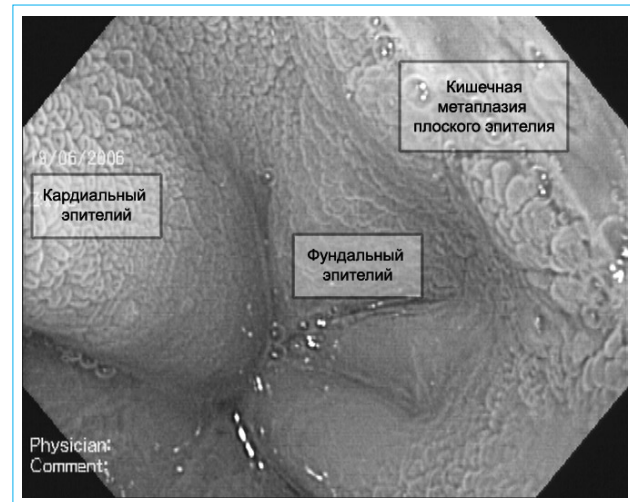


Рис. 6. Комплексная эзофагоскопия. Гетерогенность архитектоники сегмента ПБ и соответствующие морфологические данные

фоне КМ плоского эпителия отмечены признаки слабой его дисплазии.

Небезынтересен анализ сочетания проявлений и осложнений ГЭРБ и ПБ (табл. 5). Так, грыжа *пищеводного отверстия диафрагмы* (ПОД) была выявлена у 100 из 168 больных (59,5%), недостаточность *нижнего сфинктера пищевода* (НСП) без признаков грыжи — у 36 (21,4%). То есть более

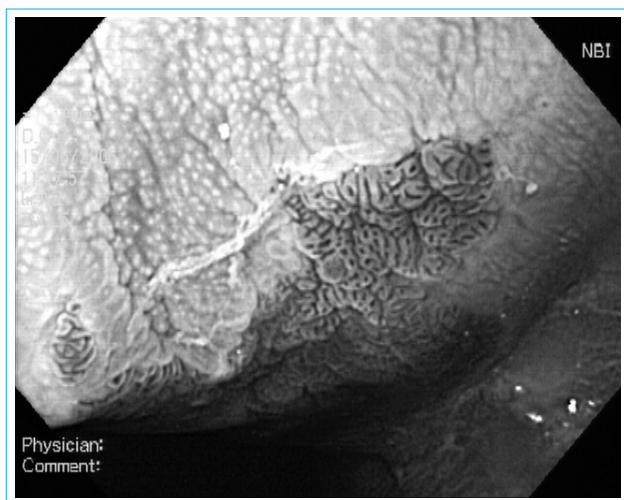


Рис. 7. Комплексная эзофагоскопия. Ультракороткий сегмент железистого эпителия проксимальнее КЭП. Церебральный тип архитектоники слизистой оболочки (кардиальный эпителий)

чем у 80% больных исследованной группы имелись нарушения замыкательной функции НСП. Достоверных различий в частоте ее нарушения при разных типах метаплазированного эпителия проксимальнее КЭП не выявлено. Наличие сопутствующего эрозивного эзофагита установлено у 59 из 168 пациентов (35,1%). Важно отметить, что все эти лица на момент первичного осмотра не получили специфической антирефлюксной терапии, по крайней мере, в течение 1,5 мес. У больных с КМ плоского эпителия проксимальнее КЭП эрозии

найжены в 35,5% случаев и лишь в 15,8% – при неполном ее типе. Причем среди всех пациентов с эрозивным поражением пищевода морфологически кишечная метаплазия плоского эпителия обнаружена в 45,8% случаев (табл. 6). Язвы пищевода, расположенные в пределах сегмента железистого эпителия, выявлены у 15 из 168 больных (8,9%), у большинства из них (80%) гистологически определялась кишечная метаплазия плоского эпителия (см. табл. 6), при этом у 9 наряду с язвами имели место и рубцовые изменения пищевода. В сумме рубцовые изменения пищевода и эндоскопическая картина, подозрительная в отношении ПБ, отмечены у 21 (12,5%) пациента, в то время как подобные проявления ГЭРБ без эрозивного и язвенного поражения выявлены только у 5 (3%). Интересно, что подавляющее большинство язв (12 из 15) обнаружено на фоне КМ плоского эпителия и общее число выявленных язв пищевода на фоне подобной метаплазии составило 17,9%. У ряда пациентов (14,4%) с КМ плоского эпителия наблюдалось сочетанное эрозивно-язвенное поражение пищевода (рис. 8).

Суммарная частота осложнений ГЭРБ, таких как язвы, эрозии и рубцы пищевода, при выявленной КМ плоского эпителия, составила 42,1%, что не позволяет говорить о четкой связи ПБ и других осложнений ГЭРБ. Более того, подобные изменения пищевода встретились только у 15 из 36 (41,7%) пациентов с неполной КМ плоского эпителия. Это коррелирует с жалобами больных с ПБ на изжогу и боли за грудиной. Менее полови-

Таблица 5

Частота признаков ГЭРБ в зависимости от морфологических данных, абс. число (%)

Морфологическое заключение	Признаки ГЭРБ				Общее число больных
	нарушение замыкательной функции НСП	эрозии	язвы	рубцовые изменения	
Кишечная метаплазия плоского эпителия	63 (82,9)	27 (35,5)	12 (15,8)	12 (15,8)	76 (100,0)
В том числе:					
неполная	32 (42,1)	12 (15,8)	5 (6,6)	5 (6,6)	36
полная	2 (2,6)	1 (1,3)	–	–	3
неуточненная	29 (38,2)	14 (18,4)	7 (9,2)	7 (9,2)	37
Кишечная метаплазия кардиального эпителия	38 (79,2)	19 (39,6)	1 (2,1)	3 (6,3)	48 (100,0)
В том числе:					
неполная	11 (22,9)	7 (14,6)	–	1 (2,1)	16
полная	3 (6,3)	1 (2,1)	–	–	5
неуточненная	24 (50,0)	11 (22,9)	1 (2,1)	2 (4,2)	27
Кишечная метаплазия фундального эпителия	4 (100,0)	–	1 (25,0)	–	4 (100,0)
В том числе:					
неполная	2 (50,0)	–	–	–	2
неуточненная	2 (50,0)	–	–	–	2
Кардиальный эпителий без метаплазии	16 (72,7)	8 (36,4)	1 (4,5)	5 (22,7)	22 (100,0)
Фундальный эпителий без метаплазии	5 (83,3)	2 (33,3)	–	–	6 (100,0)

Таблица 6

Частота кишечной метаплазии плоского эпителия при различных осложнениях ГЭРБ

Осложнение ГЭРБ	Количество больных	Из них больные с кишечной метаплазией плоского эпителия, абс. число (%)
Эрозии пищевода	59	27 (45,8)
Язвы пищевода	15	12 (80,0)
Рубцовые изменения пищевода	21	12 (57,1)

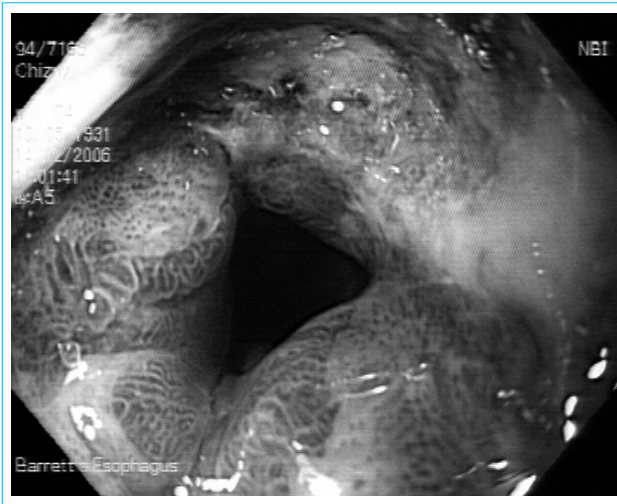
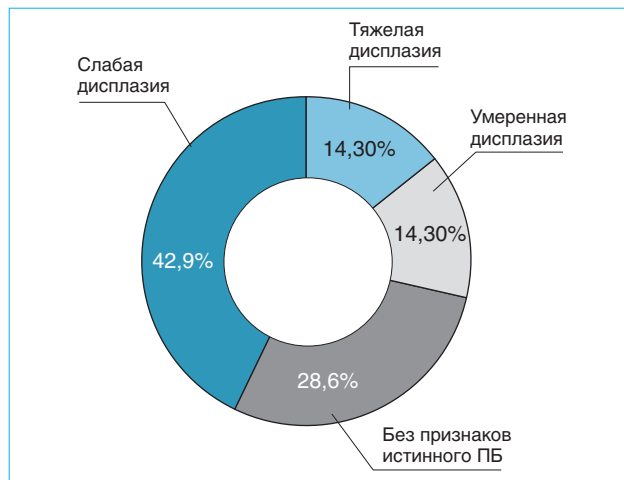


Рис. 8. Комплексная эзофагоскопия. Сочетанное эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки при ПБ

Рис. 9. ПБ и его неопластическая трансформация у больных после гастрэктомии ($n=7$)

ны пациентов с КМ плоского эпителия предъявляли такие жалобы в течение 1 года перед исследованием, большая же часть больных за предшествующие 10 лет отмечала лишь эпизоды изжоги. Мы полагаем, что эти факты можно объяснить как снижением чувствительности формирующегося метаплазированного кишечного эпителия к воздействию кислого содержимого желудка, так и возможностью развития ПБ на фоне неэрозивной эзофагеальной рефлюксной болезни. Так, среди всех пациентов с отсутствием признаков ГЭРБ

(100) кишечная метаплазия плоского эпителия пищевода выявлена в 44% случаев.

Важным в оценке патогенеза ПБ представляется наличие сочетанного кислого и желчного рефлюксов вследствие заброса дуоденального содержимого в просвет желудка, вероятнее всего за счет сопутствующей дискинезии двенадцатиперстной кишки и желчных путей. При проведении ЭГДС эндоскопические признаки дуоденогастрального рефлюкса имели место только у 26,8% из 168 больных, а при наличии КМ плоского эпителия – только у 27,6%.

В развитии ПБ привлекает внимание также проблема укороченного пищевода как первично, так и в результате перенесенных хирургических вмешательств на верхних отделах ЖКТ. Достаточно длительное время считалось, что у пациентов с ПБ анатомическая длина пищевода меньше, чем у здоровых лиц [9]. В нашем исследовании первично укороченный пищевод диагностирован лишь у 4,2% из 168 больных, причем во всех таких случаях морфологически обнаружена КМ плоского эпителия.

У 2 из числа наблюдавшихся пациентов в анамнезе была операция Льюиса (по поводу АК пищевода), в том числе у одного – на фоне ПБ. У последнего отмечен рецидив ПБ с длиной сегмента КМ плоского эпителия 1 см. Среди 168 больных отдельно выделено 7 пациентов с проведенной гастрэктомией по поводу рака желудка в анамнезе и эндоскопической картиной наличия железистого эпителия в пищеводе. У 5 из них установлен диагноз ПБ с различными этапами неопластической трансформации (рис. 9). У 19 пациентов исследованной группы направительный диагноз был сформулирован как «рак пищевода», у 11 из них он был снят, причем у 7 диагностирован ПБ, в том числе у 2 – со слабой дисплазией и у одного – с умеренной. В 4 оставшихся случаях выявлены другие типы эпителия проксимальнее КЭП.

Заключение

В настоящей работе у 168 пациентов с подозрением на ПБ сопоставлялись данные эндоскопического исследования с применением уточняющих методик и результаты морфологического исследования. Доказано, что с онкологических позиций к ПБ как факультативному предраковому состоя-

нию рекомендуется относить только неполную (толстокишечную) метаплазию плоского эпителия пищевода, расположенную проксимальнее КЭП. Однако в мониторируемую группу следует включать и случаи полной КМ плоского эпителия — изменения, предшествующие возникновению неполного ее типа. В целом в исследованной группе выявлено немногим более 20% пациентов с неполной КМ плоского эпителия, однако при этом более чем у половины из них обнаружены различные этапы его неопластической трансформации. В группу риска злокачественного перерождения ПБ рекомендуется отбирать пациентов старших

возрастных групп с длинным сегментом ПБ.

В исследовании не выявлено прямой связи ПБ, этапов его неопластической трансформации и осложненной ГЭРБ. Грыжа ПОД в равной мере была ассоциирована со всеми типами эпителиальной метаплазии проксимальнее КЭП. Термин «ультракороткий ПБ» в большинстве случаев морфологически проявлял себя как КМ кардиального эпителия и, вероятно, не может быть отнесен к факультативному предраку, так как риск озлокачествления этого типа эпителия в несколько раз ниже, чем КМ плоского эпителия.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Стилиди И.С. и др. Пищевод Баррета: от теоретических основ к практическим рекомендациям // *Практ. онкол.* — 2003. — № 14. — С. 109–119.
2. Canto M.I., Setrakian S., Petras R.E. et al. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus // *Gastrointest. Endosc.* — 1996. — Vol. 44, N 1. — P. 1–7.
3. Choi do W., Oh S.N., Baek S.J. et al. Endoscopically observed lower esophageal capillary patterns // *Korean J. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 17, N 4. — P. 245–248.
4. Connor M.J., Sharma P. Chromoendoscopy and magnification endoscopy in Barrett's esophagus // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* — 2003. — Vol. 13, N 3.
5. Cook M.B., Wild C.P., Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease // *Am. J. Epidemiol.* — 2005. — Vol. 162, N 11. — P. 1050–1061.
6. Egger K., Meining A., Werner M. et al. Endoscopic measurement of Barrett's esophagus length is unreliable — a prospective comparative biopsy study // *Z. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 42, N 6. — P. 499–504.
7. El-Serag H.B., Garewel H., Kuebel M. et al. Is the length of newly diagnosed Barrett's esophagus decreasing? // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 2, N 4. — P. 296–300.
8. Falk G.W. Barrett's esophagus // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122, N 6. — P. 1569–1591.
9. Korn O., Csendes A., Burdiles P. et al. Length of the esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus compared to controls // *Surgery.* — 2003. — Vol. 133, N 4. — P. 358–363.
10. Lukinich J.M. Section I: epidemiological review // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2003. — Vol. 15, N 2. — P. 158–166.
11. Sharma P. Short segment Barrett esophagus and specialized columnar mucosa at the gastroesophageal junction // *Mayo Clin. Proc.* — 2001. — Vol. 76, N 3. — P. 331–334.
12. Sharma P., Falk G.W., Weston A.P. et al. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4, N 5. — P. 566–572.
13. Skacel M., Petras R.E., Gramlich T.L. et al. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95, N 12. — P. 3383–3387.
14. Spechler S.J. Barrett's esophagus // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 836–842.
15. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101, N 8. — P. 1900–1920.
16. Van Blankenstein M., Looman C.W., Johnston B.J. et al. Age and sex distribution of the prevalence of Barrett's esophagus found in a primary referral endoscopy center // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100, N 3. — P. 568–576.
17. Van Eyken P. Definition of Barrett's esophagus // *Acta Gastroenterol. Belg.* — 2000. — Vol. 63, N 1. — P. 10–12.
18. Westhoff B., Brotze S., Weston A. et al. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 61, N 2. — P. 226–231.
19. Zhang J., Chen X.L., Wang K.M. et al. Barrett's esophagus and its correlation with gastroesophageal reflux in Chinese // *World J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 10, N 7. — P. 1065–1068.

УДК 616.22-036.12-053.2-06

Фаринголарингеальный рефлюкс и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей с хроническими заболеваниями гортани

Т.Г. Завикторина¹, Е.К. Онуфриева³, И.Е. Погосова², В.И. Кириллов¹,
Н.К. Шумейко¹, Ю.Л. Солдатский², Ю.В. Стрыгина²

¹ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрав,

²ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрав,

³Детская городская клиническая больница Св. Владимира)

Pharyngolaryngeal reflux and gastroesophageal reflux disease at children with chronic diseases of larynx

T.G. Zaviktorina, Ye.K. Onufriyeva, I.Ye. Pogosova, V.I. Kirillov, N.K. Shumeyko,
Yu.L. Soldatsky, Yu.V. Strygina

Цель исследования. Изучить взаимосвязь гастроэзофагеального и фаринголарингеального рефлюкса с хроническими заболеваниями гортани.

Материал и методы. Обследовано 47 детей в возрасте от 6 до 16 лет с приобретенным рубцовым стенозом гортани (11), узелками голосовых складок (17) и рецидивирующим респираторным папилломатозом (19). Рефлюксная болезнь диагностирована с помощью разработанной методики рН-мониторирования, при котором электроды устанавливались в гортаноглотке, среднем и нижнем отделах пищевода.

Результаты. При характерной низкой частоте клинических признаков различные варианты рефлюксной болезни установлены у 42 (89,3%) детей: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в сочетании с фаринголарингеальным рефлюксом (ФЛР) – у 26 (55,3%), изолированный ФЛР – у 15 (31,9%), изолированная ГЭРБ – у 1 (2,1%). У больных с изолированным ФЛР показатели рН-метрии в гортаноглотке свидетельствовали о меньшей выраженности забросов кислого содержимого по сравнению с сочетанными ГЭРБ и ФЛР. При рубцовом стенозе гортани и узелках голосовых складок рефлюксы с рН<4,0, включая случаи с их продолжительностью более 5 мин в пищеводе, встречались более часто по сравнению с рецидивирующим респираторным папилломатозом (p<0,05 – p<0,05). Подобная направленность показателей рН-метрии отмечена в гортаноглотке, но с отсутствием достоверных отличий (p>0,05 – p>0,05).

Aim of investigation. To study interrelation of a gastroesophageal and *laryngopharyngeal reflux* (LPR) with chronic larynx diseases.

Stuff and methods. 47 children in the age of 6 to 16 years with acquired scar stenosis of larynx (11), vocal folds nodules (17) and relapsing respiratory papillomatosis (19) were investigated. The reflux disease was diagnosed by original procedure of pH-monitoring at which electrodes were positioned in a laryngopharynx, middle and lower thirds of esophagus.

Results. At typical low frequency of clinical symptoms various variants of reflux disease were determined at 42 (89,3%) children: *gastroesophageal reflux disease* (GERD) in combination to *laryngopharyngeal reflux* (LPR) – at 26 (55,3%), isolated LPR – at 15 (31,9%), isolated GERD – at 1 (2,1%). In patients with isolated LPR pH-metry data in laryngopharynx proved lower severity of acidic refluxes in comparison to combined GERD and LPR. At scar stenosis of larynx and vocal folds nodules refluxes episodes with pH<4,0, including ones longer than 5 min in esophagus, occurred more frequently in comparison to relapsing respiratory papillomatosis (p<0,05 – p<0,05). The similar trend of pH-metry figures was in laryngopharynx, but with absence of significant differences (p>0,05 – p>0,05).

Conclusion. Various variants of reflux disease are characteristic attributes of chronic larynx diseases. In the case of isolated LPR protective alkalizing mechanism of the esophagus often succeeds. For chronic larynx diseases it is reasonable to include 24-hour pH-monitoring to investigation plan of children with

Заключение. К характерным признакам хронических заболеваний гортани относятся различные варианты рефлюксной болезни. В случае изолированного ФЛР часто срабатывает защитный ощелачивающий механизм пищевода. В план обследования детей с хроническими заболеваниями гортани целесообразно включать проведение суточного рН-мониторирования с установкой датчиков в пищеводе и гортаноглотке. Предполагаемое участие ФЛР в патогенезе хронических заболеваний гортани требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, фаринголарингеальный рефлюкс, хронические заболевания гортани, суточное рН-мониторирование в пищеводе и гортаноглотке.

esophagus and laryngopharynx electrodes placement. Potential involvement of LPR in pathogenesis of chronic diseases of larynx requires further studies.

Key words: laryngopharyngeal reflux disease, laryngopharyngeal reflux, chronic diseases of larynx, 24-hour pH-monitoring in the esophagus and laryngopharynx.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является нередкой патологией детского возраста. По данным А.А. Баранова и П.Л. Щербакова, 53,1% детей имеют сочетанное поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, а 1,5% — только рефлюкс-эзофагиты [1]. У детей с патологией органов пищеварения заболевания пищевода встречаются в 11–13% случаев [3], частота выявления рефлюкс-эзофагита колеблется от 8,7 до 17% [4]. Клиническая картина ГЭРБ включает такие типичные жалобы, как изжога, отрыжка воздухом или пищей, дисфагия, рвота, расцениваемые в качестве пищеводных симптомов [2]. Диагноз заболевания подтверждается проведением суточной внутрипищеводной рН-метрии, эндоскопическими и рентгенологическими методами.

Вместе с тем у подобных больных могут встречаться и внепищеводные проявления [5], в частности со стороны ЛОР-органов: охриплость, кашель, ощущение кома в глотке, чувство жжения, першения, боль в горле, рецидивирующий стеноз гортани, апноэ, свидетельствующие о возможности заброса желудочного содержимого выше верхнего пищеводного сфинктера в глотку и гортань. Указанный заброс определяется термином «фаринголарингеальный рефлюкс» (ФЛР) [13]. В гастроэнтерологической практике ФЛР диагностируется редко, *во-первых*, в связи с недостаточной осведомленностью педиатров, и особенно отоларингологов, *во-вторых*, для его подтверждения требуется применение специальной технологии рН-мониторирования. В то же время эпизоды высокого заброса желудочного содержимого нельзя обходить вниманием ввиду предполагаемой связи ФЛР с патологией гортани и глотки [17].

Целью работы явилось изучение взаимосвязи ГЭРБ и ФЛР с хроническими заболеваниями гортани у детей.

Материал и методы исследования

Обследовано 47 детей в возрасте от 6 до 16 лет (средний $11,8 \pm 2,6$ года). В зависимости от основного заболевания больные были разделены на 3 группы: 1-я группа — 11 детей с приобретенным рубцовым стенозом гортани, возраст от 6 до 15 лет (средний $9,9 \pm 2,9$ года), 2-я — 17 детей с узелками голосовых складок, возраст от 10 до 15 лет (средний $13,1 \pm 1,6$ года), 3-я — 19 детей с рецидивирующим респираторным папилломатозом, возраст от 7 до 16 лет (средний $11,8 \pm 2,6$ года). Все больные были госпитализированы в ДГКБ Св. Владимира в период с октября 2005 г. по октябрь 2007 г.

Дети всех групп были направлены в ЛОР-отделение в связи с основным заболеванием. Диагноз патологии гортани у них был установлен эндоскопически, рецидивирующего респираторного папилломатоза подтвержден гистологически. От родителей пациентов было получено письменное согласие на проведение 24-часовой рН-метрии, по результатам которой устанавливался диагноз ГЭРБ и ФЛР. Кроме того, дополнительно собирался гастроэнтерологический анамнез и по показаниям выполнялась фиброэзофагогастроудоденоскопия и/или рентгеноконтрастное исследование пищевода.

Суточное рН-мониторирование проводили с помощью портативного ацидогастрометра «Гастроскан 24» (Россия). Использовались стандартные зонды с наружным диаметром 2,2 мм, имеющие три измерительных электрода. Зонды перед каждым исследованием калибровали с использованием стандартных буферных растворов. Для диагностики ФЛР нами разработана методика, при которой рН-метрический зонд вводится трансназально в глотку, а затем в пищевод под контролем фиброларингоскопии. При этом проксимальный электрод находится в гортанной части глотки, на 2–5 мм ниже черпаловидных хрящей, т. е. над

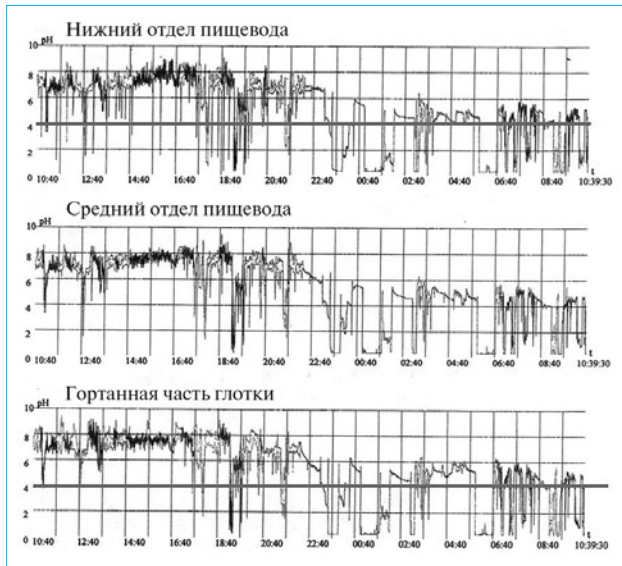


Рис. 1. График суточной рН-метрии в пищеводе и гортаноглотке у больного А., 13 лет, с узелками голосовых складок при сочетании ГЭРБ и ФЛР

верхним пищеводным сфинктером. Средний электрод устанавливается в средней трети, а дистальный – в нижней трети пищевода на 4–5 см выше нижнего пищеводного сфинктера.

После окончания исследования прибор подключали к компьютеру, который обрабатывал полученные данные с помощью программного обеспечения, разработанного ГНПП «Исток-система». Вывод информации по каждому пациенту осуществлялся в графическом и текстовом режимах.

При определении патологического *гастроэзофагеального рефлюкса* (ГЭР) использовались нормативные показатели по T.R. De Meester (1992) [10]. Критерии рН-метрической диагностики ФЛР окончательно не разработаны. Одни авторы считают, что ФЛР можно диагностировать на основании хотя бы одного эпизода рефлюкса в глотку с $\text{pH} < 4,0$ [14], другие предполагают, что уровень $\text{pH} = 5$ более подходит для выявления ФЛР в связи с действием нейтрализующих факторов, таких как слюна и секрет слизистой оболочки верхних дыхательных путей [7]. C.F. Smit

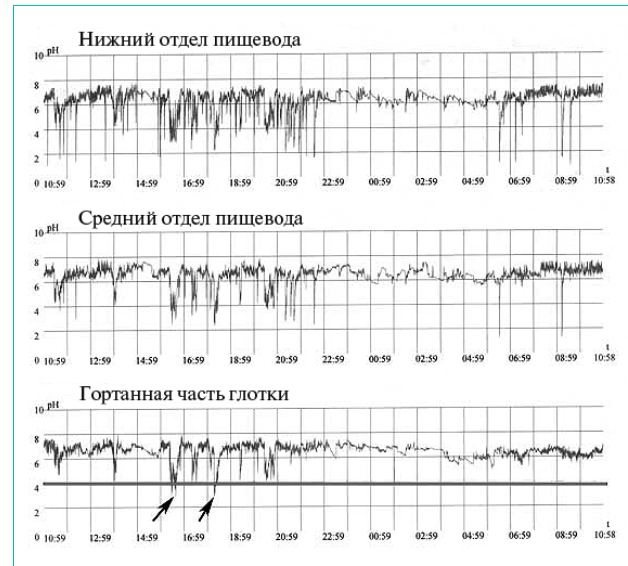


Рис. 2. График суточной рН-метрии в пищеводе и гортаноглотке у больного В., 14 лет, страдающего рецидивирующим респираторным папилломатозом при изолированном ФЛР. Стрелками показаны эпизоды ФЛР

и соавт. считают, что 3 эпизода ФЛР в течение суток соответствуют норме [16]. N.P. Gregory определяет ФЛР как резкое снижение рН в глотке менее 4,0 в вертикальном или горизонтальном положении тела, которое происходит немедленно после снижения рН в нижнем отделе пищевода и не связано с приемом пищи; кроме того, при наличии хронической патологии гортани один эпизод ФЛР имеет клиническое значение [8]. В педиатрии критерии ФЛР также не установлены [15]. В своих исследованиях мы ориентировались на данные N.P. Gregory, J.A. Koufman и соавт., считающих признаками ФЛР наличие хотя бы одного рефлюкса в гортаноглотку при $\text{pH} < 4,0$ у больного, находящегося в вертикальном или горизонтальном положении [8, 14].

Статистическая обработка полученных при рН-метрии данных проводилась на персональном компьютере с использованием программ Statistica 6.0, Microsoft Excel 97 путем подсчета средней арифметической величины (M), стандартного отклонения (SD), критерия Стьюдента (t). Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Таблица 1

Распределение вариантов рефлюксной болезни у детей с хроническими заболеваниями гортани, абс. число (%)

Патология гортани	Варианты рефлюксной болезни			
	Количество больных	ГЭРБ	ГЭРБ + ФЛР	ФЛР
Приобретенный рубцовый стеноз гортани (n=11)	10 (90,9)	—	7 (63,6)	3 (27,3)
Узелки голосовых складок (n=17)	15 (88,2)	1 (5,9)	12 (70,6)	2 (11,8)
Рецидивирующий респираторный папилломатоз (n=19)	17 (89,5)	—	7 (36,8)	10 (52,6)
Всего (n=47) ...	42 (89,3)	1 (2,1)	26 (55,3)	15 (31,9)

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей суточного рН-мониторирования у детей с сочетанием ГЭРБ и ФЛР и изолированным ФЛР (M±SD)

Вариант рефлюксной болезни	Пищевод* (дистальный электрод)				Гортаноглотка** (проксимальный электрод)				
	Общее время с рН<4, %	Число рефлюксов с рН<4	В том числе продолжительно более 5 мин	Максимальная продолжительность рефлюкса с рН<4, мин	Показатель De Meester	Общее время с рН<4, %	Число рефлюксов с рН<4	В том числе продолжительно более 5 мин	Максимальная продолжительность рефлюкса с рН<4, мин
Нормативы 1	1,51±1,40	19,00±12,80	0,80±1,20	6,70±7,90	<14,72	Менее одного эпизода снижения рН<4,0			
ГЭРБ + ФЛР, n=26 2	39,41±24,13	80,93±70,27	10,52±8,54	256,21±314,11	128,20±86,68	30,89±26,84	34,37±44,33	7,41±7,43	225,09±300,41
ФЛР, n=15 3	2,00±1,41	21,18±14,63	0,38±0,62	4,97±4,23	7,88±4,90	0,63±1,09	6,06±10,33	0,12±0,34	2,42±2,32
p 1:2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	Не определялись	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
p 1:3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	Не определялись	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
p 2:3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001

* Нормативные значения рН-мониторирования в пищеводе взяты из работы Т.Р. De Meester, 1992.

** Диагностические критерии ФЛР – один и более эпизодов рефлюкса с рН<4,0; статистические нормативы по отдельным показателям рН-мониторирования в гортаноглотке отсутствуют.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе симптоматики у обследованных больных установлена низкая частота таких клинических признаков рефлюксной болезни, как отрыжка (17,0%), изжога (12,8%), дисфагия (2,1%), что позволило сделать вывод о характерной малой частоте этих проявлений у наблюдавшихся больных.

Анализ сопутствующих заболеваний показал, что примерно у четверти детей рефлюксная болезнь сочеталась с хроническим гастродуоденитом (21,3%), среди них у двоих были выявлены эрозивные изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (4,3%).

На основании проведенного рН-мониторирования наиболее часто (55,3%) диагностировано сочетание ГЭРБ и ФЛР (рис. 1), реже (31,9%) встречался изолированный ФЛР (рис. 2) и лишь у одного ребенка (2,1%) – изолированная ГЭРБ. Суммарные результаты представлены в табл. 1. Таким образом, при хронических заболеваниях гортани различные варианты рефлюксной патологии выявлены у подавляющего большинства пациентов (89,3%).

Обращало внимание, что среди детей с рубцовым стенозом гортани и узелками голосовых складок преобладала сочетанная рефлюксная патология (63,6 и 70,6% соответственно), а при респираторном папилломатозе примерно половину (52,6%) составили случаи только ФЛР.

Представлялось целесообразным изучить разницу в показателях суточной рН-метрии между двумя основными вариантами рефлюксной болезни. Как видно из данных табл. 2, при сочетании ГЭРБ и ФЛР все показатели суточного рН-мониторирования в нижнем отделе пищевода и гортаноглотке были достоверно выше по сравнению с результатами, полученными при изолированном ФЛР (p<0,01 – <0,001). По-видимому, выраженные нарушения состоятельности желудочно-пищеводного соединения у детей, страдающих ГЭРБ, поддерживаются также и более частыми и продолжительными рефлюксами в гортаноглотку.

В свою очередь, значения рН в пищеводе при изолированном ФЛР достоверно не отличались от нормы (p>0,05), хотя в гортаноглотке при этом фиксировались один и более эпизодов заброса желудочного содержимого с рН<4,0, что нами рассматривалось как патология. Вероятно, при изолированном ФЛР редкие и непродолжительные эпизоды ГЭР, не выходящие за нормативные параметры, все же были достаточны для достижения

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей суточного рН-мониторирования в группах (M±SD)

Группа	Пищевод* (дистальный электрод)						Гортаноглотка** (проксимальный электрод)			
	Общее время с рН<4, %	Число рефлюксов с рН<4	В том числе продолжительностью более 5 мин	Максимальная продолжительность рефлюкса с рН<4, мин	Показатель De Meester	Общее время с рН<4, %	Число рефлюксов с рН<4	В том числе продолжительностью более 5 мин	Максимальная продолжительность рефлюкса с рН<4, мин	
1-я (приобретенный рубцовый стеноз гортани), n=11	29,18±27,15	72,36±75,55	10,09±11,25	157,34±230,01	91,21±89,76	21,09±25,33	33,45±63,80	5,36±9,11	145,41±232,65	
2-я (узелки головчатых складок), n=17	25,71±24,84	71,78±73,77	7,53±7,75	159,03±295,04	88,14±91,80	17,41±23,94	23,35±27,38	5,30±6,34	119,94±259,16	
3-я (рецидивирующий рефлюкс-эзофагит), n=19	18,21±26,92	30,63±23,37	2,79±4,92	136,32±274,81	58,70±87,00	16,74±27,44	14,58±19,76	2,79±5,30	130,84±268,37	
р 1:2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
р 1:3	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
р 2:3	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

Примечание. То же, что и в табл. 2.

желудочного содержимого гортаноглотки.

Высокая частота ФЛР с наличием или отсутствием изменений показателей рН-метрии пищевода у наблюдавшихся больных может быть свидетельством худшей способности слизистой оболочки гортаноглотки по нейтрализации кислоты по сравнению с пищеводным клиренсом. В качестве примера целесообразно привести фрагмент суточного рН-мониторирования у больного с выявленным сочетанием ГЭРБ и ФЛР, у которого длительность эпизода рефлюкса в гортаноглотку превышала аналогичный показатель в нижний отдел пищевода (рис. 3). В другом примере (рис. 4) эпизоды ФЛР не совпадали по времени со снижением рН<4,0 в среднем и нижнем отделах пищевода.

Подтверждение выявленных закономерностей можно найти в исследованиях N. Johnston и соавт., установивших у 64% больных с ФЛР отсутствие фермента карбангидразы, обеспечивающего накачивание бикарбоната во внеклеточное пространство для нейтрализации соляной кислоты [11]. При сочетании патологического ГЭРБ и ФЛР замедление нейтрализации соляной кислоты в гортаноглотке может быть вызвано не только низким уровнем карбангидразы, но и увеличением времени экспозиции желудочного содержимого в гортаноглотке из-за повышения количества и продолжительности гастроэзофагеальных рефлюксов с рН<4,0.

Сравнительный анализ результатов суточного рН-мониторирования при различных заболеваниях гортани показал достоверные отличия только показателей в пищеводе (табл. 3). Они касались большего числа рефлюксов с рН<4,0, в том числе продолжительностью более 5 мин, у детей с приобретенным рубцовым стенозом гортани и узелка-

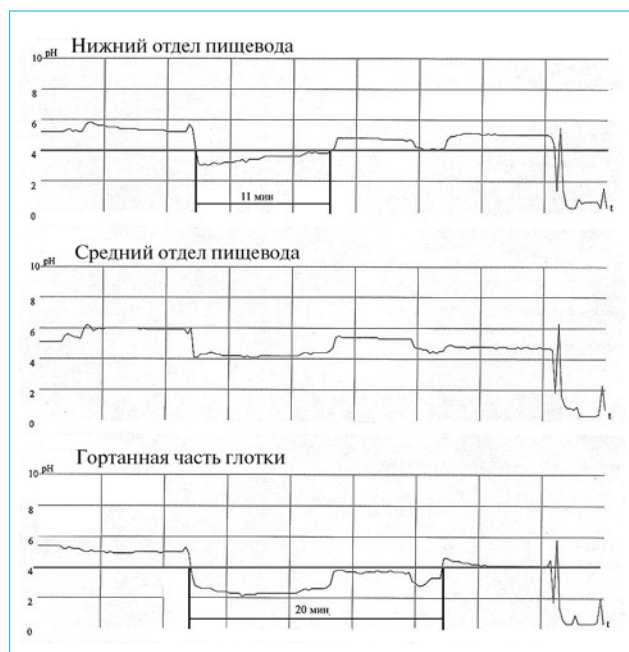


Рис. 3. Фрагмент суточного рН-мониторирования у больного С., 8 лет, с приобретенным рубцовым стенозом гортани (объяснение в тексте)

ми голосовых складок по сравнению с больными, страдающими рецидивирующим респираторным папилломатозом ($p < 0,05$ — $< 0,05$). Аналогичные тенденции имели место и в отношении тех же характеристик рН-метрии в гортаноглотке, однако они не достоверны ($p > 0,05$ — $> 0,05$).

Патогенетическое значение выявленных отличий в зависимости от заболеваний гортани не вполне понятно. Тем не менее роль ФЛР в развитии респираторного папилломатоза, рубцового стеноза гортани и узелков голосовых складок предполагается другими авторами [9, 12, 18]. В частности, заброс кислого содержимого желудка в гортань может быть дополнительным патогенетическим фактором при формировании рубцового стеноза гортани. Это же обстоятельство может приводить к более бурному росту папиллом в гортани [6].

Исследования по изучению взаимосвязи рефлюксной болезни и хронических заболеваний гортани должны быть продолжены.

Список литературы

1. Баранов А.А., Щербаков П.Л. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 12—16.
2. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Коваленко А.А. и др. Кислотозависимые состояния у детей / Под ред. В.А. Таболина. — М., 1999. — 120 с.
3. Потапов А.С., Сичинава И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 55—59.
4. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Гастроэзофагеальная

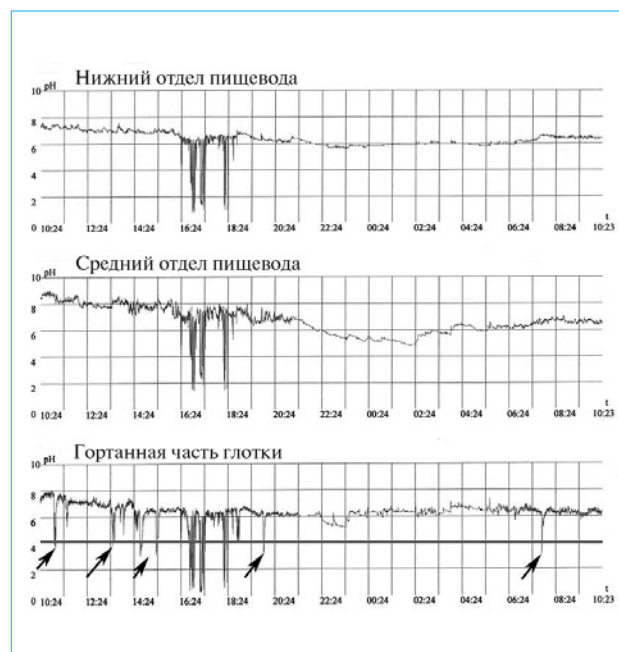


Рис. 4. График суточной рН-метрии в пищеводе и гортаноглотке у больного Д., 9 лет, страдающего рецидивирующим респираторным папилломатозом. Стрелками показаны эпизоды ФЛР

Заключение

Предложенная методика суточного рН-мониторирования с установкой датчиков в нижний отдел пищевода и гортаноглотку позволила диагностировать различные варианты рефлюксной болезни у большинства детей с хроническими заболеваниями гортани, несмотря на частое отсутствие клинических проявлений. При этом доминировало сочетание ГЭРБ и ФЛР (55,3%), реже встречался только ФЛР (31,9%), когда, по-видимому, срабатывал защитный ощелачивающий механизм пищевода, который все же оставался недостаточным в гортаноглотке. Высокая частота ФЛР у обследованных детей предполагает его участие в патогенезе хронических заболеваний гортани, что требует проведения дальнейших исследований, в том числе в направлении оценки влияния проводимой антирефлюксной терапии. Необходима также дальнейшая выработка однозначных нормативных показателей рН-мониторирования в гортаноглотке.

- рефлюксная болезнь у детей (проект стандартов диагностики и лечения) // Материалы XIV конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (13—15 марта 2007 г., Москва). — М., 2007. — Болезни пищевода. — С. 75—90.
5. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Герасимова Т.А. и др. Заболевания респираторного тракта у детей, ассоциированные с гастроэзофагеальным рефлюксом // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 12, № 3 (203). — С. 129—134.
6. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К. Возрастные и

- этиологические аспекты приобретенного гортанно-трахеального рубцового стеноза у детей // Вестн. оториноларингол. – 2002. – № 2. – С. 24–27.
7. *Dobhan R., Castell D.O.* Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure: results of ambulatory dual-probe pH-monitoring // *Am. J. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 88, N 1. – P. 25–29.
 8. *Gregory N.P.* Ambulatory pH monitoring methodology // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2000. – Vol. 109, N 10 (suppl. 184). – P. 10–14.
 9. *Holland B.W., Koufman J.A., Postma G.N., McGuirt W.F.* Laryngopharyngeal reflux and laryngeal web formation in patients with pediatric recurrent respiratory papillomas // *Laryngoscope.* – 2002. – Vol. 112, N 11. – P. 1926–1929.
 10. *Jamieson J.R., Stein H.J., De Meester T.R.* et al. Ambulatory 24 hour esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility // *Am. J. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 87, N 9. – P. 1102–1111.
 11. *Johnston N., Ross P.E., Bulmer D.* et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2003. – Vol. 112, N 6. – P. 481–491.
 12. *Karkos P.D., Yates P.D., Carding P.N., Wilson J.A.* Is laryngopharyngeal reflux related to functional dysphonia? // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2007. – Vol. 116, N 1. – P. 24–29.
 13. *Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R.* et al. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice and swallowing disorders of the American academy of otolaryngology – head and neck surgery // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2002. – Vol. 127, N 1. – P. 32–35.
 14. *Koufman J.A., Dettmar P.W., Johnston N.* Laryngopharyngeal Reflux (LPR) // *Ent. News.* – 2005. – Vol. 14, N 1. – P.42–45.
 15. *Nancy M.B., Anthony D.S., Warren P.B., Richard J.H.S.* Value of pH probe testing in pediatric patients with extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: a retrospective review // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2000. – Vol. 109, N 10 (suppl. 184). – P. 18–24.
 16. *Smit C.F., Tan J., Devriese P.P.* et al. Ambulatory pH measurements at the upper esophageal sphincter // *Laryngoscope.* – 1998. – Vol. 108, N 2 – P. 299–302.
 17. *Stavroulaki P.* Diagnostic and management problems of laryngopharyngeal reflux disease in children // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2006. – Vol. 70, N 4. – P. 579–590.
 18. *Walner D.L., Stern Y., Gerber M.E.* et al. Gastroesophageal reflux in patients with subglottic stenosis // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1998. – Vol. 124, N 5. – P. 551–555.

УДК 616.342-002.44-085.281-07:616.33-018.7-092.18

Влияние антигеликобактерной терапии на показатели клеточного гомеостаза (Ki-67, Bcl-2 и апоптоз) эпителиоцитов желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

А.М. Осадчук¹, В.П. Детюченко¹, Л.А. Милова-Филиппова², И.М. Кветной³¹Военно-медицинский институт, Самара,²ММУ МСЧ № 14, Самара,³Институт геронтологии и биорегуляции, Санкт-Петербург)

Effect of antihelicobacter therapy on cellular homeostasis (Ki-67, Bcl-2 and apoptosis) of stomach epithelial cells at peptic ulcer of duodenum

A.M. Osadchuk, V.P. Detyuchenko, L.A. Milova-Filippova, I.M. Kvetnoy

Цель исследования. Повышение эффективности антигеликобактерной терапии и улучшение показателей клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка (СОЖ) у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК).

Материал и методы. Обследовано 172 пациента: 100 – с ЯБДК, 30 – с хроническим неатрофическим гастритом (ХНГ), 30 – с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) и 12 – практически здоровых лиц. В группы обследованных с ЯБДК, ХНГ, ХАГ вошли только инфицированные *H. pylori*, факт заражения которых подтверждался морфологическим исследованием материала слизистой оболочки желудка.

Больные ЯБДК были разделены на 2 равные группы: в первой группе осуществлялась эрадикация *H. pylori* по традиционной 7-дневной схеме с использованием омепразола по 20 мг 2 раза в день, кларитромицина по 500 мг 2 раза в день и амоксициллина по 1000 мг 2 раза в день, во второй группе к традиционной схеме эрадикации добавлялся таурин по 500 мг 2 раза в день. Затем первая группа продолжала получать омепразол в течение 6 нед, а затем поддерживающую терапию. Вторая группа продолжила лечение омепразолом в сочетании с приемом таурина в течение 6 нед, а затем поддерживающую терапию.

Группы сравнения были представлены пациентами с ХНГ, ХАГ и практически здоровыми.

Наряду с ФГДС-контролем через 2 и 4 нед у всех

Aim of investigation. To increase efficacy of antihelicobacter therapy and improve cellular homeostasis of epithelial cells of *stomach mucosa* (SM) in patients with *peptic ulcer of duodenum* (PUD).

Stuff and methods. 172 patients were investigated: 100 of them had PUD, 30 – *chronic non-atrophic gastritis* (CNG), 30 – *chronic atrophic gastritis* (CAG) and 12 generally healthy persons. Only patients with *H. pylori* infection proved by morphological investigation of the stomach mucosa were included in PUD, CNG, CAG groups.

PUD patients were separated into 2 equal groups: in the first group eradication *H. pylori* was carried out according to established 7-day's mode with application of omeprazole on 20 mg bid, clarithromycin 500 mg bid and amoxicillin 1000 mg bid, in the second group taurine 500 mg bid was added to conventional algorithm of eradication. Then the first group continued to receive omeprazole for 6 wks followed by maintenance therapy. The second group has continued treatment by omeprazole in combination to taurine for 6 wks, and then – maintenance therapy.

Comparison groups have been presented by patients with CNG, CAG and practically healthy persons.

Along with endoscopy control in 2 and 4 wks for all patients with CNG and PUD regulatory molecules (Ki67, Bcl2) and apoptotic activity of antral epithelial cells prior to treatment and in 6 wks after *H. pylori* eradication was studied.

Results. At patients with CNG slight increase of

больных с ХНГ и ЯБДК осуществлялось исследование регуляторных молекул (Ki-67, Bcl-2) и апоптозной активности эпителиоцитов слизистой оболочки антрального отдела желудка до начала лечения и спустя 6 нед после проведенной эрадикации *H. pylori*.

Результаты исследования. У пациентов с ХНГ определялось незначительное увеличение апоптозной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и пропорционально ему – экспрессии Ki-67 и Bcl-2. Формирование ХАГ патогенетически связано с высокой пролиферативной и антиапоптозной активностью эпителиоцитов слизистой оболочки желудка при умеренном возрастании их апоптозного потенциала. ХАГ и ХНГ осложняются ЯБДК при значительном нарастании апоптозного потенциала эпителиоцитов. Эрадикация *H. pylori* у пациентов с ЯБДК уменьшает пролиферацию эпителиоцитов СОЖ и в большей степени их апоптозную активность. Установлено, что введение в схему эрадикационной терапии таурина достоверно увеличивает процент элиминации, сокращает сроки рубцевания язв двенадцатиперстной кишки. При его использовании в течение 6 нед показатели экспрессии Ki-67, Bcl-2 и апоптозная активность эпителиоцитов восстанавливаются в значительно большей степени, чем при изолированном применении омепразола.

Выводы. Включение в схему эрадикационной терапии *H. pylori* таурина повышает ее эффективность и улучшает показатели клеточного обновления эпителиоцитов СОЖ у пациентов с ЯБДК.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, Ki-67, Bcl-2, апоптоз.

Инфицированность *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) населения Российской Федерации превышает 80% [6]. В большинстве случаев это ведет к развитию заболеваний, ассоциированных с данным микроорганизмом. Наиболее распространенными из них являются хронический антральный гастрит и *язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки* (ЯБДК). Частота встречаемости язвенной болезни в популяции достигает 7–10%. При этом ЯБДК регистрируется в 4 раза чаще язвенной болезни желудка и в 80–90% случаев ассоциируется с *H. pylori* [2, 6, 11, 16, 18]. Возникновению ЯБДК, ассоциированной с *H. pylori*, всегда предшествует хронический антральный гастрит. Приблизительно в 50% случаев в течение жизни происходит прогрессирование геликобактерассоциированного хронического гастрита. По мере его прогрессирования развиваются атрофические изменения в антральном отделе желудка, а затем и в фундальном. Развитие атрофического процесса в антральном отделе в значительной мере увеличивает риск возникновения ЯБДК, а в фундальном – рака желудка кишечного типа [3, 7, 10].

Механизм прогрессирования морфологических изменений *слизистой оболочки желудка* (СОЖ)

apoptotic activity of stomach epithelial cells was determined and proportionally – expression Ki67 and Bcl2. CAG development is pathogenetically related to high proliferative and antiapoptotic activity of epithelial cells of the stomach mucosa at moderate increase of their apoptotic potential. CAG and CNG are complicated by PUD at significant increase of apoptotic potential of epitheliocytes. *H. pylori* eradication in patients with PUD reduces proliferation of SM epithelial cells and – in higher degree – their apoptotic activity. It is known, that addition of taurine to eradication therapy algorithm significantly increases elimination rate, reduces terms of healing of duodenal ulcers. At taurine application for 6 wks expression of Ki67, Bcl2 and apoptotic activity of epithelial cells are restored in the much greater degree, than at isolated application of omeprazole.

Conclusions. Addition of taurine to eradication therapy *H. pylori* increases its efficacy and improves parameters of epithelial cell regeneration of SM at patients with PUD.

Key words: peptic ulcer of duodenum, Ki67, Bcl2, apoptosis.

при геликобактерассоциированных заболеваниях изучен недостаточно, однако ведущее значение в этом процессе принадлежит ядерному белку Ki-67, антиапоптозной молекуле Bcl-2 и апоптозу [3, 10, 12]. Сведения о том, что эрадикация *H. pylori* сопровождается обратным развитием морфологических изменений СОЖ, включая метаплазию, дисплазию и атрофию, носят противоречивый характер и требуют дальнейшего изучения [9, 14, 15, 17]. Отсутствие возможности контролировать клеточный гомеостаз эпителиоцитов СОЖ не позволяет прогнозировать течение заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. В настоящий период невозможно добиться 100% эрадикации микроорганизма даже при повторных курсах антигеликобактерной терапии, что требует поиска более совершенных средств его элиминации, способных эффективно влиять на процесс клеточного обновления эпителиоцитов СОЖ при заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*.

К числу таких средств относится дибикор, действующим началом которого является таурин. Таурин представляет естественный метаболит серосодержащих аминокислот. Установлено, что он способен восстанавливать нарушенный обмен веществ, является мощным антиоксидантом

и цитопротектором. Доказана его эффективность при сахарном диабете, сердечной недостаточности, интоксикациях, метаболическом синдроме и заболеваниях печени [4, 8, 13]. Выявлена антигеликобактерная активность таурина и его способность тормозить апоптоз эндотелиоцитов [1, 19]. Тем не менее характер влияния дибикора (таурина) на клеточный гомеостаз эпителиоцитов СОЖ при геликобактерассоциированных заболеваниях нуждается в дальнейшем изучении.

Цель исследования: повышение эффективности антигеликобактерной терапии и улучшение показателей клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Материал и методы исследования

Обследовано 172 пациента: 100 — с ЯБДК, 30 — с хроническим *неатрофическим гастритом* (ХНГ), 30 — с *хроническим атрофическим гастритом* (ХАГ) и 12 — практически здоровых лиц. В группы обследованных с ЯБДК, ХНГ и ХАГ вошли только инфицированные *H. pylori*, факт заражения которых подтверждался морфологическим исследованием материала СОЖ.

Больные ЯБДК были разделены на две равные группы по 50 человек в каждой. Пациенты обеих групп были адекватно подобраны по возрасту, эндоскопическим, морфологическим и иммуногистохимическим признакам. Возраст пациентов в 1-й группе колебался от 29 до 68 лет (в среднем $52,4 \pm 2,6$ года), во 2-й — от 28 до 66 лет (в среднем $50,8 \pm 2,2$ года). В 1-й группе проводилась эрадикационная терапия по традиционной схеме с применением омепразола в дозе 20 мг 2 раза в день, амоксициллина 1000 мг 2 раза в день и кларитромицина по 500 мг 2 раза в день. Во 2-й группе традиционная схема эрадикации первой линии дополнялась назначением дибикора по 500 мг 2 раза в день. Антигеликобактерная терапия осуществлялась в течение 7 дней. После проведения курса эрадикации больные ЯБДК 1-й группы продолжали прием омепразола по 20 мг 2 раза в день в течение 6 нед, а затем поддерживающую терапию в течение 1 мес. Пациенты 2-й группы после проведения эрадикационной терапии получали омепразол по 20 мг 2 раза в сутки и дибикор по 500 мг 2 раза в день в течение 6 нед, а затем поддерживающую терапию в течение 1 мес.

В первую группу сравнения вошли 12 практически здоровых лиц в возрасте от 19 лет до 23 года (в среднем $20,7 \pm 1,2$ года). Во вторую — 30 пациентов с ХНГ в возрасте от 28 до 65 лет (в среднем $46,8 \pm 2,6$ года). В третью — 30 пациентов с ХАГ в возрасте от 31 года до 68 лет (в среднем $48,1 \pm 2,7$ года).

Обе группы больных ЯБДК обследованы в динамике по единой программе, включавшей кли-

нические методы, *фиброгастродуоденоскопию* (ФГДС), общее морфологическое и иммуногистохимическое исследования, гистиобактериоскопию. Оценка заживления пептического дефекта проводилась через 2 и 4 нед с помощью ФГДС, выполнявшейся с помощью фиброгастродуоденоскопа «Olympus-GF-40I» и набора инструментария к нему. Эффективность элиминации *H. pylori* оценивали спустя 6 нед после проведенной эрадикационной терапии.

Пациенты групп сравнения обследованы по той же программе однократно.

Образцы ткани для гистологического исследования забирали из антрального и фундального отделов желудка. Биопсийный материал фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине, по Лилли, в течение 24 ч с последующей промывкой в проточной воде в течение суток. После фиксации его обезжизняли и заливали в парафин. Для обзорного гистологического изучения депарафинированные серийные срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma).

Для определения *H. pylori* применялся гистологический метод с окраской по Романовскому–Гимзе, являющийся «золотым стандартом» диагностики [2, 6]. Оценка степени обсемененности слизистой оболочки *H. pylori* осуществлялась по классификационным критериям, предложенным Л.И. Аруином (1993). Для этого число микробных тел *H. pylori* подсчитывали в 10 полях зрения. Выделяли 3 степени обсемененности: I (легкая) — до 20 микробных тел в поле зрения, II (средняя) — от 20 до 50 микробных тел, III (тяжелая) — более 50 микробных тел. Для выявления апоптотных ядер исследуемый материал импрегнировали по Мозеру (1995). Степень атрофических и метапластических изменений СОЖ оценивали по Сиднейской классификации (1994) с дополнениями М.Ф. Dixon и соавт. (1999).

Иммуногистохимическое исследование выполняли с применением моноклональных мышинных антител к маркеру пролиферирующих клеток — Ki-67 (1:100, Novocastra) и к антиапоптотному белку Bcl-2 (1:100, Novocastra). В качестве вторых антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные анти-мышинные иммуноглобулины. Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-kit), с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином (все реагенты от Novocastra).

Морфологические изображения, поступающие через оптическую систему микроскопа Nikon Eclipse 400 (увеличение $\times 320$: объектив 40, окуляр 10, фильтр 0,8), регистрировались цифровой

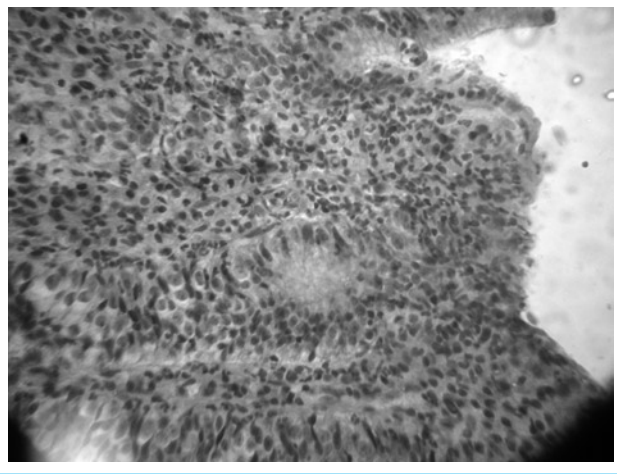


Рис. 1. Хронический антральный гастрит. Атрофия крипт. Лимфоцитарная инфильтрация. Снижение толщины слизистой оболочки. Увеличение $\times 400$

цветной видеокамерой Nikon DXM1200, вмонтированной в тубус микроскопа, и передавались в компьютер «Pentium-4». Количество Ki-67 ($N_{\text{Ki-67}}$) и Bcl-2 ($N_{\text{Bcl-2}}$)-иммунопозитивных ядер клеток автоматически подсчитывалось в 10 рандомизированных полях зрения. При указанном увеличении цифровые данные пересчитывались на 1 мм^2 с помощью пакета прикладных морфометрических программ «Видеотест-Морфология 4.0».

Гибель клеток в форме апоптоза определяли по *индексу апоптоза* ($I_{\text{АПТ}}$) по формуле:

$$I_{\text{АПТ}} (\%) = N (\text{число апоптозных ядер, окрашенных по методу Мозера}) / N (\text{общее число ядер}) \times 100.$$

Показатели, характеризующие клеточный гомеостаз эпителиоцитов слизистой оболочки антрального отдела желудка, определялись до проведения эрадикационной терапии и спустя 6 нед от начала лечения.

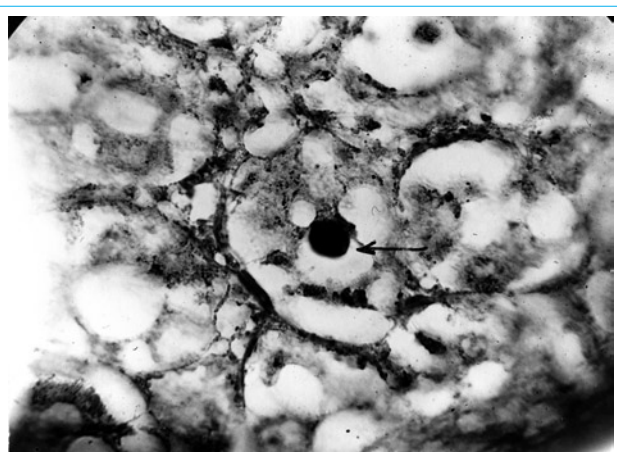


Рис. 3. Хронический неатрофический гастрит. Апоптозное ядро эпителиоцита. Окраска по Мозеру. Увеличение $\times 600$

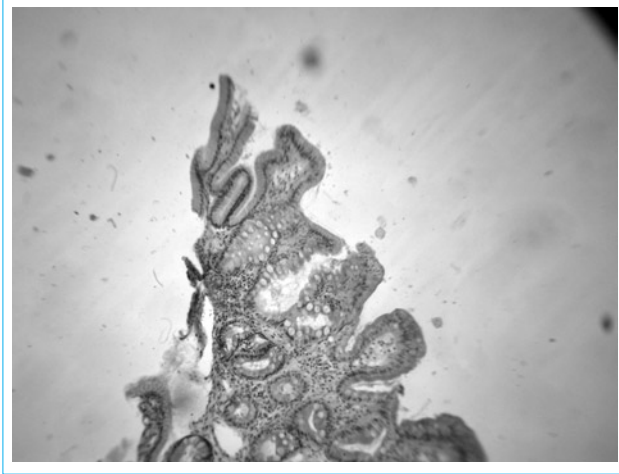


Рис. 2. Хронический антральный гастрит. Кишечная метаплазия. Увеличение $\times 100$

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистического пакета программ «Excel» на персональном компьютере IBM «Pentium-4».

Результаты исследования и их обсуждение

У практически здоровых лиц при ФГДС и морфологическом исследовании биоптатов, взятых из антрального и фундального отделов желудка, не обнаруживалось никаких воспалительных или атрофических изменений. При иммуногистохимическом исследовании эпителиоциты СОЖ показали низкую пролиферативную активность, выраженную через Ki-67 ($N_{\text{Ki-67}}=1,46\pm 0,01$) и апоптозный потенциал ($I_{\text{АПТ}}=0,33\pm 0,01\%$). Наряду с этим наблюдалась очень низкая экспрессия антиапоптозной молекулы Bcl-2 ($N_{\text{Bcl-2}}=0,93\pm 0,26$).

У больных ХНГ при ФГДС определялся антральный гастрит. При морфологическом исследовании

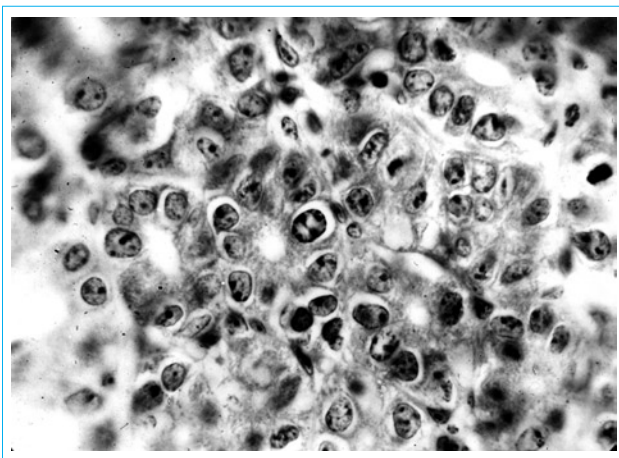


Рис. 4. Возрастание апоптоза в эпителии желудка при ЯБДК. Окраска по Мозеру. Увеличение $\times 600$

Таблица 1

Характер и степень обсемененности СОЖ *H. pylori* в группах сравнения и при ЯБДК до и спустя 6 нед после проведения эрадикационной терапии

Группа обследованных	Степень обсемененности СОЖ <i>H. pylori</i>					
	I		II		III	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Практически здоровые (<i>n</i> =12)	—	—	—	—	—	—
ХНГ (<i>n</i> =30)	11 ^а	36,7 ^а	13 ^а	43,3 ^а	6 ^а	20 ^а
ХАГ (<i>n</i> =30)	14 ^а	46,7 ^а	16 ^а	53,3 ^а	— ^а	— ^а
Больные ЯБДК 1-й группы (<i>n</i> =50)	7 ^з 13 ^б	14 ^з 26 ^б	10 ^з — ^б	20 ^з — ^б	33 ^з — ^б	66 ^з — ^б
Больные ЯБДК 2-й группы (<i>n</i> =50)	8 ^з 4 ^д	16 ^з 8 ^д	11 ^з — ^д	22 ^з — ^д	31 ^з — ^д	62 ^з — ^д

Примечание. В числителе — абсолютное число и процент пациентов с различной степенью обсемененности СОЖ при ЯБДК до эрадикации, в знаменателе — спустя 2 мес после нее.

^а Различия ($p < 0,05$) с практически здоровыми, ^б — с соответствующим показателем до эрадикации, ^в — с соответствующим показателем при ХНГ, ^г — с соответствующим показателем при ХАГ, ^д ($p < 0,05$) — с соответствующим показателем в период ремиссии ЯБДК у больных 1-й группы.

Таблица 2

Показатели клеточного обновления в группах сравнения и при ЯБДК до и спустя 6 нед после проведения эрадикационной терапии

Группа обследованных	Количество эпителиоцитов на 1 мм ² СОЖ, иммунопозитивных к Ki-67, Vcl-2, индекс апоптоза		
	N _{Ki-67}	N _{Vcl-2}	I _{АПТ} , %
Практически здоровые (<i>n</i> =12)	1,46±0,01	0,93±0,26	0,33±0,01
ХНГ (<i>n</i> =30)	12,70±0,29 ^а	1,95±0,12 ^а	0,55±0,02 ^а
ХАГ (<i>n</i> =30)	68,70±1,38 ^а	17,52±0,98 ^а	0,54±0,02 ^а
Больные ЯБДК 1-й группы (<i>n</i> =50)	46,30±0,83 ^з 41,10±0,71 ^б	7,75±0,20 ^з 7,45±0,19	1,92±0,04 ^з 0,92±0,03 ^б
Больные ЯБДК 2-й группы (<i>n</i> =50)	45,20±0,85 ^з 36,30±0,69 ^д	7,63±0,19 ^з 6,78±0,18 ^д	1,88±0,05 ^з 0,76±0,02 ^д

Примечание. В числителе — показатели клеточного обновления до эрадикации, в знаменателе — спустя 2 мес после нее.

^а Различия ($p < 0,05$) — с практически здоровыми, ^б — с соответствующим показателем в период обострения,

^в — с соответствующим показателем при ХНГ, ^г — с соответствующим показателем при ХАГ, ^д — с соответствующим показателем в период ремиссии ЯБДК у больных 1-й группы.

довании обнаруживались признаки активного воспаления, присущего геликобактерному гастриту. I степень обсемененности *H. pylori* выявлена у 36,7% пациентов, II — у 43,3% и III — у 20%. Изучаемые показатели клеточного гомеостаза при ХНГ характеризовались увеличением пролиферативной активности, выраженной через увеличение числа клеток, иммунопозитивных к Ki-67, до 12,70±0,29 на 1 мм² СОЖ и повышение I_{АПТ} до 0,55±0,02% при умеренном возрастании экспрессии Vcl-2 (N_{Vcl-2} = 1,95±0,12).

У пациентов с ХАГ при ФГДС выявлялась мультифокальная атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка. При морфологическом исследовании на большом протяжении слизистой оболочки отмечалась ее гипертрофия с участками атрофии. В эпителиоцитах регистрировались дистрофические изменения различной степени выраженности. Возрастала численность

слизистобразующих клеток. Границы между эпителиальными клетками плохо контурировались. Помимо атрофии СОЖ наблюдались ее воспалительные изменения. При этом определялись отечность собственного слоя СОЖ, его инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками. У подавляющей части обследованных (56,7%) обнаруживалась кишечная метаплазия слизистой и начальные проявления дисплазии эпителия. Обсемененность слизистой оболочки *H. pylori* была различной: I степени — у 46,7%, II степени — у 53,3% пациентов. Исследуемые показатели клеточного гомеостаза характеризовались значительным преобладанием пролиферативной активности эпителиоцитов слизистой оболочки антрального отдела желудка (N_{Ki-67}=68,70±1,38) над их апоптозным потенциалом (I_{АПТ}=0,54±0,02) при высокой экспрессии Vcl-2 (N_{Vcl-2} = 17,52±0,98).

В 1-й группе больных ЯБДК определялись язвенные дефекты: у 88% – один, у 12% – множественные. У 4% пациентов язва располагалась в залуковичном отделе кишки. У всех больных данной группы определялась высокая степень обсемененности СОЖ: I степень – у 14%, II степень – у 20% и III степень – у 66%. У большинства (72%) выявлена различной выраженности атрофия в антральном отделе желудка: 1-я степень – у 20%, 2-я степень – у 40% и 3-я степень – у 12%. У 38% пациентов обнаруживалась слабовыраженная полная кишечная метаплазия, занимающая менее 5% поверхности желудка. На фоне кишечной метаплазии у части больных имелась дисплазия 1-й и 2-й степени – соответственно 18 и 8% (рис. 1 и 2).

При исследовании клеточного обновления (Ki-67, Vcl-2, I_{АПТ}) определены следующие показатели. Для Ki-67 – 56,30±0,99 клеток на 1 мм² СОЖ, для Vcl-2 – 7,75±0,20 клеток и для I_{АПТ} значение 1,92±0,04%, свидетельствующие о значительном возрастании пролиферативного потенциала эпителиоцитов СОЖ при умеренном увеличении I_{АПТ}. Таким образом, пролиферативная и апоптозная активность эпителиоцитов СОЖ у пациентов с ЯБДК значительно превосходит таковую у больных ХНГ (рис. 3 и 4). Данные изменения клеточного гомеостаза СОЖ обусловлены повышением уровня экспрессии антиапоптозной молекулы Vcl-2 при ЯБДК.

В 1-й группе больных ЯБДК эрадикация *H. pylori* достигнута у 74%. При этом заживление язв ко второй неделе достигалась у 58% пациентов, а к четвертой – у 88%. При определении показателей клеточного гомеостаза через 6 нед после эрадикации констатировались достоверное снижение числа клеток, иммунопозитивных к Ki-67, и падение I_{АПТ}. Экспрессия Vcl-2 достоверно не изменялась. Во 2-й группе отмечались высокая степень обсемененности СОЖ, атрофический процесс в антральном отделе желудка и соответствующие им нарушения клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ, достоверно не отличавшиеся от таковых у больных 1-й группы (табл. 1 и 2).

При включении дибикора в схему эрадикационной терапии элиминация *H. pylori* достигалась у 92% пациентов. У 76% больных 2-й группы уже через 2 нед происходило рубцевание язвенных дефектов, а спустя 4 нед – у 98%. Таким образом, язвенные дефекты во 2-й группе заживали в

более короткие сроки и у большего числа пациентов.

При определении показателей клеточного гомеостаза у больных ЯБДК 2-й группы через 6 нед после эрадикационной терапии выявлено достоверное снижение числа клеток, иммунопозитивных к Ki-67 и Vcl-2, и падение I_{АПТ}, в значительной мере большие, чем у пациентов 1-й группы. Данное обстоятельство указывает на высокую степень эффективности дибикора в процессе нормализации клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ.

Выводы

1. У пациентов с хроническим неатрофическим гастритом определяется незначительное увеличение апоптозной, пролиферативной и антиапоптозной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка.

2. Формирование хронического атрофического гастрита патогенетически связано с высокой пролиферативной и антиапоптозной активностью эпителиоцитов слизистой оболочки желудка при незначительном возрастании их апоптозного потенциала.

3. Хронический атрофический и хронический неатрофический гастриты антрального отдела желудка осложняются язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при значительном нарастании апоптозного потенциала эпителиоцитов. Последнее происходит при умеренном увеличении пролиферативной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка на фоне существенного возрастания их апоптозного потенциала. Нарушения клеточного обновления связаны с умеренным увеличением антиапоптозной активности эпителиоцитов желудка.

4. Эрадикация *H. pylori* у пациентов с ЯБДК уменьшает пролиферацию эпителиоцитов СОЖ и в большей степени – их апоптозную активность.

5. Введение в схему эрадикационной терапии дибикора достоверно увеличивает процент элиминации *H. pylori*, сокращает сроки рубцевания язв двенадцатиперстной кишки. При использовании дибикора с омепразолом в течение 6 нед после проведенной эрадикации показатели клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ (N_{Ki-67}, N_{Vcl-2}, I_{АПТ}) восстанавливаются в значительно большей степени, чем при изолированном применении омепразола.

Список литературы

1. Алтунин С.Н., Осадчук М.А. Влияние дибикора на антигеликобактерную терапию у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: Тез. доклада на Двенадцатой Российской Гастроэнтерологической Неделе. Москва, 2006 // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 5 (прил.). – С. 16.

2. Аруин Л.И. Гастрит, дуоденит и язвенная болезнь // Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori*. Новые аспекты патогенетической терапии: Сб. статей под ред. А.С. Логинова, Л.И. Аруина, А.А. Ильченко. – М., 1993. – С. 71–75.
3. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.

4. Докшина Г.А., Силаева Т.Ю., Ярцев Е.И. Некоторые инсулиноподобные эффекты таурина // Вопр. мед. хим. — 1976. — Т. 22. — С. 503–507.
5. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей. — М.: Литтерра, 2003. — Т. 4. — 1046 с.
6. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Краткое руководство по гастроэнтерологии. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2001. — 458 с.
7. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Изд. дом «Медпрактика-М», 2003. — 412 с.
8. Кахновский И.М., Королева Е.В., Захарченко В.Н., Ларионов С.М. Таурин в лечении сахарного диабета // Клин. фармакол. тер. — 1997. — № 6. — С. 3–6.
9. Кононов А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней // Арх. патол. — 2006. — № 5. — С. 3–10.
10. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 4. — С. 38–47.
11. Мартынов А.И., Мухин Н.А., Моисеев В.С. и др. Внутренние болезни: Учебник в 2 т. — М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2004. — Т. 2. — 648 с.
12. Осадчук А.М., Коган Н.Ю., Кветной И.М. Показатели пролиферации и апоптоза в патогенезе и прогнозировании течения заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 4. — С. 20–24.
13. Чазов Е.И., Мальчикова Л.С., Липина Н.В. и др. Влияние таурина на электрическую активность сердца // Кардиология. — 1974. — № 76. — С. 18–26.
14. El-Zimaity H.M., Graham D.Y., Genta R.M. et al. Sustained increase in gastric antral epithelial cell proliferation despite cure of *Helicobacter pylori* infection // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95, N 4. — P. 930–935.
15. Hoshi T., Sasano H., Kato K. et al. Cell damage and proliferation before and after *H. pylori* eradication in non-atrophic gastritis // Hum. Pathol. — 1999. — Vol. 30, N 12. — P. 1412–1417.
16. Jones N.L. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *H. pylori* infection // Am. J. Pathol. — 1997. — Vol. 151. — P. 1695–1703.
17. Jorge O., Cuello Carridin F.D., Jorge A. *Helicobacter pylori* infection affects the expression of PCNA, p53, c-erbB-2 and Bcl-2 in the human gastric mucosa // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2003. — Vol. 95, N 2. — P. 89–104.
18. Moss S.F., Calam J., Agarwal B. et al. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori* // Gut. — 1996. — Vol. 38. — P. 498–501.
19. Wu C., Miyagawa C., Kennedy D. et al. Involvement of polyamines in protection of taurine against the cytotoxicity of hydrazine or carbon tetrachloride in isolated rat hepatocytes // Chem. Biol. Interact. — 1997. — Vol. 103. — P. 213–224.

УДК 616.37-007.415

Первичная панкреатическая лимфома

И.В. Маев¹, А.С. Трухманов², В.А. Доронин³, Ю.А. Кучерявый¹¹Московский государственный медико-стоматологический университет,²Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова,³Отделение гематологии ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»)

Primary pancreatic lymphoma

I.V. Mayev, A.S. Trukhmanov, V.A. Doronin, Yu.A. Kucheryavy

Цель обзора. Представить данные по эпидемиологии, этиологии и патогенезу, диагностике и лечению редкой разновидности лимфомы – первичной панкреатической лимфоме.

Последние данные литературы. Лимфоцитарные лимфомы (неходжкинские лимфомы) имеют лимфоретикулярное происхождение и включают большое количество типов, отличающихся по клеточному происхождению, клинике, локализации и распространенности, реакции на лечение. Внеузловые неходжкинские лимфомы встречаются с частотой, достигающей 30–40% от всех случаев лимфоцитарных лимфом, при этом опухолевое поражение органов желудочно-кишечного тракта регистрируется примерно в половине таких наблюдений. Среди органов пищеварения наиболее часто поражаются желудок и тонкая кишка. Поражение *поджелудочной железы* (ПЖ) может быть как изолированным (первичным), так и за счет опухолевой инфильтрации, распространяющейся со стороны смежных, вовлеченных в опухолевый процесс органов, а также лимфатических узлов. Клинические симптомы, данные лабораторно-инструментального исследования при *первичной панкреатической лимфоме* (ППЛ) неспецифичны. Диагностика базируется на морфологическом исследовании костного мозга и опухолевой ткани. Особые трудности отмечаются при разграничении с раком ПЖ. Своевременное обнаружение ППЛ дает возможность избежать чрезвычайно инвазивного оперативного лечения, поскольку опухоль высокочувствительна к химиотерапии.

Заключение. Первичные панкреатические лимфомы составляют всего 0,5–0,9% от всех опухолей ПЖ и, как правило, представляют собой объемное образование, которое следует дифференцировать с раком ПЖ. Ранняя их диагностика позволяет прибегнуть к химиотерапии с хорошим прогнозом.

Ключевые слова: первичная панкреатическая лимфома, диагностика, лечение.

Aim of the review. To present data on epidemiology, etiology and pathogenesis, diagnostics and treatment of rare type of lymphoma: primary lymphoma of the pancreas.

The recent literature data. Lymphocytic lymphomas (non-Hodgkin's lymphomas) have lymphoreticular origin and include plenty of types distinguished by cellular origin, clinical presentation, localization and prevalence, response to treatment. Extranodal non-Hodgkin's lymphomas have frequency of 30 to 40% of all lymphocytic lymphomas cases, gastro-intestinal neoplasms are diagnosed approximately in half of these cases. The stomach and small intestine are the most frequently affected of digestive organs. Lesion of the pancreas can be both solitary (primary), and due to neoplastic infiltration from adjacent organs involved in neoplastic process, as well as from the lymph nodes. Clinical signs, data of laboratory and instrumental investigation at *primary pancreatic lymphoma* (PPL) are non-specific. Diagnostics is based on morphological study of bone marrow and neoplastic tissue. The special difficulties occur at differentiation with pancreatic cancer. Well-timed detection of PPL helps to avoid extremely invasive surgery as the tumor is highly sensitive to chemotherapy.

Conclusion. Primary pancreatic lymphomas are responsible for only 0,5–0,9% of all pancreatic tumors and, as a rule, present themselves as a focal lesion which should be differentiated with pancreatic cancer. Their early diagnostics allows to resort to chemotherapy with favorable prognosis.

Key words: primary pancreatic lymphoma, diagnostics, treatment.

Первичная панкреатическая лимфома (ППЛ) – достаточно редкая разновидность внеузловых лимфоцитарных лимфом [27, 41, 48]. Как правило, ППЛ представляет собой объемное образование, напоминающее рак *подже-*

лудочной железы (ПЖ), лишь за тем основным отличием, что лимфомы заметно чаще поддаются консервативному лечению [3, 41] и характеризуются значительно лучшим прогнозом.

Эпидемиология

ППЛ является чрезвычайно редким заболеванием: частота встречаемости 0,4–2,0% от всех внеузловых злокачественных лимфом, 0,5–0,9% от всех опухолей ПЖ [2, 5, 15, 18, 22, 48, 49, 62] и до 2% от всех ее злокачественных новообразований [47]. Распространенность среди ВИЧ-инфицированных больных возрастает до 5% [17, 28, 45].

До настоящего времени в англоязычной медицинской литературе описано не более 150 случаев ППЛ [48]. Соотношение вторичной и первичной лимфомы ПЖ составляет примерно 10:1 [4].

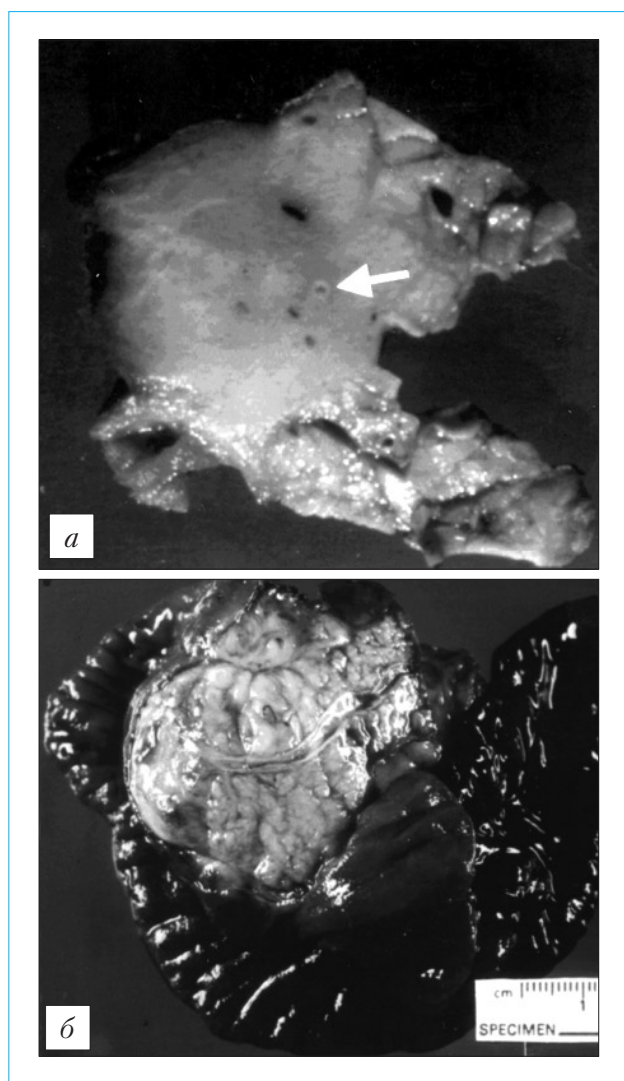


Рис. 1. Макропрепарат. Первичная панкреатическая лимфома (послеоперационный материал). Морфологически опухоль представлена В-клеточной лимфоцитарной лимфомой — по Е.М. Merkle и соавт., 2000 [35]:

а — в проекции головки ПЖ четко визуализируется однородное образование больших размеров, располагающееся вокруг общего желчного протока (отмечен стрелкой), но не прорастающее его;

б — бугристая крупная опухоль головки ПЖ, интимно спаянная с двенадцатиперстной кишкой

Ввиду редкой встречаемости этого заболевания данные относительно половых и возрастных различий существенно варьируют. В большинстве исследований, включающих от 5 до 85 описанных клинических случаев, демонстрируется преобладание мужчин. Так, по сообщению Н. Naeyer и соавт. мужчины заболевают ППЛ значительно чаще, чем женщины (соотношение 7:1), возраст пациентов 35–75 лет (средний 55 лет) [37]. В исследованиях А. Arcaqi и соавт. отмечено преобладание мужчин в соотношении 4:1, средний возраст составил 65 лет [2]. Анализом, проведенным R. Nishimura и соавт., установлено соотношение 2:1 (возрастной интервал 46–84 года, в среднем 62 года) [40]. В работе Е.М. Merkle и соавт. соотношение мужчин и женщин примерно 1,5:1, возрастной диапазон 23–89 лет (в среднем 56 лет) [35]. Среди больных, наблюдавшихся J.A. James и соавт., напротив, преобладали женщины в соотношении 5:2, возраст значительно выше — 60–86 лет (средний 68 лет) [24]. Имеются описания развития лимфом в детском возрасте — от 6 до 13 лет [1, 21, 34, 39, 46].

Этиология

Причина возникновения первичных лимфом ПЖ, родственных большинству неходжкинских лимфом, неизвестна. Считается, что лимфомы, с большей степенью вероятности, развиваются у иммунокомпрометированных людей: после трансплантации органов, у ВИЧ-инфицированных или больных СПИДом [17, 25, 28, 45, 46]. Существует мнение, что некоторые вирусы, поражающие лимфатические узлы, в частности вирус Эпштейна–Барра, могут рассматриваться в качестве этиотропного или триггерного фактора развития лимфом. Это мнение основано на наблюдении, что у лиц, перенесших инфекционный мононуклеоз, по прошествии длительного времени увеличивается частота заболевания лимфомами по сравнению с контрольной группой. В кандидаты, приводящие к развитию лимфом, зачислены также вирус человеческой Т-клеточной лимфомы, вирус коровьей В-клеточной лимфомы, герпесподобный ДНК-содержащий вирус, вызывающий болезнь Марекка. Следует отметить, что до сих пор убедительно доказана этиологическая роль только одного бактериального агента — *Helicobacter pylori*, приводящего к формированию MALT-лимфомы желудка.

Значение генетических факторов в развитии лимфом подчеркивается повышенной частотой заболеваемости среди лиц с наследственными формами иммунной недостаточности и незначительным увеличением заболеваемости среди членов семей больных с иммунными нарушениями. В пользу генетической природы первичной панкреатической лимфомы свидетельствуют случаи

Патоморфология, классификация и стадирование

Наиболее часто ППЛ локализуется в головке ПЖ (более 80%), значительно реже — в теле и хвосте [23, 37, 40, 55]. Существуют единичные описания, когда ППЛ представляла собой не солитарный узел, а состояла из нескольких первичных опухолевых узлов [22, 41]. Размеры опухоли варьируют в пределах 2–21 см, средний размер достигает 8,0 см [15, 23, 35, 37, 40, 55]. Как правило, опухоль имеет округлую форму, четкие границы, реже — бугристая с инфильтрирующим ростом (рис. 1).

Практически все ППЛ, о которых было сообщено до настоящего времени в западных странах, имеют В-клеточный тип, только несколько случаев Т-клеточной лимфомы были описаны в Японии [40], Тунисе [1], Италии [42] (рис. 2).

Нами найдены описания всего 5 случаев анапластической крупноклеточной лимфомы ПЖ [11, 13, 21, 32, 49] и несколько случаев лимфомы Беркитта [34, 58].

Крайне редко ППЛ ассоциируется с первичной лимфомой других органов, в частности почек [41]. Как правило, выявленное новообразование не прогрессирует до генерализации опухолевого процесса, имеются наблюдения с вовлечением парапанкреатических, парааортальных, паранефральных лимфатических узлов. Очень редко встречаются описания, когда у больных с ППЛ вторично отмечено поражение подмышечных лимфатических узлов [5], легких [51].

Современная классификация лимфом осуществляется согласно системе ВОЗ 2001 г.

Как и при других злокачественных новообразованиях стадия устанавливается в зависимости от распространенности опухолевого процесса [28]. Система стадийности неходжкинских лимфом Ann Arbor в настоящее время является самой популярной (табл. 1).

Дополнительные обозначения (применимые к любой стадии злокачественных лимфом):

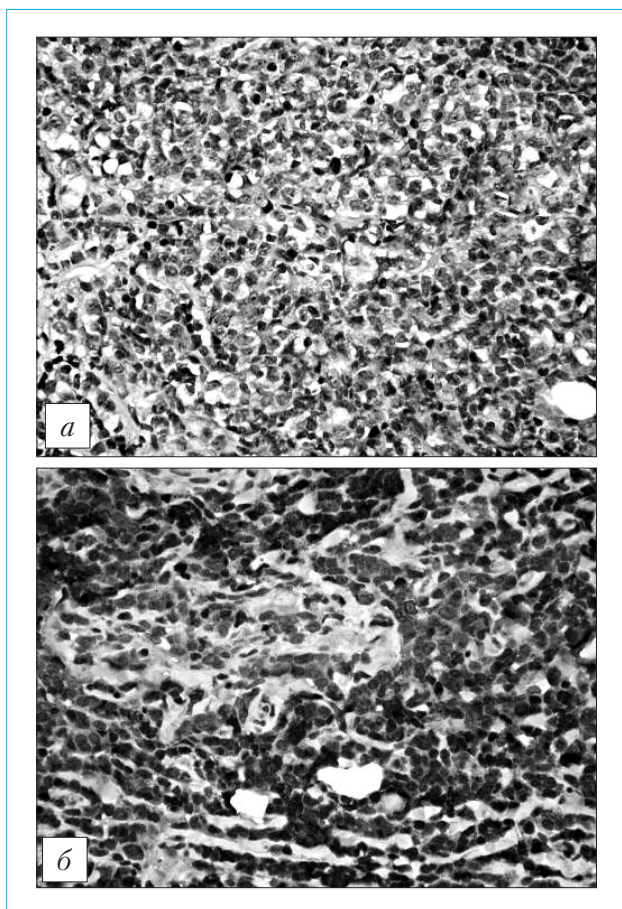


Рис. 2. Первичная Т-клеточная лимфома ПЖ — по R. Pezzilli и соавт., 2004 [42]:
а — световая микроскопия, окраска гематоксилином и эозином;
б — иммуногистохимия

семейной патологии [24], а также относительно частая (10%) ассоциация лимфом с длительно текущим синдромом Шегрена.

Таблица 1

Стадирование лимфоцитарных лимфом (система Ann Arbor, включающая ППЛ)

Стадия	Отличительные особенности
1-я	Лимфома, ограниченная поражением одной группы лимфатических узлов выше или ниже диафрагмы, или внутри-, или внеорганный лимфома (экстранодальная), не распространяющаяся на соседние органы и не поражающая лимфатические узлы
2-я	Лимфома, ограниченная поражением двух групп лимфатических узлов по одну сторону от диафрагмы (выше или ниже), или лимфома, ограниченная одним экстранодальным органом с распространением в одной или более группах лимфатических узлов по ту же сторону от диафрагмы
3-я	Лимфома, ограниченная поражением двух групп лимфатических узлов по обе стороны от диафрагмы (выше и ниже) с экстранодальным поражением или без такового
4-я	Диффузное поражение органа с местным распространением на соседние органы и ткани, с/без поражения отдаленных лимфатических узлов

Таблица 2
Клинические проявления первичной
лимфомы поджелудочной железы
(по Е.М. Merkle и соавт., 2000 [35];
M.W. Saif, 2006 [48])

Симптом	Частота, %
Абдоминальная боль	73–83
Пальпируемая опухоль в брюшной полости	58
Потеря массы тела	50
Желтуха	37–42
Тошнота	34
Рвота	18
Диарея	2–12
Панкреатит	12
Кишечная непроходимость	12
Слабость	9
Лихорадка, озноб, ночные поты	2–7
Желудочно-кишечное кровотечение	2
Стеноз выходного отдела желудка или двенадцатиперстной кишки	2

А — симптомы отсутствуют;

В — присутствие любого из следующих симптомов: лихорадка (выше 38,6 °С), ночная потливость, необъяснимая потеря массы тела на 10% или более в течение последних 6 мес, выраженный кожный зуд;

Е — поражение одного экстранодального органа, непосредственно примыкающего к вовлеченной в патологический процесс группе лимфатических узлов;

Х — наличие узлового образования размерами свыше 10 см и/или распространяющегося на органы средостения более чем на одну треть;

CS — клиническая стадия, установленная по результатам физикального обследования и тестов;

PS — стадия патологического процесса, установленная при диагностической лапаротомии.

Клиническая картина

Клинические проявления ППЛ неспецифичны, однако знание ряда симптомов может быть полезно при проведении дифференциальной диагностики между лимфомой и раком ПЖ [48].

Наиболее часто ППЛ проявляется болями в животе, похуданием, желтухой, диареей, общей слабостью, а в ряде случаев может манифестировать симптомокомплексом острого панкреатита, кишечной непроходимости, желудочно-кишечного кровотечения или стеноза выходного отдела желудка (табл. 2) [2, 24, 37, 40, 41, 49]. В литературе имеются даже описания манифестации

ППЛ клинической картиной острого деструктивного панкреатита [36]. К ранним симптомам относят также анорексию и чувство раннего насыщения [48, 49]. Механическая желтуха встречается реже, чем при аденокарциноме ПЖ [24, 26, 40]. Сообщается об отдельных случаях безболевого желтухи при ППЛ, локализующейся в головке ПЖ [38]. Такие классические симптомы узловатой неходжкинской лимфомы, как лихорадка, озноб и вечерние поты, для ППЛ несвойственны и обнаруживаются только у 2–7% пациентов [2, 35, 40, 48]. Известен случай, когда ППЛ манифестировала повторными эпизодами потери сознания [5], которые были обусловлены гиперинсулинизмом, развившимся в результате «раздражения» растущей опухолевой тканью островков Лангерганса. Напротив, имеются описания манифестации этого заболевания симптомами сахарного диабета и экзокринной недостаточности ПЖ [34].

Поскольку опухоль нередко достигает крупных размеров, она может пальпироваться в верхних отделах живота в виде неподвижного болезненного округлого плотноэластического образования [42, 43, 60]. У больных с желтухой может определяться положительный симптом Курвуазье. На поздних стадиях могут выявляться увеличенные периферические лимфатические узлы [5]. Крайне редко обнаруживается асцит [46].

Длительность персистирования симптомов до момента обращения за медицинской помощью и установления диагноза невелика и составляет в среднем 5 нед (диапазон 3–8 нед), что меньше, чем при раке ПЖ (4 мес и более) [35]. Возможно, это объясняется более интенсивным ростом лимфомы и достижением ею более крупных размеров, чем при аденокарциноме ПЖ, — типичном в обоих случаях инфильтрирующем росте.

Диагностика

Клинические и биохимические тесты. Большинство больных с ППЛ не имеют отклонений в клиническом анализе крови. Микроскопия мазка периферической крови не выявляет атипичных лимфоцитов [7, 37, 40]. Существуют единичные описания, когда у больных отмечались анемия [49], умеренный лейкоцитоз [42].

Помимо анализа периферической крови всем больным с подозрением на ППЛ необходимо проводить **стерильную пункцию** или **трепанобиопсию костного мозга**. Эти тесты самостоятельного диагностического значения не имеют, но являются обязательными для комплексной оценки опухолевого процесса.

Существуют данные, что у пациентов с ППЛ нередко повышаются уровни лактатдегидрогеназы и β_2 -микроглобулина [6, 10, 49]. При этом увеличение содержания β_2 -микроглобулина выше 2 мг/л и лактатдегидрогеназы выше нормы



Рис. 3. Ангиография у больного с лимфомой ПЖ. Хорошо видна вовлеченность перипанкреатических сосудов без явного их смещения — по Е.М. Merkle и соавт., 2000 [35]

считается неблагоприятными прогностическими признаками [10]. Характерным при вовлечении билиарного тракта является умеренное повышение активности аминотрансфераз, значительное повышение активности щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и содержания прямого билирубина [46]. В ряде случаев отмечается повышение уровня панкреатических ферментов [42], что может свидетельствовать о развитии обструктивного панкреатита.

Сывороточные опухолевые маркеры. Уровень опухолевого маркера СА 19-9, нередко повышающегося при раке ПЖ, в случае ППЛ находится в пределах нормы. Нам встретились лишь единичные наблюдения, когда у больного лимфомой ПЖ был отмечен повышенный плазменный уровень СА 19-9 [22, 29, 38, 58]. Эти случаи скорее следует признать артефактом либо объяснить уменьшением молекулярного клиренса опухолевого маркера за счет потенциально возможного вторичного нарушения функции печени. Кроме того, поскольку СА 19-9 выделяется с желчью, даже небольшой холестаза, типичный для ППЛ (как это имело место в одном наблюдении [58]), может привести к повышению уровня онкомаркера в сыворотке крови. В любом случае повышение СА 19-9 более 10 норм при наличии объемного образования ПЖ и отсутствии механической желтухи скорее указывает на рак ПЖ, чем на лимфому. Однако следует помнить, что ПЖ может поражаться вторично метастазами рака желудка, толстой кишки, холангиогенной карциномы, при которых также повышается уровень СА 19-9. Это определяет необходимость обязательного исследования желудка, толстой кишки, печени и внепеченочных желчных протоков во всех случаях

обнаружения изолированного опухолевого поражения ПЖ или диссеминированного опухолевого процесса с вовлечением ПЖ, ассоциирующихся с повышенным уровнем онкомаркеров. Вторым по частоте маркером, уровень которого повышается в сыворотке крови при раке ПЖ, является *кальциноэмбриональный антиген* (КЭА). Повышение этого маркера при лимфоме не описано.

Методики визуализации. Первичный диагностический скрининг включает проведение *ультразвукового исследования* (УЗИ) и *компьютерной томографии* (КТ) органов брюшной полости. С уточняющей целью могут быть применены *эндоскопическая ультрасонография* (ЭУС), *магнитно-резонансная томография* (МРТ), *позитронно-эмиссионная томография* (ПЭТ) и другие методы. С помощью всех методик визуализации, как и при раке ПЖ, можно лишь предпола-

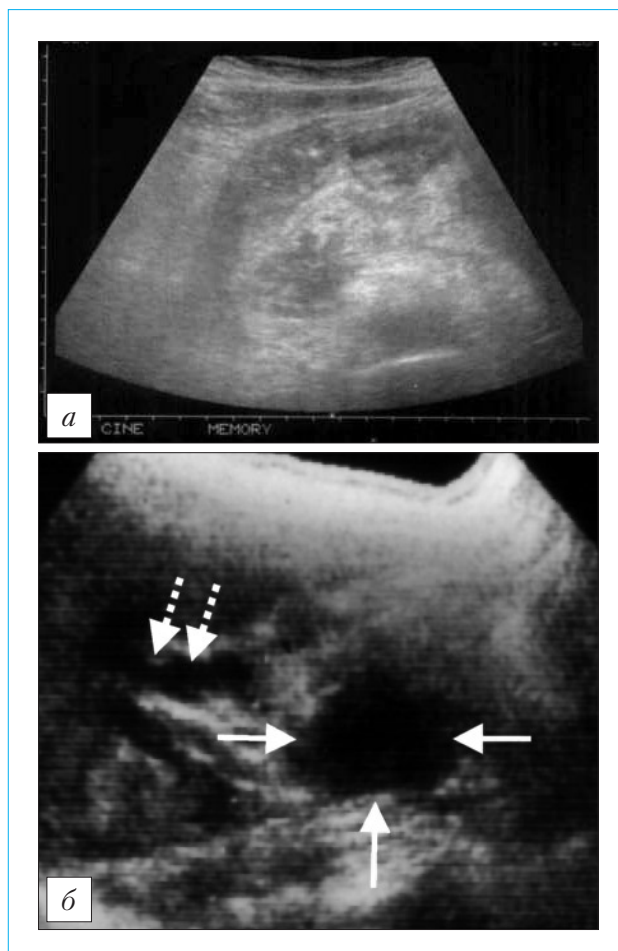


Рис. 4. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование у больного с лимфомой ПЖ:

а — визуализируется гипоехогенное забрюшинное образование, включающее головку железы — по R. Pezzilli и соавт., 2004 [42];

б — в проекции головки железы визуализируется гипоехогенное образование (показано сплошными стрелками), отмечается дилатация холедоха (показано прерывистыми стрелками) — по Е.М. Merkle и соавт., 2000 [35]



Рис. 5. Компьютерная томография у больного с первичной лимфомой ПЖ:

а – визуализируется гипоехогенное забрюшинное образование, включающее головку железы – по R. Pezzilli и соавт., 2004 [42];

б – при внутривенном контрастировании визуализируется диффузно увеличенная железа, преимущественно в области тела и хвоста с очагами пониженной плотности (показано стрелками), хорошо видны увеличенные ретрокавальные лимфатические узлы (показано наконечниками стрел) – по Е.М. Merkle и соавт., 2000 [35]

гать наличие ППЛ по ряду условноспецифичных признаков, окончательно диагноз устанавливается только при морфологическом исследовании. Именно методики визуализации обеспечивают надежный контроль проведения тонкоигольной биопсии ПЖ [19, 55].

При **рентгенологическом исследовании** для нелеченной ППЛ не характерна кальцификация в ее структуре, поэтому обзорная рентгенограмма органов брюшной полости имеет небольшую диагностическую ценность. Вместе с тем рентгеноконтрастное исследование верхнего отдела желудочно-кишечного тракта с барием может выявить смещение или сдавление двенадцатиперстной кишки, обусловленное компрессией опухолью железы [35, 44, 56].

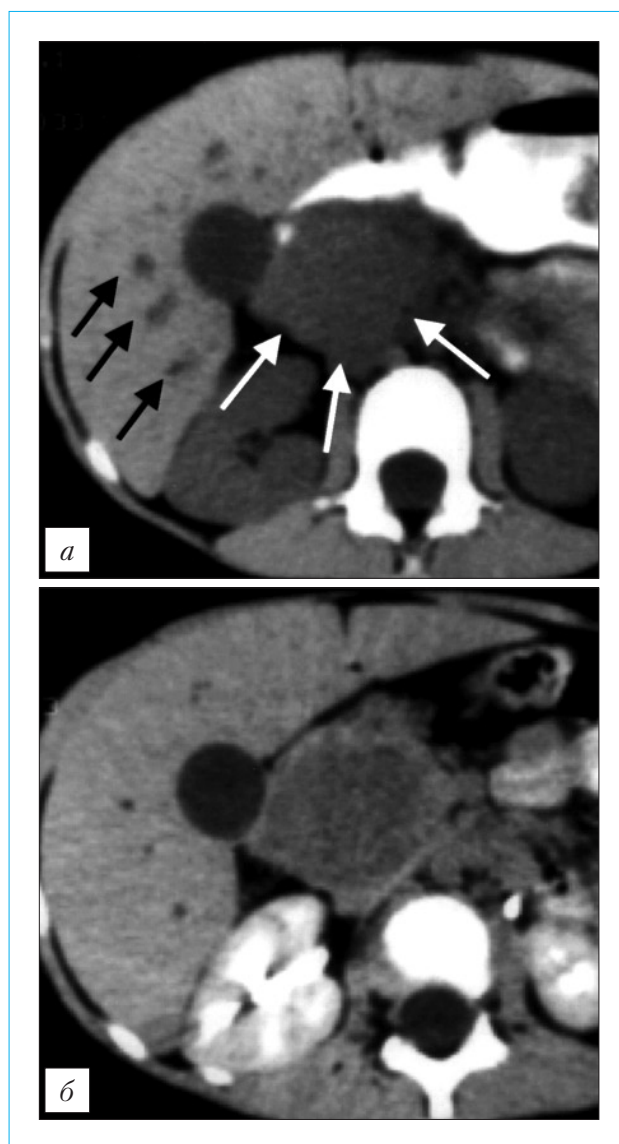


Рис. 6. Компьютерная томография у ребенка 5 лет с первичной лимфомой ПЖ – по Е.М. Merkle и соавт., 2000 [35]:

а – визуализируются диффузное гипоехогенное новообразование, замещающее головку железы (показано белыми стрелками), дилатация внутрипеченочных желчных протоков (черные стрелки);

б – после внутривенного контрастирования опухоль представляется чуть больших размеров, с более четкими границами; при сравнении с томограммой до введения контраста хорошо видно, что последний накапливается слабо, но равномерно

Ангиография не нашла широкого применения в диагностике лимфом ПЖ. У пациентов с ППЛ при ангиографии могут быть обнаружены следующие изменения: сужение в проксимальном отделе верхней брыжеечной артерии (встречается у 12% пациентов), стеноз верхней брыжеечной вены или места слияния воротной и верхних брыжеечных вен (5%), окклюзия селезеночной вены (4%) [35]. Результаты ангиографии отличаются от таковых при раке ПЖ, поскольку в послед-

нем случае вовлеченность сосудов в опухолевый процесс выявляется значительно чаще и является признаком нерезектабельности опухоли (рис. 3).

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование и компьютерная томография — методики выбора при диагностике лимфом. Как и при УЗИ, большинство лимфом при КТ выглядят в ПЖ как гомогенный очаг низкой плотности [44, 48] (рис. 4 и 5). Только в отдельных случаях очаги носили характер гетерогенных, что, безусловно, затрудняет проведение дифференциальной диагностики с раком ПЖ [35, 53, 56]. По мнению L. Prager и соавт., гомогенный очаг в ПЖ низкой плотности более 7 см в одном из измерений делает диагноз ППЛ весьма вероятным [44].

Необходимо помнить, что существуют два типа ППЛ, заметно различающиеся по данным УЗИ и КТ (см. рис. 5) [35]:

1-й — локализованная округлой формы опухоль с четкими границами;

2-й — диффузная опухолевая инфильтрация без четких границ или замещение большей части ПЖ.

Для проведения адекватной дифференциальной диагностики ППЛ с раком ПЖ выделены определенные ультразвуковые и рентгенологические признаки, комбинация которых в значительной степени повышает вероятность выявления лимфомы [35, 48, 56]:

— больших размеров опухоль головки ПЖ, как правило, с четкими границами (особенно после контрастного усиления), без существенного расширения главного панкреатического протока;

— низкая плотность опухоли в сочетании с умеренным накоплением контрастного вещества;

— увеличенные лимфатические узлы ниже уровня почечных вен;

— инвазивный рост опухоли с распространением на забрюшинное пространство или органы верхнего этажа брюшной полости;

— отсутствие признаков распада (некроза) опухоли и кальцификации (для нелеченных лимфом).

Ряд этих признаков демонстрируется на рис. 6.

Надо помнить, что в процессе адекватного химиолучевого лечения достигается некроз опухолевой ткани, в зоне исходной локализации новообразования может определяться участок фиброза, реже формируется киста ПЖ [51].

При УЗИ и КТ у больных с ППЛ можно выявить расширение вне- и внутрипеченочных желчных протоков, увеличение перипанкреатических, парааортальных и других групп забрюшинных лимфатических узлов.

В последние годы **эндоскопическая ультрасонография** все чаще стала применяться для диагностики ППЛ, что обусловлено возможностью обнаружить новообразование в пределах паренхимы ПЖ и осуществить точную биопсию [8, 20,

52]. M. Flamenbaum и соавт. описали типичные сонографические признаки ППЛ [20]:

— солитарный или множественные гипоэхогенные участки в ПЖ;

— гипертрофия всех отделов железы;

— гиперэхогенная стенка главного панкреатического протока, контрастирующая с окружающей паренхимой;

— множественные изоэхогенные перипанкреатические лимфатические узлы.

По мнению авторов, совокупность этих признаков позволяет достаточно точно диагностировать ППЛ и проводить дифференциальную диагностику с другими опухолями ПЖ, аутоиммунным панкреатитом. Однако небольшое количество наблюдений с применением ЭУС при ППЛ, на наш взгляд, все же не позволяет категорично высказаться даже об относительной специфичности этих признаков.

Магнитно-резонансная томография по информативности и диагностической ценности в целом аналогична КТ. E.M. Merkle и соавт. сообщили о двух наиболее часто встречающихся вариантах МР-изображения ППЛ [35].

1-й вариант включает ограниченную опухолевую ткань, характеризующуюся сигналом низкой интенсивности, который исходит из гомогенной массы, представляющей ткань ПЖ на T_1 -взвешенных изображениях с небольшим усилением после введения гадолинийсодержащей контрастной среды. На T_2 -взвешенных изображениях опухолевая ткань представляется более гетерогенной и характеризуется сигналом преимущественно низкой интенсивности, которая немного выше, чем интенсивность сигнала неизменной ПЖ, но намного ниже, чем интенсивность жидкостного сигнала (рис. 7);

2-й вариант характеризуется диффузной инфильтрацией ПЖ, которая выглядит преимущественно как гомогенные участки низкой интенсивности на T_1 - и T_2 -взвешенных изображениях с небольшим увеличением этих зон после введения гадолиния. Следует отметить, что в контрастированных зонах могут встречаться и участки слабого накопления контраста, а также неконтрастированные вовсе.

В ходе исследования могут также визуализироваться расширенный вирусунгов проток, внепеченочные желчные протоки. Максимум информации о состоянии протоковой системы печени и ПЖ можно получить при использовании магнитно-резонансной холангиопанкреатографии. МРТ по информативности эквивалентна КТ относительно выявления увеличенных лимфатических узлов. Для оценки состояния сосудов железы, а также инвазии опухоли в расположенные рядом сосуды разработана методика МР-ангиографии.

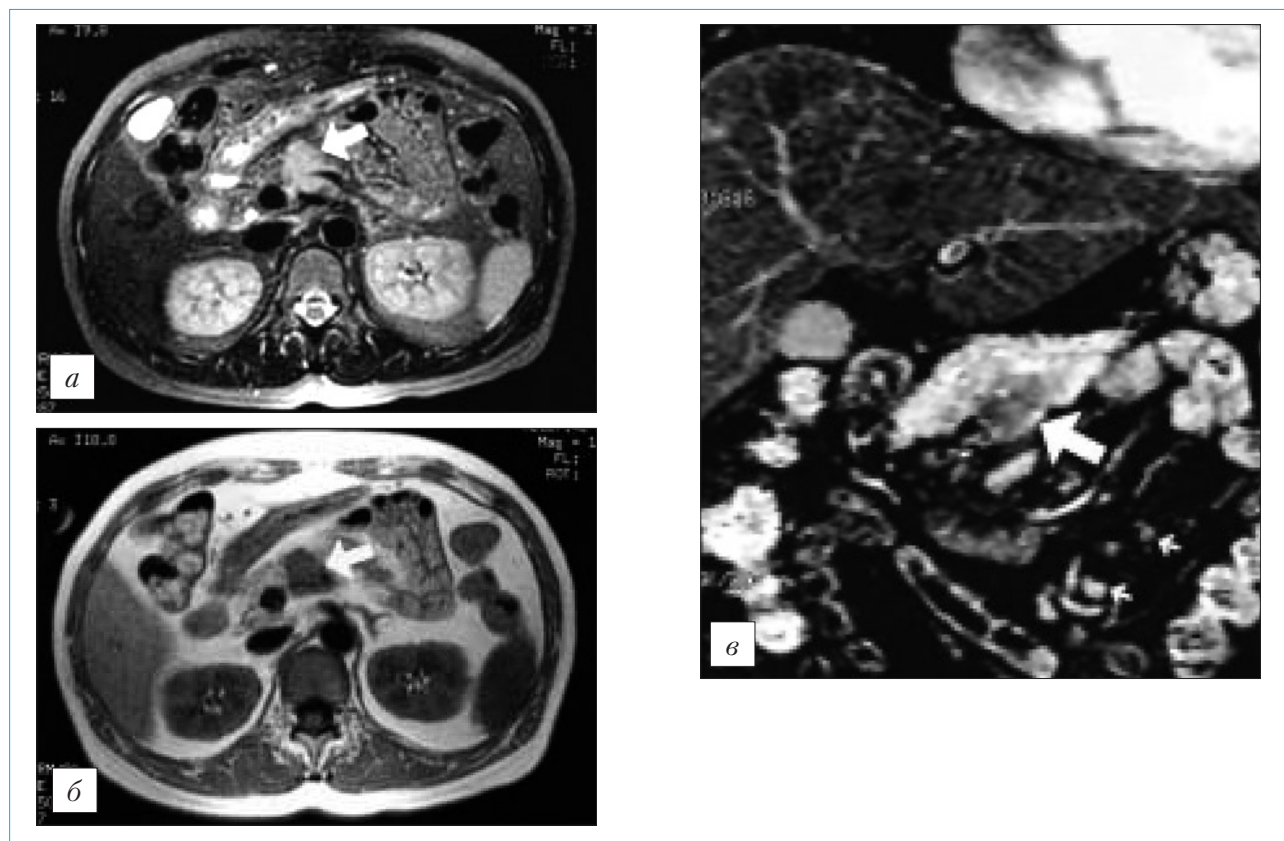


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости у больного с первичной лимфомой ПЖ — по Т. Masui и соавт., 2005 [33]:

а — T_2 -взвешенное МР-изображение. Видно гомогенное объемное образование в теле железы, характеризующееся сигналом высокой интенсивности (показано стрелкой). Новообразование частично окружает селезеночную вену;

б — T_1 -взвешенное МР-изображение. Видно гомогенное объемное образование в теле железы, характеризующееся сигналом низкой интенсивности (показано стрелкой);

в — 3D МР-изображение после введения контрастного вещества. Видно накапливающее контраст объемное образование, исходящее из нижней части тела железы (показано большой стрелкой). Видны увеличенные забрюшинные лимфатические узлы

Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРХПГ) и чрескожная чреспеченочная холангиография. При лимфоме, локализующейся в головке ПЖ, с помощью чрескожной чреспеченочной холангиографии можно выявить зону сужения, определить ее протяженность, оценить степень дилатации общего желчного и внутрипеченочных желчных протоков (рис. 8*а*).

В патологический процесс при ППЛ нередко вовлекается вирсунгов проток, что регистрируется при ЭРХПГ. Варианты выявляемых при этом изменений и частота их регистрации представлены ниже [48]:

- умеренный стеноз вирсунгова протока (50%);
- стриктура вирсунгова протока (10%);
- смещение (оттеснение) вирсунгова протока (10%);
- нормальный вирсунгов проток (30%) — рис. 8*б*;
- незначительное расширение дистального отдела вирсунгова протока (редко).

Таким образом, ЭРХПГ может иметь значение в дифференциальной диагностике ППЛ, поскольку при раке ПЖ, напротив, одним из важнейших маркеров заболевания является значительное расширение главного панкреатического протока [7, 55]. Частота регистрации дилатации внепеченочных желчных протоков вследствие их обструкции опухолью при ППЛ достигает 42% [48].

Данных о применении **позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)** в диагностике ППЛ недостаточно для выделения каких-либо условно-специфических признаков. В литературе описаны лишь отдельные случаи, когда лимфома обнаруживалась с помощью ПЭТ [61].

Биопсия ПЖ под УЗ- и КТ-контролем. Тонкоигольная аспирационная биопсия ранее не считалась хорошим диагностическим методом, однако успехи в распознавании заболеваний ПЖ, достигнутые за последние 10–15 лет, существенно изменили взгляд на его ценность. В настоящее время это высокоточный малоинвазивный метод обнаружения ППЛ [35, 57], что связано с улуч-

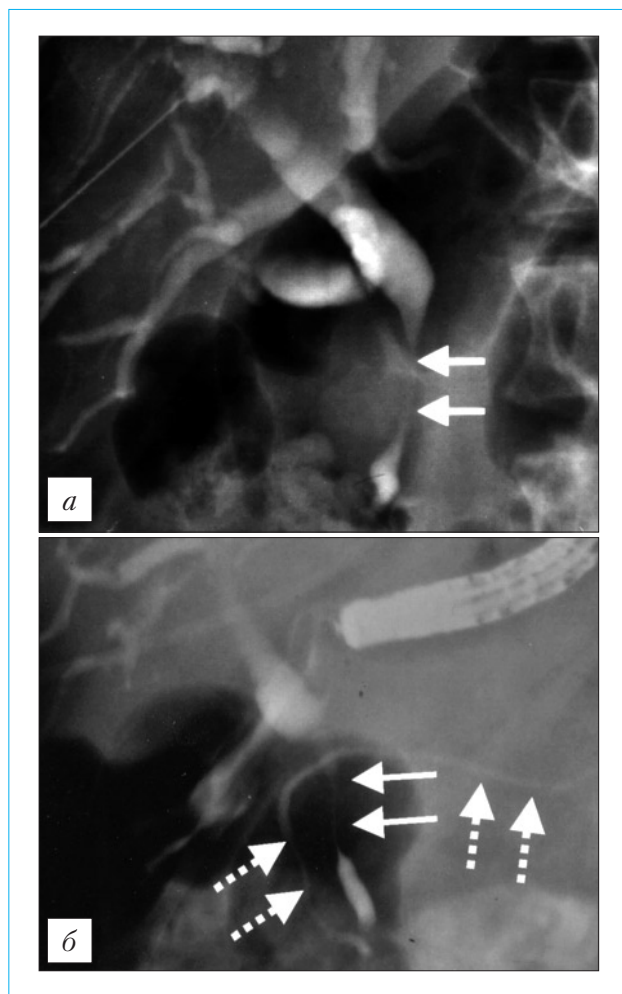


Рис. 8. Холангиограммы при первичной панкреатической лимфоме ПЖ — по Е.М. Merkle и соавт., 2000 [35]:

а — чрескожная чреспеченочная холангиография у 70-летнего пациента с первичной лимфомой железы. Исследование выполнено через 3 нед после появления желтухи. Хорошо видны зона стеноза холедоха (показано стрелкой), супрастенотическое расширение желчных протоков;

б — ЭРХПГ у 51-летнего мужчины с первичной лимфомой железы. Исследование выполнено спустя 2 мес после появления желтухи. Хорошо видны зона стеноза холедоха в проекции головки железы (показано сплошной стрелкой), супрастенотическое расширение желчных протоков. Вирсунгов проток контрастирован практически на всем протяжении, не расширен

шением визуального контроля в процессе забора материала и возможностью получения его большего (достаточного для диагностики) количества [7, 8, 12, 19, 35, 55]. Как правило, проведение тонкоигольной аспирационной биопсии позволяет избежать оперативного лечения у таких больных, в том числе диагностической лапаротомии [48]. Большинство авторов этот метод признается относительно безопасным и легко воспроизводимым. Обычно выполняется чрескожная биопсия под контролем традиционных УЗИ или КТ,

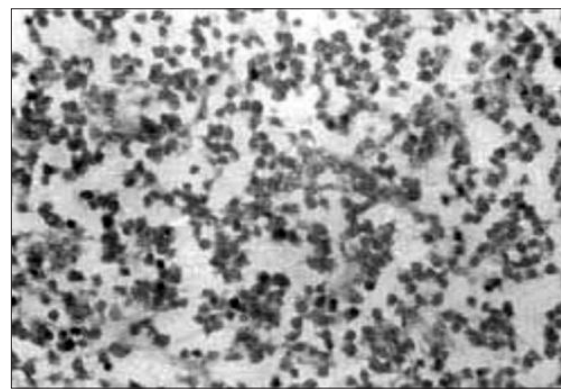


Рис. 9. Тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли ПЖ. Цитологическая картина, типичная для первичной лимфомы железы — по M.W. Saif, 2006 [48]

реже — эндоскопическая под контролем ЭУС. Получение достаточного количества материала нередко требует повторных манипуляций — от 1 до 8, в среднем 3,9 [57].

В мазках могут быть представлены различные клетки, включая неизмененные, разрушенные и поврежденные клетки ПЖ, элементы соединительной ткани, эритроциты и лейкоциты, а также опухолевые клетки. Типичным для ППЛ являются лимфоциты с крупными ядрами, в 3–4 раза превышающими ядра нормальных лимфоцитов, с одним или несколькими заметными ядрышками [37]. На фоне зон некрозов и кариорексиса крупные ядра опухолевых клеток ярко выделяются (рис. 9).

Потоковая цитометрия значительно увеличила диагностическую роль тонкоигольной аспирационной биопсии. Этот метод основан на обнаружении в биоптате определенных антигенов и позволяет установить диагноз даже при небольшом клоне в нем опухолевых клеток [35, 37, 59].

Цитогенетическое исследование и флюоресцентная гибридизация *in situ* дают возможность выявить определенные генетические изменения в клеточном геноме опухолевых клеток. Давно известно, что хромосомные изменения свойственны практически всем формам лимфом, причем в процесс транслокации чаще всего вовлекаются 2, 5, 8 и 14-я хромосомы [9].

Хирургические методы. Согласно вышеизложенному, в настоящее время имеется достаточное количество не- и малоинвазивных методов, помогающих с высокой точностью диагностировать ППЛ. Только в том случае, если чрескожная или эндоскопическая биопсия оказывается неинформативной, а совокупность данных, полученных с помощью методик визуализации, не позволяет однозначно их трактовать, выбор остается за диагностической лапаротомией с биопсией объемного образования ПЖ и измененных лимфатических узлов. Кроме того, предусматривается выбор хирургического метода в случае развития

Таблица 3

Дифференциальная диагностика первичной лимфомы поджелудочной железы
(по M.W. Saif, 2006 [48], с изм., доп.)

Диагноз	Дифференциальные особенности
Вторичная лимфома	Наличие внепанкреатической крупной опухоли, верифицированной как лимфома, обычно с увеличенными лимфатическими узлами, в том числе парапанкреатическими. Новообразование в ПЖ небольших размеров, часто наблюдается инвазивный рост лимфомы в ПЖ из рядом расположенного лимфатического узла
Хронический псевдотуморозный панкреатит	Наличие кальцификации, вирсунголитиаза, псевдокист ПЖ, зон фиброза — надежные признаки, позволяющие исключить диагноз лимфомы железы
Аутоиммунный панкреатит (очаговая форма)	Диффузное или сегментарное иррегулярное сужение вирсунгова протока, повышенный уровень IgG и/или IgG4, наличие аутоантител, фиброз, лимфоплазмочитарная инфильтрация, связь с другими аутоиммунными заболеваниями. Клинический ответ на стероиды позволяет исключить диагноз первичной лимфомы ПЖ
Нейроэндокринные опухоли ПЖ	Убедительных клинических маркеров нет. Более характерны опухоли небольших размеров. Дифференциальная диагностика основана на применении методик цитоморфологии, потоковой флоуметрии, иммунохимии

механической желтухи, дистального обструктивного панкреатита, когда прогноз определяется, в первую очередь, возникшими осложнениями лимфомы.

Как установлено, лимфомы относительно хорошо поддаются химиолучевому лечению (по сравнению с раком ПЖ) и поэтому отличаются значительно лучшим прогнозом. При развитии механической желтухи, тяжелого обструктивного панкреатита проведение специализированного лечения невозможно. В этом случае предпочтение следует отдавать оперативному вмешательству, дающему возможность не только взять материал для гистологического исследования, но и выполнить хирургическую коррекцию имеющихся нарушений — холецистоэнтеростомию, наложить гепатикоэнтероанастомоз и др. [60]. В то же время бурное развитие в последние годы эндоскопии и малоинвазивной эндоскопической хирургии с применением новых технологий позволяет избежать в ряде случаев лапаротомии, о чем будет сказано далее.

Диагностические критерии ППЛ. Были определены в середине прошлого века I.M. Dawson и соавт. [16] и включают комбинацию следующих признаков:

- отсутствие увеличенных периферических лимфатических узлов (по результатам физического обследования) и лимфатических узлов средостения (по данным рентгенографии органов грудной клетки);
- нормальное содержание лейкоцитов в периферической крови;
- наличие новообразования в ПЖ, которое может сочетаться с увеличением перипанкреатических лимфатических узлов;
- отсутствие признаков вовлечения в опухолевый процесс печени и селезенки.

Дифференциальная диагностика

Прогрессирующая желтуха, особенно при отсутствии болевого абдоминального синдрома на фоне инвазивной опухоли ПЖ, требует первоочередного исключения злокачественного новообразования. Наличие увеличенных забрюшинных лимфатических узлов не является строгим диагностическим маркером ППЛ, поскольку и при раке ПЖ отмечается увеличение регионарных лимфатических узлов, обусловленное их метастатическим поражением [23]. Существует несколько признаков, позволяющих до морфологического исследования опухоли предполагать наличие лимфомы. Так, для ППЛ в отличие от рака характерно объемное образование больших размеров (5–15 см), как правило, гомогенной структуры с внепанкреатическим распространением, с или без сочетанного увеличения лимфатических узлов. Аденокарцинома ПЖ редко превышает в размерах 5–6 см, рано метастазирует. При раке железы таких размеров, как правило, имеется выраженный интоксикационный синдром, в опухоли определяются очаги распада (негомогенность). Диффузный опухолевый процесс, когда поражается практически весь орган, более характерен для ППЛ, чем для рака. Дополнительным скрининговым методом, позволяющим исключить диагноз рака, является определение опухолевых маркеров — СА 19-9 и КЭА, о чем было сказано выше.

Помимо рака в круг дифференциальной диагностики ППЛ следует включить вторичную лимфому ПЖ, вторичные (метастатические), соединительнотканые и нейроэндокринные опухоли железы, псевдотуморозный и аутоиммунный (очаговая форма) хронический панкреатит (табл. 3).

Таблица 4

Лечение первичной лимфомы поджелудочной железы
(по M.W. Saif, 2006 [48], с изм., доп.)

Выбор метода лечения	Показания	Пояснения
Химиотерапия	Первичное лечение после морфологической верификации диагноза Дополнение к хирургическому лечению (адьювантная химиотерапия)	Первичное лечение
Хирургический	1-я или 2-я стадия заболевания Отсутствие морфологической верификации диагноза после выполненных биопсии и потоковой флоуметрии Осложненное течение (стеноз двенадцатиперстной кишки, механическая желтуха, обструктивный панкреатит)	Ограниченное применение При верифицированном диагнозе предпочтение отдают эндоскопическим методам (стентирование холедоха, вирсунгова протока) с последующим проведением химиотерапии
Лучевая терапия	Дополнение к химиотерапевтическому и/или хирургическому методам	Недостаточный эффект химиотерапии, невозможность радикального оперативного лечения, с паллиативной целью при запущенных формах
Симптоматическое лечение	Дезинтоксикационная терапия Купирование боли Купирование тошноты и рвоты (особенно на фоне химиотерапии) Заместительная ферментная терапия Гепатопротективная терапия Коррекция гликемии Нутритивная поддержка	Посиндромная терапия, выбор определяется конкретной клинической ситуацией

Лечение

Тактика лечения ППЛ определяется локализацией, размером опухоли, ее распространенностью, гистологической структурой, иммунофенотипом и развившимися осложнениями (табл. 4) [2, 37]. Основные подходы к специфическому лечению предусматривают оперативные вмешательства, химио- и лучевую терапию или комбинацию этих методов. Немаловажную роль играют дополнительные лечебные подходы, включающие заместительную ферментную терапию, коррекцию углеводного обмена, купирование боли, дезинтоксикационную терапию, что в целом значительно улучшает качество жизни больных. Большинство пациентов характеризуются неосложненным течением ППЛ и хорошим ответом на химиотерапию, который заключается в полном обратном развитии объемного образования и увеличенных лимфатических узлов [35, 60].

Как было отмечено выше, размер опухоли служит важным критерием для выбора тактики специализированного лечения. Он определяет — отдать предпочтение хирургическому вмешательству, химиотерапии, лучевой терапии, комбинации этих методов или реализовать комплексный

подход. К сожалению, лимфомы более 5–8 см в одном из измерений, как правило, инфильтрируют парапанкреатические ткани, врастают в соседние органы. Поэтому понятие о радикальной резектабельности ППЛ является весьма относительным.

К хирургическим методам прибегают, если имеется осложненное течение лимфомы (сдавление двенадцатиперстной кишки, холедоха, дистального отдела главного панкреатического протока), а также в случае невозможности морфологической верификации диагноза при использовании малоинвазивных методов исследования [60].

Хирургические методы. Тотальная панкреатэктомия не влияет на выживаемость пациентов с ППЛ и при этом заболевании обычно не показана [55]. В ряде научных публикаций отмечен хороший эффект от применения различных (в зависимости от локализации лимфомы) методик резекции ПЖ при 1-й или 2-й стадиях заболевания [30] — радикальность оперативного вмешательства достигает 94%. Между тем небольшое количество случаев, описанных в литературе, не позволяет провести сравнительный анализ между эффективностью хирургического и химиолучевого лечения. Многие авторы, занимающиеся проблемой ППЛ,

Таблица 5

Самые распространенные режимы химиотерапевтического лечения первичной лимфомы поджелудочной железы (по M.W. Saif, 2006 [48])

Режим	Действующее вещество
СVP	С – циклофосфамид; V – винкристин; P – преднизолон
СНОР	С – циклофосфамид; Н – доксорубин; О – винкристин; P – преднизолон
МАСОР-В	М – метотрексат; А – адриамицин; С – циклофосфамид; О – винкристин; P – преднизолон; В – блеомицин

считают, что оперативные вмешательства при этом заболевании не должны выходить за рамки эксплоративной лапаротомии в случае отсутствия морфологической верификации процесса при использовании малоинвазивных методов терапии [4, 48, 60]. Однако имеются отдельные работы, в которых отдается предпочтение хирургическому лечению в объеме панкреатодуоденальной резекции или панкреатэктомии независимо от стадии заболевания с решением вопроса о дальнейшей химиолучевой терапии [6]. Нам сложно согласиться с данной точкой зрения, поскольку радикальность такого чрезвычайно травматичного оперативного вмешательства при опухолях более 5 см в диаметре весьма сомнительна, прогноз соответственно вряд ли лучше, чем при химиолучевом лечении, а качество жизни значительно ниже.

При развитии осложнений и верифицированном диагнозе предпочтение отдают эндоскопическим методам (стентирование холедоха, главного панкреатического протока, назоинтестинальная интубация) с последующим проведением химиотерапии. Значительно реже приходится прибегать к хирургическим методам коррекции имеющихся нарушений – холецистостомии, холедохоэнтеростомии, гастроэнтеростомии [31].

Адьювантная химиотерапия. После применения панкреатэктомии, панкреатодуоденальной резекции, дистальной резекции ПЖ, региональной лимфодиссекции плановое гистологическое исследование далеко не всегда признает выполненный объем операций радикальным. Это обусловлено инфильтрирующим ростом опухоли, сложностью самого вмешательства. Поэтому большая часть больных, перенесших «радикальное» оперативное лечение по поводу ППЛ, нуждается в химиотерапевтическом лечении.

Химиотерапия. Химиотерапия является методом выбора при лечении большинства пациентов с лимфомой ПЖ. Наиболее распространенными режимами лечения являются схемы СVP, СНОР и МАСОР-В [7, 14, 35, 49] (табл. 5).

Имеются данные о том, что новый препарат ритаксимаб (моноклональное антитело к CD20-антигену В-лимфоцитов) эффективен при диффузных формах В-клеточных лимфом, экспрессирующих этот антиген. Введение ритаксимаба

в схему СНОР увеличивает частоту случаев полного излечения, удлиняет период ремиссии без клинически значимого увеличения токсичности [22, 42].

Эффективность **лучевой терапии** и ее значение в комплексном лечении ППЛ до сих пор не определены [35, 37]. В опубликованных к настоящему моменту клинических случаях использовалась локальная лучевая терапия со средней суммарно-очаговой дозой 40 Гр в качестве дополнительной методики для закрепления эффекта после хирургического или химиотерапевтического лечения [50].

Существует единственное описание применения аутологичной трансплантации стволовых клеток периферической крови у больного с ППЛ. Как указывают авторы, после пересадки костного мозга в течение 7 мес наблюдалась ремиссия заболевания [37].

Прогноз

Миланский институт онкологии сообщает, что масса опухоли и уровень лактатдегидрогеназы являются наиболее важными прогностическими показателями, влияющими на исход первичной неходжкинской лимфомы [54].

Полного излечения у пациентов с ППЛ при комплексном подходе удается достичь более чем в 30% случаев [35]. В исследовании с участием 10 больных средняя выживаемость у получавших только химиотерапию ($n=2$) составила 13 мес, только лучевую терапию ($n=5$) – 22 мес, а у получавших химиолучевое лечение ($n=3$) – 26 мес.

В сообщении А. Агсаги и соавт. у 3 из 5 пациентов ППЛ была диагностирована при помощи чрескожной биопсии. Этим больным в качестве терапии первой линии проведен курс химиотерапевтического лечения. Установлено: один пациент был излечен – наблюдение в течение 69 мес (на момент публикации) не выявило рецидива, один погиб через 67 мес от заболевания, не связанного с лимфомой, третий скончался через 88 мес от рецидива лимфомы. Двое остальных больных были подвергнуты панкреатодуоденальной резекции с последующей адьювантной химиотерапией. Один из них умер через 8 мес после операции от рецидивирующего холангита, не связанно-

го с лимфомой, второй находится в состоянии ремиссии на протяжении более 160 мес [2].

Первичная лимфома ПЖ — заболевание, склонное к рецидивированию. Поэтому полная редукция выявленного объемного образования и признаков опухолевого поражения забрюшинных лимфатических узлов, к сожалению, не всегда является гарантом выздоровления. Имеются данные о рецидиве ППЛ через 18 лет после «излечения» опухоли [43].

Как показали исследования, проведенные в Японии, прогноз определяют иммунофенотипические отличия опухоли. Было обнаружено, что однолетняя выживаемость при В-клеточных лимфомах достигает 51,9%, в то время как при Т-клеточных лимфомах она равна 0% [40]. Эти результаты не соответствуют таковым, полученным в странах Западной Европы и США, и, возможно, объясняются значительно большей частотой встречаемости Т-клеточных лимфом в Японии.

Список литературы

1. *Aloui-Kasbi N., Mbarek S., Bellagha I., Hammou A.* Primary T-cell lymphoma of the pancreas in children // *Tunis. Med.* — 2005. — Vol. 83, N 2. — P. 114–116.
2. *Arcari A., Anselmi E., Bernuzzi P.* et al. Primary pancreatic lymphoma. Report of five cases // *Haematologica.* — 2005. — Vol. 90. — P. 9.
3. *Baylor S.M., Berg J.W.* Cross classification and survival characteristics of 5,000 cases of cancer of the pancreas // *J. Surg. Oncol.* — 1973. — Vol. 5. — P. 335–338.
4. *Behrns K.E., Sarr M.G., Strickler J.G.* Pancreatic lymphoma: is it a surgical disease? // *Pancreas.* — 1994. — Vol. 9. — P. 662–667.
5. *Boni L., Benevento A., Dionigi G.* et al. Primary pancreatic lymphoma // *Surg. Endosc.* — 2002. — Vol. 16. — P. 1107–1108.
6. *Bouwet M., Staerckel G.A., Spitz F.R.* et al. Primary pancreatic lymphoma // *Surgery.* — 1998. — Vol. 123, N 4. — P. 382–390.
7. *Brown P.C., Hart M.J., White T.T.* Pancreatic lymphoma, diagnosis and management // *Int. J. Pancreatol.* — 1987. — Vol. 2. — P. 93–99.
8. *Buscarini L., Cavanna L.* Ultrasound and ultrasonically guided biopsy in oncohematology // *Haematologica.* — 1991. — Vol. 76. — P. 53–64.
9. *Campbell L.J.* Cytogenetics of lymphomas // *Pathology.* — 2005. — Vol. 37. — P. 493–507.
10. *Chen W., Luo R.C., Fan W.W., Ma S.D.* Clinical value of combined detection of LDH, TPS, CEA and beta2-MG in patients with non-Hodgkin's lymphoma // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* — 2006. — Vol. 26. — P. 227–230.
11. *Chim C.S., Ho J., Ooi G.C.* et al. Primary anaplastic large cell lymphoma of the pancreas // *Leuk. Lymphoma.* — 2005. — Vol. 46. — P. 457–459.
12. *Civardi G., Vallisa D., Berte R.* et al. Ultrasound-guided fine needle biopsy of the spleen: high clinical efficacy and low risk in a multicenter Italian study // *Am. J. Hematol.* — 2001. — Vol. 67. — P. 93–99.
13. *Cohen Y., Libster D., Amir G.* et al. Primary ALK positive anaplastic large cell lymphoma of the pancreas // *Leuk. Lymphoma.* — 2003. — Vol. 44. — P. 205–207.
14. *Coiffier B., Lepage E., Briere J.* et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 235–242.
15. *Colovic N., Cemerikic V., Colovic R., Grubor N.* Primary pancreatic non-Hodgkin's lymphoma // *Srp. Arh. Celok. Lek.* — 2005. — Vol. 133, N 5–6. — P. 276–279.
16. *Dawson I.M., Cornes J.S., Morson B.C.* Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis // *Br. J. Surg.* — 1961. — Vol. 4. — P. 80–89.
17. *Dodd G.D., Greenler D.P., Confer S.R.* Thoracic and abdominal manifestations of lymphoma occurring in the immunocompromised patient // *Radiol. Clin. North Am.* — 1992. — Vol. 30. — P. 597–610.
18. *Ezzat A., Jamshed A., Khafaga Y.* et al. Primary pancreatic non-Hodgkin's lymphomas // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 23. — P. 109–112.
19. *Faulkner J.E., Gaba C.E., Powers J.D., Yam L.T.* Diagnosis of primary pancreatic lymphoma by fine needle aspiration // *Acta Cytol.* — 1998. — Vol. 42. — P. 834–836.
20. *Flamenbaum M., Pujol B., Souquet J.C., Cassan P.* Endoscopic ultrasonography of a pancreatic lymphoma // *Endoscopy.* — 1998. — Vol. 30. — P. 43.
21. *Fraser C.J., Chan Y.F., Heath J.A.* Anaplastic large cell lymphoma of the pancreas: a pediatric case and literature review // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2004. — Vol. 26, N 12. — P. 840–842.
22. *Grimison P.S., Chin M.T., Harrison M.L., Goldstein D.* Primary pancreatic lymphoma — pancreatic tumours that are potentially curable without resection, a retrospective review of four cases // *BMC Cancer.* — 2006. — Vol. 6. — P. 117.
23. *Islam S., Callery M.P.* Primary pancreatic lymphoma — a diagnosis to remember // *Surgery.* — 2001. — Vol. 129. — P. 380–383.
24. *James J.A., Milligan D.W., Morgan G.J., Crocker J.* Familial pancreatic lymphoma // *J. Clin. Pathol.* — 1998. — Vol. 51. — P. 80–82.
25. *Jamshed A., Rahal M., Khafaga Y.* et al. Primary

Следует отметить, что для ППЛ в отличие от других опухолей ПЖ типична полная или частичная редукция функциональных нарушений — вторичного (панкреатогенного) сахарного диабета и экзокринной недостаточности железы [34].

Заключение

ППЛ является редкой формой узловых лимфом, частота ее встречаемости не превышает 0,5% от всех опухолей ПЖ. Тактика ведения больных при этом заболевании отлична от таковой при других новообразованиях ПЖ. Отмечается лучший, чем при раке ПЖ, прогноз. Клинические симптомы ППЛ и признаки опухоли, полученные при помощи методов лучевой диагностики, не являются строго патогномичными, диагноз может быть установлен только при морфологическом исследовании биоптата или операционного материала. Поэтому пункционная биопсия опухоли ПЖ является обязательным методом исследования при подозрении на ППЛ.

- pancreatic non-Hodgkin's lymphoma in a renal transplant recipient // *Clin. Nephrol.* – 1997. – Vol. 48, N 2. – P. 129–131.
26. *Ji Y., Kuang T.T., Tan Y.S.* et al. Pancreatic primary lymphoma: a case report and review of the literature // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2005. – Vol. 4, N 4. – P. 622–626.
 27. *Joly I., David A., Payan M.J.* et al. A case of primary non-Hodgkin's lymphoma of the pancreas // *Pancreas.* – 1992. – Vol. 7. – P. 118–120.
 28. *Jones W.F., Sheikh M.Y., McClave S.A.* AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma of the pancreas // *Am. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 92. – P. 335–358.
 29. *Kawakami K., Nomura H., Watanabe Y., Momma F.* Primary pancreatic lymphoma with elevated serum CA19-9 level // *Rinsho Ketsueki.* – 2002. – Vol. 43. – P. 292–297.
 30. *Koniaris L.G., Lillemoe K.D., Yeo C.J.* et al. Is there a role for surgical resection in the treatment of early stage pancreatic lymphoma? // *J. Am. Coll. Surg.* – 2000. – Vol. 190. – P. 319–330.
 31. *Mansour G.M., Cucchiario G., Niotis M.T.* et al. Surgical management of pancreatic lymphoma // *Arch. Surg.* – 1989. – Vol. 124. – P. 1287–1289.
 32. *Maruyama H., Nakatsuji N., Sugihara S.* et al. Anaplastic Ki-1-positive large cell lymphoma of the pancreas: a case report and review of the literature // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 27. – P. 51–57.
 33. *Masui T., Katayama M., Kobayashi S., Shimizu S.* MR imaging of primary malignant lymphoma of the pancreas // *Radiat. Med.* – 2005. – Vol. 23, N 3. – P. 213–215.
 34. *Meier C., Kapellen T., Trobs R.B.* et al. Temporary diabetes mellitus secondary to a primary pancreatic Burkitt lymphoma // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2006. – Vol. 47, N 1. – P. 94–96.
 35. *Merkle E.M., Bender G.N., Brambs H.J.* Imaging findings in pancreatic lymphoma: differential aspects // *AJR. Am. J. Roentgenol.* – 2000. – Vol. 174. – P. 671–675.
 36. *Mofredj A., Cadranel J.F., Cazier A.* et al. Malignant pancreatic non-Hodgkin's lymphoma manifesting as severe acute pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1999. – Vol. 23, N 4. – P. 528–531.
 37. *Nayer H., Weir E.G., Sheth S., Ali S.Z.* Primary pancreatic lymphomas: a cytopathologic analysis of a rare malignancy // *Cancer.* – 2004. – Vol. 102, N 5. – P. 315–321.
 38. *Neef B., Kunzig B., Sinn I.* et al. Primary pancreatic lymphoma. A rare cause of pain-free icterus // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1997. – Vol. 122, N 1–2. – P. 12–17.
 39. *Ng Y.Y., Healy J.C., Vincent J.M.* et al. The radiology of non-Hodgkin's lymphoma in childhood: a review of 80 cases // *Clin. Radiol.* – 1994. – Vol. 49, N 9. – P. 594–600.
 40. *Nishimura R., Takakuwa T., Hoshida Y.* et al. Primary pancreatic lymphoma: clinicopathological analysis of 19 cases from Japan and review of the literature // *Oncology.* – 2001. – Vol. 60. – P. 322–329.
 41. *Peeters E., Op de Beeck B., Osteaux M.* Primary pancreatic and renal non-Hodgkin's lymphoma: CT and MR findings // *JBR-BTR.* – 2001. – Vol. 84, N 3. – P. 108–110.
 42. *Pezzilli R., de Giorgio R., Ceciliato R.* et al. A case of primary pancreatic lymphoma // *JOP. J. Pancreas (Online).* – 2004. – Vol. 5. – P. 105–106.
 43. *Popescu R.A., Wotherspoon A.C., Cunningham D.* Local recurrence of primary pancreatic lymphoma 18 years after complete remission // *Hematol. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 29–32.
 44. *Prayer L., Schurawitzki H., Mallek R., Mostbeck G.* CT in pancreatic involvement of non-Hodgkin's lymphoma // *Acta Radiol.* – 1992. – Vol. 33. – P. 123–127.
 45. *Radin D.R., Esplin J.A., Levine A.M., Ralls P.W.* AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: abdominal CT findings in 112 patients // *AJR. Am. J. Roentgenol.* – 1993. – Vol. 160. – P. 1133–1139.
 46. *Ramos G., Muraio M., de Oliveira B.M.* et al. Primary hepatic non-Hodgkin's lymphoma in children: a case report and review of the literature // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1997. – Vol. 28, N 5. – P. 370–372.
 47. *Reed K., Vose P.C., Jarstfer B.S.* Pancreatic cancer: 30 year review (1947 to 1977) // *Am. J. Surg.* – 1979. – Vol. 138. – P. 929–933.
 48. *Saif M.W.* Primary pancreatic lymphomas // *JOP. J. Pancreas (Online).* – 2006. – Vol. 7, N 3. – P. 262–273.
 49. *Savopoulos C.G., Tsesmeli N.E., Kaiafa G.D.* et al. Primary pancreatic anaplastic large cell lymphoma, ALK negative: a case report // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11. – P. 6221–6224.
 50. *Shahar K.H., Carpenter L.S., Jorgensen J.* et al. Role of radiation therapy in a patient with primary pancreatic lymphoma // *Clin. Lymphoma Myeloma.* – 2005. – Vol. 6. – P. 143–145.
 51. *Shtamler B., Bickel A., Manor E.* et al. Primary lymphoma of the head of the pancreas // *J. Surg. Oncol.* – 1988. – Vol. 38, N 1. – P. 48–51.
 52. *Soria M.T., Gines A., Miquel R.* et al. Follow-up of a large-B-cell pancreatic lymphoma by endoscopic ultrasonography // *Endoscopy.* – 2003. – Vol. 35, N 4. – P. 360–362.
 53. *Teefey S.A., Stephens D.H., Sheedy P.F.* 2nd. CT appearance of primary pancreatic lymphoma // *Gastrointest. Radiol.* – 1986. – Vol. 11. – P. 41–43.
 54. *Tondini C., Giardini R., Bozzetti F.* et al. Combined modality treatment for primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: the Milan Cancer Institute experience // *Ann. Oncol.* – 1993. – Vol. 4. – P. 831–837.
 55. *Tuchek J.M., de Jong S.A., Pickleman J.* Diagnosis, surgical intervention, and prognosis of primary pancreatic lymphoma // *Am. Surg.* – 1993. – Vol. 59. – P. 513–518.
 56. *Van Beers B., Lalonde L., Soyer P.* et al. Dynamic CT in pancreatic lymphoma // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1993. – Vol. 17. – P. 94–97.
 57. *Volmar K.E., Routbort M.J., Jones C.K., Xie H.B.* Primary pancreatic lymphoma evaluated by fine-needle aspiration: findings in 14 cases // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2004. – Vol. 121, N 6. – P. 898–903.
 58. *Wang Y.J., Jeng C.M., Wang Y.C.* et al. Primary pancreatic Burkitt's lymphoma mimicking carcinoma with obstructive jaundice and very high CA 19-9 // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 18, N 5. – P. 537–540.
 59. *Ward M.* The use of flow cytometry in the diagnosis and monitoring of malignant hematological disorders // *Pathology.* – 1999. – Vol. 31. – P. 382–392.
 60. *Webb T.H., Lillemoe K.D., Pitt H.A.* et al. Pancreatic lymphoma. Is surgery mandatory for diagnosis or treatment? // *Ann. Surg.* – 1989. – Vol. 209. – P. 25–30.
 61. *Yoon S.N., Lee M.H., Yoon J.K.* F-18 FDG positron emission tomography findings in primary pancreatic lymphoma // *Clin. Nucl. Med.* – 2004. – Vol. 29, N 9. – P. 574–575.
 62. *Zucca E., Roggero E., Bertoni F., Cavalli F.* Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas // *Ann. Oncol.* – 1997. – Vol. 8. – P. 727–737.

УДК 616.34-008.314.4-036.12-085

Новые возможности лечения хронической диареи

А.А. Шептулин

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

New potentials of chronic diarrhea treatment

A.A. Sheptulin

Цель обзора. Провести анализ основных групп медикаментов, применяющихся для симптоматического лечения хронической диареи.

Полученные данные. В настоящее время для симптоматического лечения хронической диареи применяются как хорошо известные группы антидиарейных средств (вяжущие, обволакивающие, агонисты μ -опиоидных рецепторов), так и сравнительно новые группы антидиарейных препаратов (антагонисты 5-HT₃-рецепторов, агонисты δ -опиоидных рецепторов).

Заключение. Несмотря на большое число предлагаемых различных антидиарейных препаратов, круг реально применяющихся для симптоматического лечения хронической диареи остается достаточно узким. Новые группы средств, обладающих потенциальным антидиарейным эффектом, требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: хроническая диарея, лечение, симптоматические антидиарейные препараты.

The aim of review. To analyze basic groups of drugs used for symptomatic treatment of chronic diarrhea.

Recent data of the literature. At the moment both well-known groups of antidiarrheal drugs (obducting agents, μ -), and relatively new antidiarrheal agents (5-HT₃-receptor antagonists, δ -opioid receptors agonists) are applied for symptomatic treatment of chronic diarrhea.

Conclusion. Despite of high number of proposed antidiarrheal preparations, range of drugs substantially used for symptomatic treatment of chronic diarrhea remains narrow enough. New drug groups having potential antidiarrheal effect, require further studying.

Key words: chronic diarrhea, treatment, symptomatic antidiarrheal agents.

Лечение хронической диареи означает лечение того заболевания, в рамках которого она возникла. Отсюда становится понятным, что терапия хронической диареи при хроническом панкреатите, являющейся следствием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, будет отличаться от терапии хронической диареи при неспецифическом язвенном колите, при котором она развивается в результате воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки. Однако в ряде случаев возникает необходимость проведения симптоматического лечения антидиарейными препаратами. Такая терапия бывает показана в следующих случаях: 1) как временная мера на начальном этапе лечения в период установления диагноза; 2) когда в резуль-

тате обследования не удастся поставить диагноз заболевания, вызвавшего диарею, и 3) когда проведение специфической (этиологической или патогенетической терапии) оказывается невозможным или же она не дает эффекта [8].

Все симптоматические антидиарейные препараты можно разделить на несколько групп. К наиболее старым из них, применяющимся уже в течение длительного времени, относятся прежде всего *обволакивающие, вяжущие и адсорбирующие средства* (кальция карбонат, белая глина, аттапульгит, диоктаэдрический смектит, холестирамин и др.). Механизм их действия основывается главным образом на способности адсорбировать и связывать вещества, раздражающие слизистую оболочку (например, органические кислоты),

и вызывать сгущение стула. Диоктаэдрический смектит, кроме того, взаимодействуя с гликопротеинами пристеночной слизи, увеличивает толщину муцинового слоя, повышает вязкость муцина и уменьшает его растворимость, восстанавливая, тем самым, цитопротективные свойства слизистой оболочки, в результате чего возрастает ее резистентность к воздействию различных повреждающих факторов (желчных кислот и др.).

В последние годы вновь возрос интерес к применению в качестве антидиарейных средств препаратов висмута, также входящих в указанную группу (висмута субнитрата, висмута субгаллата, коллоидного субцитрата висмута). Помимо вяжущего и «подсушивающего» действия препараты висмута обладают свойством образовывать при соединении с белками защитную пленку на поверхности слизистой оболочки кишечника, а также связывать сероводород, служащий стимулятором моторики последнего, и свободные радикалы, оказывающие повреждающее действие на его слизистую оболочку.

Препараты висмута уже давно с успехом назначаются при лечении острой диареи (например, диареи путешественников [2]), но в последние годы были получены хорошие результаты их применения при хронической диареи. В частности, эти препараты прочно вошли в схемы курсового (в течение 8 нед) лечения микроскопического (коллагенового и лимфоцитарного) колита [4, 9, 11]. Недавно было показано, что применение коллоидного субцитрата висмута в дозе 120 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед нормализует частоту и консистенцию стула у больных с диарейным вариантом постинфекционного синдрома раздраженного кишечника [1].

В настоящее время сняты вопросы, связанные с безопасностью назначения препаратов висмута. Из-за феномена энцефалопатии, вызванной длительным приемом чрезвычайно высоких доз препаратов висмута, в 70-е годы прошлого века эти препараты лишились своей хорошей репутации. Потенциально нейротоксичным считается сегодня уровень висмута в крови, превышающий 100 мкг/л. Величина ниже 50 мкг/л рассматривается при длительной терапии как вполне допустимая. После применения препаратов висмута в терапевтических дозах в течение 4 нед его содержание в крови составляет приблизительно 8 мкг/л. Недавно проведенный мета-анализ работ, касающихся использования данных препаратов в качестве антидиарейных средств, показал их хорошую переносимость и отсутствие серьезных побочных эффектов. В США они включены в группу безрецептурных медикаментов [7].

Вторую группу хорошо известных антидиарейных средств составляют *агонисты μ -опиоидных рецепторов*. По-видимому, их можно отнести к наиболее старым лекарственным препаратам

вообще. Так, семена опийного мака были найдены при археологических раскопках, в ходе которых обнаруженные предметы датировались годами, относящимися примерно к периоду 5500 лет до н.э. Еще Гиппократ (460–330 гг. до н.э.) применял препараты опия для лечения диареи. С 1971 г. основное место в этой группе заняли синтетические опиаты (лоперамид).

Лоперамид избирательно накапливается в гладкомышечных структурах и нервных сплетениях стенки кишечника и в отличие от морфина не поступает в системный кровоток, несмотря на его всасывание в кишечнике. Это связано с тем, что лоперамид поступает затем по системе воротной вены в печень, где он интенсивно метаболизируется и конъюгируется, после чего экскретируется с желчью. В результате быстрого и почти полного метаболизма при первом прохождении через печень в крови определяются очень низкие уровни препарата (до 0,3% от принятой дозы). Поэтому лоперамид в отличие от других опиатов не проникает через гематоэнцефалический барьер и не дает центральных побочных эффектов.

Основной механизм действия лоперамида связан с замедлением моторики кишечника вследствие ингибирования пресинаптического освобождения ацетилхолина и угнетения II фазы мигрирующего моторного комплекса. Кроме того, он повышает тонус анального сфинктера, уменьшает секрецию слизи в толстой кишке, повышает абсорбцию воды и электролитов в кишечнике. Более поздними исследованиями установлено, что лоперамид снижает также секрецию в нем воды и электролитов, реализуя этот эффект как через опиатные, так и неопиатные рецепторы. Помимо этого, препарат ингибирует кишечную секрецию за счет угнетения кальмодулина и блокады кальциевых каналов, а также подавления эффектов кишечных пептидов и нейромедиаторов, усиливающих проницаемость плазматических мембран [3, 6]. Несмотря на возможность применения лоперамида в высоких дозах (до 16 мг в сутки), необходимо строгое титрование дозы с первоначальным назначением низких доз и их последующим постепенным повышением. В противном случае могут легко возникнуть запоры [5, 8].

Лоперамид во многих странах (США, Великобритания, Франция, Германия и др.) также является безрецептурным препаратом, однако его не следует назначать при диарее у больных с псевдомембранозным колитом и распространенными формами хронических воспалительных заболеваний кишечника во избежание развития токсического мегаколона.

Следующая группа антидиарейных препаратов представлена *аналогами соматостатина (октреотид)*. Октреотид угнетает секрецию воды и электролитов в кишечнике вследствие ингибирования освобождения вазоинтестиналь-

ного пептида и серотонина, а также в результате непосредственного действия на энтероциты. Препарат применяется при диарее у больных СПИДом, ВИЧом, гастриномой, карциноидным синдромом, у пациентов, получающих противоопухолевые препараты, и при других формах рефрактерной диареи. Мы наблюдали хороший эффект октреотида у больной с синдромом переменного неклассифицируемого иммунодефицита, у которой объем стула в течение суток достигал нескольких литров. Препарат вводится подкожно в дозе до 300 мкг каждые 8 ч.

К антидиарейным препаратам относятся также *агонисты α_2 -адренорецепторов*. Хорошо известный препарат этой группы клонидин обладает способностью повышать всасывание воды и электролитов в кишечнике и замедлять его моторику. Назначавшийся в дозе 0,1–0,3 мг 3 раза в сутки, клонидин оказался эффективным при диарее у больных сахарным диабетом и пациентов с синдромом раздраженного кишечника [5, 8]. Применение препарата сдерживается его центральным гипотензивным эффектом.

Острая полемика между гастроэнтерологами развернулась в свое время вокруг применения в качестве антидиарейных средств *антагонистов 5-HT₃-рецепторов* (алосетрона, силансетрона, ондансетрона, гранисетрона и др.). Эти препараты урежают частоту актов дефекации и уменьшают объем стула за счет торможения секреции воды и электролитов в кишечнике, торможения моторики толстой кишки и снижения висцеральной гиперчувствительности. Последний механизм действия имеет большое значение при лечении больных с синдромом раздраженного кишечника.

Алосетрон появился на фармацевтическом рынке США в 2000 г., но уже в конце того же года его реализация была приостановлена из-за высокой частоты возникновения запоров (до 19–40%) и возрастания риска развития ишемического колита (у 1 из 750 больных, принимающих препарат). В 2002 г., несмотря на протесты ряда ведущих гастроэнтерологов, применение алосетрона было вновь разрешено с оговоркой, что его можно назначать только в случае резистентной формы диарейного варианта синдрома раздраженного кишечника у женщин и лишь при тщательном врачебном контроле [10].

Новую группу антидиарейных препаратов составляют *энкефалины* и *ингибиторы энкефалиназы*. Как известно, энкефалины представляют собой эндогенные опиоиды, активирующие δ -опиоидные рецепторы и обладающие за счет этого свойством повышать всасывание и уменьшать секрецию электролитов (в частности, натрия, хлоридов) в тонкой кишке. Синтезирован препарат этой группы – энкефалиноподобный пентапептид, получивший название нифалатид. Эффективность его при хронической диарее была

доказана, однако в клиническую практику он пока не вошел.

Другая возможность повышения уровня эндогенных энкефалинов заключается в применении ингибиторов энкефалиназы – фермента, разрушающего энкефалины. К таким препаратам относится рацекадотрил (ацеторфан). Рацекадотрил оказывает только антисекреторное действие, не влияя на моторику кишечника. Поэтому его назначение не влечет за собой развитие феномена «рикошета» и не сопровождается (в отличие от лоперамида) возникновением запоров. Еще одним преимуществом рацекадотрила служит то, что он не влияет на центральную нервную систему и может применяться у детей. Проведена серия сравнительных исследований (в том числе у большой группы детей трехлетнего возраста), подтвердивших эффективность и безопасность рацекадотрила [3].

Несколько групп лекарственных средств, рассматриваемых в качестве *потенциальных антидиарейных препаратов*, находятся на стадии клинического изучения. К ним прежде всего относятся *антагонисты кальмодулина* (белка, связывающего ионы кальция). Синтезированный препарат этой группы кальдарид малеат в экспериментах на животных продемонстрировал выраженный тормозящий эффект на кишечную секрецию, однако в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях не было отмечено каких-либо преимуществ этого препарата по сравнению с уже известными антидиарейными средствами.

Перспективной группой антидиарейных препаратов могут в будущем стать *блокаторы хлоридных каналов*. Хлоридные каналы, расположенные в апикальной мембране энтероцитов, играют важную роль в процессах секреции воды и электролитов в кишечнике. Известный представитель этой группы глибенкламид не получил распространения как антидиарейный препарат из-за его сахароснижающего действия. Сегодня изучается возможность клинического применения других блокаторов хлоридных каналов (SP303).

Еще одну группу потенциальных антидиарейных средств составляют *агонисты сигма-рецепторов*. Сигма-рецепторы рассматривались вначале как один из подвидов опиоидных рецепторов, но в настоящее время считаются самостоятельным видом. Их стимуляция приводит к торможению кишечной секреции. Первые положительные результаты применения агониста сигма-рецепторов игмезина у добровольцев ждут своего подтверждения в клинических исследованиях.

Наконец, такие группы препаратов, как *антагонисты субстанции P* и *антагонисты вазоинтестинального пептида* изучались лишь в экспериментальных работах и требуют проведения дальнейших клинических испытаний.

Таким образом, несмотря на интенсивно проводимые научные изыскания, направленные на поиск новых антидиарейных препаратов, круг медикаментов, используемых с целью симптоматического лечения диареи остается достаточно узким. Ведущую роль среди них продолжают играть длительно применяющиеся и хорошо зарекомендовавшие себя вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства, а также лоперамид.

По специальным показаниям (секреторная диарея с большим объемом стула) может назначаться октреотид. Применение алосетрона из-за серьезных побочных эффектов имеет очень небольшое терапевтическое «окно». Возможность клинического применения других групп антидиарейных лекарственных средств требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника // Рус. мед. журн. — 2006. — № 2. — С. 3–6.
2. Ericsson C.D. Nonantimicrobial agents in the prevention and treatment of travelers diarrhea // Clin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 41 (suppl. 8). — P. 557–563.
3. Farthing M.J.G. Antisecretory drugs for diarrheal disease // Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics / Eds. C.D. Scarpignato, F. Mario. — Basel, 2006. — P. 74–93.
4. Fine K.D., Lee E.L. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 114. — P. 29–36.
5. Hammer H.F. Intractable diarrhea // Syllabus of the postgraduate teaching program. — 15 United European Gastroenterology Week. — Paris, 2007. — P. 161–163.
6. Lembo A. Peripheral opioids for functional GI disease: a reappraisal // Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics / Eds. C.D. Scarpignato, F. Mario. — Basel, 2006. — P. 151–164.
7. Rao G., Aliwalas G., Slaymaker E., Brown B. Bismuth revisited an effective way to prevent traveler's diarrhea // J. Travel Med. — 2004. — Vol. 11. — P. 239–242.
8. Schiller L.R., Sellin J.H. Diarrhea // Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease / Eds. M. Feldman, L. Friedman, M.H. Sleisenger. — 7th Ed. — Philadelphia—London—New York—St. Louis—Sydney—Toronto, 2002. — Vol. 1. — P. 131–153.
9. Stroehlein J.R. Microscopic colitis // Curr. Treat. Options Gastroenterol. — 2007. — Vol. 3. — P. 231–236.
10. Tonini M., Pace F. Drugs acting on serotonin receptors for the treatment of functional GI disorders // Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics / Eds. C.D. Scarpignato, F. Mario. — Basel, 2006. — P. 95–113.
11. Wall G.C., Schirmer L.L., Page M.J. Pharmacotherapy for microscopic colitis // Pharmacotherapy. — 2007. — Vol. 27. — P. 425–433.

УДК 616.147.17-007.64-091 + 615.225.4.033

Особенности морфологических изменений в геморроидальных узлах и характер распространения лекарственного препарата после склерозирующего лечения геморроя

Л.А. Благодарный, С.А. Фролов, Л.Л. Капуллер, Л.П. Орлова, И.В. Костарев

(Кафедра колопроктологии РМАПО, Государственный научный центр колопроктологии Росмедтехнологий, Москва)

Morphological changes in hemorrhoids and distribution pattern of drug after sclerosing treatment of hemorrhoids

L.A. Blagodarny, S.A. Frolov, L.L. Kapuller, L.P. Orlova, I.V. Kostarev

Цель исследования. Изучение морфологических изменений, происходящих в геморроидальных узлах после склерозирующего лечения, и оценка распространения введенного препарата в области инъекций.

Материал и методы. С декабря 2006 г. по октябрь 2007 г. в проспективное сравнительное исследование включено 93 пациента с хроническим геморроем 1–4-й стадий, которым было выполнено склерозирующее лечение 3% раствором этоксисклерола. Из них склеротерапия в сочетании с ультразвуковой кавитацией проведена 33 больным, с применением пенообразной формы препарата – 31 пациенту и традиционным способом – 29 больным. Для оценки распространения склерозирующего препарата пациентам проводилось ультразвуковое исследование ректальным датчиком. Больным с геморроем 3–4-й стадий, осложненным анемией среднетяжелой степени (гемоглобин ниже 90 г/л), склеротерапия выполнялась в предоперационном периоде с целью остановки кровотечений. Геморроидэктомия выполнялась после восстановления уровня гемоглобина выше 100–110 г/л.

Результаты. При морфологическом исследовании внутренних геморроидальных узлов тромбоз всех или большинства кавернозных вен и телец, независимо от методики инъекций, не был выявлен ни в одном препарате. Наиболее выраженные изменения обнаружены в соединительнотканых перегородках, разграничивающих кавернозные вены, и вокруг вен. Степень выраженности морфологических изменений после различных вариантов склеротерапии была не одинакова. При эндоректальном ультразвуковом исследовании во всех наблюдениях

Aim of investigation. Studying of the morphological changes in hemorrhoids after sclerosing treatment, and evaluation of injected agent diffusion in the area of injections.

Stuff and methods. From December 2006 to October 2007 93 patients with chronic hemorrhoids of 1 to 4 stages after sclerosing treatment by 3% etoxysclerol solution were included in prospective comparative study. Of them sclerotherapy in combination to ultrasonic cavitation was carried out to 33 patients, with application of foam agent – to 31 patient and by traditional method – 29 patients. Ultrasound investigation by the rectal probe was implemented for evaluation of sclerosing agent diffusion. Patients with 3–4 stages of hemorrhoids complicated by moderate anemia (hemoglobin under 90 g/l), sclerotherapy was carried out in preoperative period to stop the bleeding. Hemorrhoidectomy was carried out after increase of hemoglobin over 100–110 g/l.

Results. At morphological study of internal hemorrhoids thrombosis of all or majority of cavernous veins and cushions, irrespective of procedure of injections, has been revealed in no specimens. The most severe changes were found in connective tissue septa delimiting cavernous veins and around of veins. The degree of manifestation of morphological changes after various variants of sclerotherapy was not identical. At transrectal ultrasound investigation in all cases diffusion of sclerosing agent within submucosal layer for 15–25 mm proximally from injection site has been revealed. It was also found, that the solution injected into 2 hemorrhoids can spread for $\frac{1}{4}$ – $\frac{3}{4}$ of intestine circumference.

Conclusions. In no type of sclerosing treatment there was thrombosis of all cavernous veins and cavernous cushions of hemorrhoids in areas of injections.

было выявлено распространение склерозирующего препарата по подслизистому слою на 15–25 мм проксимальнее места введения иглы, а также установлено, что раствор, введенный в 2 геморроидальных узла может распространяться на $\frac{1}{4}$ – $\frac{3}{4}$ окружности кишки.

Заключение. Ни при одном из вариантов склерозирующего лечения не происходит тромбоза всех кавернозных вен и кавернозных телец геморроидальных узлов в области инъекций. Только при склеротерапии с ультразвуковой кавитацией в просвете отдельных кавернозных вен выявлены свежие тромбы. Полученные данные свидетельствуют о том, что клинический эффект от склерозирующего лечения с применением 3% раствора этоксисклерола развивается не за счет тромбоза, а преимущественно в результате сдавления кавернозных вен в начальном периоде за счет отека, а в последующем – склеротических изменений соединительной ткани, окружающей вены. Распространение склерозирующего препарата на 15–25 мм проксимальнее места введения иглы подтверждает отсутствие необходимости производить инъекции специально в подслизистый слой выше внутренних геморроидальных узлов, как это предлагалось ранее многими авторами.

Ключевые слова: геморрой, склерозирующее лечение, морфологическое исследование, эндоректальное ультразвуковое исследование.

Only at sclerotherapy with ultrasonic cavitation in lumen of some cavernous veins new thrombi were revealed. Obtained data prove that the clinical effect of sclerosing treatment by 3% etoxysclerol solution is not due to thrombosis, but mainly as a result of compression of cavernous veins due to edema at initial stage, followed by sclerotic changes of the connective tissue, surrounding vein. Diffusion of sclerosing agent for 15–25 mm proximally from site of needle injection proves that there is no need to do injections precisely in submucosal layer over internal hemorrhoid as it was proposed earlier by many authors.

Key words: hemorrhoids, sclerosing treatment, morphological study, transrectal ultrasound investigation.

Несмотря на почти полутора вековую историю существования склерозирующего метода лечения геморроя, изучением морфологических изменений, происходящих в геморроидальных узлах после склеротерапии, и характера распространения введенного препарата в области инъекций занимались лишь единицы исследователей. При анализе данных, полученных из отечественной и зарубежной литературы, можно выделить три теории, с помощью которых объясняется причина устранения симптомов геморроя после склерозирующего лечения: 1) тромбоз большей части кавернозных вен геморроидальных узлов; 2) облитерация ветвей верхней прямокишечной артерии, кровоснабжающих внутренние геморроидальные узлы, с последующим запустеванием последних; 3) фиксация внутренних геморроидальных узлов к подлежащему мышечному слою за счет склероза соединительной ткани, развивающегося в области основания узлов.

Одни авторы считают, что клинический эффект в основном обусловлен выраженным тромбозом кавернозных вен и кавернозных телец с замещением в дальнейшем тромбированных участков соединительной тканью [3]. По мнению других, основным фактором, обеспечивающим успех склерозирующего лечения, является достижение полной окклюзии питающих, терминальных ветвей верхней прямокишечной артерии, что приводит к

запустеванию кавернозных вен геморроидальных узлов [6, 7].

С целью объективной оценки данных теорий W. Bruhl и соавт. [4, 5] в 1991 и 1994 гг. выполнили морфологическое исследование геморроидальных узлов, удаленных через 2 нед после склерозирующего лечения 5% раствором фенола или 20% раствором хинина. Введение препаратов осуществлялось по двум различным методикам – по методу Blanchard (инъекция раствора фенола в подслизистый слой периартериально – на 1–3 мм проксимальнее внутреннего геморроидального узла) и по методу Blond (инъекция раствора хинина непосредственно в геморроидальный узел). Установлено, что периартериальное введение склерозирующего препарата не вызывает окклюзию приносящих артерий. Отек тканей и признаки склероза были найдены только в области основания геморроидальных узлов – ближе к мышечному слою. Более того в некоторых наблюдениях выявлено образование новых капилляров рядом с фиброзной тканью, что, по мнению исследователей, говорит о хорошо развитом коллатеральном кровообращении.

При применении обоих методов обнаружено прорастание рыхлой волокнистой соединительной тканью гладкомышечного слоя в области инъекций. В более поверхностных слоях отмечался интерстициальный фиброз и только в ряде случаев встречался тромбоз сосудов различного

диаметра. По мнению авторов, клинический эффект от склеротерапии связан не с редукцией и сморщиванием геморроидальных узлов, не с облитерацией приносящих геморроидальных артерий, а с фиксацией узлов к подлежащим слоям и возвращением их в физиологическое положение. Как предполагают исследователи, это происходит за счет склеротических процессов, наиболее выраженных в области основания внутренних геморроидальных узлов, что и способствует устранению их смещения и травмирования во время дефекации. Показано, что традиционные методы склерозирующего лечения не приводят к изменению архитектуры геморроидальных узлов и облитерации большинства кавернозных синусов.

Вместе с тем при использовании в качестве склерозирующих средств детергентов отдельные авторы сообщают об образовании множественных тромбов в кавернозных синусах геморроидальных узлов в результате лекарственного воздействия [3]. Столь заметная разница в морфологической картине после применения осмотических препаратов и детергентов может свидетельствовать о том, что основной причиной, влияющей на характер изменений в геморроидальных узлах, возможно, является не техника выполнения инъекций, а вид склерозирующего препарата. Однако четких данных по этому поводу в отечественной и зарубежной литературе нет. Неясным остается вопрос — проникает ли вообще лекарственный препарат в просвет кавернозных вен и кавернозных телец, если окончание иглы во время инъекции локализуется в соединительнотканной перегородке. Это принципиально важно для понимания механизма, за счет которого наступает эффект от склерозирующего лечения. Так, по мнению некоторых авторов, введенный препарат воздействует именно на интерстициальную ткань, окружающую кавернозные тельца [1, 2].

Таким образом, до сих пор остаются не изученными морфологические изменения, происходящие в геморроидальных узлах и стенке прямой кишки после склеротерапии, не исследованы границы распространения склерозирующего раствора в проксимальном направлении, по окружности кишки и вглубьлежащие ткани. К тому же отсутствуют работы, в которых были бы дифференцированно описаны морфологические изменения в геморроидальных узлах после склерозирующего лечения с использованием жидкой и пенообразной форм раствора этоксисклерола, сочетания склеротерапии с воздействием ультразвуковой кавитации. До настоящего времени нет однозначного ответа на вопрос — чем обусловлен клинический эффект после склерозирующего лечения геморроя.

Материал и методы исследования

С декабря 2006 г. по октябрь 2007 г. в ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий в сравнительное рандомизированное исследование включены 93 пациента с хроническим геморроем 1–4-й стадий, а также больные с рецидивом заболевания после ранее перенесенных оперативных или малоинвазивных вмешательств. Пациенты (мужчин — 52, женщин — 41, средний возраст $50,3 \pm 14,3$ года) распределены в 3 группы (одна основная и две контрольные). В основную группу вошли 33 человека, которым выполнено склерозирующее лечение в сочетании с ультразвуковой кавитацией. В 1-ю контрольную группу включен 31 больной, которым проведено лечение пенообразной формой препарата, во 2-ю контрольную группу — 29 пациентов, которым лечение выполнено традиционным способом — с использованием жидкой формы препарата. Сроки наблюдения за больными составили от 3 до 23 мес. Во всех случаях в качестве склерозирующего препарата использовался 3% раствор этоксисклерола (полидоканола). Инъекции выполнялись по методу Blond (вкол иглы непосредственно в геморроидальный узел — на границе его центральной части и основания).

Отдаленные результаты в сроки более 6 мес прослежены у 72 (77,4%) больных, более года — у 48 (51,6%) пациентов. У 18 (19,4%) больных геморрой был осложнен анемией различной степени тяжести. При этом у 8 из них с геморроем 3–4-й стадий и анемией средней степени тяжести (гемоглобин ниже 90 г/л) склеротерапия выполнялась первым этапом в предоперационный период с целью остановки кровотечений. Из этих пациентов у 3 была проведена склеротерапия с ультразвуковой кавитацией, у 3 — с использованием пенообразной формы препарата и у 2 применялся традиционный способ лечения.

После остановки кровотечения больным проводился курс консервативной терапии, направленной на быстрое восстановление содержания гемоглобина (препараты железа, при необходимости переливание эритроцитарной массы). Геморроидэктомия осуществлялась после восстановления гемоглобина выше 100–110 г/л. Из 8 пациентов у 3 геморроидэктомия выполнена на 5–7-е сутки после склерозирующего лечения в связи с быстрым повышением уровня гемоглобина. Остальные 5 пациентов были выписаны на следующий день после остановки кровотечения с помощью склеротерапии. Промежутки времени с момента склерозирующего лечения до восстановления уровня гемоглобина у этой категории больных составил от 20 до 50 дней. В последующем им в плановом порядке выполнена геморроидэктомия.

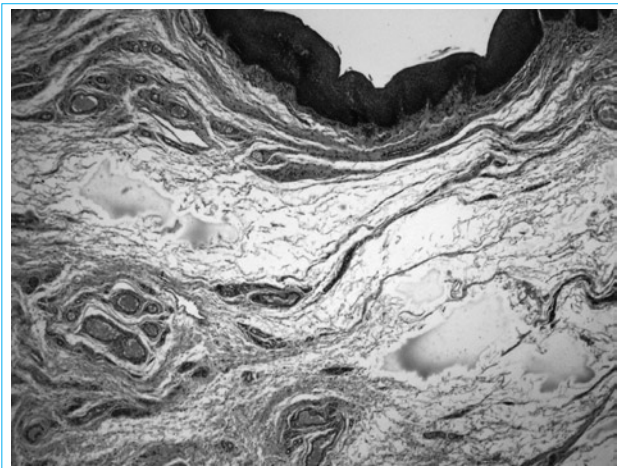


Рис. 1. Пациент С., 43 лет. Геморрой 4-й стадии. 5-е сутки после инъекции жидкой формы склерозирующего препарата. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$. Выраженный отек соединительной ткани со сдавлением мелких кавернозных вен

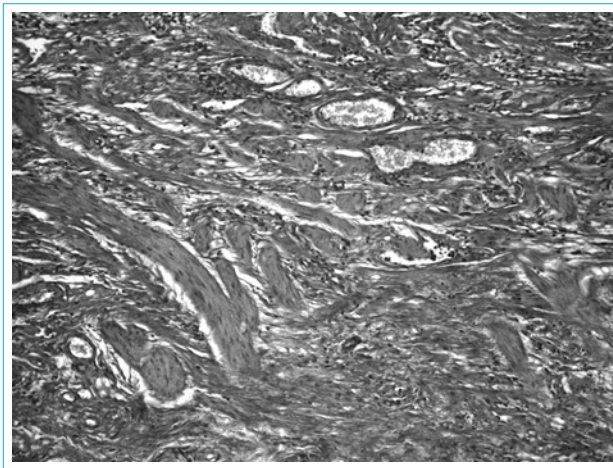


Рис. 3. Пациент Б., 43 лет. Геморрой 4-й стадии. 20-е сутки после инъекции пенообразной формы склерозирующего препарата. Микрофото. Окраска по Ван-Гизону, увеличение $\times 100$. Участок выраженного склероза соединительной ткани, среди которой видны единичные спавшиеся вены

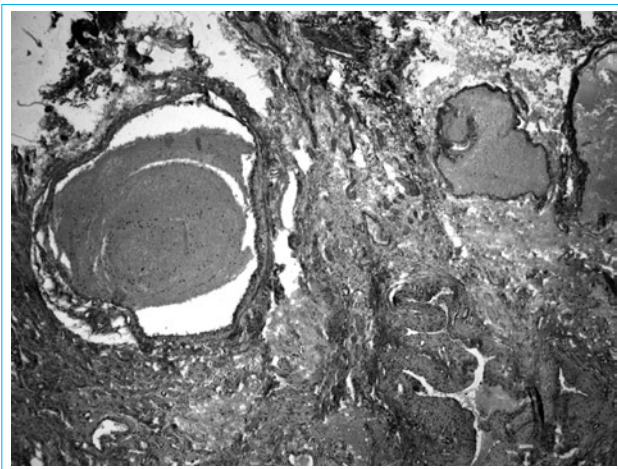


Рис. 2. Пациент У., 38 лет. Геморрой 3-й стадии. 5-е сутки после склерозирующего лечения с ультразвуковой кавитацией. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$. Свежий смешанный тромб в просвете вены, отек межлочковой ткани. Спавшиеся кавернозные вены и вены с сохраненным просветом

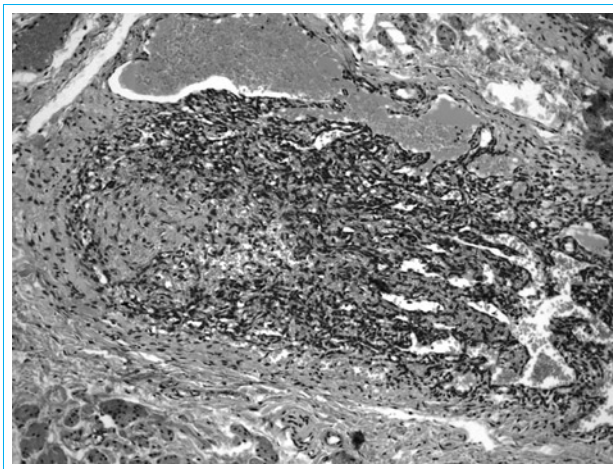


Рис. 4. Пациентка Н., 42 лет. Геморрой 3-й стадии. 20-е сутки после склерозирующего лечения с ультразвуковой кавитацией. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 250$. Кавернозная вена с организованным тромбом в просвете и пролиферацией эндотелия

Результаты исследования и их обсуждение

В лаборатории патоморфологии ГНЦК проведено морфологическое исследование 19 удаленных внутренних геморроидальных узлов, полученных от 8 пациентов. Тромбоз всех или большинства кавернозных вен и телец, независимо от методики инъекций, не был выявлен ни в одном препарате. Во всех исследованных узлах участки с четкими морфологическими изменениями граничили с интактными или незначительно измененными сегментами. Однако степень выраженности обнаруженных изменений в основной и контрольных группах была различна.

В обеих контрольных группах, где для инъекций использовались традиционная (жидкая) и пенообразная формы лекарственного препарата, на 5–7-е сутки после склеротерапии ни в одном гистологическом препарате не выявлено тромбоза кавернозных вен и телец. В толще исследуемых геморроидальных узлов отмечались умеренно выраженный отек стромы вокруг кавернозных вен с сохраненным просветом и начальные процессы склерозирования. В некоторых участках за счет выраженного отека происходило сдавление кавернозных вен, стенки отдельных вен были утолщены (рис. 1).

Наибольшие изменения выявлены при исследовании геморроидальных узлов, удаленных после

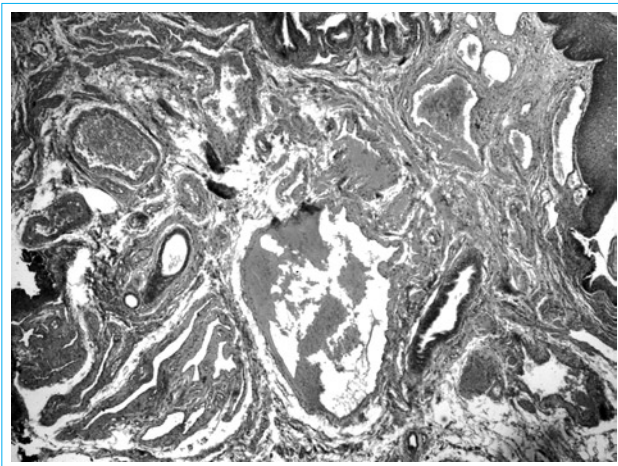


Рис. 5. Пациент М., 22 лет. Геморрой 4-й стадии. 45-е сутки после инъекции жидкой формы склерозирующего препарата. Микрофото. Окраска по Ван-Гизону, увеличение $\times 100$. Среди умеренно склерозированной соединительной ткани сохраняются расширенные вены. Просвет отдельных вен имеет щелевидную форму

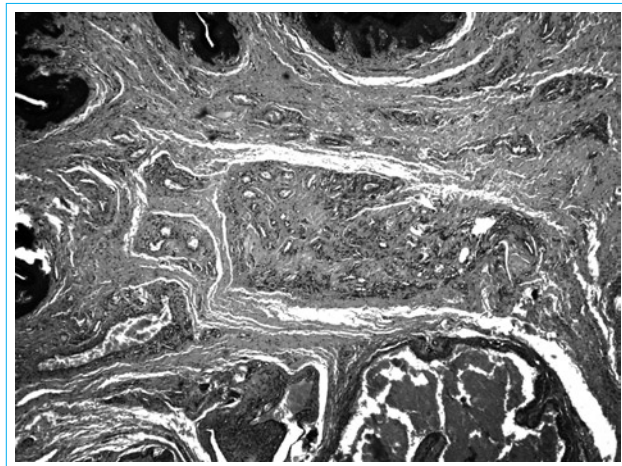


Рис. 6. Пациент К., 37 лет. Геморрой 3-й стадии. 50-е сутки после склерозирующего лечения с ультразвуковой кавитацией. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 250$. На фоне выраженного склероза соединительной ткани определяется спавшееся кавернозное тельце со склерозированными стенками. Рядом располагается эктазированная вена

склеротерапии в сочетании с ультразвуковой кавитацией. На 5-е сутки после лечения, кроме изменений, аналогичных тем, которые развиваются после применения традиционной методики (отек интерстиция, сдавление кавернозных вен и утолщение их стенок), на отдельных участках в кавернозных венах были обнаружены свежие смешанные пристеночные тромбы с начальными явлениями организации (рис. 2). В нескольких местах были выявлены группы спавшихся вен со значительно набухшим эндотелием. В строме встречались участки разволокнения соединительной ткани. Тем не менее в рядом расположенных сегментах наблюдались эктазированные кавернозные вены с сохраненным просветом и интактные кавернозные тельца.

В геморроидальных узлах, удаленных на 20-е сутки после применения пенообразной формы раствора, обнаружены множественные участки склероза соединительной ткани, среди которой располагались единичные спавшиеся вены (рис. 3). Однако в большей части препаратов в соседних зонах найдены участки с расширенными кавернозными венами и незначительным отеком соединительной ткани.

На 20-е сутки после склерозирующего лечения с ультразвуковой кавитацией в препаратах выявлены вены с организованными тромбами и пролиферацией эндотелия. Отдельные кавернозные тельца спавшиеся, имеют щелевидный просвет. Строма на многих участках склерозирована. Встречаются отдельные расширенные кавернозные вены и вены, имеющие вид клубочков с утолщенными склерозированными стенками (рис. 4).

В геморроидальных узлах, удаленных в сроки от 45 до 55 сут после склеротерапии с приме-

нем жидкой и пенообразной форм препарата, выявлены сходные изменения: среди умеренно склерозированной стромы визуализировалось большое количество кавернозных вен и телец как с тонкими, так и со значительно утолщенными стенками. Просвет вен местами был деформирован, имел щелевидную форму (рис. 5).

В аналогичные сроки после склеротерапии с ультразвуковой кавитацией в удаленных препаратах обнаружены множественные участки склерозированной соединительной ткани. Наиболее выраженные процессы склероза выявлены в поверхностных слоях. Среди склерозированной стромы определялись группы спавшихся кавернозных вен и кавернозные тельца со значительно утолщенными стенками и узким просветом. В отдельных венах просвет имел щелевидный характер, отмечалась пролиферация эндотелия (рис. 6). Непосредственно рядом с участками, где склеротические изменения имели ярко выраженный характер, располагались вены с широким просветом и умеренно утолщенной стенкой.

Данные, полученные при морфологическом исследовании, не подтверждают теорию о том, что инъекция в подслизистый слой раствора этоксисклерола может вызвать полную облитерацию сосудов, кровоснабжающих внутренние геморроидальные узлы. Вместе с тем морфологические методы исследования не позволяют полностью опровергнуть факт влияния склеротерапии на проходимость терминальных ветвей верхней прямокишечной артерии. В связи с этим с помощью ультразвуковой доплерографии нами изучено влияние различных вариантов склерозирующего лечения на скоростные параметры кровотока по терминальным ветвям верхних прямокишечных

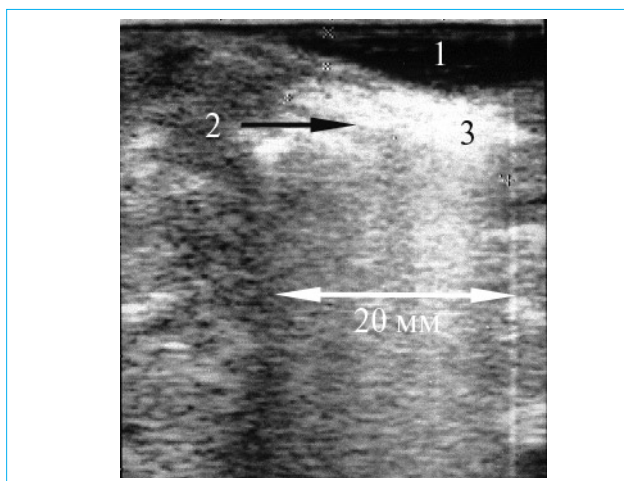


Рис. 7. Пациентка Ц., 37 лет. Геморрой 3-й стадии. Трансректальное исследование через 15 мин после введения жидкой формы препарата. Распространение склерозирующего раствора по подслизистому слою на 20 мм в проксимальном направлении от места инъекции. 1 — просвет прямой кишки; 2 — мышечный слой; 3 — введенный препарат в подслизистом слое

сосудов. Известно, что чем больше диаметр сосуда, тем выше в нем скорость кровотока, поэтому по результатам исследования можно косвенно судить о проходимости артериальных сосудов после склеротерапии.

Для изучения кровотока применялся доплерограф «Ангиодин» фирмы «БИОСС» (Россия). С помощью специального ректального датчика ультразвуковая доплерография выполнялась до лечения и в сроки от 14 до 30 дней после склерозирования всех внутренних геморроидальных узлов. Исследование выполнено у 37 пациентов из 3 групп. Во всех группах после двух этапов лечения отмечено снижение средней скорости кровотока по терминальным ветвям верхней прямокишечной артерии: в основной группе — на 43,0%, в 1-й контрольной — на 41,9%, во 2-й контрольной — на 28,8%. Однако ни у одного пациента после склерозирующего лечения нами не зафиксировано полного отсутствия кровотока по терминальным ветвям верхней прямокишечной артерии.

С целью оценки распространения склерозирующего препарата по окружности кишки, в проксимальном направлении и вглубьлежащие ткани проводилось ультразвуковое исследование ректальным датчиком: до проведения процедуры, непосредственно после инъекций (через 10–30 мин) и спустя 14–30 дней. В ходе исследования были зафиксированы изменения, общие для всех 3 групп, а также некоторые специфические особенности для каждого из вариантов склеротерапии. Так, во всех наблюдениях выявлено распространение склерозирующего препарата по подслизистому слою на 15–25 мм проксимальнее



Рис. 8. Пациентка Ц., 37 лет. Геморрой 3-й стадии. Трансвагинальное исследование через 15 мин после введения жидкой формы препарата. В области инъекции на 11 часах раствор распространился с 10 до 1 часа по условному циферблату. В проекции 3 часа распространение с 3 до 4 часов

места введения иглы (рис. 7). Этот факт свидетельствует об отсутствии необходимости делать инъекции выше внутренних геморроидальных узлов — в периартериальную зону, как предлагал Blanchard [4] и многие другие авторы. Во всех случаях обнаружено утолщение подслизистого слоя прямой кишки в проекции инъекций непосредственно после проведения процедуры, что косвенно подтверждает правильность их выполнения. После инъекции жидкой формы склерозирующего препарата (традиционный метод и склерозирующее лечение с ультразвуковой кавитацией) введенный раствор определялся в подслизистом слое в виде гиперэхогенных включений. При оценке распространения лекарственного препарата по окружности прямой кишки было установлено, что раствор, введенный в два геморроидальных узла (на 3 и 11 часах), распространился на $1/3$ окружности кишки и определялся на протяжении с 10 до 1 часа и с 3 до 4 часов по условному циферблату (рис. 8). Спустя 14 сут в области инъекции на 11 часах структура подслизистого слоя была более гиперэхогенна, чем до проведения процедуры.

При использовании пенообразной формы локализация введенного препарата определялась по пузырькам газа и гиперэхогенным включениям. Любопытной особенностью было то, что часть препарата локализовалась в подслизистом слое, а часть — в мышечном, что создавало ультразвуковую картину двухслойности распространения раствора (рис. 9). Между тем никаких клинических признаков этого явления нами не отмечено. Введенный в проекции 7 и 11 часов склерозирующий препарат при исследовании через 30 мин после процедуры занимал более $1/2$ окружности прямой кишки на уровне инъекций (с 6 до

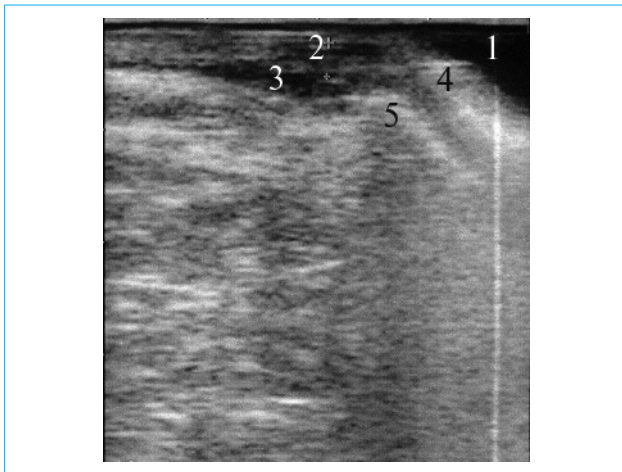


Рис. 9. Пациент В., 40 лет. Геморрой 3-й стадии. Трансректальное исследование на уровне инъекций через 15 мин после введения пенообразной формы препарата.
1 – просвет прямой кишки; 2 – внутренний геморроидальный узел; 3 – внутренний сфинктер; 4 – препарат в подслизистом слое прямой кишки; 5 – часть препарата в мышечном слое прямой кишки

1 часа). Повторное ультразвуковое исследование, проведенное через 14 сут, выявило сохранение в подслизистом слое гиперэхогенных включений на уровне инъекций.

Заключение

Ни при одном из вариантов склерозирующего лечения не происходит тромбоза всех кавернозных вен и кавернозных телец геморроидальных узлов в области инъекций. Наиболее выраженные склеротические изменения наблюдаются в соединительной ткани перегородок, разграничивающих кавернозные вены, и вокруг вен. Только при склеротерапии с ультразвуковой кавитацией в просвете отдельных кавернозных вен выявлены свежие тромбы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что клинический эффект от склерозирующего лечения развивается не вследствие тромбоза, а

преимущественно в результате сдавления кавернозных вен в начальном периоде за счет отека, а в последующем – склеротических изменений соединительной ткани, окружающей вены. Второстепенным механизмом, препятствующим расширению кавернозных вен, на наш взгляд, является утолщение их стенок, что определялось практически во всех гистологических препаратах. Наибольшие склеротические изменения, а в некоторых участках разволокнение соединительной ткани геморроидальных узлов обнаружены после склерозирования с применением ультразвуковой кавитации.

Методом ультразвуковой доплерографии установлено, что склеротерапия не вызывает полной окклюзии артериальных сосудов, кровоснабжающих внутренние геморроидальные узлы. Однако в сроки от 14 до 30 дней после лечения зарегистрировано снижение средней скорости кровотока на 29–43% от начального уровня. По всей вероятности, это обусловлено также умеренным сдавлением артериальных ветвей за счет развивающегося склероза соединительной ткани подслизистого слоя.

С помощью ультразвукового исследования ректальным датчиком зафиксировано, что во всех группах склерозирующий препарат распространялся на 15–25 мм в проксимальном направлении от места введения иглы. Это подтверждает отсутствие необходимости осуществлять инъекции в подслизистый слой выше внутренних геморроидальных узлов, как это предлагалось многими авторами ранее.

Ультразвуковым исследованием установлено, что раствор этоксисклерола, введенный в два внутренних геморроидальных узла, может распространяться на $\frac{1}{3}$ окружности кишки и более, локализуется преимущественно в подслизистом слое на уровне инъекций. Для более детальной оценки распространения различных форм склерозирующего препарата по окружности прямой кишки и вглубь требуется дальнейший набор материала.

Список литературы

1. *Аминев А.М.* Руководство по проктологии. – Куйбышев: Куйбышевское кн. изд-во, 1971. – Т. 2. – С. 84–110.
2. *Галкин Е.В.* Интервенционная радиология хронического геморроя // Вестн. рентгенол. радиол. – 1994. – № 4. – С. 52–56.
3. *Соловьёв О.Л.* Склерозирующая терапия в амбулаторном лечении геморроя: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1995.
4. *Bruhl W., Knoch H.G.* Sclerotherapy with phenol in almond oil // Coloproctology. – 1994. – Vol. 16, N 4. – P. 279–281.
5. *Bruhl W., Schmauz R.* The Blond sclerosing technique for hemorrhoids // Coloproctology. – 1991. – Vol. 13, N 6. – P. 374–377.
6. *Jaspersen D.* Doppler sonographic diagnostics and treatment control of symptomatic first-degree hemorrhoids. Preliminary report and results // Dig. Dis. Sci. – 1993. – Vol. 38, N 7. – P. 1329–1332.
7. *Jaspersen D., Koerner T.* et al. Proctoscopic Doppler ultrasound in diagnostics and treatment of bleeding hemorrhoids // Dis. Colon Rectum. – 1993. – Vol. 36, N 10. – P. 942–945.

УДК 616.345-007.272-072.1

Возможности эндоскопии в диагностике и лечении толстокишечной непроходимости опухолевого генеза

М.И. Кузьмин-Крутецкий, А.М. Беляев, Д.Б. Дегтерев, С.Ю. Дворецкий
(ГУ Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе)

Endoscopy options in diagnostics and treatment of neoplastic colic obstruction

M.I. Kuzmin-Krutetsky, A.M. Belyayev, D.B. Degterev, S.Yu. Dvoretzky

Цель исследования. Улучшить результаты лечения больных колоректальным раком, осложненным непроходимостью, путем применения предоперационной эндоскопической реканализации стенозирующей опухоли.

Материал и методы. Исследование выполнено на 22 больных с левосторонним колоректальным раком, осложненным кишечной непроходимостью. Средний возраст больных – 65 лет. Длительность заболевания была в среднем 3 сут. В исследовании был использован оригинальный метод эндоскопической реканализации опухоли толстой кишки, осложненной непроходимостью. Полная реканализация считалась достигнутой при условии заведения эндоскопа выше опухолевого сужения, полного опорожнения толстой кишки. В том случае, если эффект опорожнения толстой кишки был временным и не удавалось достичь полного отхождения кала и газов через сформированный канал в опухоли, манипуляцию трактовали как частичную реканализацию опухоли. Длительность процедуры продолжалась в среднем 2,5 ч.

Результаты. Полная реканализация опухоли была выполнена у 9 (41%) пациентов, частичная – у 5 (23%) и неэффективной оказалась у 8 (36%). Осложнения возникли у 2 больных (9%). После эндоскопической реканализации опухоли был прооперирован 21 пациент (один пациент от операции отказался). Отсроченные вмешательства выполнялись в срок от 2 ч (при неэффективности реканализации) до 6 сут (при полной реканализации). Оперативное лечение закончено первичным толстокишечным анастомозом у 11 (52%) больных, колостомой – у 10 (48%) больных. Послеоперационные осложнения возникли у 2 (10%) пациентов, летальный исход возник у одного (5%).

Aim of investigation. To improve results of treatment of patients with colorectal cancer complicated by obstruction, by application of preoperative endoscopic recanalization of constrictive tumor.

Stuff and methods. Original study was carried out on 22 patients with the left-sided colorectal cancer complicated by ileus. Mean age of patients – 65 years. Duration of disorder was on average 3 days. In the study original method of endoscopic recanalization of large intestine tumor complicated by obstruction was applied. Complete recanalization was considered to be achieved if it was possible to pass by endoscope above tumor narrowing and at complete emptying of large intestine. If emptying of large intestine was temporal and it was not possible to achieve complete passage of stool and gases through created canal in tumor, manipulation was assessed as incomplete recanalization of tumor. Duration of procedure was on the average 2,5 h.

Results. Complete recanalization of tumor has been achieved in 9 (41%) patients, incomplete – at 5 (23%) and in 8 cases (36%) procedure was ineffective. Complications developed in 2 patients (9%). After endoscopic tumor recanalization 21 patient (one patient has refused from operation) has been operated. The late-term interventions were carried out in 2 hs (at ineffective recanalization) up to 6 days (at complete recanalization). Operative treatment is completed by primary colic anastomosis in 11 (52%) patients, colostoma – in 10 (48%) patients. Postoperative complications developed in 2 (10%) patients, one patient died (5%).

Conclusion. Endoscopic recanalization of large intestinal tumor complicated by acute ileus, allows to eliminate acute ileus in majority of cases (64%) and so to suspend immediate surgery that enables high-grade preoperative preparation of the patient. The deferred

Выводы. Способ эндоскопической реканализации опухоли толстой кишки, осложненной острой кишечной непроходимостью, позволяет у большинства пациентов (64%) устранить острую кишечную непроходимость и тем самым отсрочить выполнение экстренной операции, что дает возможность провести полноценную предоперационную подготовку больного. Отсроченное оперативное вмешательство позволяет в большинстве случаев (52%) наложить первичный толстокишечный анастомоз.

Ключевые слова: рак толстой кишки, острая кишечная непроходимость, эндоскопическая реканализация.

Толстокишечная непроходимость является ведущим осложнением рака толстой кишки и возникает в среднем у 26,4% таких больных, а по данным некоторых авторов — даже у 69% [1]. Чаще *острая кишечная непроходимость* (ОКН) развивается при раке левой половины толстой кишки (67–72% случаев) [10]. Можно предположить, что столь высокая частота кишечной непроходимости при левосторонней локализации опухоли объясняется плотным характером каловых масс левой половины толстой кишки и относительно небольшим диаметром ее просвета, а также преобладанием в этих отделах циркулярных опухолей, имеющих эндофитный характер роста.

Результаты лечения больных с опухолевой толстокишечной непроходимостью остаются неудовлетворительными: общая послеоперационная летальность достигает 43,5% и даже при удавшемся консервативном устранении ОКН этот показатель снижается лишь в 2 раза. После паллиативных операций летальность в 2 раза выше, чем после радикальных [2, 4]. Частота послеоперационных гнойно-септических осложнений при выполнении вмешательств на высоте ОКН около 80% [5].

Большинство больных — лица пожилого и старческого возраста с сопутствующими хроническими заболеваниями, нередко в стадии декомпенсации [9]. Почти в половине случаев отмечается запущенная стадия заболевания и соответственно на паллиативные и симптоматические операции приходится до 44,9%, а послеоперационная летальность составляет 46,5% [5].

Основной клинической особенностью у рассматриваемой категории больных является нечеткость симптоматики и высокая вероятность эффективности консервативной терапии по устранению кишечной непроходимости. Показатель эффективности, по данным различных авторов, колеблется от 14 до 60% [4, 5, 13]. Морфологическим субстратом указанной особенности является, как правило, отсутствие полной обструкции просвета опухоли. Наличие канала в опухоли кишки дает

surgical intervention allows to impose a primary colic anastomosis in most of the cases (52%).

Key words: colorectal cancer, acute ileus, endoscopic recanalization.

шанс на успех консервативной терапии. С этим связано отсутствие однозначной лечебной тактики при острой непроходимости толстой кишки опухолевого генеза.

Цена вопроса при ориентации на проведение консервативной терапии — возможность выполнения операции в отсроченный период, что увеличивает вероятность благоприятного исхода. Важнейшим моментом при этом являются временные параметры — допустимые сроки консервативных лечебных процедур. Опыт проф. Г.В. Пахомовой [11] демонстрирует, что консервативные мероприятия, проводимые в течение 12–22 ч, и связанная с ними задержка операции не ухудшают состояние больных. Однако следует помнить, что сроки подготовки определяются индивидуально, появление перитонеальной симптоматики служит показанием к немедленному хирургическому вмешательству.

Общепризнанным стандартом тактики лечения опухолевой острой кишечной непроходимости левой половины толстой кишки является обструктивная резекция кишки с наложением колостомы [3, 6]. Восстановление непрерывности кишки осуществляется вторым этапом через 1,5–6 мес [12]. По данным литературы, до 65% операций на толстой кишке завершаются формированием колостомы [16], а при ОКН с левосторонней локализацией опухоли этот показатель достигает почти 100% [5, 8]. Поэтому вопросы реабилитации колостомированных больных также тесно связаны с проблемой хирургического лечения рака толстой кишки.

В настоящее время практически решенным является вопрос об эндоскопическом исследовании при толстокишечной непроходимости. Экстренная фиброколоноскопия позволяет выявить локализацию, характер препятствия и степень сужения в толстой кишке, а также оценить реальность выполнения лечебных эндоскопических мероприятий по разрешению непроходимости. Колоноскопическая декомпрессия нередко дает положительный лечебный эффект, особенно при опухолях, расположенных в дистальном отделе

толстой кишки. Если при этом удастся провести толстый зонд за опухоль в проксимальный отдел кишки, то появляется возможность выполнить необходимую подготовку толстой кишки и больного к операции [7, 14].

В литературе встречаются сообщения о возможности выполнять реканализацию опухолевого стеноза толстой кишки такими методами, как баллонная дилатация, постановка пластиковых внутрипросветных дренажей [17], криодеструкция [19], электрокоагуляция [18], лазерная абляция [15]. Однако у этих способов имеются недостатки. Проведение эндоскопической реканализации ограничено длиной ректоскопа и возможно только при опухолях прямой кишки. Применение названных выше способов осуществимо лишь в плановом порядке, т. е. когда нет острой кишечной непроходимости, при этом часто требуется повторная процедура. В большинстве случаев такие способы используются с паллиативной целью для уменьшения симптомов заболевания, когда больного уже нельзя радикально оперировать из-за запущенности опухолевого процесса.

В 1998 г. под руководством М.И. Кузьмин-Крутецкого на базе Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе разработана методика эндоскопической электрохирургической реканализации опухолевого сужения и декомпрессии толстой кишки как альтернатива экстренной операции при острой кишечной непроходимости. При низко расположенных опухолях, когда они достигаются ректороманоскопом, была выполнена эндоскопическая реканализация и декомпрессия вышележащих отделов толстой кишки у 21 пациента. Обязательным являлась электрохирургическая реканализация опухолевого сужения по направлению, введенному в опухолевый канал, что позволило избежать кровотечений и адекватно осуществить процедуру.

Техника вмешательства следующая. Щипцами для горячей биопсии, шариковым электродом или специальным крючком осторожно расширяем опухолевый канал. Для удобства манипуляции и ориентировки в него вводим тонкий катетер в качестве направителя. После этого за опухоль проводим толстый (не менее 8–10 мм) дренаж с боковыми отверстиями, через который размываем каловую пробку и осуществляем аспирацию толстокишечного содержимого. Зонд меньшего диаметра недостаточен для адекватной декомпрессии. Попытка ввести зонд нужного размера без предварительной реканализации не всегда достижима. Критерием эффективности манипуляции считаем исчезновение как схваткообразных, так и постоянных болей, уменьшение вздутия живота, отхождение кала и газов. После ликвидации непроходимости зонд может быть удален, что, безусловно, сказывается на мобильности больного. При необходимости процедура про-

мывания и аспирации может быть повторена. Всем наблюдавшимся больным были выполнены операции после купирования непроходимости без наложения колостомы в тех случаях, когда это позволяло расположение опухоли по отношению к анусу. У 2 пациентов при низко расположенных опухолях проведена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Несостоятельности анастомозов не отмечено.

В начале нашей работы делались попытки провести катетер с помощью фиброколоноскопа при более высоко расположенных опухолях. Однако в большинстве случаев (8 из 12) они были безуспешными из-за извитого хода опухолевого стеноза. В 4 случаях катетер диаметром 2,2 мм был проведен выше стеноза, но этого было явно недостаточно для адекватной декомпрессии, в результате чего больные были оперированы в срочном порядке.

Использование для реканализации современного цифрового гибкого фиброколоноскопа позволило применять данную методику при опухолях не только прямой, но и сигмовидной, нисходящей ободочной кишки.

Исследование выполнено при участии 22 больных (7 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 38 до 90 лет. У 16 (72,7%) пациентов опухоль локализовалась в сигмовидной кишке, у 4 (18,2%) — в нисходящей ободочной, у 1 — в прямой и у 1 — в поперечной ободочной кишке. Всем больным в ходе обследования в стационаре поставлен диагноз острой толстокишечной непроходимости. Длительность заболевания в среднем составила 3 дня (от 12 ч до 7 сут). У больных отсутствовали признаки перитонита, поэтому проводилась предоперационная подготовка. Колоноскопия выполнялась по следующей методике. Через инструментальный канал гибкого колоноскопа (фирма «Olympus»), проведенного до нижнего края obturirующей опухоли, в просвет опухолевого канала для эндоскопической резекции слизистой оболочки вводился нож с изолированным концом (Изо-Том, MTW, Германия). Нож раскрывается и при подаче тока мощностью 70–80 Вт осуществляется послойное удаление опухолевой ткани в режиме срезания или смешанном режиме (срезание + коагуляция). Реканализация опухоли дополняется бужированием опухолевого канала дистальным концом эндоскопа. Таким образом, опухолевый канал расширяется до диаметра, достаточного для прохождения колоноскопа или промывного зонда.

Полная реканализация считается достигнутой при условии заведения эндоскопа выше опухолевого сужения и полного опорожнения толстой кишки. При невозможности проведения зонда через сформированный канал проксимальнее опухоли не всегда удается достичь полного промывания толстой кишки, аспирации каловых масс

и отхождения газов. В этом случае манипуляция трактуется как частичная реканализация опухоли.

Полная реканализация была выполнена у 9 (41%) пациентов, частичная — у 5 (22,7%) и неэффективной или невозможной оказалась у 8 (36,3%). Осложнения возникли у 2 (9%) человек. У одного перфорировали стенку толстой кишки дистальнее опухоли, у другого во время эндоскопической реканализации было спровоцировано кровотечение из опухоли. В последнем случае гемостаз достигнут эндоскопическим способом. При перфорации стенки кишки выполнено экстренное оперативное вмешательство.

При полной реканализации отсроченные операции были проведены в сроки от 1 до 6 сут, в среднем через 3 сут. Один пациент после полной реканализации опухоли и ликвидации острой кишечной непроходимости отказался от последующего хирургического лечения. При частичной реканализации отсроченные операции выполнены в среднем через 12 ч. При неэффективности эндоскопической реканализации хирургические вмешательства предприняты сразу после окончания эндоскопического исследования.

Шесть пациентов после полной реканализации были оперированы с наложением первичного толстокишечного анастомоза. При неэффективной и частичной реканализации у 5 больных осуществлена интраоперационная подготовка ободочной

кишки методом проточного лаважа и также сделана резекция опухоли с наложением первичного анастомоза. Колостомы как завершающий этап лечения толстокишечной опухолевой непроходимости была наложена у 10 пациентов — у 7 выполнена операция Гартмана и у 3 наложена двухствольная сигмостома. Послеоперационные осложнения возникли у 2 (10%) человек, умер 1 пациент. Длительность госпитализации составила в среднем 16 дней.

Таким образом, использование при острой опухолевой толстокишечной непроходимости метода эндоскопической электрохирургической реканализации опухолевого стеноза с применением для эндоскопической резекции слизистой оболочки ножа с изолированным концом (Изо-Том, MTW, Германия) позволило у 14 (64%) пациентов отсрочить хирургическое вмешательство и выполнить подготовку толстой кишки и самого больного к операции. Применение данного метода снизило летальность до 5%, а уровень послеоперационных осложнений — до 10%.

Отсроченное вмешательство после подготовки больного дает возможность радикально выполнить резекцию толстой кишки с опухолью и одномоментно наложить первичный анастомоз. Операции с первичным толстокишечным анастомозом выполнены у 11 наблюдавшихся пациентов.

Список литературы

1. Александров Н.А., Лыткин М.И., Петров В.П. Неотложная хирургия при раке толстой кишки. — Минск: Беларусь, 1980.
2. Алиев С.А. Пути улучшения результатов хирургического лечения непроходимости ободочной кишки опухолевой генеза // Вестн. хир. — 1998. — Т. 157, № 6. — С. 34–39.
3. Амелин В.М., Кутин А.А., Гарунов А.Н. Хирургическая тактика при обтурационной толстокишечной непроходимости // Рос. мед. журн. — 1998. — Т. 42, № 6. — С. 34–37.
4. Брискин Б.С., Смаков Г.М., Бородин А.С. Обтурационная непроходимость при раке ободочной кишки // Хирургия. — 1999. — № 5. — С. 37–40.
5. Буянов В.М., Маскин С.С. Современное состояние вопросов диагностики, тактики и методов хирургического лечения толстокишечной непроходимости // Анналы хир. — 1999. — № 2. — С. 23–31.
6. Воробьев Г.И., Тотиков В.З. Хирургическая тактика при обтурационном нарушении проходимости ободочной кишки // Хирургия. — 1993. — № 4. — С. 47–52.
7. Воскресенский П.К., Егиев В.Н., Лядов К.Н. Кишечная непроходимость: Руководство для врачей. — 2-е изд. — М.: Медицина, 1977. — С. 86.
8. Ерюхин И.А., Петров В.П., Ханевич М.Д. Кишечная непроходимость. — СПб: Питер, 1999. — С. 448.
9. Кныш В.И., Черкес В.Л., Ананьев В.С. Пути улучшения результатов лечения колоректального рака // Рос. онкол. журн. — 2001. — № 5. — С. 25–27.
10. Маскин С.С. Сравнительные аспекты хирургического лечения и профилактики послеоперационных осложнений при обтурационной непроходимости толстой кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1998.
11. Пахомова Г.А. Субтотальная колэктомия в лечении обтурационной непроходимости ободочной кишки // Проблемы колопроктологии. — М., 2000. — 380 с.
12. Сафронов Д.В., Богомолов Н.И. Хирургические методы реабилитации больных с колостомами // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 4. — С. 49–53.
13. Ханевич М.Д., Шашолин М.А., Зязин А.А. Лечение опухолевой толстокишечной непроходимости // Вестн. хир. — 2005. — № 1. — С. 85–89.
14. Юхтин В.И. Хирургия ободочной кишки. — М.: Медицина, 1988. — С. 55.
15. Gevers A.M., Macken E., Hiele M. Endoscopic laser therapy for palliation of patients with distal colorectal carcinoma: analysis of factors influencing long-term outcome // Gastrointest. Endosc. — 2000. — Vol. 51, N 5. — P. 580–585.
16. Leitman I.M., Sullivan J.D., Brams D. Multivariate analysis of morbidity and mortality from the initial surgical management of obstructing carcinoma of the colon // Surg. Gynecol. Obstet. — 1992. — Vol. 174. — P. 513–518.
17. Ravo B., Ger R. Temporary colostomy — an outmoded procedure? A report on the intracolonic bypass // Dis. Colon Rectum. — 1985. — Vol. 28. — P. 904–907.
18. Rupp K.D., Dohmoto M., Meffert R. et al. Cancer of the rectum — palliative endoscopic treatment // Eur. J. Surg. Oncol. — 1995. — Vol. 21. — P. 644–647.
19. Sardi A., Ojeda H., Barco E. Cryosurgery: adjuvant treatment at the time of resection of a pelvic recurrence in rectal cancer // Am. Surg. — 1999. — Vol. 65. — P. 1088–1091.

УДК [616.98:579.835.12]-07

Новые неинвазивные тесты для диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

Н.Б. Губергриц, О.В. Синяченко, Т.М. Белоконь, В.Б. Файнерман

(Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
Международный медицинский физико-химический центр, г. Донецк)

New non-invasive tests for diagnostics of *Helicobacter pylori* infection

N.B. Gubergrits, O.V. Sinyachenko, T.M. Belokon, V.B. Faynerman

Цель исследования. Разработать новые неинвазивные информативные тесты диагностики *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), имеющие невысокую стоимость.

Материал и методы. Обследовано 52 больных хроническими воспалительными и эрозивно-язвенными заболеваниями гастродуоденальной зоны, а также 30 здоровых лиц. Больные были разделены на две группы: инфицированные и неинфицированные *H. pylori* (диагностику геликобактериоза проводили с помощью уреазного теста и гистологически). Изучали физико-химические свойства мочи и конденсата влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ) с помощью динамической межфазной тензиометрии и реометрии. Осуществляли анализ тензиограмм до и после приема мочевины. Всем больным выполняли эндоскопию, гистологическое исследование слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Результаты. Выявлены достоверные различия показателя интегральной разницы тензиограмм мочи и КВВВ при наличии и отсутствии геликобактериоза. Кроме того, показатель интегральной разницы существенно отличался у больных с наличием эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и без них, у пациентов с желудочной метаплазией слизистой оболочки ДПК, кишечной метаплазией слизистой желудка, а также у больных с атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка.

Выводы. Межфазная тензиометрия и реометрия мочи и КВВВ до и после нагрузки мочевиной является информативным неинвазивным методом диагностики геликобактериоза, позволяет предположить наличие у пациента эрозивно-язвенных изменений гастродуоденальной слизистой оболочки, метаплазии и атрофических изменений этой слизистой.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, диагностика, физико-химические свойства биологических жидкостей, тензиометрия, реометрия, интегральная разность поверхностных натяжений.

Aim of investigation. To develop new low cost non-invasive informative tests of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) diagnostics.

Stuff and methods. 52 patients with chronic inflammatory and erosive-ulcerative gastroduodenal diseases, and 30 healthy persons were investigated. Patients were separated in two groups: infected and non-infected by *H. pylori* (diagnostics of helicobacteriosis was carried out by urease test and histology). Physical and chemical properties of urine and condensate of expired air humor (EAH) were studied by dynamic interphase tensiometry and rheometry. Tensiograms analysis was done before and after urea intake. All patients underwent endoscopy, histological study of the stomach and duodenum.

Results. Significant differences of urine and EAH tensiograms integrated discrepancy were revealed at presence and absence of helicobacteriosis. Besides this integrated difference score essentially differed in patients with gastroduodenal erosions/ulcers and without them, in patients with gastric metaplasia of duodenal mucosa, intestinal metaplasia of gastric mucosa, and also in patients with atrophy of stomach mucosa.

Conclusions. The interphase tensiometry and rheometry of urine and EAH before and after urea load is informative non-invasive method of helicobacteriosis diagnostics, that allows to predict erosive-ulcerative changes, metaplasia and atrophy of gastroduodenal mucosa.

Key words: *Helicobacter pylori*, diagnostics, physical and chemical properties of biological fluids, tensiometry, rheometry, integrated difference of surface tension.

В состав биологических жидкостей (БЖ) человека — крови, мочи, конденсата влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ) и других — входят многие низко- и высокомолекулярные поверхностно-активные вещества (ПАВ) или сурфактанты, которые способны адсорбироваться на жидких границах раздела фаз и изменять поверхностное (межфазное) натяжение (ПН), ускорять или замедлять процессы переноса вещества и энергии через биологические мембраны [8]. Вследствие выталкивания гидрофобной и притягивания гидрофильной частей молекул сурфактанта образуются поверхностные адсорбционные слои, снижается ПН БЖ. Это считается одним из основных механизмов действия ПАВ, обеспечивающих жизнеспособность биологических систем [3, 4].

Известны десятки методов изучения ПН, которые основаны на прямом измерении капиллярных сил, действующих на искривленные жидкие поверхности (методы Дю-Нуи, Вильгельми, капиллярного поднятия, статической и динамической капли и др.), анализе формы жидкой поверхности (методы осциллирующей и суживающейся струи, формы капли или пузырька и пр.) либо разности давлений над искривленной поверхностью (метод максимального давления в пузырьке, растущей капли и т. д.) [19, 20]. Они отличаются диапазоном измеряемых времен существования межфазной поверхности (так называемого времени жизни), скоростью и степенью деформации поверхности в процессе измерений, точностью и воспроизводимостью результатов [13].

В настоящее время изучены физико-химические свойства КВВВ у здоровых (курящих и некурящих), у больных хроническим бронхитом, идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, склеродермическим пневмофиброзом, бронхиальной астмой, уремическим отеком легких [5, 12, 13]. Начато изучение показателей межфазной тензиометрии и реометрии КВВВ и при «нелегочной» патологии, в частности при хроническом гломерулонефрите. Причем доказаны диагностическое значение физико-химических параметров КВВВ при этом заболевании, их зависимость от клинического варианта гломерулонефрита и функции почек [14].

Известно, что при почечной недостаточности увеличивается выделение азотистых продуктов с выдыхаемым воздухом, в том числе аммиака [6]. Установлено, что аммиак действительно содержится в КВВВ, а легкие активно выделяют его [4]. В результате можно предположить, что увеличение содержания аммиака в КВВВ после расщепления мочевины, принятой больным, инфицированным *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), также будет изменять физико-химические свойства этой биологической жидкости по сравнению с исходными (до приема мочевины). С другой стороны, один

из путей выделения мочевины — с выдыхаемым воздухом. Мочевина содержится в КВВВ у здоровых, больных хроническими обструктивными заболеваниями легких, заболеваниями почек [15, 17], ее уровни в крови и КВВВ коррелируют между собой [16]. Мочевина влияет на физико-химические параметры КВВВ [5]. Следовательно, как увеличение содержания аммиака в КВВВ при расщеплении мочевины уреазой *H. pylori*, так и повышенное выделение с выдыхаемым воздухом принятой мочевины, не подвергающейся интенсивному катаболизму в отсутствие *H. pylori* (его уреазы), вероятно, будут влиять на физико-химическое состояние КВВВ. На этом и основан разработанный нами дыхательный тест для диагностики инфекции *H. pylori*.

Мочевина и аммиак в больших концентрациях содержатся в моче и влияют на ПН этой БЖ [6], следовательно, инфицирование *H. pylori* (с учетом рассуждений, приведенных выше в отношении связи между *H. pylori* и физико-химическими параметрами КВВВ) также может влиять на результаты тензиометрии и реометрии мочи. Однако межфазная тензиометрия и реометрия мочи при заболеваниях гастродуоденальной зоны не проводились, поэтому эти исследования также являются перспективными.

Материал и методы исследования

Обследовано 52 больных хроническими воспалительными и эрозивно-язвенными заболеваниями гастродуоденальной зоны, в том числе 28 (53,8%) женщин и 24 (46,2%) мужчины в возрасте от 18 до 50 лет, а также 30 здоровых лиц. По возрасту и полу больные и здоровые были сопоставимы. Так, среди здоровых было 16 (53,3%) мужчин и 14 (46,7%) женщин в возрасте от 18 до 48 лет.

Из числа обследованных у 26 (50,0%) диагностирован хронический гастродуоденит (без наличия язв или эрозий), 20 (38,5%) больных страдали язвенной болезнью (ЯБ), 6 (11,5%) — хроническим эрозивным гастродуоденитом. Среди больных ЯБ преобладали пациенты с наличием язвы в двенадцатиперстной кишке (ДПК) — 16 (80,0%) человек; язва желудочной локализации имела место в 10,0% случаев (2 больных); с такой же частотой выявляли сочетанную локализацию язвенного дефекта — и в желудке, и в ДПК.

H. pylori был обнаружен (хотя бы одним из двух применявшихся методов) у 40 (76,9%) больных. Это дало основание разделить всех обследованных на две группы: основная — инфицированные *H. pylori* (40 пациентов) и группа сравнения — неинфицированные *H. pylori* (12 пациентов). *H. pylori* выявлен у 17 (56,7%) здоровых.

В основной группе преобладали пациенты с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны: к этой группе были отнесены

18 из 20 больных ЯБ и 5 из 6 больных эрозивным гастродуоденитом. Кроме того, в основную группу вошли 17 больных неэрозивным гастродуоденитом. В группе сравнения, напротив, преобладали пациенты без эрозий и язв — 9 человек. К этой же группе были отнесены 2 больных ЯБ ДПК и 1 больной эрозивным гастродуоденитом. У последних 3 пациентов в анамнезе было указание на частый (1–3 раза в неделю в течение 1–5 лет) прием нестероидных противовоспалительных средств для купирования головной боли и болей в пояснице.

Для изучения состояния слизистой оболочки пищевода, желудка и ДПК при поступлении в клинику больным выполняли *фиброгастродуоденоскопию* (ФГДС) аппаратом Olympus GIF Q10 (Япония). Во время ФГДС проводили уреазный тест (наборы производства Украинского НИИ гастроэнтерологии, г. Днепропетровск), а также биопсию слизистой оболочки фундального, антрального отделов желудка и ДПК. Таким образом, *H. pylori* выявляли уреазным тестом и окраской гистологических срезов по Гимзе [2]. Степень выраженности результатов обоих тестов оценивали полуколичественно.

Для определения морфологических изменений слизистой оболочки желудка и ДПК тканевые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Характеристики хронического гастрита оценивали также с помощью полуколичественной шкалы в соответствии с Сиднейской классификацией в современной модификации [1]. Таким образом учитывали атрофию желез или ворсинок, выраженность клеточной инфильтрации в собственной пластинке, наличие сегментарных лейкоцитов в ней и внутриэпителиально — как показатель активности процесса. Учитывали также наличие желудочной метаплазии в слизистой оболочке ДПК и кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка. Кроме того, отмечали случаи выявления обкладочных клеток в антральном отделе желудка (фундальная метаплазия) и пилорических желез в фундальном его отделе (пилорическая метаплазия).

Для изучения динамического ПН БЖ мы использовали метод межфазной тензиометрии с помощью тензиометра МРТ-2 (LAUDA, Германия), работа которого основана на методе максимального давления в пузырьке. Тензиометр МРТ-2 позволяет получать кривую динамического ПН в диапазоне времени от 0,001 до 100 с с воспроизводимостью не ниже 0,2%. Стандартная модель тензиометра МРТ-2 предусматривает использование для анализа 10–15 мл жидкости. В ходе проведения настоящей работы вместе с компанией LAUDA была разработана специальная микроячейка с объемом жидкости около 1 мл, а также внесены значительные изменения в управляющую компьютерную программу прибора и процедуру

автоматической обработки результатов, адаптированную к задачам исследования БЖ [8, 18].

В МРТ-2 воздух от компрессора через фильтр поступает в капилляр-сопротивление. Объемный расход воздуха определяется по разнице давления на конце капилляра с помощью специального электрического преобразователя. Избыточное давление в системе, которое используется для расчета ПН, измеряется электрическим преобразователем давления, а для оценки частоты формирования пузырьков применяется высокочувствительный микрофон. Кроме акустического есть также кондуктометрический и фотоэлектрический регистраторы частоты. Электрические сигналы от всех измерительных систем подаются на электронный блок, а дальше на компрессор и электромагнитные клапаны. Электронный блок через аналогово-цифровой преобразователь соединен с персональным компьютером, откуда и осуществляется управление тензиометром. Процедуры калибровки, тестирования, измерения и расчетов в тензиометре МРТ-2 полностью автоматизированы.

Поверхность пузырька при исследовании методом максимального давления в процессе роста последнего не расширяется. Для учета этого явления используют вместо измеряемого (физического) времени t_f так называемое эффективное время жизни t_{ef} , которое соответствует недеформированной поверхности жидкости. Такой прием позволяет сравнивать разные методы, поскольку результаты измерений в этом случае не зависят от способа измерения [8, 18].

Данные, полученные в ходе исследований, представляются в виде тензиограмм (кривые зависимости ПН от времени t), на которых определяются точки, соответствующие $t = 0,01$ с (ПН1) и $t = 1$ с (ПН2), а также равновесному ПН (ПН3), которому соответствует $t = 100$ с. Кроме того, подсчитывается *угол наклона кривой* (УНК) в координатах ПН ($t^{-1/2}$) [7, 9]. Значения ПН1 характеризуют свойства и адсорбцию в области коротких времен, а ПН2 — в области средних времен жизни поверхности. Эти процессы обусловлены в основном наличием в БЖ низко- и среднемолекулярных ПАВ, в то время как для высокомолекулярных фракций белков и других соединений определяющими являются значения ПН3 [8, 18].

Кроме метода максимального давления в пузырьке, для определения поверхностного или межфазного натяжения на границах жидкость/газ или жидкость/жидкость применяется метод висящей капли [11]. Этот метод положен в основу функционирования аппарата ADSA (Канада), который мы также использовали. Одним из основных преимуществ указанного метода является малый объем анализируемой жидкости (менее 0,5 мл), простое и удобное термостатирование пробы, широкий диапазон измерений времени

жизни капли (от 10 до 10 000 с и более), что дополняет возможности метода максимального давления в пузырьке (МРТ-2), перекрывая область длинных времен. Комбинация двух методов дает, таким образом, доступный для исследований временной интервал от 0,001 до 10 000 с. Дополнительным преимуществом метода висящей капли является возможность изучения дилатационных реологических (механических) характеристик адсорбционных слоев путем скачкообразного или гармонического изменения площади капли и последующего анализа изменения поверхностного или межфазного натяжения и фазового угла (угла между амплитудными значениями деформации и изменения поверхностного натяжения). Экспериментальная погрешность измерений – 0,1 мН/м [18].

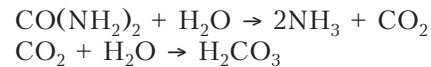
С помощью усовершенствованного ADSA мы оценивали реологические свойства БЖ, состоящие из эластичной части (определяемой только обратимыми процессами в монослое) и вязкой части (связанной с потерей энергии вследствие релаксационных процессов на границе раздела или вблизи межфазной границы). В наших исследованиях использовалась быстрая стрессовая деформация расширения поверхности (при $t = 1200\text{--}1800$ с) с определением *модуля вязкоэластичности* (E). После расширения капли ПН БЖ медленно релаксировало, т. е. возвращалось к своему первоначальному значению. *Время релаксации* (T) характеризовало способность монослоя восстанавливать исходное состояние (отражало кинетику адсорбции из раствора и процессы перестройки состояний адсорбированных молекул в условиях почти равновесного монослоя). Таким образом, при исследовании у больных КБВВ и мочи с помощью ADSA мы оценивали: 1) параметры межфазной тензиометрии – ПН4 ($t \rightarrow \infty$) и УНК2 тензиограмм; 2) параметры реометрии – E и T.

Для исследования физико-химических свойств мочи использовали оба вышеописанных метода – максимального давления в пузырьке и висящей капли, а для исследования КБВВ – только последний метод.

КБВВ собирали с помощью стеклянных приемников, погруженных в тающий лед. Используемые устройства имели резервуары для сбора слюны. После полоскания рта водой больные спокойно дышали через рот в течение 20 мин. Для исключения носового дыхания применялись специальные зажимы для носа. Объем КБВВ, образующийся за это время, составлял около 3 мл.

Физико-химические показатели мочи и КБВВ исследовали дважды – до нагрузки мочевиной и через 30 мин после нее. Нагрузку мочевиной проводили следующим образом. После сбора мочи, КБВВ пациент выпивал 75 мг мочевины, растворенной в 200 мл апельсинового сока (благодаря наличию аскорбиновой кислоты сок тормозит

эвакуацию субстрата из желудка, а мочевины, в свою очередь, не изменяет органолептических свойств сока и не подвергается химическим превращениям в смеси с ним). Через 30 мин больной вновь сдавал мочу и у него собирали КБВВ. То есть методика нашего исследования соответствует методике проведения классического дыхательного теста с ^{13}C -мочевиной [10], но вместо мочевины, меченной изотопом, пациент принимал обычную мочевины. При этом мы рассчитывали на то, что при наличии *H. pylori* будет происходить увеличение выделения аммиака и CO_2 (в КБВВ CO_2 будет превращаться в H_2CO_3 – угольную кислоту), что и приведет к изменению физико-химических свойств КБВВ и мочи после нагрузки:



Возможен также вариант, что принятая *per os* мочевины, выделяясь с выдыхаемым воздухом и мочой, будет способствовать более значительному изменению физико-химических свойств этих БЖ в отсутствие *H. pylori* (при наличии инфекции будет меньше мочевины в КБВВ и моче из-за расщепления уреазой).

По разнице показателей тензиометрии и реометрии КБВВ или мочи до и после нагрузки мочевиной мы и судим о наличии *H. pylori*. Для количественного выражения этой разницы был введен специальный показатель – интегральная разница поверхностных натяжений ($\Delta\sigma_{\text{ав}}$), который учитывает изменения свойств сравниваемых жидкостей во всем исследуемом диапазоне времен. Допустим, нам нужно сравнить характеристики двух (или более) экспериментов для одного и того же пациента, например КБВВ до и после нагрузки мочевиной.

Примеры двух таких тензиограмм показаны на рис. 1. Ясно, что сравнение можно делать, используя все общепринятые показатели (УНК, значения ПН при определенных временах и т. д.). Однако наиболее полной характеристикой различия поверхностного натяжения сравниваемых жидкостей является интегральная оценка, основанная на анализе площадей под кривыми, приведенными на рис. 2.

Рис. 1 отличается от рис. 2 тем, что из анализа исключается область релаксации. Значения релаксационных характеристик (E и T) являются независимыми и могут анализироваться обычным образом. Площадь A под каждой кривой на рис. 2 вычисляется по формуле:

$$A = \int_{\min}^{\max} \sigma dt,$$

где A – площадь под кривой тензиограммы; σ – текущее значение поверхностного натяжения, t – текущее время ($t_{\text{max}} = 1800$ с, $t_{\text{min}} = 0$ с), dt – дифференциал текущего времени.

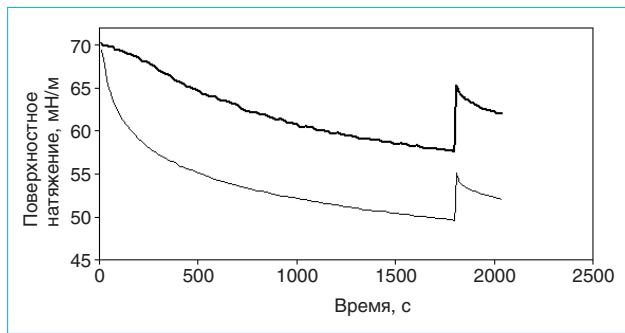


Рис. 1. Примеры полных динамических тензиограмм КВВВ большого хроническим неэрозивным гастродуоденитом (*H. pylori*-)
Тонкая линия — КВВВ до нагрузки мочевиной, толстая линия — после нагрузки

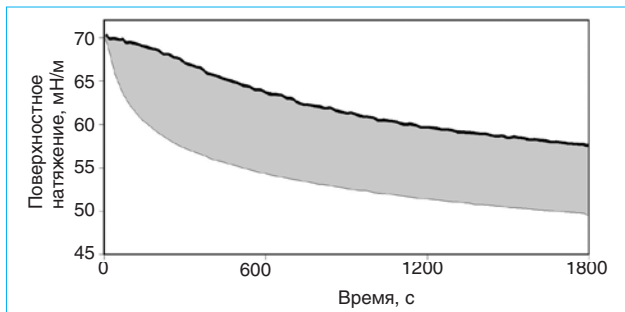


Рис. 2. Примеры динамических тензиограмм КВВВ того же больного в области времен до стрессового эксперимента
Тонкая линия — КВВВ до нагрузки мочевиной, толстая линия — после нагрузки,
■ — область, которая представляет $\Delta\sigma_{av}$

Интегрирование ведется в диапазоне времен от $t_{\min} = 0$ с до $t_{\max} = 1800$ с, т. е. от начала динамического эксперимента до начала релаксационного эксперимента. Имея значения площадей под обеими кривыми, можно рассчитать разность площадей между сравниваемыми кривыми (выделенная серым областью на рис. 2), а затем среднее значение разности поверхностного натяжения $\Delta\sigma_{av}$ двух сравниваемых жидкостей в диапазоне от $t_{\min} = 0$ с до $t_{\max} = 1800$ с по формуле:

$$\Delta\sigma_{av} = \frac{1}{t_{\max} - t_{\min}} \int_{t_{\min}}^{t_{\max}} (\sigma_{1a} - \sigma_1) dt,$$

где $\Delta\sigma_{av}$ — интегральная разность поверхностного натяжения; σ — текущее значение поверхностного натяжения (σ_{1a} — после нагрузки мочевиной, σ_1 — до нагрузки мочевиной); t — текущее время ($t_{\min} = 0$ с, $t_{\max} = 1800$ с); dt — дифференциал текущего времени.

Значение $\Delta\sigma_{av}$ представляет собой наиболее информативный интегральный показатель отличия показателей поверхностного натяжения двух сравниваемых жидкостей.

Таким образом, для определения степени изменений физико-химических свойств КВВВ и мочи после нагрузки мочевиной по сравнению с их

исходными свойствами вводился показатель $\Delta\sigma_{av}$ (конечно, отдельный для КВВВ и отдельный для мочи).

Результаты исследования и их обсуждение

Мы проанализировали диагностическое значение показателя интегральной разницы ПН ($\Delta\sigma_{av}$) КВВВ и мочи. В табл. 1 представлены только те результаты $\Delta\sigma_{av}$, которые играют диагностическую роль. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии различий интегральной разницы ПН в моче и в КВВВ между всеми больными и всеми здоровыми. То есть, вероятно, этот показатель нельзя использовать для диагностики заболеваний гастродуоденальной зоны. Вместе с тем мы выявили отчетливые различия $\Delta\sigma_{av}$ в моче и КВВВ между инфицированными *H. pylori* и неинфицированными *H. pylori* как среди больных, так и среди здоровых. Таким образом, тест с нагрузкой мочевиной можно использовать для диагностики инфицирования *H. pylori* у больных и здоровых. Однако в отличие от классического уреазного дыхательного теста, в котором регистрируется увеличение выделения изотопа углерода при наличии инфекции [10], мы получили обратное — при наличии *H. pylori* показатели $\Delta\sigma_{av}$ в моче и КВВВ были ниже, чем у неинфицированных больных и здоровых (см. табл. 1).

Объясняется это, на наш взгляд, следующим. При нагрузке мочевиной происходит ее выделение с мочой и КВВВ, что оказывает существенное влияние на физико-химические параметры этих БЖ [17], т. е. способствует увеличению $\Delta\sigma_{av}$. При инфицировании *H. pylori* мочевины расщепляется его уреазой, вследствие чего выделение мочевины с мочой и КВВВ не так значительно, в результате ПН БЖ изменяется не так отчетливо. Таким образом, величины $\Delta\sigma_{av}$ при отсутствии инфекции больше, чем при ее наличии. Причем чувствительность разработанного нами теста оказалась высокой. В частности, снижение $\Delta\sigma_{av}$ в КВВВ менее $M \pm m$ наблюдалось у 36 (90,0%) из 40 инфицированных больных и у 15 (88,2%) из 17 инфицированных здоровых. В отношении $\Delta\sigma_{av}$ в моче эти показатели составили соответственно 92,5% (снижение у 37 из 40 инфицированных больных) и 94,1% (снижение у 16 из 17 инфицированных здоровых). Специфичность теста (частота снижения $\Delta\sigma_{av}$ именно при инфицировании *H. pylori*) составила для КВВВ 90,2%, для мочи — 88,1% у больных и соответственно 89,5 и 90,0% у здоровых. Следовательно, показатель $\Delta\sigma_{av}$ КВВВ и мочи является информативным тестом для диагностики инфекции *H. pylori*.

Учитывая, что у инфицированных больных чаще, чем у неинфицированных, наблюдались эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки

Таблица 1

Показатели интегральной разности ПН КВВВ и мочи у обследованных больных и здоровых ($M \pm m$)

Группа обследованных	Количество	$\Delta\sigma_{av}$, мН/м	
		КВВВ	Моча
Все больные	52	3,767±0,669	3,054±0,474
Все здоровые	30	4,537±0,826	4,123±0,579
Больные:			
<i>H. pylori</i> +	40	3,231±0,730**	2,522±0,476**
<i>H. pylori</i> -	12	6,123±0,790	4,239±0,628
Здоровые:			
<i>H. pylori</i> +	17	3,209±0,567**	2,085±0,324**
<i>H. pylori</i> -	13	6,240±0,757	5,457±0,396
Больные:			
эрозивно-язвенными заболеваниями	26	3,473±0,178**	2,448±0,304**/*
неэрозивным гастродуоденитом	26	4,060±0,140	3,613±0,372
Больные:	10	3,220±0,225**	2,027±0,242**/*
с наличием желудочной метаплазии слизистой оболочки ДПК	10	3,220±0,225**	2,027±0,242**/*
без желудочной метаплазии слизистой оболочки ДПК	42	4,040±0,197	3,315±0,241
Больные:			
с наличием кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка	8	3,387±0,101**	2,189±0,315**/*
без кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка	44	3,895±0,112	3,242±0,337
Больные:			
с наличием атрофии слизистой оболочки желудка	12	3,241±0,203**	2,113±0,653**/*
без атрофии слизистой оболочки желудка	40	4,378±0,311	3,212±0,125

* Различие между больными и здоровыми достоверно.

** Различие между группами здоровых (*H. pylori*+, *H. pylori*-) или между группами больных достоверно.

гастродуоденальной зоны, то логичным представляется достоверное снижение $\Delta\sigma_{av}$ мочи и КВВВ именно при эрозивном гастродуодените и ЯБ. Причем, если в КВВВ показатель достоверно различался у больных с эрозивно-язвенными изменениями и без таковых, то в моче, кроме того, имело место существенное снижение $\Delta\sigma_{av}$ у пациентов с эрозиями, ЯБ и по сравнению со здоровыми (см. табл. 1). То есть $\Delta\sigma_{av}$ мочи можно использовать не только для дифференциальной диагностики между различными заболеваниями желудка и ДПК, но и вообще для скрининга эрозивного гастродуоденита и ЯБ. Аналогичные направления изменений $\Delta\sigma_{av}$ в КВВВ и моче были выявлены также у больных с наличием желудочной метаплазии слизистой оболочки ДПК и без нее, с наличием кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка и без нее, при наличии атрофических изменений слизистой оболочки желудка и без них (см. табл. 1).

Сопоставления $\Delta\sigma_{av}$ КВВВ и мочи с другими морфологическими изменениями были малоинформативны. Это подтверждается корреляционным анализом (табл. 2). Интересно, что как

степень инфицирования *H. pylori*, так и наблюдавшиеся нами морфологические изменения слизистой оболочки желудка и ДПК обратно коррелировали с $\Delta\sigma_{av}$ КВВВ и мочи. Можно предположить, что это объясняется зависимостью между *H. pylori* и морфологическими изменениями [2], поэтому первичным является уменьшение $\Delta\sigma_{av}$ при росте степени инфицированности *H. pylori*. Морфологические изменения нарастают параллельно усилению влияния *H. pylori*, поэтому их связи с $\Delta\sigma_{av}$ также оказываются отрицательными (см. табл. 2).

Примеры результатов разработанного нами диагностического теста для выявления инфицирования *H. pylori* представлены на рис. 3–6.

Выводы

1. Изменения физико-химических свойств мочи и КВВВ после нагрузки мочевиной служат обоснованием теста для диагностики инфекции *H. pylori*.

2. Разработанный нами диагностический тест является информативным для выявления инфици-

Таблица 2

Корреляционные связи между интегральной разностью ПН мочи и КВВВ, инфицированностью *H. pylori* и гистологическими изменениями слизистой оболочки желудка и ДПК

Признак	$\Delta\sigma_{av}$ КВВВ	$\Delta\sigma_{av}$ мочи
Инфицированность <i>H. pylori</i>	↓↓↓	↓↓↓
Изменения слизистой оболочки желудка:		
клеточная инфильтрация	0	↓
активность воспаления	↓	0
атрофия	↓↓	↓↓
кишечная метаплазия	↓↓↓	↓↓
фундальная метаплазия в антральном отделе	0	0
пилорическая метаплазия в фундальном отделе	0	0
Изменения слизистой оболочки ДПК:		
желудочная метаплазия	↓↓	↓↓
клеточная инфильтрация	0	0
активность воспаления	↓	0
атрофия	↓	0

Примечания: ↑ – положительная корреляционная связь, ↓ – отрицательная корреляционная связь, 0 – отсутствие связи; один знак – $r(\eta) < 0,5$, два знака – $r(\eta) = 0,5-0,7$, три знака – $r(\eta) > 0,7$.

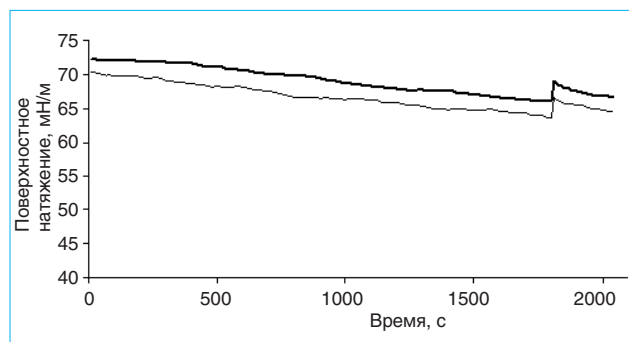


Рис. 3. Примеры тензиограмм КВВВ больного ЯБ желудка, *H. pylori* ++
Тонкая линия – КВВВ до нагрузки мочевиной, толстая линия – после нагрузки

рования *H. pylori* у больных и здоровых. Причем он безопасен для больных и персонала (не связан с изотопной меткой), не требует постоянного приобретения реактивов (как традиционный уреазный дыхательный тест), что снижает его стоимость.

3. При проведении теста с нагрузкой мочевиной в случае $\Delta\sigma_{av}$ КВВВ ниже 3,23 мН/м и/или $\Delta\sigma_{av}$ мочи ниже 2,52 мН/м следует предположить

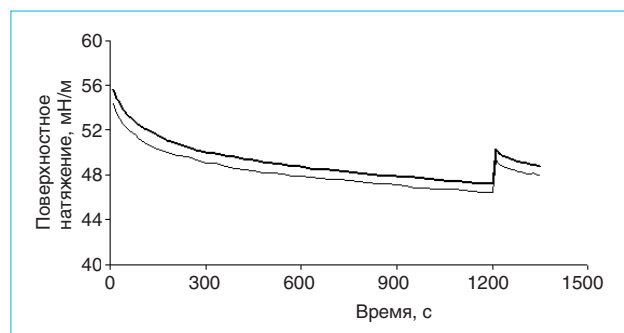


Рис. 4. Примеры тензиограмм мочи больного хроническим эрозивным гастродуоденитом, *H. pylori* ++ ++
Тонкая линия – моча до нагрузки мочевиной, толстая линия – после нагрузки

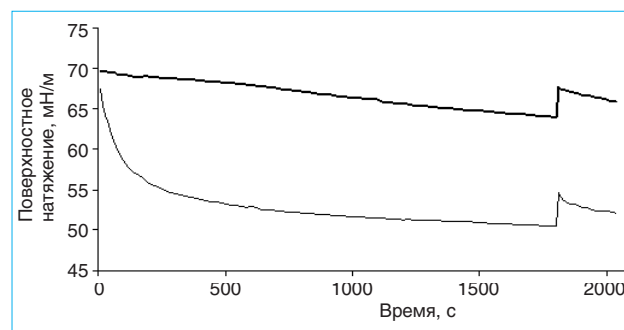


Рис. 5. Примеры тензиограмм КВВВ больного хроническим неэрозивным гастродуоденитом, *H. pylori* –
Тонкая линия – КВВВ до нагрузки мочевиной, толстая линия – после нагрузки

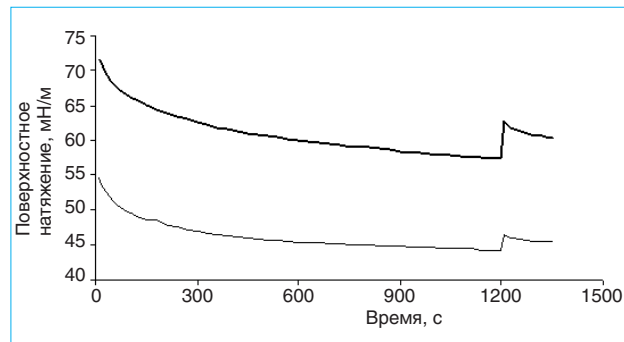


Рис. 6. Примеры тензиограмм мочи больного хроническим неэрозивным гастродуоденитом, *H. pylori* –
Тонкая линия – моча до нагрузки мочевиной, толстая линия – после нагрузки

инфицирование *H. pylori* и подтвердить это общепринятыми диагностическими тестами.

4. Если $\Delta\sigma_{av}$ КВВВ в тесте нагрузки мочевиной ниже 3,47 мН/м и/или $\Delta\sigma_{av}$ мочи ниже 2,45 мН/м, следует проводить ФГДС для исключения эрозивно-язвенного процесса, метаплазии и атрофии слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

Список литературы

1. Аруин Л.И. Новая классификация гастрита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1997. — Т. 7, № 3. — С. 82–85.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — 496 с.
3. Бестужева С.В. К вопросу о методических подходах в изучении сурфактантной системы легких // Клин. лаб. диагн. — 1995. — № 3. — С. 32–36.
4. Бестужева С.В. Современное состояние вопроса о сурфактантной системе легких // Тер. арх. — 1995. — Т. 67, № 3. — С. 50–54.
5. Звягина Т.В., Аникеева Т.В., Белоконь Т.М. Клиническое значение изменений метаболизма оксида азота в пульмонологии // Укр. пульмонол. журн. — 2002. — № 1. — С. 66–68.
6. Казаков В.Н., Возианов А.Ф., Сняченко О.В. и др. Межфазная тензиометрия и реометрия в нефрологии. — Донецк: Изд-во мед. ун-та, 1999. — 380 с.
7. Казаков В.Н., Сняченко О.В., Постовая М.В. и др. Межфазная тензиометрия биологических жидкостей: Вопросы теории, методы и перспективы использования в медицине // Арх. клин. эксп. мед. — 1998. — № 1. — С. 5–12.
8. Казаков В.Н., Сняченко О.В., Файнерман В.Б., Миллер Р. Динамическое поверхностное натяжение биологических жидкостей в медицине. — Донецк: Изд-во мед. ун-та, 1997. — 296 с.
9. Межфазная тензиометрия и реометрия биологических жидкостей в терапевтической практике / Под ред. В.Н. Казакова, А.Ф. Возианова. — Донецк: Изд-во мед. ун-та, 2000. — 180 с.
10. Передерий В.Г., Швец Н.И., Ткач С.М. и др. Место дыхательных тестов в диагностике заболеваний органов пищеварения // Сучасна гастроэнтерол. гепатол. — 2000. — № 1. — С. 21–25.
11. Русанов А.И., Прохоров В.А. Межфазная тензиометрия. — СПб: Химия, 1994. — 400 с.
12. Сняченко О.В., Казаков В.Н., Файнерман В.Б. и др. Новый метод изучения физико-химических свойств конденсата влаги выдыхаемого воздуха // Укр. пульмонол. журн. — 2000. — № 4. — С. 32–34.
13. Сняченко О.В., Щербак К.С., Владимировский А.В., Белоконь Т.М. Легочный сурфактант и новые подходы к его исследованию в клинической практике // Врач. практ. — 1999. — № 5. — С. 25–30.
14. Щербак К.С. Межфазная тензиометрия и реометрия конденсата влаги выдыхаемого воздуха // Межфазная тензиометрия и реометрия биологических жидкостей в терапевтической практике. — Донецк, 2000. — С. 45–53.
15. Breath Condensate: Biochemical lung function diagnostics with EcoScreen / L. Neumann. — Hoechstberg: Erich Jaeger GmbH, 2001. — N 1. — P. 20–22.
16. Breath Condensate: Different relations between urea and blood / N. Dauletbaev, H. Diegel, J. Rickman. — Hoechstberg: Erich Jaeger GmbH, 2001. — N 1. — P. 19.
17. Breath Condensate: Urea and total protein in breath condensate / P. Reinhold, A. Langenberg, G. Becher et al. — Hoechstberg: Erich Jaeger GmbH, 2001. — N 1. — P. 18.
18. Janssen M., Dijkmans B.A., Vandenbroucke J.P. et al. Decreased level of antibodies against *Helicobacter pylori* in patients with rheumatoid arthritis receiving intramuscular gold // Ann. Rheum. Dis. — 1992. — Vol. 51, N 9. — P. 1036–1038.
19. Miller R., Fainerman V.B., Schano K.H. et al. Measuring dynamic surface tension in the millisecond range // Lab. Praxis. — 1994. — Vol. 9. — P. 65–68.
20. Miller R., Joos P., Fainerman V.B. Dynamic surface and interfacial tensions of surfactant and polymer solutions // Adv. Coll. Interf. Sci. — 1994. — Vol. 49. — P. 249–302.

Отзыв на статью Л.В. Тарасовой и А.А. Евдокимовой «Ксантогранулема с поражением тонкой, толстой кишки и брюшины — редкая форма злокачественного гистиоцитоза»*

Е.А. Лукина

(Гематологический научный центр РАМН)

В рассматриваемой статье приводится описание весьма интересного клинического случая, диагностическая концепция которого нам представляется неверной.

Основные клинические и лабораторные проявления заболевания у пациентки Г., 19 лет, включали:

— самопроизвольный выкидыш на сроке беременности 12 нед;

— остро развившийся отечно-асцитический синдром, обусловленный глубочайшей гипопропротеинемией (26 г/л!) и гипоальбуминемией, которые не были связаны с потерей белка (отсутствовали протеинурия и диарея) или с нарушением его синтеза (функция печени была нормальной);

— резко положительная реакция Вассермана (с кардиолипиновым антигеном!) при отсутствии клинических признаков сифилиса и отрицательная динамика клинических показателей в ответ на пробное лечение пеницилином;

— транзиторные лихорадка и гипохромная анемия.

Тщательный клинический поиск, включавший диагностическую лапароскопию, не выявил какого-либо заболевания, наличие которого могло бы объяснить развитие столь глубокой гипопропротеинемии. В период наблюдения за больной положительный клинический ответ достигали на фоне: 1) симптоматической терапии, 2) лечения преднизолоном, 3) цитостатической химиотерапии. Продолжительность заболевания (на момент публикации статьи) составляла 4,5 года от первого клинического проявления (выкидыш) и 3,5 года

от первого эпизода отечно-асцитического синдрома. Столь длительное волнообразное течение и положительный ответ на кортикостероидную терапию не характерны для заболеваний опухолевой природы, но весьма типичны для аутоиммунных процессов.

Анализ клинической картины и течения заболевания у пациентки Г. дают основание предположить диагноз антифосфолипидного синдрома, для подтверждения которого необходимо определение антифосфолипидных антител и волчаночного антикоагулянта в крови. Наличие ложноположительной реакции на сифилис является характерным лабораторным признаком антифосфолипидного синдрома.

Напомним, что антифосфолипидные антитела служат серологическими маркерами своеобразного симптомокомплекса, включающего венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые и гематологические нарушения. В 1986 г. G. Hughes и соавт. предложили обозначать этот симптомокомплекс термином «антифосфолипидный синдром» (АФС). С точки зрения патофизиологии, в основе АФС лежат перекрестные взаимодействия антифосфолипидных антител с различными белками плазмы крови и компонентами сосудистого эндотелия. Эти реакции сопровождаются усилением прокоагулянтной активности эндотелия, истощением его антикоагулянтных свойств и развитием невоспалительной тромботической васкулопатии, вовлекающей сосуды любого калибра и локализации, что объясняет исключительно широкий спектр клинических проявлений АФС. В случае, описанном авторами, мишенью антифосфолипидных антител, возможно, служил альбумин.

* Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии № 6 за 2007 г.

Ксантогранулемы в биоптате тонкой кишки наблюдавшейся больной следует рассматривать как сопутствующий или реактивный феномен, патофизиологическое значение которого аналогично реактивной гиперплазии лимфатических узлов салыника или диффузным инфильтратам из лимфоцитов, плазматиков и эозинофилов, обнаруженным в биоптате воспаленной слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Ксантогранулема как самостоятельное заболевание относится к группе идиопатических гистиоцитозов предположительно неопухолевой природы. Морфологический субстрат заболевания составляет локализованная в дерме пролиферация макрофагов с примесью эозинофилов, лимфоцитов и характерных гигантских клеток Тутона. Клиническая картина заболевания у детей раннего возраста характеризуется поражением кожи лица, шеи, туловища в виде красновато-коричневых или желтоватых нодулярных поражений. У детей старшего возраста и взрослых описаны редкие случаи диссеминированных ксантогранулем, характеризующихся распространенным поражением кожи, слизистых оболочек полости рта, дыхательных путей, а также центральной нервной системы с развитием несахарного диабета. Поражение слизистых оболочек респираторного тракта проявляется осиплостью голоса и нарастающим затруднением дыхания с угрозой асфиксии. То есть наличие гранулематозного поражения сопровождается развитием отека и дисфункции слизистых оболочек. Если предположить, что гипопротейнемия и отечно-асцитический синдром у больной Г. были обусловлены диссеминированным гранулематозным поражением кишечника, то ведущим симптомом заболевания была бы диарея. Однако именно отсутствие диареи ставило в диагностический тупик клиницистов. Кроме того, у больной отсутствовало поражение кожи — основной признак ксантогранулемы как нозологической единицы.

Следует подчеркнуть, что ксантогранулема не является «формой злокачественного гистиоцитоза», а термин «злокачественный гистиоцитоз» упразднен и не используется более 15 лет как скомпрометированный и не отражающий биологическую природу заболевания — злокачественную пролиферацию гистиоцитов (синоним — клеток системы мононуклеарных фагоцитов — СМФ).

В соответствии с классификацией ВОЗ применяется термин гистиоцитарная саркома (локализованная и диссеминированная). Морфологический диагноз гистиоцитарной саркомы базируется на выявлении опухолевой пролиферации клеток с маркерами атипичных макрофагов или дендритных клеток.

Клиническая картина гистиоцитарной саркомы характеризуется поражением областей, содержащих большое количество макрофагов (печень, селезенка, лимфатические узлы, кожа, легкие, серозные оболочки). Соответственно клинические проявления включают гепато- и спленомегалию, лимфаденопатию, полиморфные высыпания на коже. Наиболее постоянными симптомами заболевания являются высокая интермиттирующая лихорадка, тяжелый геморрагический синдром, поражение костей и 2–3-ростковая цитопения в крови. Локализованная гистиоцитарная саркома характеризуется локальным поражением лимфатических узлов или экстранодальными вовлечениями, преимущественно костей, мягких тканей, кожи и желудочно-кишечного тракта. Течение гистиоцитарной саркомы отмечается неуклонным прогрессированием. Больные резистентны к стандартным программам полихимиотерапии, медиана выживаемости не превышает 4–6 мес (подробнее см. Руководство по гематологии под ред. А.И. Воробьева, 2003, Т. 2, С. 33–40, 196–201).

Таким образом, клиническая и морфологическая картина заболевания у пациентки Г. напоминает ни злокачественную пролиферацию клеток СМФ — гистиоцитарную саркому, ни доброкачественную форму идиопатического гистиоцитоза — ксантогранулему. Исключение данных заболеваний является дополнительным аргументом в пользу предполагаемого нами диагноза антифосфолипидного синдрома. В соответствии с этим мы предлагаем:

- отменить цитостатическую терапию (если таковая продолжается);
- провести лабораторные исследования для выявления антифосфолипидных антител и волчаночного антикоагулянта.

При необходимости больную можно направить на дообследование в Гематологический научный центр РАМН.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

А.П. Алебастров — **Неинвазивная лазеротерапия в комплексном восстановительном лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.**

Цель исследования — методологическое обоснование и разработка принципов комплексного применения неинвазивной низкоинтенсивной лазеротерапии для повышения эффективности лечения больных *язвенной болезнью* (ЯБ) путем воздействия на зоны представительства *желудка* (Ж), *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) на радужной оболочке глаза и на иммунокомпетентные зоны транскутанно.

Наблюдались 222 пациента с обострением ЯБЖ и 285 — с ЯБДПК. По тяжести заболевания выделялись *нетяжелые* (НТЯ) и *тяжелые* (ТТЯ) *терапевтические язвы*. К НТЯ относили язвы с длительностью обострения менее 1 мес и рецидивами 1 раз в год и реже. ТТЯ характеризовались отсутствием заживления в течение 1 мес непрерывного лечения с частотой обострения не менее 2 раз в год. В зависимости от метода терапии выделено 3 группы сравнения, каждая из которых в зависимости от локализации язвенного дефекта состояла из *двух* подгрупп:

1. Основные группы.

А — больные ЯБ, получавшие индивидуализированную лазерную монотерапию — *комплексный способ лазерной терапии* (КСЛТ) — 59 больных ЯБЖ и 60 — ЯБДПК. В качестве источника излучения применяли гелий-неоновый лазер с длиной волны 630 нм. Способ лечения заключался в фотоактивации зон представительства Ж и ДПК на радужной оболочке глаза (согласно схеме Е.С. Вельхова, 1979) и иммунокомпетентных зон экстракорпорально: области проекции лимфатической системы на радужке, параорбитальной области, корня языка и области яремной ямки. Мощность излучения и время экспозиции зависели от точки приложения лазера и варьировали от 1,0–2,5 мВт/см² в течение 1,5–2 мин на радужную оболочку глаза до 10 мВт/см² и 5 мин транскутанно.

Б — больные ЯБ, получавшие комбинированную терапию (СМТ+КСЛТ): 63 пациента с ЯБЖ и 55 — ЯБ ДПК.

2. Контрольная группа: проводилась *стандартная* (общепринятая) *медикаментозная терапия* (СМТ) — 100 больных ЯБЖ и 170 —

ЯБДПК. Она включала применение антисекреторных средств (блокаторы H₂-рецепторов гистамина или ингибиторы протонной помпы) в сочетании с препаратами, обладающими антигеликобактерной активностью — тетрациклин или амоксициллин, метронидазол или фуразолидон, де-нол или бисмофальк. Эрадикационная терапия продолжалась 7 дней. Проводился один сеанс лазеротерапии в день. Курс лечения — 10 сеансов с последующим эндоскопическим контролем в среднем через 2 нед.

Эффективность лечения оценивали по скорости рубцевания язвы (мм²/сут) и уменьшению диаметра язвенного дефекта после курса лечения. За положительный результат принимали формирование рубца либо уменьшение язвенного дефекта более чем в 2 раза после двухнедельной терапии.

Клинико-лабораторные и инструментальные исследования проводили в соответствии с общепринятыми стандартами. С целью выяснения зависимости эффективности лечения и тяжести течения болезни от исходного состояния радужной оболочки глаза исследовали органоспецифические для ЯБ иридологические знаки у больных, получавших лазеротерапию. Вегетативный тонус оценивали с помощью определения *вегетативного индекса* (ВИ) Кердо. Регистрировались *электрокоагулограмма* (ЭКГ) и *электрогастрограмма* (ЭГГ). Для оценки вегетативной дисфункции использовался метод оценки общего вегетативного тонуса — *стандартный вегетативный тест* (СВТ) ЦИТО. Оценивалась *неспецифическая иммунологическая реактивность* (НИР).

Обнаружено, что у больных ЯБ существенно изменяется топография иридознаков. Лакуны выявлены у 98,5% больных, втяжение автономного кольца — у 88,9%, пигментные пятна — у 73,9%, адаптационные дуги — у 47,7%, мелкоточечный черный пигмент — у 18,3%. Процентное содержание различных диагностических иридопризнаков у больных с локализацией язвенного дефекта в Ж и луковице ДПК практически не отличалось. Однако у больных ЯБЖ при нетяжелом ее течении адаптационные дуги, отражающие состояние реактивности, уровень и масштаб адаптационно-

защитных изменений в организме, встречались на 16,5% чаще, чем при тяжелом течении.

Выявлена значительная обратная корреляционная связь между тяжестью течения болезни и количественным анализом органоспецифических для ЯБ иридологических признаков. Коэффициент корреляции — до -0,7 у больных, имевших более 7 специфических для ЯБ иридопризнаков, позволяет с известной точностью прогнозировать, с одной стороны, тяжесть течения болезни, а с другой, — резервные возможности организма (уменьшение общего количества иридопризнаков предполагает вероятность частого рецидивирования язвообразования в гастродуоденальной области с толерантностью к терапии).

Применение комбинированной неинвазивной лазеротерапии у больных ЯБЖ способствовало повышению эффективности лечения с повышением скорости рубцевания язвенного дефекта на 0,5 мм²/сут. Отмечалась нормализация вегетативной дисфункции организма со снижением общего парасимпатического влияния. После лазеротерапии у больных ЯБ гастродуоденальной области выявлено повышение ВИ с -0,24 до -0,15, по данным ЭКГ — в 1,4 раза нарастание скорости ретракции и в 2,3 раза фибринолиза крови с повышением фибринолитической активности и уровня фибриногена в среднем на 17,5%. Частота колебаний волн в минуту, зарегистрированных при ЭГГ, уменьшилась в среднем на 0,4 с подъемом общей симпатической кривой с 4,40±1,02 до 5,00±0,89 на тестовой карте СВТ ЦИТО.

Эффективность лазерной иридоотерапии ЯБЖ и ДПК находилась в прямой зависимости от общего количества характерных для ЯБ иридологических признаков болезни, указывавших на адаптационно-защитные возможности организма. Увеличение общего количества иридопризнаков предполагало более эффективный и адекватный ответ на предложенный метод лечения. У больных с более 7 иридопризнаками положительная динамика с уменьшением язвенного дефекта более чем в 2 раза после курса лечения выявлена в 88,9% случаев.

Специфика патогенетических особенностей ЯБ в различных возрастных группах предполагает наиболее эффективную комбинированную низкоинтенсивную неинвазивную лазеротерапию по предложенной методике у больных старших возрастных групп. По сравнению с общепринятой медикаментозной терапией у больных ЯБЖ в

возрасте после 40 лет и ЯБДПК после 50 лет лазеротерапия более эффективна в 1,3 раза.

Предложенный метод лечения нормализующе влияет на показатели иммунологической реактивности организма и проявляется в улучшении показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета крови и иммуноморфологических сдвигов в слизистой оболочке желудка (СОЖ). После лазеротерапии в сыворотке крови достоверно снижалось относительное количество *теофиллиночувствительных лимфоцитов* (Тс) на 19% с повышением числа *T-хелперов* (Тх) на 11% и иммунорегуляторного индекса в 1,4 раза.

Общее количество IgG повышалось в 1,3 раза. Рост относительного количества плазматических клеток при исследовании клеточного состава стромы СОЖ отмечен в 1,8 раза с достоверным повышением процентного содержания межэпителиальных лимфоцитов. При клинико-эндоскопическом улучшении в результате лечения количество моноцитов в строме СОЖ повышалось на 0,9%, что указывает на нормализацию состояния местного иммунитета.

Наибольшая эффективность неинвазивной лазеротерапии по предложенной методике у больных ЯБЖ определяется спецификой патогенетических особенностей ЯБ при различной локализации язвенного дефекта с преобладанием адаптационно-трофических нарушений. Использование комбинированной терапии ЯБ (СМТ+КСЛТ) снижало частоту обострений болезни у пациентов с рецидивирующим ее течением в 3,8 раза.

Комбинированное лечение ЯБЖ с использованием лазеротерапии давало положительный экономический эффект: снижались материальные затраты на лечение на 27 руб./сут и сокращались сроки нетрудоспособности больных на 5 дней.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в МУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Рязани и ГОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава».

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **Л.Г. Агасаров**, доктор медицинских наук, профессор **С.Н. Серебряков**.

Дата защиты: 28.06.2007 на заседании диссертационного совета Д 208.060.01 при ФГУ «Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии Росздрава».

Е.Г. Бурдина — Роль персистенции инфекции *Helicobacter pylori* в патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Цель работы — на основании длительного наблюдения за больными с различной патологией желудка (Ж), ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*, установить группы риска, угрожаемые в прогрессировании морфологических изменений слизистой оболочки (СО), в том числе пренеопластических, и разработать тактику их ведения.

Учитывая роль персистенции *H. pylori* в прогрессировании болезни Ж, больных с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта — с хроническим активным гастритом, язвой Ж и (или) двенадцатиперстной кишки (ДПК), атрофическим гастритом, гиперпластическими изменениями СО, желудочной и (или) кишечной метаплазией, неоплазией — необходимо тестировать на наличие *H. pylori*.

Стандартом диагностики патологических состояний СОЖ, ассоциированных с *H. pylori*, остается морфологическое изучение СО антрально-пилорического отдела, тела Ж и определение уреазной активности в гастробиоптате.

Для формирования группы динамического наблюдения (ДН), кроме наличия инфекции *H. pylori*, необходимо определить морфофункциональный статус (кислотообразование, гастрин-17, пепсиноген-1) с целью определения сроков трансформации неатрофического гастрита в атрофический и провести гастробиопсию. Хромогастроскопия дает возможность установить распространенность кишечной метаплазии СО и ее динамику.

Алгоритм наблюдения за больными с патологией Ж необходимо формировать в зависимости от наличия или отсутствия *H. pylori*.

Помимо показаний, установленных международными и российскими рекомендациями, тестированию на наличие *H. pylori* и эрадикации подлежат больные с гиперпластическими изменениями СОЖ (фовеолярная гиперплазия, гиперплазиогенные полипы, аденомы), так как их прогрессирование зависит от персистенции микроба.

У больных с впервые выявленной язвой ДПК степень обсемененности СО *H. pylori* определяет степень активности хронического воспаления и формирование типа течения язвенной болезни (ЯБ).

Успешная эрадикация *H. pylori* устраняет активность воспаления СО в ранние сроки, предупреждает прогрессирование и трансформацию пренеопластических изменений в рак (атрофии, кишечной метаплазии и неоплазии) в отдаленные сроки после лечения.

Больным с неэффективной эрадикацией, но показавшим уменьшение степени обсемененно-

сти СО *H. pylori*, используется квадротерапия; больным, сохранившим исходную степень обсеменения, необходим повторный курс антигеликобактерной терапии после установления чувствительности возбудителя к антибиотикам.

Перед плановой операцией по поводу заболеваний Ж больной должен быть тестирован на наличие *H. pylori* и пройти эрадикацию либо до операции, либо в ранний послеоперационный период.

За 5-летний период наблюдения 1248 больных обследованных групп оперативное лечение (резекция Ж) потребовалось 10 (0,8%): одному (0,08%) — по поводу осложненного течения ЯБЖ и 9 (0,72%) — вследствие прогрессирования морфологических изменений в дисплазию высокой степени и рак.

Формирование групп наблюдения и тактика лечения зависят от морфологических изменений СО, угрожаемых развитием онкотрансформации и других осложнений — кровотечение, пенетрация, перфорация, часто и непрерывно рецидивирующие формы ЯБ.

Целесообразно сформировать следующие группы наблюдения, каждая из которых подлежит особой форме ведения.

1-я группа — хронический неатрофический гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*. Активное наблюдение за пациентами этой группы осуществляет участковый терапевт с осмотром 1 раз в 6 мес и исследованием Ж 1 раз в год: эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией СО из антрально-пилорического отдела и тела Ж. Консультация гастроэнтеролога — после получения данных исследования. В случае необходимости длительного приема НПВС показана эрадикационная терапия. В других случаях лечение проводится по желанию пациента после подробной консультации с врачом. В случае успешной эрадикационной терапии пациент может быть снят с ДН.

2-я группа — хронический атрофический гастрит, в том числе с кишечной метаплазией и (или) с неоплазией, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*. Активное наблюдение за пациентами с кишечной метаплазией осуществляет участковый терапевт с осмотром 1 раз в 6 мес и исследованием Ж 1 раз в год (чередовать ЭГДС с рентгенологическим исследованием). Больным показано эрадикационное лечение.

Эндоскопический контроль динамики распространенности кишечной метаплазии целесообразно проводить с хромогастроскопией с определением зоны распространения. После успешной эрадикационной терапии (что должно быть подтверждено

результатами морфологического исследования и уреазным тестом) пациенты продолжают активно наблюдаться участковым терапевтом для своевременного прохождения контрольных исследований Ж с той же кратностью: 1 раз в год, чередуя ЭГДС с рентгенологическим исследованием.

Группа больных с неоплазией требует более активного наблюдения, которое осуществляет участковый терапевт с осмотром 1 раз в 6 мес, эндоскопическое исследование 2 раза в год и более с расширенной биопсией, по показаниям — проведение оперативного вмешательства (резекции Ж или местного эндоскопического лазерного воздействия). Консультация гастроэнтеролога и (или) онколога по показаниям.

3-я группа — ЯБЖ, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*. Независимо от стадии болезни всем больным назначается эрадикационное лечение с последующим контролем за его эффективностью в установленные сроки. ДН проводится гастроэнтерологом с осмотром 1 раз в 6 мес и исследованием Ж 1 раз в год постоянно (чередовать ЭГДС с рентгенологическим исследованием).

В случаях, когда эрадикацию провести не удалось или она оказалась неэффективной, возможно прогрессирование исходных показателей (воспаление, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия). Тогда интенсивность наблюдения зависит от характера атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии и их динамики.

4-я группа — ЯБДПК, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*. Всем пациентам проводится эрадикационное лечение независимо от стадии болезни. При неосложненном течении болезни ДН проводится участковым терапевтом с осмотром 1 раз в 6 мес и исследованием Ж 1 раз в год (чередовать ЭГДС с рентгенологическим исследованием). Консультация гастроэнтеролога — по показаниям. При часто рецидивирующем или осложненном течении динамическое наблюдение больных осуществляется гастроэнтерологом, при изменении типа течения болезни, которое возможно после успешной эрадикации, передается участковому терапевту. При отсутствии обострений ЯБДПК в течение 5 лет и стабильном отсутствии *H. pylori* пациент снимается с ДН.

5-я группа — гиперпластические изменения СОЖ (фовеолярная гиперплазия, гиперплазио-

генные полипы, аденомы), ассоциированные с инфекцией *H. pylori*. Всем больным с гиперпластическими изменениями СО и персистенцией инфекции *H. pylori* показано эрадикационное лечение.

Активное наблюдение пациентов с фовеолярной гиперплазией осуществляет участковый терапевт, с гиперплазиогенными полипами и аденомами — хирург с осмотром 1 раз в 6 мес. Сроки исследования Ж определяются индивидуально, но не реже 1 раза в год. Пациенты после операции по поводу полипов или доброкачественных опухолей должны находиться в группе повышенного онкологического риска не менее 3 лет. Больные с выраженной структурной перестройкой СОЖ, в частности с атрофией, кишечной метаплазией и (или) дисплазией, составляют группу риска по раку Ж и требуют более интенсивного наблюдения (эндоскопическое исследование 2 и более раз в год с расширенной биопсией), по показаниям — проведение оперативного вмешательства (полипэктомия, резекция Ж).

6-я группа — оперированный Ж, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*. Активное наблюдение за больными после резекции Ж по поводу осложненного течения ЯБ проводится хирургом и гастроэнтерологом в течение 12 мес. Если обнаруживается инфекция *H. pylori*, то проводится эрадикационное лечение. Затем пациенты передаются под наблюдение участковому терапевту с осмотром 1 раз в 6 мес и исследованием Ж 1 раз в год (чередовать ЭГДС с рентгенологическим исследованием). Через 5 лет при отсутствии болезни оперированного Ж больной может быть снят с ДН. Консультация гастроэнтеролога — по показаниям.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в ФГУ «Учебно-научный Медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор О.Н. Минушкин.

Дата защиты: 18.06.2007 на заседании диссертационного совета Д 121.001.01 при Учебно-научном Медицинском центре Управления делами Президента РФ.

Правила для авторов

Редакция «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. Целесообразно привести ссылку на решение этического комитета, одобряющее проведение исследования.

2. Статья должна иметь препроводительную, подписанную руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение и рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или удостоверения.

3. В редакцию направляют:

а) отпечатанные первый и второй экземпляры текста статьи на листах формата А4 (210×297 мм) через два интервала (оригинальные исследования – до 15 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы, лекции и обзоры – до 20 страниц, обмен опытом и описание клинических наблюдений, рецензии – до 6 страниц;

б) резюме на русском языке объемом не более 1/2 страницы;

в) один экземпляр препроводительной;

г) дискету 3,5" или CD с текстом, рисунками и таблицами.

Текстовые файлы должны быть выполнены в общеупотребительном текстовом редакторе. Материалы, присланные только по электронной почте, не регистрируются и не рассматриваются.

4. Рукописи оригинальных исследований целесообразно представлять с выделенными разделами: «Введение», «Материал и методы исследования», «Полученные результаты и их обсуждение», «Выводы» (IMRAD format – Introduction, Methods, Research [and] Discussion).

5. Резюме оригинального исследования должно быть представлено в виде разделов: «Цель исследования», «Материал и методы исследования», «Результаты», «Выводы», «Ключевые слова» (3–10 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы, обсуждаемые в статье). В качестве ключевых слов следует использовать

термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus.

Резюме лекции и обзора литературы должно быть представлено в виде разделов: «Цель обзора», «Последние данные литературы», «Заключение», «Ключевые слова».

Резюме клинического случая должно содержать конкретные положения, отражающие суть статьи.

6. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения. Второй экземпляр статьи подписывается всеми авторами с указанием фамилии, имени, отчества и почтового адреса автора для переписки. Для оперативной связи редакции с автором необходимо указать контактные телефоны и адрес электронной почты. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений. Цитаты, формулы, дозы лекарственных средств визируют на полях. В формулах необходимо размечать:

а) строчные «а» и прописные «А» буквы (прописные обозначают двумя черточками снизу, строчные – сверху);

б) латинские (подчеркивают синим карандашом) и греческие (красным) буквы;

в) подстрочные (p_1) и надстрочные (10^9) буквы и цифры.

7. Оригиналы иллюстраций (фотографии, графики, схемы, карты и др.) представляют в черно-белом варианте в двух экземплярах. Фотографии должны иметь контрастное изображение на плотной глянцевой бумаге, без изгибов и повреждений. Рисунки, схемы и карты исполняются черной тушью на плотной бумаге или при помощи компьютерной графики. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом указывают ее номер, название статьи, фамилию первого автора, верх и низ. Подрисуночные подписи печатают на отдельном листе с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

8. Таблицы представляются на отдельных листах, отпечатанные через два интервала. Они должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы – точно соответствовать

содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным. Фототаблицы не принимаются.

9. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ).

10. Пристатейный библиографический список печатают на отдельном листе через два интервала. Представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках. Список должен быть оформлен в соответствии с ГОСТ 7.1–84 «Библиографическое описание документа». Все источники должны быть пронумерованы и соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные материалы не принимаются. Объем библиографического списка не должен превышать 15 источников.

11. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

12. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректировки авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется. Авторский гонорар за незаказанные редакцией статьи не выплачивается.

13. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей и резюме в массовых электронных базах данных и электронных страницах Интернета.

14. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Правила также доступны в Интернете по адресу: www.m-vesti.ru

Адрес редакции: 119146, г. Москва, а/я 31.

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии».

Эл. почта: good.day@ru.net