

# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,  
Hepatology, Coloproctology



Псевдомембранозный колит и возможности ультразвукового исследования.  
Пояснения на с. 29–35

№ 2

XXII  
Том

2012

**Лекции и обзоры**

- Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева*  
Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта ..... 4

**Оригинальные исследования**

- О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, Н.Л. Джахая, В.Т. Ивашкин*  
Нарушения пищевого клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции ..... 14
- С.Г. Шаповальянц, С.А. Чернякевич, А.И. Михалев, О.И. Юдин, И.В. Бабкова, Г.Н. Сторожук, Е.К. Маят, П.Л. Чернякевич*  
Эффективность пантопразола при парентеральном введении у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива ..... 22
- О.А. Алексеечкина, Э.Я. Дубров, Е.С. Владимирова, Т.П. Пинчук, Г.П. Титова*  
Возможности ультразвукового исследования в диагностике псевдомембранозного колита у хирургических больных ..... 29

**Гепатология**

- Д.В. Гарбузенко*  
Методы прогнозирования риска и мониторинг эффективности терапии кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени ..... 36
- Г.А. Мельниченко, А.Ю. Елисеева, М.В. Маевская*  
Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа ..... 45
- О.П. Дуданова, И.А. Правдолобова*  
Экспрессия HBeAg при хроническом HBeAg-негативном гепатите: связь с клинико-гистологической активностью и HBsAg-статусом ..... 53

**Новости колопроктологии**

- П.В. Царьков, А.Ю. Кравченко, И.А. Тулина, Б.Н. Башанкаев, О.Ю. Самофалова*  
Скелетизация нижней брыжеечной артерии с парааортальной лимфаденоэктомией в лечении рака левой половины ободочной кишки ..... 60
- С.И. Ачкасов, А.И. Москалёв, Ю.Л. Трубочёва, А.Ф. Филон*  
Эффективность рифаксимины в лечении хронического рецидивирующего дивертикулита ..... 71

**Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов**

- А.А. Шептулин*  
Инфекция *Helicobacter pylori* и рак желудка: современное состояние проблемы ..... 77

**Обмен опытом**

- И.Д. Калганов, А.П. Жученко, И.В. Зароднюк, Е.В. Маркова*  
Неврилеммома тонкой кишки (Клиническое наблюдение) ..... 83

**Информация**

- О.С. Шифрин*  
Впечатления о 28-й Турецкой гастронеделе ..... 87
- Резюме диссертаций: информация из ВАК России ..... 91
- Правила для авторов ..... 92

**The lectures and reviews**

- E.F. Barinov, O.N. Sulayeva*  
Role of serotonin in physiology and diseases of gastro-intestinal tract ..... 4

**Original investigations**

- O.A. Storonova, A.S. Trukhmanov, N.L. Dzhahaya, V.T. Ivashkin*  
Disorders of esophageal clearance in gastroesophageal reflux disease  
and option of their treatment.....14
- S.G. Shapovalyants, S.A. Chernyakevich, A.I. Mikhalev, O.I. Yudin,  
I.V. Babkova, G.N. Storozhuk, Ye.K. Mayat, P.L. Chernyakevich*  
Efficacy of parenteral pantoprazole in patients with acute ulcerative  
gastroduodenal bleeding at high risk of relapse.....22
- O.A. Alekseyechkina, E.Ya. Dubrov, Ye.S. Vladimirova,  
T.P. Pinchuk, G.P. Titova*  
Potential of ultrasound investigation in diagnostics of pseudomembranous  
colitis in surgical patients .....29

**Hepatology**

- D.V. Garbuzenko*  
Methods of risk prediction and monitoring of treatment response  
rate of bleedings from esophageal varices in patients with liver cirrhosis .....36
- G.A. Melnichenko, A.Yu. Yeliseyeva, M.V. Mayevskaya*  
Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease at obesity and its interrelation  
with cardio-vascular disease and 2<sup>nd</sup> type diabetes mellitus risk factors .....45
- O.P. Dudanova, I.A. Pravdolyubova*  
HBcorAg expression in HBeAg-negative hepatitis:  
correlation to clinical and histological activity and HBsAg-status.....53

**News of coloproctology**

- P.V. Tsarkov, A.Yu. Kravchenko, I.A. Tulina, B.N. Bashankayev, O.Yu. Samofalova*  
Inferior mesenteric artery skeletization with para-aortic  
lymphadenectomy in the treatment of left-sided colon cancer .....60
- S.I. Achkasov, A.I. Moskalyov, Yu.L. Trubachyova, A.F. Filon*  
Efficacy of rifaximin in the treatment of chronic  
relapsing diverticulitis .....71

**National college of gastroenterologists, hepatologists**

- A.A. Sheptulin*  
Infection *Helicobacter pylori* and stomach cancer: state-of-the-art.....77

**Exchange of experience**

- I.D. Kalganov, A.P. Zhuchenko, I.V. Zarodnyuk, Ye.V. Markova*  
Neurilemoma of the small intestine (Clinical case presentation) .....83

**Information**

- O.S. Shifrin*  
Impressions on the 28<sup>th</sup> Turkish Gastroenterology Week.....87
- Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission.....91
- Rules for authors.....92

**Учредитель:**

Российская  
гастроэнтерологическая  
ассоциация

**Издатель:**

ООО «ГАСТРО»

**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 сайтах  
www.gastro-j.ru,  
www.m-vesti.ru

**Адрес:**

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

**Эл. почта:**

editorial@gastro-j.ru

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

Перепечатка материалов  
только с разрешения  
главного редактора и издателя

Ответственность за достовер-  
ность рекламных публикаций  
несут рекламодатели

© Российский журнал  
гастроэнтерологии,  
гепатологии,  
колопроктологии

Состав редакционной коллегии  
и редакционного совета журнала

**Главный редактор**

В.Т.Ивашкин

**Исполнительный директор проекта**

Г.Г.Пискунов

**Ответственный секретарь**

Т.Л.Лапина

(Эл. почта: editorial@gastro-j.ru)

**Редакционная коллегия**

Е.К.Баранская

А.О.Буеверов

С.А.Булгаков

П.С.Ветшев

О.М.Драпкина

А.В.Калинин

(зам. главного редактора)

А.В.Кононов

З.А.Лемешко

А.Ф.Логинов

И.В.Маев

М.В.Маевская

(зам. главного редактора)

И.Г.Никитин

А.В.Охлобыстин

Ю.М.Панцырев

С.И.Рапопорт

А.П.Серяков

Ю.В.Тельных

А.С.Трухманов

(зам. главного редактора)

П.В.Царьков

С.А.Чернякевич

А.А.Шептулин

(зам. главного редактора)

О.С.Шифрин

**Редакционный совет**

С.А.Алексеев

О.Я.Бабак

Э.И.Белобородова

Э.Г.Григорян

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.Симоненков

А.В.Ткачев

Е.Д.Федоров

И.Л.Халиф

Г.В.Цодиков

А.В.Шапошников

Хабаровск

Харьков

Томск

Ереван

Москва

Краснодар

Новосибирск

Москва

Махачкала

Минск

Ереван

Москва

Москва

Москва

Новосибирск

Харьков

Ставрополь

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: editorial@gastro-j.ru)

**Editorial board**

Ye.K.Baranskaya

A.O.Bueverov

S.A.Bulgakov

P.S.Vetshev

O.M.Drapkina

A.V.Kalinin

(deputy editor-in-chief)

A.V.Kononov

Z.A.Lemeshko

A.F.Loginov

I.V.Mayev

M.V.Mayevskaya

(deputy editor-in-chief)

I.G.Nikitin

A.V.Okhlobystin

Yu.M.Pantsyrev

S.I.Rapoport

A.P.Seryakov

Yu.V.Tel'nykh

A.S.Trukhmanov

(deputy editor-in-chief)

P.V.Tzar'kov

S.A.Chernyakevich

A.A.Sheptulin

(deputy editor-in-chief)

O.S.Shifrin

**Editorial council**

S.A.Alexeyenko

O.Ya.Babak

E.I.Byeloborodova

E.G.Grigoryan

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.Simonenkov

A.V.Tkachev

Ye.D.Fedorov

I.L.Khalif

G.V.Tsodikov

A.V.Shaposhnikov

Khabarovsk

Kharkov

Tomsk

Yerevan

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

УДК 616.33/34-092

# Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта

Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

## Role of serotonin in physiology and diseases of gastro-intestinal tract

E.F. Barinov, O.N. Sulayeva

*M. Gorky Donetsk National Medical University*

**Цель обзора.** Проанализировать информацию, опубликованную в научной литературе, о роли серотонина в регуляции структурного гомеостаза органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), реализации компенсаторно-приспособительных и патологических процессов при ulcerogenesis в гастродуоденальной зоне.

**Основные положения.** Основным источником серотонина в организме являются энтерохромаффинные клетки и интрамуральные нейроны ЖКТ. При анализе патогенеза атопических/аллергических заболеваний важно учитывать также тучные клетки, освобождающие серотонин.

Секретируемый серотонин накапливается в тромбоцитах и освобождается при агрегации. Это определяет его участие в патогенезе заболеваний, связанных с нарушением моторики, микроциркуляции, воспалением и дизрегенерацией.

Авторы обсуждают рецепторспецифическое влияние серотонина на гистогематические барьеры ЖКТ, синаптическую передачу, регуляцию локальной и системной афферентации, моторику желудка и кишки, а также участие защитных механизмов. Показана иммуномодулирующая роль серотонина, реализуемая путем модуляции цитокиновой секреции дендритных клеток и лимфоцитов.

**Ключевые слова:** серотонин, желудочно-кишечный тракт.

**The aim of review.** To analyze the information published in scientific literature on a role of serotonin in regulation of structural homeostasis of *gastro-intestinal tract* (GIT) organs, realizations of compensatory-adaptive and pathological processes at ulcerogenesis in gastroduodenal zone.

**Original positions.** Enterochromaffin cells and intramural neurons of GIT are main source of serotonin in the body. At analysis of pathogenesis of atopic/allergic diseases it is important to take into account mast cells releasing serotonin as well.

The secreted serotonin is accumulated in platelets and released at aggregation. It determines its involvement in pathogenesis of the diseases related to disorders of motility, microcirculation, inflammation and disregeneration.

Authors discuss receptor-specific effects of serotonin on blood-tissue barriers of GIT, synaptic transmission, regulation of local and systemic afferentation, motility of the stomach and intestine, and mechanisms of defense. Immunomodulating role of serotonin realized by modulation of cytokine secretion of dendritic cells and lymphocytes is demonstrated.

**Key words:** serotonin, gastro-intestinal tract.

**Баринов Эдуард Федорович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Донецкого национального медицинского университета. Контактная информация: barinoff@dsmu.edu.ua; 83003, Донецк, пр. Ильича, 16, Донецкий национальный медицинский университет 83003 Ukraine, Donetsk, Ilyicha ave., 16, M. Gorky Donetsk National Medical University

**Сулаева Оксана Николаевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Донецкого национального медицинского университета. Контактная информация: oksanahistology@gmail.com; 83003, Донецк, пр. Ильича, 16, Донецкий национальный медицинский университет 83003 Ukraine, Donetsk, Ilyicha ave., 16, M. Gorky Donetsk National Medical University

Распространенность заболеваний органов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и неудовлетворительные результаты лечения [1, 4] определяют актуальность фундаментальных исследований в гастроэнтерологии и являются одной из насущных проблем современной медицины. Более 60–70% населения страдает различными заболеваниями ЖКТ, 13–17% из них нуждается в госпитализации, в ряде случаев болезни пищеварительной системы сопровождаются развитием серьезных осложнений, требуя urgentной помощи и выполнения инвалидизирующих операций [5].

Необходимо отметить, что большинство воспалительных заболеваний органов ЖКТ связано с нарушением функционирования иннервационного аппарата, в частности интрамуральных ганглиев, и локальной энтерохромаффинной системы гуморальной регуляции [7, 8]. Важным элементом этих органо-ассоциированных систем является серотонин. На сегодня доказана роль данного регулятора в патогенезе болезни Крона, неспецифического язвенного колита, *синдрома раздраженной кишки* (СРК), *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) и пр. [4, 5, 8, 32]. Однако лишь единичные работы затрагивают участие серотонин-медируемых механизмов в патогенезе язвенной болезни, хотя ее развитие во многом связывают с перестройкой локальной системы регуляции, адекватность которой зависит от состояния *диффузной эндокринной системы* (ДЭС) [2, 16, 17, 19]. Важно также установить роль указанного регулятора в реализации компенсаторно-приспособительных и патологических процессов при *ульцерогенезе* в гастродуоденальной зоне. Этот мотив и определил цель настоящего обзора.

Серотонин (*5-гидрокситриптофан* – 5-НТ) используется для регуляции и сигнализации как в мозге, так и в висцеральных системах органов. Например, в мозге серотонинергические нейроны расположены в ядрах срединного шва. Нисходящие проекции из ядер шва влияют на спинной мозг и ствол мозга, где вовлекаются в центральную регуляцию боли и патологического болевого синдрома [20, 21, 24]. В отличие от этого восходящие проекции направлены в зоны с интегративной функцией, вовлекаемые в регуляцию настроения, сна, полового и пищевого поведения, во многом определяя общее качество жизни. Однако большая часть серотонина образуется за пределами ЦНС, где он является важным нейротрансммитером, гормоном и межклеточным мессенджером [25].

Источником синтеза серотонина в висцеральных органах являются тучные клетки, базофилы крови, энтерохромаффинные клетки и нейроны ЖКТ [21–23]. Причем 60–90% серотонина в организме человека продуцируется в ЖКТ, а

более 90% серотонина ЖКТ секретируется энтерохромаффинными клетками [33]. При анализе патогенеза атопических/аллергических заболеваний важно учитывать также тучные клетки, освобождающие серотонин после связи аллергенов с IgE [29]. Секретируемый серотонин накапливается в тромбоцитах и освобождается при агрегации. Закономерно, что уровень данного амина резко повышается при стимуляции агрегационной активности тромбоцитов и при воспалении [20, 25].

Серотонин играет важную роль в регуляции моторики ЖКТ, секреции соляной кислоты, транспорте хлора в эпителии *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), секреции бикарбонатов в ней. Кроме того, серотонин является вазоактивным агентом, проагрегантом и мощным иммуномодулятором [12, 13]. 5-НТ может регулировать в лейкоцитах такие процессы, как миграция, фагоцитоз, секреция цитокинов [15]. В ДПК при действии пептических факторов (кислоты, желчи, ферментов) отмечается увеличение продукции серотонина, обеспечивающего острый секретогенный эффект и усиление моторики [3, 6, 7]. Вместе с тем мало изучена роль 5-НТ в патогенезе *ульцерогенеза* и осложнений язвенной болезни желудка и ДПК [24]. Во многом анализ механизмов указанного феномена затруднен многофакторностью регуляции синтеза и секреции серотонина, широким спектром клеток-мишеней и многочисленными рецепторами к 5-НТ, сопряженностью с системой свертывания крови и реализацией острого воспалительного ответа организма на повреждение [31, 33, 41].

### Источники и механизмы продукции серотонина в ЖКТ

Плазменный уровень 5-НТ зависит от ряда параметров: доступности субстрата для синтеза 5-НТ, скорости синтеза и интенсивности секреции последнего, выраженности его деградации и утилизации тромбоцитами, освобождения из тромбоцитов при их стимуляции [23, 30]. Эффекты серотонина могут изменяться за счет комбинации разных типов рецепторов и их десенситизации [9, 10, 15].

Субстратом для синтеза 5-НТ является аминокислота триптофан, концентрация которой может снижаться при ряде патологических состояний, например при травме, респираторном дистресс-синдроме у взрослых, аутоиммунных заболеваниях, а также при активации *индоламин 2, 3-диоксигеназы* (IDO) [37]. Усиление активности последней не только ограничивает уровень серотонина, но и влияет на сопряженную с 5-НТ функциональную систему холинергической регуляции [27, 28, 31]. Так, усиление деградации триптофана ведет к повышению уровня кинуре-

ниновой кислоты, которая является антагонистом центральных и периферических никотиновых холинорецепторов. Таким образом, снижение уровня триптофана за счет активации IDO ведет к параллельному снижению содержания 5-НТ и эффектов *ацетилхолина* (АХ), опосредованных стимуляцией никотиновых ( $Na7$ ) холинорецепторов [9]. Экспериментальные исследования подтвердили данное положение, показав, что повышение уровня кинурениновой кислоты сопровождается снижением сигнализации через  $Na7$  тип холинорецепторов в мозге мышей и отражается на характеристиках воспалительного ответа [28].

В ЖКТ 5-НТ синтезируется энтерохромаффинными клетками, энтеральными нейронами и освобождается из циркулирующих тромбоцитов [4, 5]. Серотонин синтезируется через активацию двух разных *триптофангидроксилаз* – TrН1 и TrН2, которые найдены соответственно в эндокринных клетках и нейронах [30, 37]. В зоне воспаления активация тромбоцитов с участием фактора активации тромбоцитов, компонента системы комплемента – анафилакسينа  $C_{5a}$  и IgE-содержащих иммунных комплексов сопровождается агрегацией тромбоцитов и освобождением 5-НТ.  $C_{5a}$  также активирует тучные клетки и освобождение из них 5-НТ [26].

В эндокринных ЕС-клетках, часть которых представлена открытым типом, стимулятором продукции серотонина является снижение люминального рН [35]. Этот механизм лежит в основе защитного эффекта серотонина в условиях повышенной секреции HCl, поскольку усиление его продукции сопровождается включением моторного рефлекса, ускоряющего эвакуацию, усилением секреции слизи и бикарбонатов [19, 22, 26]. Последний эффект обусловлен повышением уровня цитоплазматического цАМФ через 5-НТ<sub>4</sub> рецепторы [10, 16]. Результатом включения системы сигнализации является усиление интестинальной секреции хлора и бикарбонатов, хотя не менее важной мишенью серотонина в плазмолемме энтероцитов служит  $Na^+ - Ca^{2+}$ -обменник. Интересно, что данный эффект 5-НТ аналогичен таковому для карбахола, что подтверждает синергичность функционирования АХ и 5-НТ в ЖКТ. Отчасти это связано с наличием на ЕС-клетках мускариновых и никотиновых холинорецепторов, стимуляция которых вызывает повышение освобождения 5-НТ из эндокринных клеток. Соответственно активация парасимпатических нейронов повышает плазменную концентрацию свободного 5-НТ.

И наконец, важнейшим фактором, стимулирующим выработку серотонина в ЕС-клетках, является утрата их контактов с нервными окончаниями. В этом отношении нужно отметить, что контакты «ЕС-клетки – нервные окончания» (как афферентные, так и эфферентные), в отличие от нейромышечных синапсов, – нестабильны. Их

высокая лабильность определяется выраженной кинетикой клеток эпителия кишки и желудка и связана с постоянной миграцией клеток. Усиление секреции 5-НТ при потере контакта с нервными окончаниями считают компенсаторным механизмом, поскольку серотонин стимулирует рост нервных волокон и восстановление иннервации [14]. Следствием освобождения 5-НТ из эндокринных клеток интестинальной *слизистой оболочки* (СО) является активация 5-НТ рецепторов на афферентах вагуса, чем обеспечивается гибкая система реципрокных отношений между АХ и 5-НТ.

Помимо ЕС-клеток, важным источником серотонина в ЖКТ служат серотонинергические интрамуральные нейроны. Они составляют лишь малую часть от общего числа интрамуральных нейронов ЖКТ, однако этот вид клеток дивергентно иннервирует другие нейроны интрамуральных сплетений [11]. Большая их часть представлена холинергическими нейронами, которые формируют многочисленные синаптические связи далеко от тела нейрона. Обилие холинергических синапсов в стенке ЖКТ, в которых происходит освобождение АХ (например, при стимуляции 5-НТ<sub>4</sub> рецепторов), определяет важную роль серотонина в синхронизации моторики разных отделов ЖКТ [11]. Вероятно, этим объясняется высокая эффективность использования агонистов 5-НТ рецепторов в терапии ГЭРБ, СРК и пр. [29]

Не менее важным фактором является скорость инактивации активного 5-НТ. Классическая петля обратной связи в парасимпатическом отделе нервной системы строится на механизмах фермент-медируемого катаболизма сигнальной молекулы. Так, серотонин катаболизируется с помощью моноаминоксидазы, а в кишке – с помощью трансфераз и других ферментов [7, 8, 10]. Но все эти ферменты являются внутриклеточными молекулами, которые не вовлекаются в завершение серотонин-медируемых сигнальных событий [21]. В основном инактивация серотонина происходит за счет захвата его клетками с помощью транспортеров, причем этот обратный захват характерен как для клеток, секретирующих серотонин, так и для соседних клеток, например энтероцитов [21, 26]. Установлена также возможность утилизации 5-НТ в моноцитах, макрофагах, *дендритных клетках* (ДК) и лимфоцитах через активацию системы захвата 5-НТ, реализуемую за счет *транспортера обратного захвата серотонина* (SERT).

Приведенные данные о нарушении метаболизма и эффектов 5-НТ в ЖКТ при ряде заболеваний требуют более детального анализа механизмов его влияния.

## Мишени и эффекты серотонина в ЖКТ

Нарушение метаболизма серотонина показано при различных воспалительных заболеваниях ЖКТ. Например, при нелеченной целиакии в ДПК отмечено увеличение количества ЕС-клеток и значимое повышение уровня плазменного серотонина [15]. Причем пики подъема уровня серотонина коррелировали с приступами диспепсии, подтверждая роль указанного гормона в патогенезе и клинической манифестации данной патологии. При язвенном колите выявлено снижение количества ЕС-клеток, уровня серотонина в СО и мРНК, кодирующей TrH-1 и SERT, при значимом снижении иммунореактивности SERT [18]. Противоположная ситуация – повышение иммунореактивности, особенно в нейронах межмышечного сплетения, отмечено при болезни Крона [34]. При диарейной форме СПК установили нарушение экспрессии мРНК серотонина в СО, TrH1 и SERT. Показана зависимость между формой СПК и уровнем серотонина – снижение содержания серотонина и ферментов его обмена при форме, сопряженной с запорами, и повышение – при диарейной форме [17]. Приведенные факты, однако, не приближают к пониманию патогенетических механизмов развития разных вариантов патологии ЖКТ. И при решении данного вопроса невозможно обойтись без анализа механизмов влияния 5-НТ на разнообразные мишени в слизистой оболочке.

Мишенями серотонина в ЖКТ являются:

- покровный эпителий – энтероциты, которые экспрессируют рецепторы к 5-НТ на базолатеральной поверхности [20];
- нервные окончания экстрамуральных нервов, обеспечивающих передачу сенсорной информации в ЦНС. Усиление их стимуляции связывают с ощущениями тошноты и дискомфорта [19];
- проекции афферентов интрамуральных нервов в СО (IPANs), формирующие прямые связи с ЕС-клетками, что обеспечивает включение защитных рефлексов [8];
- афференты подслизистого интрамурального сплетения, которые инициируют перистальтику и секреторный рефлекс. Раздражение серотонином первичных афферентов вызывает активацию внутренних нейронов и стимуляцию перистальтического рефлекса [11];
- афференты интрамуральных нейронов в мышечной оболочке, которые инициируют выраженные сокращения. Серотонин, секретируемый нейронами межмышечного сплетения, регулирует быструю и медленную возбуждающую трансмиссию и вовлекается в регуляцию моторики ЖКТ [8, 16];
- холинергические нейроны (тела и афференты) преимущественно межмышечного сплетения.

Их стимуляция серотонином вызывает усиление нейромышечной холинергической передачи [11];

– гладкие миоциты мышечной пластинки слизистой и мышечной оболочки [13];

– гладкие миоциты сосудов слизистой и подслизистой, реализующие вазоактивные свойства серотонина [11];

– лейкоциты периферической крови и клетки, формирующие *кишечник-ассоциированную лимфоидную ткань* (КАЛТ) [12, 22].

Благодаря такому многообразию мишеней серотонин в ЖКТ функционирует не только как нейротрансмиттер, но и как паракринный мессенджер, определяющий межклеточные и межклеточные кооперации в СО, а также реализацию компенсаторно-приспособительных реакций. Рядом авторов серотонин рассматривается как фактор роста, поскольку он усиливает пролиферацию клеток в кишечных криптах. В онтогенезе серотонин стимулирует развитие интрамуральных нейронов, а в постнатальном периоде повышает выживание нейронов и их пластичность за счет стимуляции 5-НТ<sub>4</sub> рецепторов. Необходимо отметить, что серотонин присутствует в нейронах и ЕС-клетках на самых ранних стадиях развития ЖКТ [14]. В связи с этим предполагается, что экспрессия серотонина определяет численность и типы нейронов, а также особенности ДЭС слизистой оболочки кишки в будущем. За счет поддержания жизнеспособности нейронов серотонин поддерживает устойчивость интрамуральной системы нейронов к действию экстремальных факторов и препятствует старению.

Таким образом, в ЖКТ 5-НТ оказывает разнообразное влияние на интрамуральные нейроны, внешние афференты, энтероциты, систему кровотока и гладкомышечные клетки, что обусловлено экспрессией разных 5-НТ рецепторов, регулирующих подвижность, сосудистый тонус, секрецию и восходящий поток афферентации в ЦНС.

## Рецепторы серотонина в ЖКТ

Широкий спектр 5-НТ-медируемых эффектов связан с индивидуальной экспрессией разных классов G-белок-связанных и ионотропных рецепторов (5-НТР). 5-НТР<sub>1</sub> и 5-НТР<sub>2</sub> классы включают как минимум пять (5-НТР<sub>1A</sub>, 5-НТР<sub>1B</sub>, 5-НТР<sub>1D</sub>, 5-НТР<sub>1E</sub> и 5-НТР<sub>1F</sub>) и три (5-НТР<sub>2A</sub>, 5-НТР<sub>2B</sub> и 5-НТР<sub>2C</sub>) типа G-белок-связанных рецепторов. Большинство из них ассоциированы с G<sub>1/0</sub> и G<sub>q</sub> белками. 5-НТР<sub>3</sub> являются лиганд-связанными катионными каналами, которые вызывают деполяризацию плазмолеммы за счет активации Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> потоков [7]. 5-НТР<sub>4</sub>, 5-НТР<sub>6</sub> и 5-НТР<sub>7</sub> связаны с G<sub>s</sub> белком, медирующим стимуляцию аденилатциклазы [24].

Уникальное распределение рецепторов серотонина в структурах ЖКТ открывает возможности

Спектр модуляторов рецепторов серотонина,  
используемых в гастроэнтерологической практике в настоящее время

Класс	Представители	Эффекты	Клиническое применение
Антагонисты 5-HT <sub>3</sub>	Ondansetron	Снижение транзита по тонкой кишке	СРК с доминированием диареи
	Granisetron	Снижение секреции	
	Alosetron	Снижение тонуса толстой кишки	
	Cilansetron	Снижение ответа толстой кишки на прием пищи Снижение транзита по толстой кишке	
Агонисты 5-HT <sub>3</sub>	МКС-733	Ускорение транзита по кишке Стимуляция кишечной фазы пищеварения	Запоры
Агонисты 5-HT <sub>4</sub>	Tegaserode	Ускоряет эвакуацию из желудка	СРК с запорами
	Prucalopride	Повышает желудочную аккомодацию	Хронические запоры
	Renzapride	Ускоряет транзит по кишке	Функциональная диспепсия
	Cisapride	Снижает висцеральную чувствительность	Гастропарез
Агонисты 5-HT <sub>1</sub>	Sumatriptan	Усиливает аккомодацию желудка	Не изучено
	Buspirone	Замедляет опустошение желудка	
	R-137696	Стимулирует пищеварение	

использования селективных агонистов или антагонистов для коррекции разных вариантов нарушений деятельности ЖКТ. Так, экстрамуральные нервы, передающие поток сенсорной информации в ЦНС, активируются за счет 5-HT<sub>3</sub>, что позволяет использовать селективные антагонисты (например, ондансетрон, гранисетрон и алосетрон) для снижения вызванного серотонином дискомфорта при проведении химиотерапии онкологическим больным [18].

Другие типы рецепторов, включая 5-HT<sub>1</sub> и 5-HT<sub>7</sub>, стимулируют IPANs, которые контролируют перистальтику и секрецию. Подслизистая система IPANs представлена холинэргическими нейронами, экспрессирующими также пептид, ассоциированный с геном кальцитонина (КГРП). АХ и КГРП отвечают за быструю и медленную составляющие возбуждающей нейротрансмиссии, регуляция которых является целью разработки новых препаратов, корригирующих спастические симптомы и нарушения перистальтики.

Стимуляция 5-HT<sub>4</sub> повышает освобождение АХ и таким образом усиливает амплитуду быстрой волны возбуждения и удлиняет синаптическую передачу [11]. 5-HT<sub>4</sub> также локализованы на терминалах эфферентных нервов, выделяющих АХ, тем самым их активация повышает освобождение последнего из нервных окончаний и стимулирует интрамуральные нейроны. Благодаря таким эффектам агонисты 5-HT<sub>4</sub> обеспечивают усиление нейромышечной передачи,

что обосновывает их использование для лечения патологии ЖКТ, ассоциированной со сниженной моторикой (см. таблицу). Установлено, что агонисты 5-HT<sub>4</sub> оказывают умеренный позитивный эффект при лечении пациентов с ГЭРБ, хотя и менее эффективны, чем ингибиторы протонной помпы [16]. Рядом авторов продемонстрирован терапевтический потенциал 5-HT<sub>4</sub> агонистов при лечении гастропареза и коррекции желудочной «аккомодации», сопровождающейся функциональной диспепсией. Кроме того, агонисты 5-HT<sub>4</sub> могут купировать висцеральную гиперчувствительность [8].

При нарушениях функции ЖКТ позитивна роль ингибиторов обратного захвата серотонина, которые, пролонгируя действие освобожденного серотонина, усиливают его влияние на мишени как в ЦНС, так и в органах ЖКТ. Показано, что трициклические антидепрессанты ингибируют SERT и могут моделировать работу ЖКТ, однако оказывают также побочное действие — например ингибируют транспортеры норадреналина и дофамина [18]. Несмотря на эффективность использования указанных препаратов, нужно отметить их ограниченное применение. При этом абсолютно не учитывается «обратная сторона медали» — иммуномодулирующие свойства серотонина. Игнорирование данного факта не только ограничивает понимание роли серотонина в нейроиммуногуморальном контроле, но и может стать «ящиком Пандоры» при медикаментозной

коррекции механизмов серотонин-медируемых интерцитокиновых связей.

Впервые такие эффекты серотонина были описаны при изучении патогенеза *бронхиальной астмы* (БА). Оказалось, что стимуляция серотонинергических рецепторов в моноцитах, эпителиоцитах воздухоносных путей и легких сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов [7]. Причем непосредственная роль 5-НТ при БА была подтверждена зависимостью между тяжестью заболевания и уровнем серотонина. Кроме того, 5-НТ играет важную роль в активации Т-лимфоцитов и их взаимодействии с ДК, обладает активностью хемоаттрактанта для эозинофилов и тучных клеток [22, 28].

### Роль серотонина в реализации неспецифического и специфического иммунного ответа

Нейроэндокринный контроль иммунной системы обеспечивается через гипоталамо-гипофизарную ось посредством прямых эфферентных связей и пептидергической сенсорной системы в периферических лимфоидных органах. Циркулирующие гормоны и освобождаемые нейротрансмиттеры регулируют презентацию антигенов, продукцию антител, хоминг и активность лимфоцитов, пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, секрецию цитокинов, селективное включение ответа Т-хелперов 1-го или 2-го типов (Th1 или Th2) и соответственно клеточного или гуморального иммунитета [16]. При воспалении активация «стресс-системы» посредством стимуляции Th2-пути защищает организм от системного воспаления, запускаемого при участии Th1-ассоциированных провоспалительных цитокинов. В ряде ситуаций «стресс-гормоны», АТФ и активация регуляторной петли КРП (субстанция Р-гистамин) могут усиливать воспаление посредством активации секреции провоспалительных цитокинов — *интерлейкинов* (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18) и *фактора некроза опухоли  $\alpha$*  (ФНО- $\alpha$ ). Дисбаланс нейро-иммуно-эндокринных отношений может вести не только к гиперактивности локальных провоспалительных факторов, но и к нарушению активации системы обратной связи — системного противовоспалительного ответа, что особенно важно при развитии осложнений заболеваний ЖКТ, включая язвенные кровотечения [36].

Анализ механизмов регуляции иммунного ответа приводит к мысли, что большинство хронических заболеваний ЖКТ связано с нарушением разрешения воспалительного процесса и включением механизмов аутоиммунизации, сопряженных с нарушением интерцитокиновых отношений. При воспалении активируется миграция различных типов клеток крови, включая моноциты и нейтрофилы, рекрутируемых в зону повреждения. При

этом моноциты и их производные — макрофаги и ДК — играют важную роль в распознавании и элиминации микроорганизмов. Связывание цитокинов, биогенных аминов и продуктов, секретруемых микроорганизмами, с рецепторами стимулирует освобождение цитокинов и других эффекторных молекул, набор которых определяет реализацию реакций неспецифической защиты и адаптивного иммунитета.

В норме существует баланс между секреторными уровнями провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Последовательность их освобождения считается одной из ключевых детерминант, определяющих паттерн молекулярных и морфологических событий, сопровождающих воспаление и репарацию. Нарушение этого баланса может пролонгировать, усилить воспалительный ответ и вызывать развитие патологического процесса. В связи с этим особое внимание отводится клеточным механизмам, контролирующим уровень цитокинов в норме и при патологии. В пределах ЖКТ в этом списке первыми считаются АХ и 5-НТ.

В соответствии с концепцией холинергического противовоспалительного ответа мозг посредством вагуса контролирует системный воспалительный ответ на эндотоксины и бактериальный *липополисахарид* (ЛПС). Стимуляция вагуса также ограничивает освобождение ФНО- $\alpha$  из макрофагов ретикулэндотелиальной системы. Этот эффект отсутствует у мышей с дефектом никотиновых  $\alpha 7$  рецепторов и связан с посттранскрипционной регуляцией экспрессии цитокинов. Активация холинергического контроля снижает рекрутирование лейкоцитов в зону воспаления [37]. Известно, что в ЛПС-стимулированных макрофагах АХ снижает освобождение ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-18, но не меняет продукцию ИЛ-10.

Влияние 5-НТ на освобождение цитокинов более сложное. В лейкоцитах серотонин регулирует фагоцитоз, миграцию, продукцию супероксидных анионов, секрецию цитокинов и др. Понимание механизмов влияния серотонина на реализацию неспецифического и специфического ответа иммунной системы требует детального рассмотрения клеточно-специфической экспрессии рецепторов 5-НТ. В частности, 5-НТ оказывает противоположный эффект на продукцию провоспалительных цитокинов в нейтрофилах, вызывая снижение ФНО- $\alpha$  и повышение ИЛ-1 $\beta$  в дендритных клетках, нейтрофилах и моноцитах человека [24]. Продукция ИЛ-6, ИЛ-10 и экспрессия рецепторов к ИЛ-1 $\beta$  не зависят от 5-НТ. Доказано, что 5-НТ усиливает освобождение интерферона  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) в НК клетках человека, а также хемокина ИЛ-16 в лейкоцитах периферической крови и CD8<sup>+</sup> Т-клетках [12]. Таким образом, 5-НТ может контролировать развитие воспаления благодаря регуляции паттерна секретруемых цитокинов.

На нейтрофилах периферической крови представлены 5-НТ<sub>2A</sub> рецепторы, активация которых сопряжена со стимуляцией фосфолипазы С<sub>β</sub> через Gq-белок и сопровождается повышением уровня Ca<sup>2+</sup> (через *инозитол-3-фосфат* – ИЗ-Ф) и активацией протеинкиназы С [9]. Интересно, что аналогичный механизм активации характерен и для тромбоцитов. В результате активации 5-НТ<sub>2A</sub> рецепторов в тромбоцитах происходит секреция гранул, изменение формы (за счет активации протеинкиназы С и цитоскелета), усиление агрегации (прогрессирование тромбогенеза) и повышение экспрессии Р-селектина. Вероятно, такой феномен обеспечивает сопряженную работу тромбоцитов и лейкоцитов в зоне повреждения. Не менее важно, что активация данной сигнальной системы сопровождается стимуляцией фосфолипазы А<sub>2</sub> и запуском каскада арахидоновой кислоты, которая в тромбоцитах ведет к образованию тромбоксана А<sub>2</sub>, а в нейтрофилах – к повышению секреции простагландинов и лейкотриенов. Кроме того, повышение уровня внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>, продукция активных форм кислорода и модуляция Rho-киназ ведет к активации семейства *митоген-активируемых киназ* – MAPK, в частности p-38MAPK, что в нейтрофилах определяет изменение функционального ответа на транскрипционном уровне.

Основным результатом действия 5-НТ на нейтрофилы является снижение экспрессии ФНО-α при повышении продукции ИЛ-1β и экспрессия молекул клеточной адгезии, потенцирующих рекрутирование нейтрофилов в зону воспаления. Описан также ограничивающий эффект 5-НТ на интенсивность респираторного взрыва, что связывают с ограничением активности *миелопероксидазы* (МПО). Хотя, по данным других авторов, серотонин может быть субстратом МПО, обеспечивающей его инактивацию и катаболизм [38]. Преимущественная экспрессия 5-НТ<sub>2</sub> характерна также для эозинофилов и тучных клеток, в которых серотонин вызывает активацию цитоскелета и ведет к усилению миграции [28].

В отличие от нейтрофилов, несущих преимущественно 5-НТ<sub>2A</sub>, моноциты и их производные (ДК и макрофаги) экспрессируют широкий спектр 5-НТ-рецепторов. Причем эффекты серотонина на разные представители данного дифферона значительно отличаются (моноциты, фагоциты – макрофаги и АПК – ДК) [30].

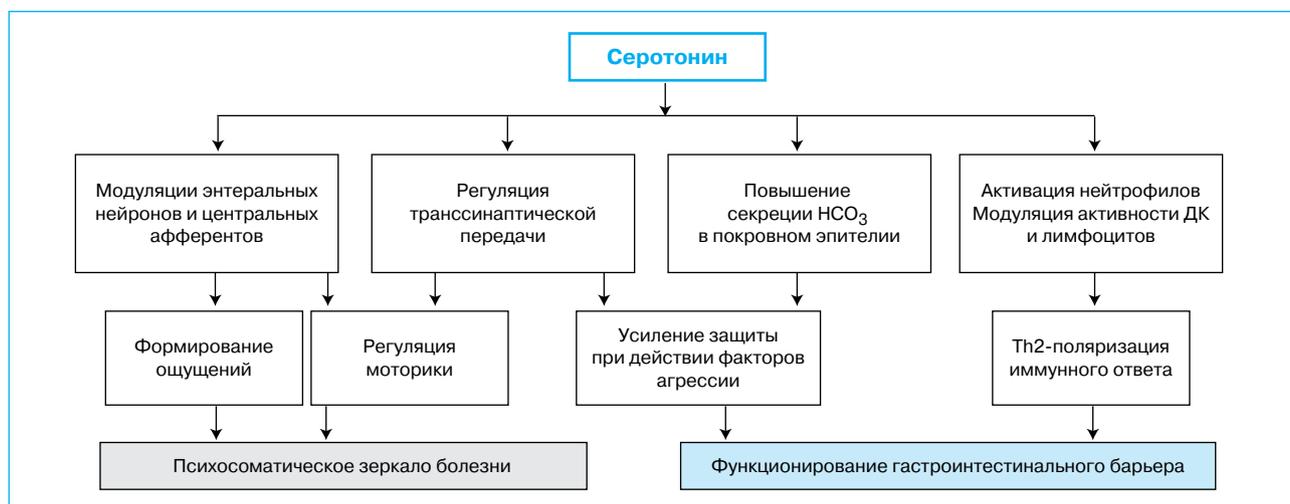
Моноциты человека экспрессируют мРНК 5-НТ<sub>1E</sub>, 5-НТ<sub>2A</sub>, 5-НТ<sub>3</sub>, 5-НТ<sub>4</sub> и 5-НТ<sub>7</sub> подтипов рецепторов к серотонину. Паттерн экспрессии мРНК 5-НТ в моноцитах не изменяется под действием ЛПС. Это существенно отличается от ситуации в ДК, где экспозиция с ЛПС отрицательно регулирует содержание мРНК 5-НТ<sub>1E</sub> и 5-НТ<sub>2A</sub> подтипов [12], но повышает экспрессию мРНК, 5-НТ<sub>4</sub> и 5-НТ<sub>7</sub>. Указанные изменения могут зависеть от специфики тканевой регуляции.

Как и в нейтрофилах, в моноцитах 5-НТ ингибирует освобождение ФНО-α. Показано, что агонисты 1-го и 3-го типов 5-НТ рецепторов не оказывают влияния на секрецию ФНО-α в нестимулированных моноцитах, однако добавление 5-НТ вместе с ЛПС снижало освобождение ФНО-α, причем полумаксимальный и максимальный эффект был получен при концентрациях 10<sup>-5</sup> и 10<sup>-3</sup> М 5-НТ соответственно [22].

При изучении механизмов влияния 5-НТ на моноциты установлено, что 5-НТ<sub>4</sub> и 5-НТ<sub>7</sub> вовлекаются в модуляцию секреции ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8/СХСЛ8, ИЛ-12p40 и ФНО-α, тогда как 5-НТ<sub>3</sub> субтип модулирует секрецию ИЛ-6, ИЛ-8/СХСЛ8 и ИЛ-1β, но не оказывает влияния на продукцию ИЛ-12p40 и ФНО-α. Активация 5-НТ<sub>4</sub> и 5-НТ<sub>7</sub> в моноцитах ингибирует продукцию ФНО-α и ИЛ-12, но повышает продукцию ИЛ-1β, ИЛ-8 и снижает уровни секреции ИЛ-12 и ФНО-α [30]. Активация 5-НТ<sub>3</sub> в моноцитах стимулирует повышение продукции ИЛ-1β и ИЛ-6 [9]. Таким образом, большинство цитокин-модулирующих эффектов серотонина сопряжено с функционированием 5-НТ<sub>3</sub>, 5-НТ<sub>4</sub> и 5-НТ<sub>7</sub>. Эти ответы могут вносить вклад в развитие разных вариантов воспалительного паттерна, отражая регуляторную роль серотонина в иммунной системе.

Анализ рецепторов серотонина выявил, что 5-НТ<sub>4</sub> и 5-НТ<sub>7</sub> связаны через G<sub>s</sub> со стимуляцией аденилатциклазы, ведущей к повышению внутриклеточного уровня цАМФ. Действительно, имеются доказательства, что цАМФ модулирует продукцию ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12p40, ИЛ-8/СХСЛ8 и ФНО-α в других клеточных типах. Важно отметить, что в отличие от ИЛ-12p70 гетеродимеров мономеры и гомодимеры ИЛ-12p40 оказывают ингибирующее влияние на Th1, формируя условия для стимуляции Th2. Повышение продукции ИЛ-12p40 под действием серотонина вызывает поляризацию иммунного ответа в направлении доминирования Th2-ответа, что является важнейшим патогенетическим событием в развитии БА и атопической патологии ЖКТ [16].

Основная роль в регуляции иммунного ответа принадлежит дендритным клеткам, спектр продукции которыми хемокинов и цитокинов как раз и определяет поляризацию Т-клеток. Освобождение 5-НТ может иметь важное значение в рекрутировании моноцитов и их превращении в ДК в зоне воспаления. 5-НТ является хемоаттрактантом для незрелых ДК, но не влияет на миграционную активность зрелых ЛПС-стимулированных ДК, и это связано с активацией 5-НТ<sub>1B</sub> и 5НТ<sub>2</sub> подтипов. Использование антагониста 5-НТ<sub>1B</sub> – GR 55562 и антагониста 5-НТ<sub>2A</sub> – кетансерина показало, что оба подтипа рецепторов вовлечены в 5-НТ-вызванную миграцию незрелых ДК. Однако по мере созревания ДК утрачивают способность ответа на 5-НТ через 5-НТ<sub>2A</sub>. В зрелых ДК 5-НТ



Эффекты серотонина в органах ЖКТ

модулирует секрецию ИЛ-6, CXCL10, CCL22 и поляризацию иммунного ответа через активацию 5-HTR<sub>4</sub> и 5-HTR<sub>7</sub> подтипов [19].

Созревание ДК может индуцироваться внешними сигналами – например, бактериальным эндотоксином, паракринными сигналами – повышением уровня ФНО- $\alpha$  и сопровождается экспрессией МНСII и костимулирующих молекул. Не влияя на механизмы созревания ДК, серотонин, тем не менее, оказывает ряд эффектов на незрелые и зрелые клетки данной линии. Отмечено, что серотонин повышает миграцию незрелых ДК, но не влияет на продукцию ими хемоаттрактантов. При этом незрелые ДК продуцируют высокий уровень CCL22, привлекающий преимущественно клетки Th2 класса, но низкий уровень CXCL10, являющийся хемоаттрактантом для клеток Th1 типа [24]. В отличие от этого ЛПС-стимулированные зрелые ДК секретируют оба типа хемоаттрактантов, регулируя миграцию Th1 и Th2 в тканях. Однако при инкубации ДК с ЛПС и серотонином отмечается дозозависимое ингибирование продукции CXCL10 и повышение секреции CCL22. Эти данные подтверждают стимулирующее влияние серотонина на ДК в отношении поляризации Th2-ответа.

Известно, что ключевая роль в обеспечении Th1/Th2 полярности иммунного ответа принадлежит ИФН- $\gamma$  и ИЛ-12, которые стимулируют включение Th1 клеточного ответа. Как удалось выяснить, серотонин не влияет на базальную продукцию этих цитокинов. Однако добавление 5-НТ вместе с ЛПС ингибирует продукцию ИЛ-12p70 и повышает секрецию ИЛ-10. Этот эффект был опосредован активацией 4-го и 7-го типов 5-НТ рецепторов (добавление антагонистов этих рецепторов предотвращало развитие названного эффекта).

Поскольку активация 5-НТ<sub>4</sub> и 5-НТ<sub>7</sub> типов рецепторов сопровождается повышением цАМФ,

интересно сопоставить эффекты серотонина на ДК с влиянием других АЦ-стимулирующих агонистов, к которым относятся прежде всего гистамин, активирующий, в частности, H<sub>2</sub> рецепторы, и ПГ E<sub>2</sub>, реализующий эффект через EP<sub>3</sub> рецепторы [12]. Как выяснилось, оба биологически активных вещества оказывают аналогичное влияние на ДК в отношении продукции ими хемокинов и цитокинов, стимулируя поляризацию в сторону Th2 ответа. Кроме того, гистамин повышает в Th2-клетках секрецию стимулирующих цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13 и ингибирует продукцию в Th1-клетках цитокинов ИЛ-2, ИФН- $\gamma$  и монокина ИЛ-12. Гистамин также может модулировать цитокиновую сеть через стимуляцию продукции ПГ E<sub>2</sub> и NO [17].

Учитывая, что активация 4-го и 7-го типов рецепторов к 5-НТ ингибирует продукцию ИЛ-12p70, являющегося важным фактором дифференцировки Th1 типа, был проведен анализ влияния серотонина и на Т-клеточный ответ. Оказалось, что 5-НТ играет важную роль в активации Т-клеток и их взаимодействии с ДК. Наивные CD4<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup> аллогенные Т-клетки были праймированы со зрелыми ДК при экспозиции с различными концентрациями 5-НТ. Указанный вариант инкубации сопровождался снижением образования Th1 и повышением дифференцировки Th2 типа. Изучение молекулярной регуляции данного феномена показало, что это связано с увеличением продукции ИЛ-13 и ИЛ-5 при угнетении продукции ИФН- $\gamma$  [25]. При стимуляции Т-клеток со стороны незрелых ДК, которые предварительно инкубировались с серотонином, также регистрировалась более высокая секреция ИЛ-5 и ИЛ-13.

Современная информация в отношении эффектов серотонина в органах ЖКТ свидетельствует о его многогранной роли в контроле функционирования, реализации компенсаторно-приспособительных процессов и осуществлении иммуно-

логического гомеостаза слизистой оболочки (см. рисунок). Однако сегодня приходится констатировать недостаток сведений о влиянии серотонина и модуляторов его рецепторов на структуры СО и КАЛТ при различных вариантах патологии ЖКТ — гастритах, дуоденитах, язвенной болезни. Комплексный анализ параметров продукции, депонирования и инактивации серотонина с уче-

том клеточно-специфических механизмов реализации эффекта данного нейротрансмиттера, гормона и паракринного иммуномодулятора является перспективным направлением исследования в области гастроэнтерологии и патофизиологии, которое может стать основой разработки новой стратегии коррекции гастроинтестинального барьера при разных вариантах патологии ЖКТ.

### Список литературы

1. Аруин Л.И. Новая морфологическая классификация хронических гастритов (модификация Сиднейской системы) // Арх. пат. — 1997, № 3. — С. 3–7.
1. Aruin L.I. New morphological classification of chronic gastritis (modification of the Sydney system) // Arch. path. — 1997, N 3. — P. 3–7.
2. Козырев С.А. Гастроудуodenальные язвы. — Минск: Беларусь, 2007. — 140 с.
2. Kozurev S.A. Gastroduodenal ulcers. — Minsk: Byelorussia, 2007. — 140 p.
3. Опарин А.Н. Психосоматические механизмы нарушения иммунной системы при язве ДПК // Сучасна гастроентерол. — 2008. — Т. 42, № 2. — С. 23–25.
3. Oparin A.N. Psychosomatic mechanisms of disorders of immune system at duodenal ulcer // Suchasna gastroenterol. — 2008. — Vol. 42, N 2. — P. 23–25.
4. Осадчук А.М., Осадчук М.А., Балашов А.В., Кветной И.М. Роль диффузной эндокринной системы и клеточного обновления колоноцитов в формировании клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника у лиц молодого возраста // Клини. мед. — 2008. — № 3. — С. 33–36.
4. Osadchuk A.M., Osadchuk M.A., Balashov A.V., Kvetnoy I.M. The role of diffuse endocrine system and regeneration of colonocytes in development of clinical variants of irritable bowel syndrome in young patients // Klin. med. — 2008. — N 3. — P. 33–36.
5. Рапопорт С.И., Жернакова Н.И., Прощаев К.И., Кветной И.В. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки: морфофункциональные, нейроэндокринные и клинические параллели // Клини. мед. — 2008. — № 5. — С. 28–30.
5. Rapoport S.I., Zhernakova N.I., Proshchayev K.I., Kvetnoy I.V. Peptic ulcer of the stomach and duodenum: morphofunctional, neuroendocrinal and clinical parallels // Klin. med. — 2008. — N 5. — P. 28–30.
6. Barnes N.A, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. Neuropsychopharmacology. — 1999. — Vol. 38. — P. 1083–1152.
7. Bayer H., Muller T., Myrtek D., Sorichter S. Serotonergic receptors on human airway epithelial cells // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 2007. — Vol. 36, N 1. — P. 85–93.
8. Blackshaw L.A., Gebhart G.F. The pharmacology of gastrointestinal nociceptive pathways // Curr. Opin. Pharmacol. — 2009. — Vol. 2. — P. 642–649.
9. Cloez-Tayarani, Changeux J.P. Nicotine and serotonin in immune regulation and inflammatory processes: a perspective // J. Leukoc. Biol. — 2007. — P. 81, N 3. — P. 599–606.
10. Czura C.J., Tracey K.J. Autonomic neural regulation of immunity // J. Int. Med. — 2005. — Vol. 257. — P. 156–166.
11. Daniela M.S., Shulkes A., Anthony J.M. An enteric signal regulates putative gastrointestinal presympathetic vasomotor neurons in rats // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2006. — P. 625–633.
12. Dürk T., Panther E., Müller T. et al. 5-Hydroxytryptamine modulates cytokine and chemokine production in LPS-primed human monocytes via stimulation of different 5-HTR subtypes // Intern. Immunol. — 2005. — Vol. 17, N 5. — P. 599–606.
13. Ekblad E., Mei Q., Sundler F. Innervation of the gastric mucosa // Microsc. Res. Tech. — 2010. — Vol. 58. — P. 241–257.
14. Fiorica-Howells E., Maroteaux L., Gershon M.D. Serotonin and the 5-HT<sub>2B</sub> receptor in the development of enteric neurons // J. Neurosci. — 2000. — Vol. 20. — P. 294–305.
15. Galen C., Chandra N.S., Douglas G.F. et al. Enterendocrine cell dysgenesis and malabsorption, a histopathologic and immunohistochemical characterization // Human Pathology. — 2007. — Vol. 38, N 4. — P. 570–580.
16. Gershon M.D. 5-HT (serotonin) physiology and related drugs // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 16. — P. 113–120.
17. Gershon M.D. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome // J. Clin. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 39. — P. 184–193.
18. Gershon M.D. Review article: serotonin receptors and transporters — roles in normal and abnormal gastrointestinal motility // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20. — P. 3–14.
19. Gershon M.D., Task J. The serotonin signaling system: From basic understanding to drug development for functional GI disorders // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132. — P. 397–414.
20. Gill R.K., Saksena S., Tyagi S. Serotonin inhibits Na<sup>+</sup>/H exchange activity via 5-HT<sub>4</sub> receptors and activation of PKC in human intestinal epithelial cells // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 28, N 4. — P. 962–974.
21. Gingrich J.A., Hen R. Dissecting the role of the serotonin system in neuropsychiatric disorders using knockout mice // Psychopharmacology. — 2001. — Vol. 155. — P. 1–10.
22. Gordon N.M. Serotonin: a real blast for T cells // Blood. — 2007. — Vol. 109, N 8. — P. 3130–3131.
23. Guanglin C., Helge L.W. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, N 4. — P. 493–496.
24. Hoyer D., Clarke D.E., Fozard J.R. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin) // Pharmacol. Rev. — 1994. — Vol. 46, N 2. — P. 157–199.
25. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowski T. From nerves and hormones to bacteria in the stomach; nobel prize for achievements in gastrology during last century // J. Physiol. Pharmacol. — 2005. — Vol. 56. — P. 507–530.
26. Kashmiri-Sukhov N.M., Brown J.M., Wu Y. et al. Human mast cells are capable of serotonin synthesis and release // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 119. — P. 498–499.
27. Lomax A.E., Mawe G.M., Sharkey K.A. Synaptic facilitation and enhanced neuronal excitability in the submucosal plexus during experimental colitis in guinea-pig // J. Physiol. — 2005. — Vol. 564. — P. 863–875.
28. Marjorie M.W., Nicholas J.T. Functional gastrointestinal disorders and the potential role of eosinophils // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 37, N 2. — P. 383–395.
29. Mawe G.M., Coates M.D., Moses P.L. Review article: intestinal serotonin signalling in irritable bowel syndrome

- // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23. – P. 1067–1076.
30. Müller T., Dürk T., Blumenthal B., Grimm M. 5-hydroxytryptamine modulates migration, cytokine and chemokine release and T-cell priming capacity of dendritic cells *in vitro* and *in vivo* // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, N 7. – P. 6453–6462.
31. Noble F., Roques B.P. Phenotypes of mice with invalidation of cholecystokinin (CCK1 or CCK2) receptors // Neuropeptides. – 2002. – Vol. 36. – P. 157–170.
32. O'Hara J.R., Ho W., Linden D.R., Mawe G.M. Enteroendocrine cells and 5-HT availability are altered in mucosa of guinea pigs with TNBS ileitis // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2004. – Vol. 287. – P. 998–1007.
33. Peghini P.L., Annibale B., Azzoni C. Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: insights from patients with sporadic gastrinomas // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 123, N 1. – P. 68–85.
34. Sarna S.K. Molecular, functional, and pharmacological targets for the development of gut promotility drugs // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. 545–555.
35. Solcia E., Rindi G., Buffa R. Gastric endocrine cells: types, function and growth // Regul. Pept. – 2009. – Vol. 93. – P. 31–35.
36. Tracey K.J. The inflammatory reflex // Nature. – 2002. – Vol. 420. – P. 853–859.
37. Walther D.J., Peter J.U., Bashammakh S. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform // Science. – 2003. – Vol. 299. – P. 76.
38. Ximenes V.F., Maghzal G.J., Turner R. Serotonin as a physiological substrate for myeloperoxidase and its superoxide-dependent oxidation to cytotoxic tryptamine-4,5-dione // Biochem. J. – 2009. – Vol. 425, N 1. – P. 285–293.

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-06

## Нарушения пищевого клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции

О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, Н.Л. Джахая, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

### Disorders of esophageal clearance in gastroesophageal reflux disease and option of their treatment

O.A. Storonova, A.S. Trukhmanov, N.L. Dzahaya, V.T. Ivashkin

**Цель исследования.** Оценить клиренс пищевода у пациентов с *рефлюкс-эзофагитом* (РЭ) и его изменение при приеме препарата «Смекта®» в стандартных дозах.

**Материал и методы.** В исследование включено 30 пациентов с жалобами на изжогу (100%), боль в грудной клетке жгучего характера (70%), отрыжку (30%). Среди них было 16 женщин и 14 мужчин, средний возраст – 46,02 года (от 22 до 74 лет). Индекс массы тела в группе повышен (в среднем 25,0 [24,2; 28,6] кг/м<sup>2</sup>). Пациентам выполнены *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС), 24-часовая рН-метрия, рентгенологическое исследование с барием, исследование двигательной функции пищевода.

**Результаты.** По данным ЭГДС, рН-метрии, у 21 пациента (70%) обнаружена *неэрозивная рефлюксная болезнь* (НЭРБ), а у 9 (30%) – эрозивная ГЭРБ. При исследовании двигательной функции снижение амплитуды и непроведенная перистальтическая волна выявлены у 33,3 и 13,3% пациентов соответственно, эзофагоспазм – в 20%, а третичные сокращения – в 36,7% случаев. У 46,7% больных регистрировалось замедление клиренса пищевода в среднем до 9 [3,5; 15] мин, причем все пациенты с эрозивным РЭ имели удлиненное время клиренса ( $p < 0,05$ ). При катаральном РЭ замедление клиренса наблюдалось у больных с гипермоторными

**Aim of investigation.** To estimate esophageal clearance in patients with *reflux-esophagitis* (RE) and its changes at intake of «Smecta®» in standard dose.

**Material and methods.** Overall 30 patients whose symptoms included heartburn (100%), burning chest pain (70%), belching (30%) were enrolled in original study. Of them 16 were women and 14 – men, mean age – 46,02 years (22 to 74 years). The body mass index in group was elevated (mean – 25,0 [24,2; 28,6] kg/m<sup>2</sup>). Patients underwent *esophagogastroduodenoscopy* (EGDS), 24-hour pH-metry, X-ray investigation with barium meal, investigation of esophageal motor function.

**Results.** According to the data of EGDS, pH-metry, *non-erosive reflux disease* (NERD) was found in 21 patients (70%), erosive GERD – in 9 (30%). At investigation of motor function decrease of amplitude and nonperistaltic waves are registered in 33,3 and 13,3% of patients respectively, esophageal spasm – in 20%, and tertiary contractions – in 36,7% of cases. In 46,7% of patients delay in clearance of the esophagus up to 9 min on average was registered [3,5; 15], all patients with erosive RE had increased clearance time ( $p < 0,05$ ). At catarrhal RE delayed clearance was observed in patients with hypermotor disorders ( $p < 0,05$ ), normal scores of clearance – in patients without severe disorders of motor activity of the esophagus, 2,5 min mean

**Сторонова Ольга Андреевна** – кандидат медицинских наук, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава.

Контактная информация: storonova@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

**Трухманов Александр Сергеевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

**Джахая Наталия Леонтьевна** – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

**Ивашкин Владимир Трофимович** – доктор медицинских наук, академик РАМН, профессор, заведующий кафедрой и директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

нарушениями ( $p < 0,05$ ), а нормальные показатели клиренса – у пациентов без выраженных нарушений двигательной активности пищевода, в среднем 2,5 [1; 3] мин. На фоне приема смекты у пациентов с удлинённым клиренсом отмечалось сокращение его времени до 3 [1; 4] мин. Скорость элиминации рефлюктата из пищевода при замедленном естественном клиренсе составила  $0,9 \cdot 10^{-2}$  ЕД/с, а на фоне приема смекты –  $13 \cdot 10^{-2}$  ЕД/с, что в 14 раз быстрее.

**Выводы.** Нарушения двигательной активности пищевода и саливации способствуют снижению пищевода клиренса. Прием смекты на порядок ускоряет процесс элиминации рефлюктата из пищевода и восстанавливает нормальные показатели pH, сокращая продолжительность рефлюкса и контакт агрессивной среды содержимого желудка с пищеводом в равной степени у пациентов с НЭРБ и ГЭРБ. Уменьшение интенсивности изжоги и прекращение боли в области грудины отмечается у 80 и 72% больных соответственно. При этом среди пациентов с катаральным РЭ наблюдается положительная динамика в 93% случаев. Таким образом, смекту можно рекомендовать в качестве базисной монотерапии при катаральном РЭ и в составе комплексной терапии при эрозивной ГЭРБ.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевода клиренс, смекта.

[1; 3]. On a background of intake of smecta in patients with prolonged clearance its time decreased to 3 min [1; 4]. Rate of refluxate elimination from the esophagus at delayed natural clearance was  $0,9 \cdot 10^{-2}$  U/s, on background of smecta intake -  $13 \cdot 10^{-2}$  U/s, i.e. 14 times faster.

**Conclusions.** Disorders of motor activity of the esophagus and salivation impact to decrease in esophageal clearance. Intake of smecta accelerates process of refluxate elimination from the esophagus for one order more and restores normal scores of pH, reducing duration of reflux and exposure to aggressive contents of the stomach to the esophagus in patients with NERD and GERD equally. Decrease of intensity of heartburn and the arrest of retrosternal pain is found in 80 and 72% of patients respectively. Thus of patients with catarrhal RE improvement was achieved in 93% of cases. Thus, smecta can be recommended as monotherapy at catarrhal RE and in composition of complex treatment at erosive GERD.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, esophageal clearance, smecta.

**Г**астроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это симптомокомплекс, развивающийся вследствие хронического воздействия желудочно-пищевода рефлюктата на *слизистую оболочку* (СО) пищевода, сопровождающийся ее воспалительными изменениями и в ряде случаев осложнениями. В патогенезе ГЭРБ помимо снижения функции антирефлюксного барьера первостепенное значение имеет такой фактор, как нарушение клиренса пищевода. Кроме того, на развитие рефлюкса влияют повышение внутрибрюшного давления, нарушение опорожнения желудка.

Таким образом, ГЭРБ – это кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта. В патогенезе *неэрозивной рефлюксной болезни* (НЭРБ) важную роль играют особенности СО пищевода [3].

В результате секреции соляной кислоты показатель pH содержимого тела желудка в норме составляет 1,5–2,0. При этом содержимое пищевода имеет показатели pH, близкие к нейтральным (6,0–7,0). Во время *гастроэзофагеального рефлюкса* (ГЭР) pH в дистальном отделе пищевода значительно смещается в сторону низких значений за счет кислого содержимого желудка. Продолжительный контакт слизистой пищевода с кислым рефлюктатом, содержащим, кроме того, пепсин, способствует развитию ее воспаления. Повреждающие свойства рефлюктата могут

быть обусловлены наличием в его составе помимо соляной кислоты и пепсина таких веществ, как желчные кислоты, лизолецитин, ферменты, бикарбонаты, входящие в состав содержимого двенадцатиперстной кишки. Это наблюдается при дуоденогастральном рефлюксе и характеризуется смещением pH пищевода в сторону высоких значений. Повреждение СО пищевода содержимым двенадцатиперстной кишки не может быть предотвращено назначением только антисекреторных препаратов.

Защитный механизм, устраняющий изменения интраэзофагеального pH как в сторону низких (ниже 4), так и высоких показателей, называется пищевода клиренсом, который определяют как время элиминации химического раздражителя из полости пищевода. Пищевода клиренс во время 24-часовой внутрипищевода pH-метрии анализируется в положении пациента лежа. При этом очищение пищевода состоит из объемного (механического) и химического клиренса, включающих соответственно двигательную активность пищевода и саливацию. Нарушения этих звеньев способствуют снижению очищения пищевода от попавшего в него кислого или щелочного содержимого [6].

*Объемный клиренс* напрямую зависит как от первичной перистальтики, инициируемой актом глотания (в среднем с периодичностью 60 волн в час), так и вторичной перистальтики, наблюдающейся в отсутствии глотания в ответ на растяже-

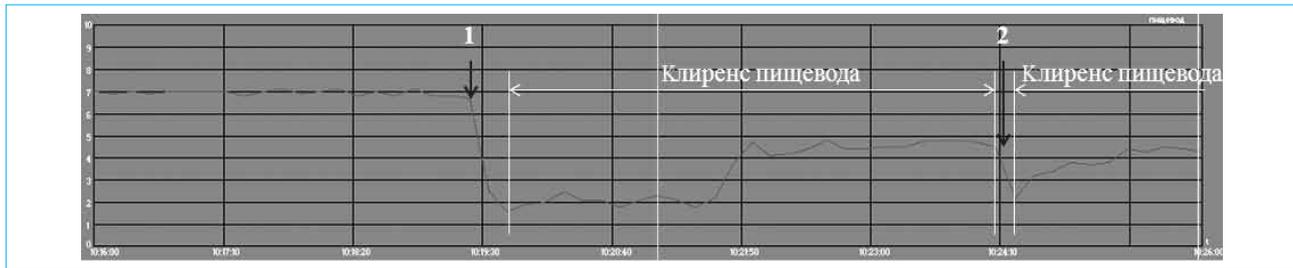


Рис. 1. Пациентка Н., 35 лет. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: катаральный рефлюкс-эзофагит. Кислый рефлюкс, замедленный пищеводный клиренс и кислый ре-рефлюкс. 1 – рефлюкс, 2 – ре-рефлюкс

ние стенки пищевода и/или смещение показателей внутрипросветного pH, а *химический клиренс* – от процесса слюноотделения и состава слюны (содержащиеся в слюне бикарбонаты нейтрализуют кислое содержимое). Глоток слюны (pH 7,8–8) является ключевой составляющей химического пищеводного клиренса и восстановления pH в пищеводе до нормальных показателей. Требуется около 7 мл слюны для того, чтобы нейтрализовать 1 мл соляной кислоты, при этом обычная скорость слюноотделения составляет 0,5 мл/мин. Таким образом, вещества, усиливающие слюноотделение (леденцы или сосательные таблетки, жвачка и др.), ускоряют пищеводный клиренс, между тем как пониженное слюноотделение или замена слюны на эквивалентное количество воды замедляют очищение пищевода от кислоты. Во время сна слюноотделение замедляется, но пищеводный клиренс все же сохраняется благодаря выработке бикарбонатов железами слизистой пищевода, хотя и в гораздо меньшей степени.

Степень повреждения СО пищевода и частота возникновения симптомов ГЭРБ определяются длительностью экспозиции рефлюктата в пищеводе. Доказано, что экспериментально индуцированный или спонтанный рефлюкс у пациентов с ГЭРБ сопровождается удлинением времени пищеводного клиренса в 2–3 раза по сравнению с таковым у пациентов без диагностированной ГЭРБ [11].

Химический клиренс изучается при помощи pH-метрии [15], а объемный – при исследовании двигательной функции пищевода методом манометрии, импеданса, видеофлюороскопии, сцинтиграфии [17]. К снижению объемного клиренса при ГЭРБ ведет нарушение двигательной активности, а именно *неэффективная моторика пищевода* (НМП), относящаяся к гипомоторным нарушениям перистальтики. О НМП говорят тогда, когда амплитуда перистальтической волны в дистальном отделе пищевода оказывается ниже 20 мм рт. ст. более чем в 30% влажных глотков [4], а также когда регистрируются одновременные сокращения с низкой амплитудой волн, непроведенная перистальтическая волна и/или полное отсутствие перистальтики.

Целью работы, выполненной М. Simrén и соавт. [16], было оценить влияние нарушения двигательной активности грудного отдела пищевода, а именно НМП, и гравитации на время пищеводного клиренса путем одновременного выполнения пролонгированной pH-метрии, манометрии и внутрипросветного импеданса. В исследование было включено 13 здоровых добровольцев, у которых вызывали нарушение моторики пищевода путем введения 50 мг силденафила. При этом увеличение выработки цГМФ, вызванное силденафилом, не влияло на секрецию слюнных желез [7], т. е. на химический клиренс. У пациентов с нарушением моторики в 30 и 75% влажных глотков регистрировались одинаковые показатели удлинения времени пищеводного клиренса, а значительное его увеличение отмечалось при признаках НМП, выявляемых более чем в 80% глотков, т. е. достоверной корреляции между частотой нарушений моторики и временем клиренса не наблюдалось.

Таким образом, у пациентов с нормальной перистальтической активностью пищеводный клиренс не нарушается. При умеренных расстройствах моторики пищевода не выявлено существенной разницы во времени пищеводного клиренса в положениях лежа и стоя, а при выраженных нарушениях время клиренса достоверно увеличивалось в положении лежа ( $p < 0,05$ ). При pH ниже 4 может регистрироваться повторный рефлюкс, так называемый «ре-рефлюкс», вследствие чего происходит удлинение времени пищеводного клиренса. В основном ре-рефлюксы происходят в положении лежа, однако они могут наблюдаться и в положении стоя у пациентов с НЭРБ (рис. 1).

Известно, что нормальная перистальтика пищевода необходима не только для осуществления объемного клиренса, но и для транспорта слюны в дистальные отделы пищевода, что обуславливает ее участие и в химическом клиренсе. Это подтверждается тем, что у одного и того же пациента в положении лежа и стоя определяется разное время клиренса, объясняемое помимо перистальтической активности гравитацией. В эксперименте после угнетения двигательной активности силденафилом у больных в положении стоя

не наблюдалось снижения времени химического клиренса, так как слюна достигала дистального отдела пищевода под действием глотка и силы гравитации.

Ряд работ посвящен изучению второго компонента пищевода клиренса — слюнообразованию. В исследовании С.Н. Као и соавт. [11] установлено, что у пациентов с *рефлюкс-эзофагитом* (РЭ) снижена функция слюнообразования. В процессе сцинтиграфии с внутривенным введением вещества, меченного  $Tc^{99m}$ , на 1-й и 15-й минутах изучался уровень поглощения последнего тканью слюнных желез у больных с РЭ и у группы здоровых добровольцев. Затем испытуемые принимали 200 мг аскорбиновой кислоты *per os*, что стимулировало слюноотделение. В ходе исследования было выявлено снижение накопления атомов технеция тканью слюнных желез и угнетение максимального уровня секреции слюны у пациентов с РЭ по сравнению с группой здоровых добровольцев.

Как было сказано выше, во время сна снижается образование слюны, что может быть причиной ухудшения течения заболевания. *Во-первых*, уменьшается собственно нейтрализующее действие слюны на рефлюкрат, а *во-вторых*, ночное снижение синтеза слюны ведет к уменьшению первичной перистальтики пищевода, индуцированной глотанием, и как следствие к снижению объемного (механического) клиренса, увеличивая время контакта кислоты со слизистой пищевода [8]. При угнетении первичной перистальтики основой механического клиренса становятся вторичные сокращения стенки пищевода [2].

Саливация угнетается также у курильщиков и пациентов, принимающих лекарства с антихолинергическим эффектом, что удлиняет время химического пищевода клиренса [10].

Важный компонент защиты слизистой пищевода, ее способность противостоять повреждающему действию забрасываемого содержимого (резистентность), складывается из предэпителиальных, эпителиальных и постэпителиальных защитных факторов. К *предэпителиальным* факторам относят слой слизи, неперемешиваемый водный слой, активную секрецию бикарбонатных ионов. *Эпителиальный* уровень защиты складывается из структурного (клеточные мембраны, межклеточные соединительные комплексы) и функционального (эпителиальный транспорт  $Na^+/H^+$ ,  $Na^+$ -зависимый  $Cl^-/HCO_3^-$ ; внутриклеточные и внеклеточные буферные системы; клеточная пролиферация и дифференцировка) компонентов. *Постэпителиальным* защитным механизмом являются кровоснабжение слизистой, кислотно-щелочное равновесие ткани [1].

Чтобы улучшить пищеводный клиренс у больных ГЭРБ, лекарственное воздействие должно быть комплексным: влиять на координирование двигательной функции пищевода, слюнообразо-

вание и/или повышение резистентности СО. При этом следует увеличить амплитуду сокращений стенки грудного отдела пищевода до уровня более чем 20 мм рт. ст (по результатам, полученным на отечественном приборе «Гастроскан-Д» производства «Исток-Система»), уменьшить количество эпизодов «незавершенной» первичной перистальтики, улучшить пропульсивную функцию, выполняемую первичной и вторичной перистальтикой, усилить слюнообразование и повысить факторы защиты слизистой оболочки.

Препаратом, влияющим на факторы агрессии путем их нейтрализации и факторы защиты путем повышения их эффективности, является Сметта®. Сметта (активное вещество — диоктаэдрический смектит) — это препарат природного происхождения, обладающий выраженным протективным действием в отношении слизистой оболочки органов пищеварительного тракта, а также адсорбционными свойствами.

Хорошо известно положительное влияние Сметты на динамику клинической картины ГЭРБ — препарат быстро и надежно купирует изжогу у большинства пациентов как с кислым, так и щелочным рефлюксом. Он улучшает реологические свойства слизи, повышая вязкость последней, увеличивая резистентность слизистой к воздействию химических раздражителей, образуя поливалентные связи с гликопротеинами слизи и увеличивая ее количество.

Сметта обладает отчетливым адсорбционным действием, которое объясняется ее дискоидно-кристаллической структурой, выраженной способностью к связыванию ионов водорода соляной кислоты, солей желчных кислот, лизолецитина, а также микроорганизмов (способствует элиминации бактерии *Helicobacter pylori*) и их токсинов, защищая слизистую оболочку [1]. Благодаря высокой пластической вязкости Сметта отличается выраженной обволакивающей способностью в отношении СО пищеварительной системы.

Препарат имеет высокий уровень безопасности — разрешен к применению у детей (с рождения), у беременных и кормящих женщин. Это чрезвычайно важно в связи с высокой частотой выявления ГЭРБ в этих группах.

Способность Сметты к связыванию солей желчных кислот и лизолецитина изучалась группой французских исследователей [18]. В процессе научно-исследовательской работы, выполненной на приготовленных растворах ряда химических соединений (дигидроксилата желчных кислот, глико- и тауродоксилата или тригидроксилата холата и таурохолата; лизолецитина) с рН 1,8–3,5 и 6,0, опытным путем была проведена сравнительная оценка адсорбирующих свойств Сметты и холестирамина.

Важен тот факт, что адсорбирующая способность Сметты относительно солей желчных

кислот не зависела от уровня рН раствора, в то время как холестирамин лучше адсорбировал в нейтральной и хуже в кислой среде. Лизолецитин более интенсивно адсорбировался Смектой (90%), чем холестирамином (70%). Интенсивность адсорбции не зависела от рН и времени контакта.

В результате исследования получены данные подтверждающие то, что Смекта® обладает более выраженным связывающим эффектом на желчные кислоты и лизолецитин, чем холестирамин. Это объясняет ее протективное действие в отношении верхних отделов пищеварительного тракта при смешанных рефлюксах.

Способность Смекты оказывать протективное действие путем образования поливалентных связей с гликопротеинами слизи, увеличения количества слизи и нейтрализующего действия на пепсин доказана в исследовании *in vivo* А. Leonard и соавт. [12].

Н.С. Winter и соавт. [19] при проведении гистологического исследования показали, что увеличение числа интраэпителиальных лейкоцитов в слизистой пищевода является специфическим маркером рефлюкс-индуцированного эзофагита (специфичность 94%). Выраженность инфильтрации коррелировала с тяжестью РЭ и процентом времени с  $pH < 4$  ( $p < 0,05$ ).

Опираясь на данные предыдущего исследования, В. Le. Luyet и соавт. [13] изучили эффективность протективного действия Смекты, проанализировав клиническую картину, результаты эндоскопического и гистологического исследований у больных с рефлюкс-эзофагитом до и после лечения указанным препаратом. В двойное слепое плацебоконтролируемое исследование было включено 28 пациентов, у которых наблюдалась ежедневная регургитация. При *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) выявлялся катаральный РЭ, при гистологическом исследовании – полиморфноклеточная интраэпителиальная инфильтрация, утолщение базальной мембраны. Пациентам первой группы ( $n=15$ ) назначали 30-дневное лечение Смектой в дозе 1 пакетик 3 раза в сутки, а вторая группа ( $n=13$ ) получала плацебо.

В ходе исследования отмечалось клиническое улучшение в группе Смекты и отсутствие его в группе плацебо, однако разница в группах не достигла статистически значимого уровня ( $p > 0,05$ ). При использовании Смекты выявлена положительная динамика состояния слизистой пищевода (редуцирована гиперемия нижней трети пищевода и перикардиальной зоны), чего не наблюдалось при приеме плацебо ( $p < 0,05$ ). На фоне лечения Смектой в отличие от группы плацебо зарегистрировано выраженное уменьшение клеточной инфильтрации ( $p < 0,02$ ). Улучшение клинического состояния пациентов, получавших Смекту, коррелировало с данными гистологической картины (уменьшением лейкоцитарной инфильтрации).

Таким образом, установлено, что Смекта повышает резистентность слизистой пищевода к агрессивной среде рефлюктата. Исследователи рекомендуют включить ее в арсенал препаратов первой линии для лечения рефлюкс-эзофагита, что позволит повысить эффективность проводимой терапии.

Ж.В. Gouyon и соавт. [9] изучено влияние Смекты на частоту и продолжительность кислых ( $pH < 4$ ) и очень кислых ( $pH < 3$ ) гастроэзофагеальных рефлюксов. У 20 пациентов, страдающих рвотой и/или частой регургитацией, была выполнена 24-часовая рН-метрия в положении лежа на спине. После исследования всем больным был приподнят головной конец кровати на  $30^\circ$ . Затем пациентов разделили на две группы: первая ( $n=10$ ) получала Смекту в дозе 3 г в сутки, вторая ( $n=10$ ) – плацебо в течение 7 дней. На 8-й день была проведена повторная суточная рН-метрия. За норму приняты показатели, полученные при исследовании 46 здоровых лиц.

В результате постуральной терапии (в группе плацебо) отмечено незначительное снижение числа кислых рефлюксов ( $p < 0,05$ ). При сочетании постуральной терапии и лечения Смектой наблюдалось снижение общего числа кислых ( $p < 0,05$ ) и очень кислых ( $p = 0,01$ ) рефлюксов, процента времени с  $pH < 4$  ( $p < 0,05$ ) и  $pH < 3$  ( $p < 0,01$ ), максимальной продолжительности кислого рефлюкса ( $p < 0,05$ ). Ученые сделали вывод: их данные подтверждают положение о том, что Смекта улучшает реологические свойства слизи, увеличивает резистентность слизистой оболочки к воздействию химических раздражителей и тем самым улучшает физиологическую двигательную активность стенки пищевода, что, в свою очередь, снижает число ГЭР.

В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко выполнено исследование с участием 30 пациентов, страдающих ГЭРБ. Среди обследованных было 16 женщин и 14 мужчин, средний возраст – 46,02 года (от 22 до 74 лет). В целом по группе выявлено повышение индекса массы тела (в среднем 25,0 [24,2; 28,6]). Все больные жаловались на изжогу, которая возникала во время (21%) и после приема пищи (50%), вне связи с приемом пищи (29%). Беспокоили также боль в грудной клетке жгучего характера (70%), отрыжка (30%). В 80% случаев боль локализовалась в нижней трети грудины, в 20% распространялась на всю поверхность грудной клетки. Субъективно пациенты отмечали, что положительный эффект на интенсивность боли (по баллам: 0 – без изменений, 1 – купирование или уменьшение боли) оказывали ходьба ( $p < 0,05$ ), диета ( $p < 0,05$ ), прием антисекреторных, обволакивающих препаратов, антацидов и прокинетики ( $p < 0,001$ ).

Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей, количественные — с помощью *медианы* (Me) и 95% *доверительного интервала* (ДИ) — Me [–95%ДИ; +95%ДИ]. Для оценки статистической достоверности количественных показателей (две независимые группы) применялся метод Манна–Уитни, количественных показателей (более двух независимых групп) — метод Краскела–Уоллиса, качественных показателей — метод  $\chi$ -квадрат, при необходимости — точный критерий Фишера. Уровень достоверности был принят как достаточный при  $p < 0,05$ . Для оценки корреляционной связи использовалась  $\tau$  (тау)-корреляция Кендалла, при этом принято, что если модуль корреляции  $|\tau| \leq 0,25$  — корреляция слабая;  $0,25 < |\tau| < 0,75$  — корреляция умеренная;  $|\tau| \geq 0,75$  — корреляция сильная.

У всех пациентов проведены анализ жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного обследования, лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ кала, мочи), эзофагогастродуоденоскопия, 24-часовая рН-метрия пищевода. По показаниям ряду больных выполнены рентгенологическое исследование с барием, исследование двигательной функции пищевода (манометрия).

По результатам ЭГДС с учетом оценки состояния СО пищевода пациенты были разделены на три группы в соответствии с принятой клинико-эндоскопической классификацией ГЭРБ: наиболее часто встречающаяся неэрозивная форма, к которой относят заболевание без признаков эзофагита и катаральный РЭ; эрозивно-язвенная форма, включая осложнения (язва и стриктура пищевода); пищевод Баррета.

В первую группу вошел 21 пациент (70%), вторую группу составили 9 больных (30%), пищевод Баррета выявлен не был. В целом по всей группе обследованных ( $n=30$ ) при анализе рН-грамм обнаружена достоверная ( $p < 0,05$ ) корреляционная связь между наличием ГЭРБ и показателями изжоги и боли в грудной клетке — SI (индекс симптома), SSI (индекс чувствительности симптома), SAP (вероятность ассоциации симптома). Также достигла статистически значимого уровня корреля-

ционная связь SI и SAP (изжога) с ГЭР ( $p < 0,05$ ) и SI и SAP (боль в грудной клетке) с ГЭР ( $p < 0,05$ ). Увеличение процента общего времени с  $pH \leq 4$  было больше в группе пациентов с эрозивной ГЭРБ (в среднем 7), чем в группе с неэрозивной формой заболевания (в среднем 4,5). При эрозивной ГЭРБ наблюдались более продолжительные ГЭР и более высокий индекс DeMeester: 22 [2,3;41,2] — при эрозивной форме и 16 [5,2;36,4] — при неэрозивной. При этом SI (изжога, боль в грудной клетке), SSI и SAP были выше у больных неэрозивной ГЭРБ. Различия показателей 24-часовой рН-метрии по группам с неэрозивной и эрозивной формами заболевания достигли статистически значимого уровня ( $p < 0,05$ ).

По нашим данным, у пациентов с ГЭРБ выявлялись гипомоторные нарушения перистальтики (НМП) и гипермоторные, такие как вторичный сегментарный эзофагоспазм и третичные сокращения, последние могут расцениваться как предпосылка развития эзофагоспазма. По частоте выявления гипомоторных и гипермоторных нарушений перистальтики достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Недостаточность кардии выявлена у 13 больных (43,3%), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы — у 15 (50%). Снижение амплитуды перистальтической волны в дистальном отделе зафиксировано у 10 пациентов (33,3%). Непроведенная волна выявлялась у 4 (13,3%). Эзофагоспазм диагностирован у 6 больных (20%), а третичные сокращения зафиксированы с помощью манометрического и рентгенологического методов исследования у 11 (36,7%).

По результатам 24-часовой рН-метрии у пациентов регистрировались гастроэзофагеальные рефлюксы как в ночное, так и в дневное время. Целью нашего наблюдения было оценить клиренс пищевода и его изменение при приеме Смекты в стандартных дозах.

В норме клиренс пищевода составляет 2–3 мин (рис. 2) [5]. Как было сказано выше, в ночные часы во сне он замедляется за счет отсутствия гравитации и снижения функции слюнных желез, изменения первичной пищеводной перистальтики.

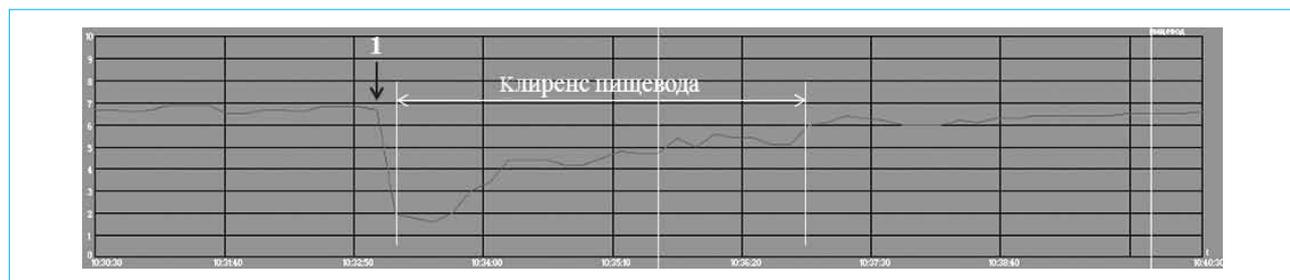


Рис. 2. Пациент К., 40 лет. Пищеводный клиренс в норме (3 мин 47 с). 1 — кислый рефлюкс

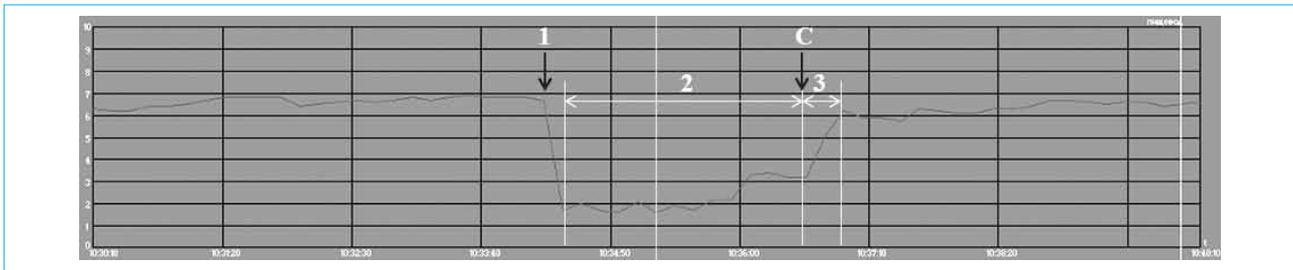


Рис. 3. Пациент М., 50 лет. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эрозивный рефлюкс-эзофагит. 1 – кислый рефлюкс, 2 – естественный химический пищеводный клиренс (скорость элиминации рефлюктата  $1 \cdot 10^{-2}$  ЕД/с), С – прием смекты, 3 – лекарственный пищеводный клиренс (скорость элиминации рефлюктата  $17 \cdot 10^{-2}$  ЕД/с)

Всем пациентам при возникновении изжоги назначался прием Смекты в стандартной дозе. При анализе рН-граммы оценивались следующие показатели: время с  $\text{pH} \leq 4$  – общее, стоя и лежа (%), число ГЭР с  $\text{pH} \leq 4$  и  $\geq 5$  мин, максимальная продолжительность ГЭР (с), SI (%), SSI (%), SAP (%).

На основании полученных данных автоматически определялся показатель DeMeester. Наличие связи между возникновением симптома и рефлюкса считалось доказанным при  $\text{SI} \geq 50\%$ ,  $\text{SSI} \geq 10\%$  и  $\text{SAP} \geq 95\%$ . Кроме того, рассчитывались клиренс пищевода, ускорение нормализации рН при приеме препарата, скорость элиминации рефлюктата из пищевода при естественном клиренсе и на фоне приема Смекты.

По результатам рН-метрии, наличие ГЭРБ доказано у всех больных. В соответствии с временем клиренса пищевода пациенты были разделены на две группы: с замедленным и нормальным химическим клиренсом. У 14 больных (46,7%) регистрировалось замедление клиренса в среднем до 9 [3,5; 15] мин, причем все пациенты с эрозивным РЭ имели удлиненное время клиренса ( $p < 0,05$ ). При катаральном РЭ замедление клиренса выявлялось у больных, имевших гипермоторные нарушения двигательной активности пищевода ( $p < 0,05$ ). Нормальные показатели клиренса были характерны у пациентов с катаральным РЭ без выраженных нарушений перистальтической активности пищевода – в среднем 2,5 [1; 3] мин. На фоне приема Смекты у обследуемых с удлиненным клиренсом пищевода отмечалось сокращение его времени в среднем до 3 [1; 4] мин.

Скорость элиминации рефлюктата из пищевода при замедленном естественном клиренсе составила  $0,9 \cdot 10^{-2}$  ЕД/с, а при приеме Смекты (лекарственный клиренс) –  $13 \cdot 10^{-2}$  ЕД/с, что в 14 раз быстрее. То есть Смекта® более чем на порядок ускоряет процесс элиминации рефлюктата из пищевода и восстанавливает нормальные показатели рН, сокращая продолжительность рефлюкса и контакт агрессивной среды содержимого желудка с пищеводом.

Анализ рН-метрических кривых показал, что у пациентов с неэрозивной и эрозивной формой рефлюксной болезни прием смекты вызывает ускорение нормализации рН и увеличение скорости элиминации рефлюктата из пищевода в равной степени. Достоверной разницы между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

В целом по группе на фоне приема смекты отмечалось уменьшение интенсивности изжоги и прекращение боли в области грудины у 80 и 72% пациентов соответственно. При этом среди пациентов с катаральным РЭ наблюдалась положительная динамика в 93% случаев. На частоту возникновения отрыжки существенного влияния препарат не оказывал. Пример влияния Смекты на химический клиренс пищевода представлен на рН-грамме пациента М. (рис. 3).

## Выводы

Координированная двигательная активность пищевода, слюнообразование и резистентность его слизистой оболочки составляют основу пищеводного клиренса. Нарушения со стороны этих звеньев способствуют снижению очищения пищевода от попавшего в него кислого или щелочного содержимого.

Лекарственное воздействие должно быть комплексным и регулировать все этапы механического и химического пищеводного клиренса.

Препаратом, обладающим необходимым двойным механизмом действия, является Смекта® (диоктаэдрический смектит). Он повышает устойчивость слизистой оболочки верхних отделов пищеварительной системы к воздействию факторов агрессии и, нейтрализуя их, снижает повреждающий эффект. Благодаря этому Смекту можно рекомендовать в качестве базисной монотерапии при катаральном рефлюкс-эзофагите и в составе комплексной терапии при эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

## Список литературы

1. *Бабаян М.Л.* Применение Смекты в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // Детская гастроэнтерология и нутрициология. — 2004. — Т. 12, № 16. — С. 972–976.
1. *Babayan M.L.* Application of Smecta in treatment of gastro-intestinal diseases // Detskaya gastroenterologiya i nutritsiologiya. — 2004. — Vol. 12, N 16. — P. 972–976.
2. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Холинергическая стимуляция: ее роль в осуществлении двигательной; функции пищевода и клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2011. — № 4. — С. 3–8.
2. *Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S.* Cholinergic stimulation: its role in realization of motor; functions of the esophagus and clearance at gastroesophageal reflux disease // Klin. perspektivy gastroenterol. hepatol. — 2011. — N 4. — P. 3–8.
3. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, 2010.
3. Investigation and treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: guidelines of the Russian Gastroenterological Association, 2010.
4. *Сторонова О.А., Трухманов А.С.* Методика изучения двигательной функции пищевода: Пособие для последипломного образования / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. — М.: Медпрактика-М, 2011. — 34 с.
4. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S.* Technique of esophageal motor function evaluation: Manual for postgraduate education / Ed. *V.T. Ivashkin*. — M.: Medpraktika-M, 2011. — 34 p.
5. *Шерегова Е.Н.* Влияние ингибиторов протонной помпы и блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина на интрагастральный уровень pH у больных хронической почечной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008.
5. *Sheregova Ye.N.* Effect of proton pump inhibitors and H<sub>2</sub>-receptor blockers on intragastric pH level in patients with chronic renal failure Author's abstract. MD degree thesis. — M., 2008.
6. *Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические и фармакологические аспекты // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 10, № 4. — С. 200–205.
6. *Shulpeikova Yu.O., Ivashkin V.T.* Gastroesophageal reflux disease: clinical and pharmacological aspects // Rus. med. zhurn. — 2002. — Vol. 10, N 4. — P. 200–205.
7. *Cook DI, van Lennep EW, Roberts ML, et al.* Secretion by the major salivary glands. Johnson LR, ed. Physiology of the Gastrointestinal Tract, 3<sup>rd</sup> ed. New York: Raven Press, 1994:1061–117.
8. *Fernando Fornari, Kathleen Blondeau, Veerle Mertens, et al.* Nocturnal gastroesophageal reflux revisited by impedance-pH monitoring. J Neurogastroenterol Motil. 2011 April; 17 (2):148–57.
9. *Gouyon JB, Boggio V, Fantino M, et al.* Smectite reduces gastroesophageal reflux in newborn infants. Pharmacol Ther 1989; 13:46–50.
10. *Kahrilas PJ.* Gastroesophageal reflux disease and its complications. In: Feldman M, editor. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998:498–516.
11. *Kao CH, Ho YJ, ChangLai SP, Liao KK.* Evidence for decreased salivary function in patients with reflux esophagitis. Digestion. 1999; 60(3):191–5.
12. *Leonard A, Droy-Lefaix M, Allen A.* Pepsin hydrolysis of the adherent mucus barrier and subsequent gastric mucosal damage in the rat: effect of diosmectite and 16,16 dimethyl prostaglandin e2. Gastroenterocol Clin Biol. 1994; 18(6–7):609–16.
13. *Luyer BLE, Fieffe S, Ducastelle T, Roux PLe.* The value of smectite in the treatment of esophagitis in infants. Extract from Annales de Pediatrie, 1987, 34 (7):577–81.
14. *Orlando RC.* Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux. Am J Med 2001; 111 (suppl 8A):174–8.
15. *Giorgi FDe, Palmiero M, Esposito I, et al.* Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2006 October; 26 (5):241–6.
16. *Simrén M, Silny J, Holloway R, et al.* Relevance of ineffective oesophageal motility during oesophageal acid clearance. Gut. 2003 June; 52 (6):784–90.
17. *Skopnik H, Silny J, Heiber O, et al.* Gastroesophageal reflux in infants: evaluation of a new intraluminal impedance technique. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1996; 23:591–98.
18. *Vatier J, Olivier JF, Vitre MT, Papazian A.* Influence of pH in the adsorption capacity of bile salts and lysolecithins *in vitro* by antacids containing clay and/or aluminum. Gastroenterologie clinique et biologique. 1989 May;13 (5):445–51.
19. *Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, et al.* Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. Gastroenterology. 1982; 83:818–23.

УДК 616.33/342-002.44-005.1-085.243.032

## Эффективность пантопразола при парентеральном введении у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива

С.Г. Шаповальянц, С.А. Чернякевич, А.И. Михалев, О.И. Юдин, И.В. Бабкова, Г.Н. Сторожук, Е.К. Маят, П.Л. Чернякевич

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, НОЦ «Абдоминальная хирургия и эндоскопия», городская клиническая больница № 31

### Efficacy of parenteral pantoprazole in patients with acute ulcerative gastroduodenal bleeding at high risk of relapse

S.G. Shapovalyants, S.A. Chernyakevich, A.I. Mikhalev, O.I. Yudin, I.V. Babkova, G.N. Storozhuk, Ye.K. Mayat, P.L. Chernyakevich

**Цель исследования.** Определить эффективность комплексного лечения больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями (ОЯГДК) с высоким риском рецидива, предусматривающего эндоскопический гемостаз, базисную интенсивную антисекреторную терапию препаратом «Санпраз» (пантопразол) в сочетании с антигеликобактерными средствами.

**Материал и методы.** Обследовано 30 больных с ОЯГДК, в том числе из язвы желудка в 17 случаях, из язвы двенадцатиперстной кишки – в 13. Острые симптоматические язвы диагностированы у 14 пациентов, у остальных 16 имела место язвенная болезнь. В 17 случаях язвенное кровотечение возникло на фоне выраженной сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Мужчин было 19, женщин – 11, средний возраст соответственно 53 и 73 года, при этом старше 65 лет было 81,8% больных.

Анализировали данные эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), характеризующие источник кровотечения, его интенсивность (по Forrest), риск рецидива. Для эндогемостаза применяли инъекционный

**Aim of investigation.** To determine efficacy of complex treatment of patients with *acute ulcerative gastroduodenal bleeding* (AUGDB) with high risk of relapse including endoscopic hemostasis, basic intensive anti-secretory treatment by «Sunpraz» (pantoprazole) in combination to antihelicobacter agents.

**Material and methods.** Overall 30 patients with AUGDB, including 17 cases of stomach ulcer, 13 cases of duodenal ulcer were investigated. Acute symptomatic ulcers were diagnosed in 14 patients, peptic ulcer – at the other 16. In 17 cases ulcerative bleeding developed on a background of severe concomitant cardio-vascular disease. Of them 19 were men, 11 – women, mean age 53 and 73 years respectively, 81,8 % of patients over 65 years old.

*Esophagogastroduodenoscopy data* (EGDS) indicating the source of bleeding, its intensity (according to Forrest classification), risk of relapse were analyzed. Injection method, argon plasma laser coagulation, clipping of the vessel were applied for endoscopic hemostasis. Bolus intravenous injection of 40 mg of sunpraz, followed by infusion of 160 mg of sunpraz by infusion for

**Шаповальянц Сергей Георгиевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий НОЦ «Абдоминальная хирургия и эндоскопия» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития. Контактная информация: Москва, ул. Лобачевского, д. 42, ГКБ № 31

**Чернякевич Светлана Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НОЦ «Абдоминальная хирургия и эндоскопия» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития. Контактная информация: plcherni@inbox.ru; Москва, ул. Лобачевского, д. 42, ГКБ № 31

**Бабкова Инна Валентиновна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОЦ «Абдоминальная хирургия и эндоскопия» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития. Контактная информация: innababkova1@mail.ru; Москва, ул. Лобачевского, д. 42, ГКБ № 31

метод, аргоноплазменную коагуляцию, клипирование сосуда. В условиях реанимационного отделения выполняли болюсное внутривенное введение 40 мг санпраза, затем продолжали инъекцию с помощью инфузомата 160 мг препарата в течение 3 сут. ЭГДС повторяли на 2, 4, 7 и 14-е сутки для оценки эффективности лечения.

**Результаты.** При поступлении продолжающееся ОЯГДК (Forrest Ia) было выявлено у 6 больных, кровотечение из-под сгустка (Forrest Ib) – у 2, остановившееся на момент осмотра кровотечение (Forrest IIa) – у 14, с фиксированным тромбом (Forrest IIb) – у 8. Эндогемостаз в сочетании с внутривенным введением санпраза у большинства больных привели к остановке кровотечения. Рецидив отмечен только у 2 человек. Летальный исход наступил у 5 пациентов от сопутствующих заболеваний.

**Выводы.** Парентеральное введение санпраза с последующим приемом препарата *per os* в сочетании с эндогемостазом и антигеликобактерной терапией – эффективный способ лечения больных с ОЯГДК и высоким риском возникновения их рецидивов.

**Ключевые слова:** гастродуоденальное язвенное кровотечение, эндоскопический гемостаз, санпраз (пантопразол).

Кровотечения из язв желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) остаются актуальной проблемой, и если терапевтические клиники могут обсуждать вопросы лечения таких пациентов под лозунгом «язвенная болезнь, прощай», то хирургические стационары решают их путем совершенствования методов лечения *острых язвенных гастродуоденальных кровотечений* (ОЯГДК), число которых во всем мире держится на высоком уровне. Так, в США частота встречаемости данной патологии составляет 60 на 100 000 населения и не имеет тенденции к снижению. Непосредственные расходы на стационарное лечение больных с ОЯГДК превышают в этой стране 2 млрд долларов в год. При этом летальность составляет от 5 до 10% [7].

Обращает внимание и тот факт, что рассматриваемому осложнению свойственны рецидивы кровотечения и летальные исходы часто от сопутствующей патологии. По данным С.В. Силуянова и соавт. [6], у  $\frac{1}{3}$  больных с язвой ДПК, осложненной массивным кровотечением, несмотря на профилактическое лечение, заболевание протекает неблагоприятно, существует риск повторных осложнений. Такие больные нуждаются в плановом хирургическом вмешательстве.

Несомненно, что *язвенная болезнь* (ЯБ) не является единственной причиной ОЯГДК. В настоящее время участились случаи язвообразования у пожилых больных, при неконтролируемом приеме *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), обезболивающих и антитромботических средств. Ульцерогенными могут

3 days at intensive care unit was carried out. EGDS was repeated on the 2, 4, 7 and 14th day for evaluation of treatment efficacy.

**Results.** At admission ongoing AUGDB (Forrest Ia) was revealed at 6 patients, bleeding from under a clot (Forrest Ib) – in 2 patients, bleeding stopped at the time of examination (Forrest IIa) – in 14, with fixed thrombus (Forrest IIb) – in 8. Endoscopic hemostasis in combination to intravenous sunpraz injection in the majority of patients resulted in arrest of bleeding. Relapse developed only in 2 person. Five patients died of concomitant diseases.

**Conclusions.** Injection of sunpraz with subsequent oral intake of the drug in combination to endoscopic hemostasis and antihelicobacter treatment is an effective method of treatment of AUGDB at high risk of relapses.

**Key words:** gastroduodenal ulcerative bleeding, endoscopic hemostasis, sunpraz (pantoprazole).

быть и экстремальные ситуации, а также сопутствующие заболевания.

Часто кровотечение вызывают симптоматические язвы, ассоциированные с приемом НПВП и антикоагулянтов [1]. А.В. Калинин [4] приводит сведения о том, что виды симптоматических гастродуоденальных язв среди обследованных больных распределяются следующим образом: стрессовые язвы после хирургических вмешательств, травм, ожогов, чрезвычайных ситуаций в жизни и работе – 31,8%, сочетанные язвы при заболеваниях – 43,2%, лекарственные язвы – 24,3%, эндокринные язвы – 0,7%. Язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта протекает у пожилых пациентов атипично: болевой синдром, как и сезонность, нередко отсутствует, язва желудка диагностируется чаще – в 73% случаев, в 63% имеет место «перехлест» с ишемической болезнью сердца, в 27% – с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, в 79% кислотопродукция в желудке снижается [3]. По мнению автора, несмотря на применение самых современных программ профилактики и лечения ЯБ желудка и ДПК, «сохраняется тенденция к увеличению риска заболеваемости», прежде всего язв желудочной локализации среди пожилого населения.

А.И. Пальцев [5] свидетельствует о «глобальном постарении населения в развитых странах мира» (в 2016 г. «доля лиц старше 60 лет составит почти четверть населения»). Эти обстоятельства диктуют необходимость совершенствования всех этапов лечения больных с ОЯГДК.

В литературе имеются материалы, отражающие хронологию исследований для оценки клинической эффективности антисекреторных препаратов, применяемых при ОЯГДК. Согласно данным, полученным М.А. Евсеевым и соавт. [2], в 90-е годы «фактом, доказанным теоретически и экспериментально», явилась необходимость создания при ОЯГДК гипоацидной или анацидной интрагастральной среды для реализации агрегационного потенциала тромбоцитов, коагуляционного потенциала плазмы и предотвращения лизиса формирующегося тромба пепсином. Авторы делают вывод, что после эндоскопического гемостаза обоснованно использовать продленное внутривенное введение ингибиторов протонной помпы с последующим переходом на пероральный прием препарата.

**Цель** настоящего исследования — определить эффективность комплексного применения при ОЯГДК с высоким риском возникновения их рецидивов эндоскопического гемостаза, базисной интенсивной антисекреторной и антигеликобактерной терапии.

В исследование включались больные с язвами желудка и ДПК различной этиологии, осложненными острым кровотечением с высоким риском рецидива (Forrest I a,b; II a,b), и исключались пациенты с перенесенным язвенным кровотечением, заживающей язвой (Forrest III), с низким риском рецидива кровотечения по клинико-лабораторным и эндоскопическим данным.

## Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 30 больных: мужчин — 19, женщин — 11, средний возраст соответственно 53 и 73 года. Мужчин старше 65 лет было 4 (22%), женщин — 9 (81,8%).

Язва желудка диагностирована у 13 больных (43,37%), среди них было 6 мужчин и 7 женщин. У одного пациента она локализовалась в области *пищеводно-желудочного перехода* (ПЖП).

Язва ДПК выявлена у 12 обследованных (40%) — соотношение мужчин и женщин 9:3. В эту группу была включена больная с рецидивной язвой гастроэнтероанастомоза после перенесенной ранее стволовой ваготомии и гастроэнтероанастомоза по поводу язвенной болезни.

В 5 случаях (16,7%) имела место сочетанная форма ЯБ. Из общего количества пациентов у 3 язвы желудка были множественной.

При эндоскопическом исследовании наряду с язвами в желудке или ДПК у 6 больных обнаружен рефлюкс-эзофагит (1-А, 3-В, 2-Д по Лос-Анджелесской классификации). Рубцово-язвенная деформация ДПК отмечена в 7 случаях, эрозивно-геморрагический гастрит — в 2, синдром Мэллори–Вейса — в 4.

Сопутствующая патология выявлена у большинства больных и была представлена различны-

ми заболеваниями сердечно-сосудистой системы с учетом возрастных изменений. Так, ишемической болезнью сердца страдали 13, гипертонической болезнью 2-й стадии — 14 пациентов. Распространенный атеросклероз наблюдался у 7 больных, трое из них имели в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения. Еще в 5 случаях были хронические заболевания с поражением центральной нервной системы, такие как болезни Паркинсона, Альцгеймера, Вилленбранда, которые в 2 случаях сопровождались хронической почечной недостаточностью. Сахарным диабетом страдали 2 больных.

Источником кровотечения у 17 пациентов была язва желудка и у одного — язва ПЖП. Это были 9 мужчин (средний возраст 54,9 года) и 8 женщин в возрасте 69,0 года. У 13 больных причиной кровотечения послужила дуоденальная язва, среди них было 10 мужчин (средний возраст 51,3 года) и 3 женщины преклонного возраста (81,2 года).

Из 30 больных у 16 (53,3%) ОЯГДК было осложнением язвенной болезни, а у 14 (46,7%) источником кровотечения были симптоматические язвы.

При поступлении оценивали клинические и анамнестические данные, сопутствующую патологию, а также лабораторные показатели, характеризующие тяжесть состояния больного.

В экстренном порядке всем пациентам выполняли ЭГДС. Первый ее этап был диагностическим с определением источника кровотечения, интенсивности кровотечения по Forrest и риска его рецидива. Вторым этапом выполнялись лечебные мероприятия по остановке продолжающегося или профилактике остановившегося на момент осмотра кровотечения (эндоскопический гемостаз).

**Методы эндоскопического гемостаза.** Выбор отдельных методов эндоскопического гемостаза или их комбинации для конкретного больного осуществлялся в соответствии с характеристиками источника кровотечения и особенностями самого метода.

При массивном продолжающемся кровотечении, когда прицельное воздействие на кровоточащий сосуд было невозможно, в первую очередь независимо от локализации язвы использовали инъекции 5–10 мл 0,005% раствора адреналина (3–4 вкола по 3 мл в зоне наибольшего поступления «свежей» крови). Если сосуд был виден или доступен, гемостаз начинали с инъекционного метода — обкалывание спирт-новокаиновой смесью (4 вкола по 3 мл), раствором адреналина. После этого применяли завершающий этап гемостаза — клипирование самого сосуда или *аргоноплазменную коагуляцию* — АПК (ERBE, coag. А 80, мощность 80 Вт, поток 2 л/мин, 4 импульса) с формированием, как правило, черного посткоагуляционного струпа. АПК проводили с помощью зонда, введенного в биопсийный канал

эндоскопа, соединенного с источником аргона APC-300 и электрокоагулятором CC-200 фирмы ERBE (Германия).

Эндоскопическое клипирование с использованием металлических клипс осуществляли вращающимся клипатором НХ-5 LR-1 («Olympus», Япония).

При остановившемся на момент осмотра кровотечения, особенно при наличии в дне язвы тромбированного сосуда (Forrest Ia), эндоскопический гемостаз начинали с использования инъекционного метода паравазально в комбинации с бесконтактным методом – АПК. При наличии в дне язвы фиксированного тромб-сгустка (Forrest Ib) его удаляли прицельным отмыванием, затем применяли инъекционный метод и АПК.

После завершения гемостаза выполняли биопсию слизистой оболочки на *H. pylori* и для исключения онкологического процесса (при желудочных язвах).

В протоколе ЭГДС фиксировали параметры язвенного дефекта с характеристикой кровотечения по Forrest, указанием методики гемостаза, риска рецидива кровотечения и факта включения больного в настоящее исследование.

В последующем проводили динамический эндоскопический контроль эффективности лечения. Контрольную ЭГДС выполняли на 2, 4, 7 и 14-е сутки пребывания пациента в стационаре. При этом оценивали состояние источника кровотечения, опасность рецидива и по показаниям (сохранение «интактным» обработанного ранее сосуда, появление новых сосудов либо эндоскопических признаков рецидива кровотечения без изменения гемодинамических данных) осуществляли дополнительные лечебные манипуляции по эндоскопическому гемостазу.

**Риск рецидива кровотечения** определяли по клиническим критериям:

- анамнестическое указание на высокий темп кровотечения на догоспитальном этапе (обильная кровавая рвота или массивная мелена);

- клинические признаки геморрагического шока (потеря сознания, систолическое давление ниже 100 мм рт. ст., пульс выше 100 ударов в минуту, Нб ниже 50 г/л;

- повторно рецидивирующее кровотечение на догоспитальном этапе.

Учитывали эндоскопические признаки:

- продолжающееся артериальное кровотечение в момент исследования (Forrest Ia);

- недавно перенесенное кровотечение из язвы (Forrest Ia), просачивание крови из-под сгустка;

- видимый сосуд в дне язвы (Forrest Ib);

- тромб-сгусток в дне язвы (Forrest Ib);

- язва больших размеров и глубины, множественные язвы;

- расположение язвы в зоне прохождения крупных сосудов.

**Суточная рН-метрия** выполнялась после перевода больного из реанимационного отделения в хирургическое при отсутствии противопоказаний (проведена 9 пациентам). Регистрация рН в теле желудка, антральном и кардиальном отделах осуществлялась с помощью зонда с хлор-серебряным электродом фирмы «Исток-Система», который устанавливали под рентгенологическим контролем, и регистрирующим устройством «Гастроскан-24». Данные 24-часовой рН-метрии подвергали компьютерной обработке.

**Методика медикаментозного лечения.** В условиях реанимационного отделения в течение 30 мин выполняли болюсное внутривенное введение 40 мг санпраза, разведенного в 100 мл физиологического раствора. Затем продолжали его внутривенное введение с помощью инфузозмат (160 мг на 800 мл физиологического раствора). На 2-е и 3-и сутки ежедневно вводили капельно 160 мг препарата. Антигеликобактерная терапия состояла в ежедневном внутривенном введении 500 мг метрагила и внутримышечном введении 250 мг амоксицилина 4 раза в сутки.

После констатации невысокого риска ОЯГДК большинство больных переводили из реанимационного в хирургическое отделение, где продолжали лечение санпразом (перорально по 40 мг 2 раза в сутки на протяжении 4 нед). Антигеликобактерная терапия продолжалась в целом 14 дней: амоксициллин 1000 мг 2 раза, метронидазол 500 мг 2 раза в сутки.

## Результаты исследования

В ближайшие часы от манифестации кровотечения поступили 13 больных, в течение суток – 7 и через 2 и более суток – 10. Состояние поступивших расценивалось как средней степени тяжести у 13, как тяжелое – у 16, крайне тяжелое – у 1 пациентки.

Язвенный анамнез у многих больных отсутствовал и только у 4 прослеживался в течение 5, 7, 15 и 40 лет. Ранее оперированы по поводу ЯБ 3 больных, 2 пациента перенесли ушивание перфоративной язвы ДПК, один из них дважды с периодом ремиссии более 20 лет. Одна больная оперирована в 2010 г. по поводу язвенного пилородуоденального стеноза (выполнены стволовая ваготомия и гастроэнтероанастомоз). У 3 больных в анамнезе были *желудочно-кишечные кровотечения* (ЖКК).

При поступлении характерными для ЖКК жалобами были: слабость и головокружение – у 19 больных, рвота «кофейной гущей» – у 14, мелена – у 23, боли в верхней половине живота – у 7. Кратковременная потеря сознания отмечена у 8 пациентов.

При поступлении лабораторные показатели соответствовали тяжести кровотечения: Нб коле-

бался от 47 до 115 г/л, составив в среднем 85,2 г/л, эритроциты — от 1,6 до 4,5 млн (в среднем 2,9 млн).

По данным срочного эндоскопического исследования, *язва желудка*, осложненная кровотечением, локализовалась в различных отделах: в теле желудка по малой кривизне — у 5 больных, по задней стенке — у 2, в субкардиальном отделе по задней стенке — у 1, в области ПЖП — у 1, в антральном отделе по задней стенке — у 2, в антральном отделе по передней стенке — у 1, в пилорическом канале — у 1. Исследование биопсийного материала в этой группе больных не выявило онкологического процесса.

Кроме того, при сочетанной форме ЯБ кровотечение из язвы желудочной локализации имело место у 4 пациентов: в теле желудка по малой кривизне — у 3, в антральном отделе по передней стенке — у 1.

Размеры язвенного поражения колебались от 4 до 80 мм — в среднем 17,8 мм, глубина была от 1 до 7 мм — в среднем 3,3 мм. В дне язвы у 12 больных определялся сосуд диаметром от 1 до 2,5 мм — в среднем 1,7 мм.

По клиническим и эндоскопическим данным у всех больных риск рецидива кровотечения признан высоким.

Из 17 пациентов у 4 отмечен острый характер язвы желудка на фоне хронической сочетанной формы ЯБ, у 1 имела место хроническая кровоточащая язва, у 12 по данным ЭГДС и анамнеза была острая язва, которая расценена как симптоматическая.

Продолжающееся на момент первичного эндоскопического осмотра кровотечение (Forrest Ia) наблюдали у 5 больных: у 4 — с язвой желудка и у 1 — с язвой ПЖП. Эндоскопический гемостаз у них осуществляли инъекционным способом с введением раствора адреналина и с помощью АПК.

Еще у 2 пациентов струйное кровотечение из язвы желудка отмечено при повторных осмотрах: у одного — на 2-е, у другого — на 3-и сутки после первичного гемостаза, что потребовало повторного гемостаза с применением АПК и инъекционного метода.

У всех больных с активным кровотечением в последующие 3–4 дня проводилась профилактика его рецидива методом АПК.

Кровотечение из краев сформированного сгустка крови при первичной ЭГДС зарегистрировано у 2 пациентов (Forrest Ib). У одного из них инъекцией спирт-новокаиновой смеси в сочетании с АПК кровотечение было остановлено и не возобновилось. У второго после первичного гемостаза тем же способом на 2, 3, 5-е сутки возник рецидив кровотечения. В эти сроки проводили остановку кровотечения АПК с последующей профилактикой. На 16-е сутки больной был оперирован: в связи с тяжестью состояния

ограничились клиновидной резекцией желудка с язвой, однако на фоне прогрессирующего ухудшения состояния на 19-е сутки от момента поступления и на 3-и сутки после операции наступил летальный исход.

У большинства пациентов с язвой желудочной локализации кровотечение во время первичного осмотра не наблюдалось, при этом у 7 обнаружен тромбированный сосуд в дне язвы (Forrest Pa), а у 3 — фиксированный тромб (Forrest Pb). В данной группе использовали: в 4 случаях — АПК, в 5 — АПК в сочетании с инъекционным методом. У одной больной с большими размерами острой язвы применили клипирование сосуда.

В целом эндоскопический гемостаз в комбинации с внутривенным болюсным введением санпраза с последующей непрерывной его инфузией и продолженным пероральным приемом привели наряду с надежной остановкой кровотечения к эффективному заживлению язвенного дефекта. Так, у 9 больных при контрольной ЭГДС на 14-й день наблюдалось уменьшение размеров желудочной язвы, в среднем с 17,8 до 8,0 мм. В 2 случаях на 11–17-й день от поступления достигнуто полное рубцевание язв несмотря на множественность и обширность изъязвлений у одной пациентки пожилого возраста.

Рецидив кровотечения отмечен у 2 больных с выраженной сопутствующей патологией. У одного из них на 2-е сутки после первичного гемостаза вследствие подтекания крови из краев язвы желудка осуществлен повторный гемостаз, при динамическом наблюдении в последующем признаков продолжающегося кровотечения не выявлено. Однако на 5-е сутки пребывания в стационаре наступил летальный исход от острого инфаркта миокарда.

У другого 73-летнего больного, страдающего сердечно-сосудистыми заболеваниями и хроническим алкоголизмом, в связи с рецидивом кровотечения выполняли неоднократный гемостаз и повторно назначали 3-суточный курс парентерального введения санпраза. В данном случае также отмечен летальный исход на 19-е сутки от поступления и на 3-и сутки после перенесенной клиновидной резекции желудка с язвой, причина смерти — отек легких и сердечная недостаточность на фоне постгеморрагической анемии.

В исследование включены 12 больных с *язвой двенадцатиперстной кишки*, в том числе одна пациентка с язвой гастроэнтероанастомоза, а также один больной с сочетанной формой ЯБ, у которого кровотечение было из дуоденальной язвы. Рубцово-язвенная деформация при ЭГДС и рентгенологическом исследовании выявлена у 6 больных, язва с валом воспаления — у 2, сочетанная форма ЯБ — у 1. С учетом пациентки, оперированной ранее по поводу дуоденальной язвы, язвенная болезнь ДПК признана у 10 больных,

тогда как острая (симптоматическая) язва ДПК была только у 2.

Как правило, кровоточащая язва локализовалась на задней стенке луковицы ДПК, в одном случае язвенный дефект был значительных размеров и занимал полуокружность луковицы. Размеры язв колебались от 6 до 30 мм (в среднем 13,9 мм), глубина — от 2 до 6 мм (в среднем 4,1 мм).

Струйное кровотечение из язвы ДПК по данным ЭГДС (Forrest Ia) при поступлении диагностировано у одного пациента. Произведена успешная его остановка с помощью инъекционного метода с раствором адреналина и АПК. На следующие сутки для профилактики рецидива применен метод клипирования сосуда.

В 7 случаях наблюдали тромбированный сосуд в дне язвы (Forrest Pa), высокий риск кровотечения сохранялся у 3 больных — им осуществлен повторный эндогемостаз в виде АПК с хорошим эффектом.

Еще у одного пациента на 2-е и 4-е сутки сохранялись видимые тромбированные сосуды, в связи с чем ему выполнен повторно гемостаз и только на 7-е сутки угроза рецидива кровотечения ликвидировалась.

У 5 больных в дуоденальной язве отмечен фиксированный тромб-сгусток. При первичной ЭГДС им была проведена АПК с положительным эффектом.

Рецидива кровотечения у больных с дуоденальной язвой не наблюдалось.

Хирургическое вмешательство выполнено одному больному 56 лет с язвенной болезнью ДПК, осложненной пилородуоденальным стенозом в стадии компенсации. Размеры язвы у него были значительными (более 30 мм в диаметре) с активным струйным кровотечением (Forrest Ia). Предпринятый комбинированный гемостаз дал хорошие результаты. Кровотечение остановлено, но на 2-е сутки в дне язвы сохранялся тромбированный сосуд. Несмотря на повторный гемостаз, проводимую терапию ингибиторами протонной помпы (болюсное введение санпраза) по-прежнему имелся высокий риск рецидива кровотечения, что послужило показанием к экстренной операции. На операции диагноз подтвержден, выполнены прошивание язвенного дефекта, пилоропластика. Течение ближайшего послеоперационного периода гладкое. В последующем признаков рецидива кровотечения не наблюдалось. Однако на фоне сопутствующего онкологического заболевания (меланомы кожи с метастазированием в головной мозг) прогрессировала неврологическая симптоматика с развитием острого нарушения мозгового кровообращения и на 52-е сутки от поступления наступил летальный исход.

В анализируемой группе отмечены еще 2 летальных исхода.

У больной 86 лет с отягощенным терапевтическим статусом — острой язвой ДПК (Forrest Ib) после успешной профилактики рецидива методом диатермокоагуляции на 4-е сутки от поступления развилась клиника перитонита. Во время экстренной операции диагностирована гангрена прямой кишки, проведена резекция кишки. Летальный исход наступил в ближайшем послеоперационном периоде. Причина смерти — сегментарный тромбоз в бассейне нижнебрыжеечных сосудов, приведший к некрозу толстой кишки и полиорганной недостаточности.

Больной 50 лет с язвенной болезнью ДПК, кровотечением Forrest Pa из язвы луковицы, осуществлена профилактика рецидива аргонно-плазменной коагуляцией с последующим внутривенным введением санпраза. На 2-е сутки констатирован положительный эффект от проводимого лечения, язвенный дефект по данным ЭГДС был без признаков кровотечения. Однако на 4-е сутки наступило внезапное ухудшение состояния, приведшее к смерти (острый инфаркт миокарда).

Таким образом, причины трех неблагоприятных исходов у больных с кровоточащей дуоденальной язвой были обусловлены только сопутствующими заболеваниями. Ни в одном из этих наблюдений рецидива кровотечения не отмечено.

В ходе 24-часового мониторинга рН, выполненного у 9 больных на 7–10-е сутки лечения санпразом, выявлено: у 7 из них рН > 4 в теле желудка зарегистрирован от 80 до 100% случаев. У 2 пациентов с язвой ДПК по данным суточной рН-метрии обнаружена нормо- и гипоацидная внутрижелудочная реакция. Следовательно, санпраз, снижая агрессивное воздействие кислого желудочного содержимого, способствует активному заживлению язвенного дефекта у данной категории больных после перенесенного кровотечения.

### Обсуждение результатов исследования

В течение 8 мес с февраля 2011 г. в клинике были обследованы и пролечены 30 больных с ОЯГДК — осложнением язвенной болезни у 16 и симптоматическими язвами у 14. У всех пациентов при поступлении отмечен высокий риск рецидива кровотечения.

Большинство лечившихся (мужчин старше 65 лет было 21%, женщин — 81,8%) имели сопутствующую патологию, главным образом сердечно-сосудистые заболевания. В ряде случаев при сочетанной патологии больные вынуждены были принимать наряду с кардиологическими средствами НПВП, кортикостероиды, аспирин, тромбоасс, т. е. гастротропные препараты.

Анализ показал, что сохраняется тенденция к увеличению пожилого контингента пациентов

с острыми, подчас массивными кровотечениями из язвенных поражений желудка и ДПК. По-видимому, у такой возрастной группы больных имеет место гипоксия, а также трофические нарушения в слизистой оболочке желудка и ДПК.

Применение интенсивной парентеральной терапии ингибиторами протонной помпы совместно с эндоскопическим гемостазом, по нашим данным, дали свои положительные результаты и позволили практически у всех пациентов не только провести остановку и профилактику рецидива кровотечения из язвы, но и значительно ускорить заживление язвенного дефекта.

Эндоскопическая остановка продолжающегося на момент осмотра кровотечения (Forrest Ia и Ib) непосредственно после поступления больного в стационар с применением инъекционного метода с раствором адреналина и АПК была, как правило, успешной. Несмотря на «неудобное» расположение язвы по задней стенке и малой кривизне желудка или наличие язвы больших размеров важным было повторное проведение профилактики рецидива кровотечения с использованием АПК, дающей надежду на окончательную его остановку. Динамическая ЭГДС позволяла во всех случаях наблюдать изменения в состоянии язвенного дефекта (уменьшение размеров, глубины), характеризовать кровотокающий сосуд.

Нами не выявлено различий в степени активности кровотечения (продолжающееся или остановившееся на момент осмотра) из острых и хронических язв дуоденальной и желудочной локализации.

Комплексное консервативное лечение, включающее эндоскопический гемостаз и парентеральное

введение санпраза, дало возможность у подавляющего большинства больных избежать экстренной операции. Хирургическое вмешательство в срочном порядке, сразу после перенесенного такого грозного осложнения, как кровотечение, особенно у больных пожилого возраста на фоне постгеморрагической анемии, опасно развитием осложнений. Следует рекомендовать продолженный курс лечения санпразом и в последующем индивидуально рассматривать вопрос о хирургическом лечении в плановом порядке, когда исключен симптоматический характер язвенного поражения.

## Выводы

1. У больных с высоким риском рецидива острых язвенных гастродуоденальных кровотечений 3-суточное парентеральное введение 160 мг санпраза (пантопризола) в сочетании с эндоскопическим гемостазом с последующим пероральным приемом препарата и антигеликобактерной терапией являются эффективным способом лечения и позволяют избежать экстренного оперативного вмешательства.

2. Рецидив кровотечения на фоне комплексной терапии возник лишь у 2 больных (6,7%) старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией из острых симптоматических язв желудка.

3. Летальные исходы у 5 больных (16,7%) с ОЯГДК не были связаны с рецидивом кровотечения из язв, а зависели от сопутствующих заболеваний.

## Список литературы

1. Белова И.И., Демина Е.И. Причины гастродуоденальных язв и характер осложнений у пациентов городского гастроэнтерологического отделения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 11, № 5. – С. 21.
2. Belova I.I., Demina E.I. Causes of gastroduodenal ulcers and morbidity pattern in patients of city gastroenterological department // Ros. zhurn. gastroenterol. hepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 11, N 5. – P. 21.
3. Евсеев М.А., Клишин И.М. Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – Т. 10, № 3. – С. 55–62.
4. Yevseyev M.A., Klishin I.M. Efficacy of antisecretory treatment by proton pump inhibitors at gastroduodenal ulcerative bleedings // Ros. zhurn. gastroenterol. hepatol. koloproktol. – 2010. – Vol. 10, N 3. – P. 55-62.
5. Звенигородская Л.А. Особенности клинического течения и лекарственной терапии язвенной болезни у пожилых больных // Consilium medicum. – 2007. – Т. 10, № 8. – С. 27–33.
6. Zvenigorodskaya L.A. Features of clinical course and pharmaceutical treatment of peptic ulcer in elderly patients // Consilium medicum. – 2007. – Vol. 10, N 8. – P. 27–33.
7. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2004. – Т. 4, № 3. – С. 22–31.
8. Kalinin A.V. Symptomatic gastroduodenal ulcers and peptic ulcer disease // Ros. zhurn. gastroenterol. hepatol. koloproktol. – 2004. – Vol. 4, N 3. – P. 22–31.
9. Пальцев А.И. Проблемы здоровья и болезни, диагностики и лечения с историко-философских позиций // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 11, № 5. – С. 181.
10. Paltsev A.I. The issue of health and disease, diagnostics and treatment from historical-philosophical standpoints // Ros. zhurn. gastroenterol. hepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 11, N 5. – P. 181.
11. Силуянов С.В., Тронин Р.Ю., Баглаенко М.В., Ворыханов А.В. Профилактика рецидива язвенных кровотечений высокими дозами эзомепразола // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – Т. 9, № 5. – С. 38.
12. Siluyanov S.V., Tronin R. Yu., Baglayenko M.V., Vorykhanov A.V. Prophylaxis of relapse of ulcer bleedings by high doses of esomeprazole // Ros. zhurn. gastroenterol. hepatol. koloproktol. – 2009. – Vol. 9, N 5. – P. 38.
13. Grainek I.M., Barkum A.M., Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer // N. Engl. J. Med. – 2008. – N 359. – P. 928–937.

УДК 616.348-002-073.431

## Возможности ультразвукового исследования в диагностике псевдомембранозного колита у хирургических больных

О.А. Алексеечкина, Э.Я. Дубров, Е.С. Владимирова, Т.П. Пинчук, Г.П. Титова

*ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы*

### Potential of ultrasound investigation in diagnostics of pseudomembranous colitis in surgical patients

O.A. Alekseyechkina, E.Ya. Dubrov, Ye.S. Vladimirova, T.P. Pinchuk, G.P. Titova

**Цель исследования.** Совершенствование диагностики псевдомембранозного колита.

**Материал и методы.** Представлены ультразвуковые признаки псевдомембранозного колита (ПМК), полученные при сопоставлении ультразвуковых, эндоскопических, клинических и морфологических данных у 64 больных в возрасте от 24 до 76 лет. Больные поступали с подозрением на острую хирургическую патологию органов брюшной полости. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводили по стандартной методике с определением разобщения листков брюшины, оценивали состояние всех отделов толстой кишки, петель тонкой кишки и ее брыжейки.

**Результаты.** Установлена совокупность ультразвуковых признаков, на основании которых можно заподозрить псевдомембранозный колит – утолщение и слоистость стенок толстой кишки, отек клетчатки параколон, свободная жидкость в брюшной полости, наложения фибрина на париетальной и висцеральной брюшине. Чувствительность метода составила 95%, специфичность 47%, точность 84%.

**Выводы.** Ультразвуковой метод может служить одним из первых и общедоступных методов выяв-

**Aim of investigation.** Improvement of diagnostics of pseudomembranous colitis.

**Material and methods.** Ultrasound signs of pseudomembranous colitis (PMC) received by comparison of ultrasound, endoscopic, clinical and morphological data in 64 patients aged from 24 to 76 years were presented. Patients admitted with suspicion to acute abdominal surgical pathology. Abdominal ultrasound was carried out according to standard procedure with assessment of disintegration of peritoneal layers, state of all parts of the large intestine, loops of small intestine and its mesentery were examined.

**Results.** Set of ultrasound signs, according to which it is possible to suspect pseudomembranous colitis is determined: thickening and lamination of walls of the large intestine, paracolic edema, free fluid in abdominal cavity, depositions of fibrin on parietal and visceral peritoneum. Sensitivity of the test was 95%, specificity – 47%, accuracy – 84%.

**Conclusions.** The ultrasound method can be applied as one of the first and available methods of revealing of PMC signs at severe patients receiving massive antibacterial treatment. This method allows to carry out dynamic control of the course of disease, is well-timed

**Алексеечкина Ольга Анатольевна** – кандидат медицинских наук, зав. отделением ультразвуковых методов исследования НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Контактная информация: oalekseechkina@mail.ru; 129010, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, отделение ультразвуковых методов исследования

**Дубров Э.Я.** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения ультразвуковых методов исследования НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

**Владимирова Е.С.** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения торакоабдоминальной хирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

**Пинчук Т.П.** – доктор медицинских наук, руководитель отделения эндоскопии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

**Титова Г.П.** – доктор медицинских наук, зав. лабораторией электронной микроскопии

ления признаков ПМК у тяжелой категории пациентов, получающих массивную антибактериальную терапию. Метод позволяет проводить динамический контроль за течением заболевания, своевременно выявлять его осложнения, контролировать эффективность специфического лечения.

**Ключевые слова:** псевдомембранозный колит, ультразвуковое исследование, органы брюшной полости.

**П**севдомембранозный колит (ПМК) — острое заболевание толстой кишки, вызываемое спорообразующим анаэробом *Clostridium difficile* (*Cl. difficile*), проявляющееся выраженной интоксикацией, диареей, гипертермией, лейкоцитозом и т. д. [4]. *Cl. difficile* вырабатывает токсины А и В. Токсин А — мощный энтеротоксин с цитотоксической активностью, вызывающий нарушение барьерной функции слизистой оболочки кишечника за счет повреждения эпителиоцитов и активацию секреции жидкости в просвет кишки. Энтеротоксин В способен вызывать цитопатический эффект [2, 4]. Описаны случаи токсического и некротического колита, перфорации толстой кишки. Летальность при ПМК составляет 30–44% [5].

Псевдомембранозный колит одинаково часто выявляется как у мужчин, так и у женщин в возрасте от 20 до 74 лет.

Причиной развития заболевания служат многие факторы, один из которых — выраженный дисбактериоз вследствие массивной антибактериальной терапии (назначение линкомицина, клиндамицина, группы пенициллинов, цефалоспоринов), приводящий к поражению слизистой оболочки толстой кишки [1, 4].

Вторым этиологическим фактором является снижение иммунного статуса у больных с тяжелой сочетанной травмой, находящихся в коматозном состоянии, на парентеральном питании. Даже незначительные нарушения гомеостаза в кишечной стенке приводят к ее поражению [1, 3].

Основой диагностики ПМК является определение в фекалиях больного токсина А *Cl. difficile*. Выделение возбудителя имеет второстепенное значение в связи с медленным ростом бактерий [2, 4].

При ректороманоскопии и колоноскопии определяют протяженность процесса, выраженность отека слизистой с псевдомембранозными бляшками, которые плотно спаяны со слизистой оболочкой [1, 5].

Рентгенологически при ирригоскопии обнаруживают неспецифические признаки — зубчатость контуров кишки, отек складок, нарушение гаустрации [5].

Анализ сведений литературы показывает, что в настоящее время инструментальная диагностика

to reveal its complications, to control efficacy of specific treatment.

**Key words:** pseudomembranous colitis, ultrasound investigation, abdominal organs.

ПМК в основном базируется на результатах эндоскопических и рентгенологических исследований, а информация по выявлению ПМК ультразвуковым методом (УЗИ) крайне скудна [6].

**Целью** исследования было разработать методику УЗИ при подозрении на ПМК, выявить характерные УЗ-признаки заболевания, обосновать возможности использования метода в диагностике ПМК.

### Материал и методы исследования

Проведен анализ данных ультразвуковых исследований у 64 пациентов, находившихся на лечении в реанимационных отделениях Института в 2003–2010 гг.: из них 22 нейрохирургических больных, 18 — с сочетанной травмой, 17 — с острой почечно-печеночной недостаточностью, 2 — с гнойным медиастинитом, 3 — с хирургической патологией, 2 — кардиохирургических пациента.

Колоноскопия была выполнена 7 больным с целью дифференциальной диагностики псевдомембранозного колита и неспецифического язвенного колита. Исследование выполнялось под внутривенным наркозом. Методика его проведения была стандартной. У всех больных взяты биоптаты из краев язвенных дефектов для гистологического анализа.

На аутопсии диагноз верифицирован у 21 пациента.

У 35 больных проведено микробиологическое исследование, при котором *Cl. difficile* удалось обнаружить лишь в 4 случаях, у 12 пациентов отмечены признаки дисбактериоза.

При проведении УЗИ органов брюшной полости использовали ультразвуковые приборы среднего класса с конвексным датчиком 3,5 мГц. Оценивали наличие свободной жидкости в брюшной полости под диафрагмой, кармане Мориссона, в латеральных каналах, межпечельно и в малом тазу. Печень, желчный пузырь, поджелудочную железу, селезенку, почки исследовали по стандартной методике.

Исследование толстой кишки начинали с правой подвздошной области от купола слепой кишки, затем датчик последовательно смещали на

восходящий отдел ободочной кишки, поперечную ободочную кишку, нисходящий отдел, сигмовидную и прямую кишку. Оценивали толщину, структуру стенок, наличие и состояние гаустр, диаметр толстой кишки, характер содержимого. Получали информацию о состоянии околоободочной клетчатки справа и слева.

### Результаты исследования и их обсуждение

Псевдомембранозный колит диагностирован у 47 пациентов. В 3 случаях при УЗИ дифференциальный диагноз проводился между ПМК и неокклюзионным нарушением мезентериального кровообращения (интраоперационно обнаружено нарушение кровоснабжения стенки толстой кишки). У 3 больных при дифференциальной диагностике выявлен неспецифический язвенный колит, у 11 подтверждение псевдомембранозного колита не получено (больные пролечены, после достижения положительного эффекта выписаны).

Клинически первые симптомы ПМК появились через 1,5–2 нед от начала проведения антибактериальной терапии – нарастание признаков интоксикации, диарея от 5 до 15 раз в сутки, повышение температуры тела до 39–40 °С, в анализах крови лейкоцитоз свыше 25 000, увеличение СОЭ, снижение содержания общего белка.

Для исключения острой хирургической патологии проводили УЗИ органов брюшной полости в динамике. Свободная жидкость в брюшной полости обнаружена у 50 больных (78%), сначала в одной области, в последующие дни в 2–3 областях в виде анэхогенных зон шириной от 1,0 до 5–6 см.

У 24 пациентов с легкой формой течения заболевания воспалительные изменения выявлены только в правой половине толстой кишки

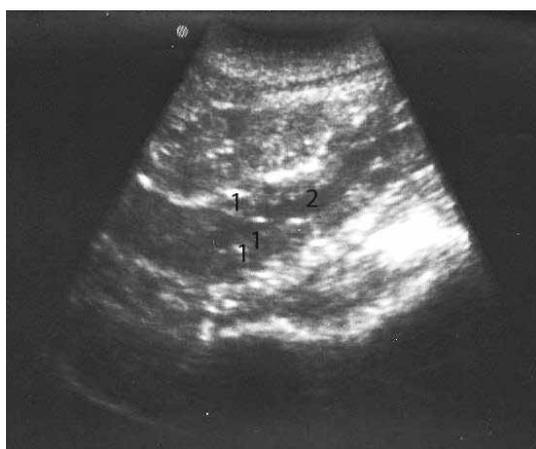


Рис. 1. Эхограмма фрагмента нисходящей ободочной кишки: 1 – утолщение стенок; 2 – просвет кишки

– утолщение стенки до 7–9 мм, подслизистый слой пониженной эхогенности (отек), небольшое количество жидкого содержимого и газа в просвете кишки.

При поражении нисходящей ободочной кишки (13 больных) отмечено сужение просвета с небольшим количеством жидкого содержимого, констатирована сглаженность гаустр, стенка имела слоистую структуру, толщина не превышала 8 мм (рис. 1).

У 21 пациента с тяжелым течением заболевания выявлено поражение всех отделов толстой кишки. Утолщение стенки было неравномерным: в правых отделах наблюдались более выраженные

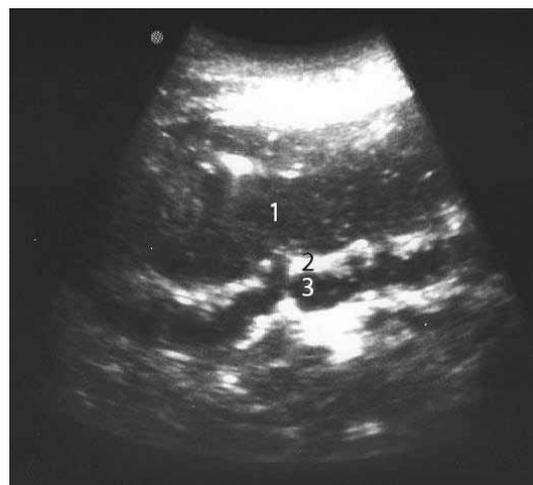


Рис. 2. Эхограмма фрагмента восходящей ободочной кишки:

1 – расширенный просвет кишки; 2 – утолщенные стенки кишки с гиперэхогенной слизистой оболочкой; 3 – подслизистый слой пониженной эхогенности

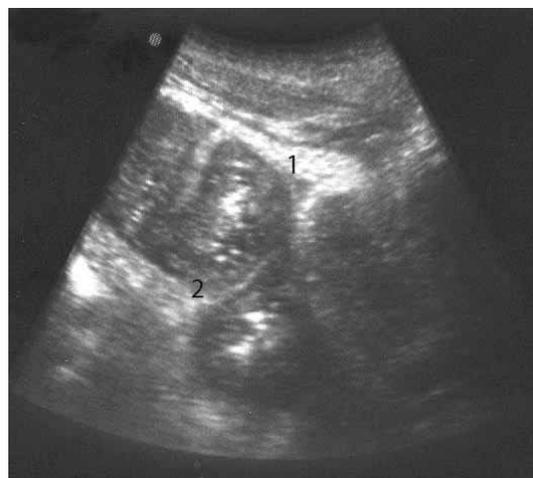


Рис. 3. Эхограмма фрагмента сигмовидной ободочной кишки с наложениями фибрина на париетальной и висцеральной брюшине: 1 – утолщение париетальной брюшины; 2 – утолщение висцерального листка брюшины



Рис. 4. Эхограмма клетчаточного пространства параколон, расширенного за счет отека клетчатки: 1 – ободочная кишка; 2 – расширение пространства параколон за счет гипоэхогенных зон; 3 – подвздошная мышца

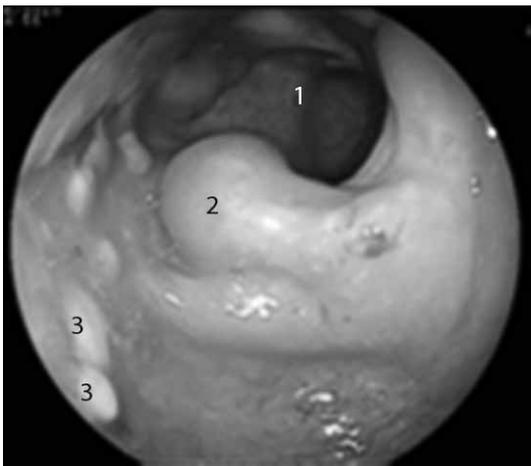


Рис. 5. Фото фрагмента сигмовидной ободочной кишки с выраженным отеком слизистой и фибриновыми бляшками: 1 – просвет ободочной кишки; 2 – отек складок слизистой; 3 – фибриновые бляшки

ные изменения, стенка слоистой структуры, с четкой дифференцировкой всех слоев, толщина 10–18 мм, подслизистый слой пониженной эхогенности (отек). Слизистая кишечника была гиперэхогенной, отмечен эффект реверберации от слизистого слоя (от пузырьков газа). Просвет кишки расширен до 5,0–6,0 см с жидким гипоэхогенным содержимым (рис. 2).

В 5 случаях обнаружено утолщение до 5–7 мм париетальной брюшины в нижних отделах брюшной полости и висцеральной брюшины сигмовидной ободочной кишки. Наложение структур повышенной эхогенности (фибрин) указывало на распространение воспалительного процесса за пределы кишки – развитие перитонита (рис. 3).

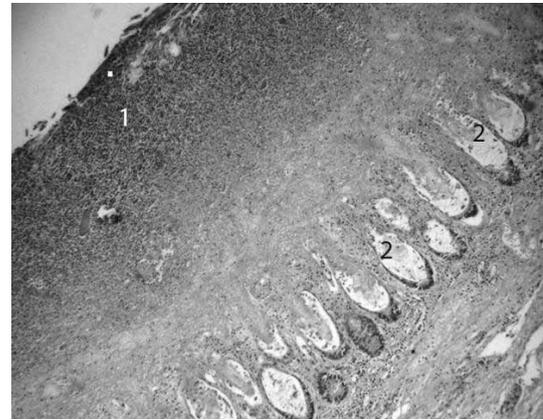


Рис. 6. Гистологическая картина псевдомембранозного колита (×34, окраска гематоксилином и эозином): 1 – фибринозно-гнойная пленка; 2 – кистозно-расширенные крипты слизистой оболочки толстой кишки



Рис. 7. Эхограмма фрагмента восходящей ободочной кишки с утолщением стенок: 1 – утолщенная стенка толстой кишки; 2 – слизистая оболочка; 3 – подслизистый слой

У 16 больных имелись признаки параколита на стороне более выраженных воспалительных изменений толстой кишки: забрюшинное клетчаточное пространство расширено до 1,0–2,0 см за счет клетчатки неоднородной структуры с чередующимися зонами пониженной и повышенной эхогенности – картина воспалительного отека (рис. 4).

Тонкая кишка у всех пациентов была не изменена.

Токсические изменения почек с умеренным увеличением их размеров и паренхимой средней эхогенности с отечными пирамидками обнаружены у 29 больных. У 15 пациентов выявлено увеличение размеров печени и селезенки. При ухудшении общего состояния у 18 больных отмечено появление выпота в плевральных полостях и увеличение его количества в динамике.



Рис. 8. Эхограмма фрагмента сигмовидной ободочной кишки с наложениями фибрина на висцеральной брюшине, большое количество свободной жидкости в брюшной полости:

1 – свободная жидкость в брюшной полости;  
2 – наложения фибрина на висцеральной брюшине



Рис. 10. Макропрепарат. Макроскопическая картина слизистой оболочки при псевдомембранозном колите:

1 – грубобугристая поверхность слизистой;  
2 – желтоватые фибриновые наложения

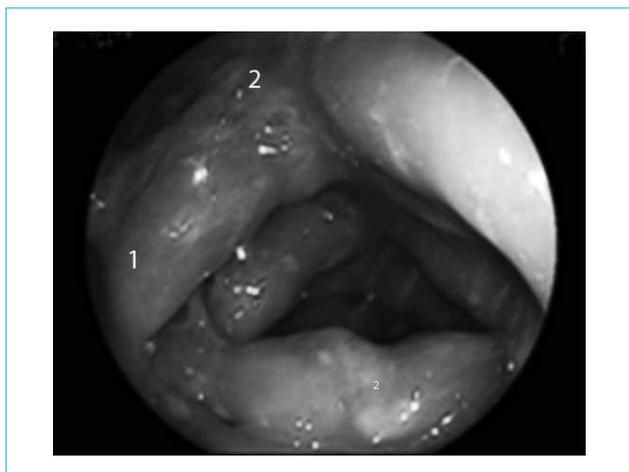


Рис. 9. Фото фрагмента сигмовидной ободочной кишки с выраженным отеком слизистой и фибриновыми наложениями:

1 – утолщение складок слизистой толстой кишки;  
2 – фибриновые наложения

В процессе лечения при динамическом ультразвуковом исследовании наблюдали уменьшение количества свободной жидкости в брюшной полости. Утолщение стенки толстой кишки сохранялось в течение 2–3 нед. В дальнейшем воспалительные изменения кишечной стенки постепенно исчезали, уменьшалась ее толщина до 5–6 мм, в просвете определялись газ и содержимое, восстанавливалась гаустрация.

Данные эндоскопического исследования (колоноскопия с биопсией) полностью коррелировали с результатами УЗИ.

При колоноскопии у 7 больных обнаружены характерные признаки ПМК. У всех выявлено значительное сужение просвета кишки за счет резко выраженного отека слизистой оболочки.

В просвете было большое количество жидкости и вязкой слизи зеленоватого цвета с гнилостным запахом. На фоне ярко гиперемированной слизистой оболочки определялись множественные фибриновые наложения – псевдомембранные бляшки диаметром 1,5–3,0 см, возвышающиеся над окружающей слизистой оболочкой до 2 мм (рис. 5). Патологические изменения распространялись на все отделы толстой кишки.

Из краев псевдомембран был взят материал для гистологического исследования, при котором выявлены специфические признаки ПМК – кистообразное расширение желез, очаги фибринозного некроза, инфильтрация слизистой и подслизистой полинуклеарами, псевдомембранные наложения, которые в 4 случаях, сливаясь, имели грибовидную форму, нередко с изъязвлением (рис. 6).

Макроскопически на всем протяжении слизистой оболочки обнаруживались белесовато-желтые псевдомембранные бляшки. У 2 больных были видны фокальные некрозы, глубокие язвы с перфорацией.

Умер 21 больной из 64. При этом причиной смерти у 11 было основное заболевание (у 4 – сердечно-сосудистая и у 1 – острая хирургическая патология, у 3 – отравление, у 3 – гнойно-септические осложнения). Имеющийся ПМК только ухудшал течение основного заболевания.

У 10 пациентов ПМК имел ведущее значение в танатогенезе и сопровождался выраженным эндотоксикозом.

При аутопсии выявлено умеренное расширение просвета толстой кишки с резким утолщением ее стенки за счет отека подслизистого слоя и слизистой оболочки. Просвет кишки содержал жидкий кал, иногда с примесью крови. На слизистой

оболочке изолированно в различных отделах или на всем протяжении обнаружены сливающиеся бляшки серо-желтого цвета размером 0,5–2,5 см, возвышающиеся над поверхностью и плотно спаянные с подлежащей тканью. При отторжении бляшек обнажалась эрозивно-язвенная поверхность ярко-красного цвета.

Гистологически во всех случаях на слизистой оболочке толстой кишки видны очаговые, крупные, сливающиеся наложения из клеток некротизированных верхушечных отделов крипт, лейкоцитарный детрит, слизь, фибрин при сохранении базальных отделов желез с их кистозным расширением за счет закупорки верхушечных отделов фибрином. В собственной пластинке слизистой оболочки в зоне сохраненных базальных крипт вне их разрушения присутствовала диффузная полиморфно-ядерная лейкоцитарная воспалительная инфильтрация при умеренном полнокровии капилляров и венул с краевым стоянием лейкоцитов, их диапедезом с формированием периваскулярных воспалительных инфильтратов. В отечном подслизистом слое кишки имелось диффузное выпадение фибрина, отмечались признаки полнокровия капилляров и вен с периваскулярной воспалительной инфильтрацией из сегментоядерных лейкоцитов.

### Клинический пример

Больной Ц., 32 лет с тяжелой сочетанной травмой находился 48 дней в отделении нейрореанимации. Проводилось комплексное лечение с применением антибактериальной терапии (цефалоспорины). С 21-х суток у больного появилась диарея до 15 раз в день, повысилась температура тела до 39 °С, в анализах крови нарастал лейкоцитоз до 58 000, снизилось содержание общего белка до 30 г/л.

При микробиологическом исследовании в фекалиях токсин *Cl. difficile* не найден.

При подозрении на острый живот выполнено УЗИ органов брюшной полости. Обнаружены свободная жидкость в брюшной полости, утолщение стенок в восходящем отделе ободочной кишки до 1,7 см, поперечной ободочной кишки до 1,5 см, в нисходящем отделе и ректосигмоидном отделе до 1,2 см. Стенки слоистые, слизистая повышенной экзогенности, неравномерно утолщена за счет отечного подслизистого слоя пониженной экзогенности. Гаустры сглажены, в правых отделах просвет расширен с жидкостным содержимым (рис. 7). Просвет нисходящего отдела ободочной кишки сужен.

С учетом данных УЗИ диагностирован псевдомембранозный колит.

При повторном ультразвуковом исследовании на 15-е сутки отмечены увеличение количества

свободной жидкости неоднородного характера с взвесью мелких плотных частиц, утолщение париетальной и висцеральной брюшины со структурами повышенной экзогенности, выявлены наложения фибрина на стенке сигмовидной ободочной кишки (рис. 8).

При колоноскопии во всех отделах в просвете и на стенке толстой кишки обнаружено много слизи с примесью фибрина и гноя зеленоватого цвета, большое количество фибриновых бляшек от 2 мм до 2 см, в том числе сливных. В дистальных отделах сигмовидной ободочной кишки слизистая на свободных от бляшек участках гиперемирована, отечна, без типичной ворсинчатой структуры, складки резко утолщены, просвет сужен. На 80 см от заднего прохода на высоте складки имелось утолщение слизистой в виде полипа с основанием 1,3 см, высотой 5 мм. В дистальной части сигмовидной ободочной кишки была заподозрена точечная перфорация стенки.

Эндоскопический диагноз: псевдомембранозный колит (рис. 9).

Несмотря на проводимую интенсивную терапию с применением ванкомицина, состояние больного прогрессивно ухудшалось. Наступил смертельный исход.

На секции псевдомембранозный колит подтвердился (рис. 10).

Анализ изложенного материала позволяет сделать определенные выводы о значимости различных инструментальных методов в диагностике псевдомембранозного колита у хирургических больных.

Ультразвуковое исследование может служить одним из первых и общедоступных методов выявления признаков ПМК у тяжелой категории пациентов, получающих массивную антибактериальную терапию. С его помощью можно определить протяженность и глубину морфологических изменений в стенке толстой кишки, их распространенность за пределы кишечной стенки.

При сравнении результатов ультразвукового и эндоскопического исследований установлено, что признаки ПМК при УЗИ вполне коррелируют с данными эндоколоноскопии и морфологическими данными, полученными на аутопсии. Чувствительность ультразвукового метода составила 95%, специфичность 47%, точность 84%.

### Выводы

Ультразвуковой метод благодаря возможности многократного использования позволяет проводить динамический контроль за течением псевдомембранозного колита, своевременно выявлять его осложнения, контролировать проведение специфической терапии.

## Список литературы

1. *Бондаренко В.М., Мацулевич Г.В.* Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 300 с.
1. *Bondarenko V.M., Matsulevich G.V.* Dysbacteriosis of intestine as clinical and laboratory syndrome. — М.: GEOTAR-Media, 2007. — 300 p.
2. *Ерьюхин И.А., Шляпников С.А., Лебедев В.Ф., Иванов Г.А.* Псевдомембранозный колит и «кишечный сепсис» — следствие дисбактериоза, вызванного антибиотиками // Вестн. хир. — 1997. — Т. 156, № 2. — С. 108–111.
2. *Eryukhin I.A., Shlyapnikov S.A., Lebedev V.F., Ivanov G.A.* Pseudomembranous colitis and «intestinal sepsis» as a consequence of antibiotic-associated dysbacteriosis // Vestn. khir. — 1997. — Vol. 156, N 2. — P. 108–111.
3. *Иванов Г.А., Лебедев В.Ф., Федоров В.Г., Шапошников С.А.* Антибиотик-ассоциированные колиты у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Актуальные проблемы гнойно-септических инфекций. — СПб, 1996. — С. 44.
3. *Ivanov G.A., Lebedev V.F., Fedorov V.G., Shaposhnikov S.A.* Antibiotic-associated colites at patients with severe combined trauma // Actual problems of purulent-septic infections. — SPb, 1996. — P. 44.
4. *Малов А.В., Бондаренко В.М., Пак С.Г.* Роль *Clostridium difficile* в патологии человека // Журн. микробиол. — 1996. — № 1. — С. 91–96.
4. *Malov A.V., Bondarenko V.M., Pak S.G.* Role of *Clostridium difficile* in human pathology // Zhurn. mikrobiol. — 1996. — N 1. — P. 91-96.
5. *Яхонтова О.И., Рупайзер Я.М., Валенкевич Л.Н.* Хронические болезни кишечника. — СПб, 2002. — 318 с.
5. *Yakhontova O.I., Rupayzer Ya.M., Valenkevich L.N.* Chronic intestinal diseases. — SPb, 2002. — 318 p.
6. *Downey D.B., Wilson S.R.* Pseudomembranous colitis: sonographic features // Radiology. — 1991. — Vol. 180. — P. 61.
7. *Triadafilopoulos G., Hallstone A.E.* Acute abdomen as the first presentation of pseudomembranous colitis // Gastroenterology. — 1991. — Vol. 101. — P. 685.

УДК 616.36-004-06:616.145.74-007.64-005.1

## Методы прогнозирования риска и мониторинг эффективности терапии кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени

Д.В. Гарбузенко

*Челябинская государственная медицинская академия*

### Methods of risk prediction and monitoring of treatment response rate of bleedings from esophageal varices in patients with liver cirrhosis

D.V. Garbuzenko

*Chelyabinsk State Medical Academy*

**Цель обзора.** Описать методы прогнозирования риска кровотечений из *варикозно-расширенных вен пищевода* (ВРВП) у больных циррозом печени и показать роль некоторых из них в мониторинге эффективности терапии этого осложнения.

**Основные положения.** Фиброгастродуоденоскопия и измерение градиента печеночного венозного давления в настоящее время остаются общепринятыми методами скрининга больных циррозом печени для определения риска развития кровотечений из ВРВП. Присущие им недостатки способствовали изучению чувствительности и специфичности других предикторов этого осложнения, а также технологий, оценивающих тяжесть портальной гипертензии, таких как капсульная эндоскопия, доплеросонография, мультиспиральная компьютерная томография, неинвазивные способы диагностики фиброза печени и ряда других.

**Заключение.** Оптимизация известных методов оценки портальной гипертензии, а также разработка новых, основанных на патофизиологических механизмах ее развития, позволит повысить эффективность мероприятий, направленных на профилактику кровотечений из ВРВП у больных циррозом печени.

**Ключевые слова:** цирроз печени, портальная гипертензия, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, прогнозирование риска.

**The aim of review.** To describe methods of bleeding from *varicose esophageal veins* (VEV) risk estimation in patients with liver cirrhosis and to demonstrate a role of some of them in monitoring of treatment response rate.

**Original positions.** Gastroduodenoscopy and hepatic venous pressure gradient measurement remain to be the standard methods of screening diagnostics of patients with liver cirrhosis for estimation of VEV bleeding risk nowadays. Their inherent disadvantages promoted studying of sensitivity and specificity of other predictors of this complication, as well as technologies estimating severity of portal hypertension, such as capsule endoscopy, Doppler ultrasound, multispiral computer tomography, non-invasive methods of liver fibrosis diagnostics and of some others.

**Conclusion.** Optimization of known methods of assessment of portal hypertension, and development of new, pathophysiologically based methods, allows to increase efficacy of VEV bleedings prophylaxis in patients with liver cirrhosis.

**Key words:** liver cirrhosis, portal hypertension, bleedings from varicose esophageal veins, risk prediction.

**Гарбузенко Дмитрий Викторович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Росздрава. Контактная информация: garb@inbox.ru; 454080, г. Челябинск, а/я 12317

**Garbuzenko Dmitry Victorovich** – doctor of medicine, professor of Department of Faculty Surgery, State Budget Higher Educational Institution: «Chelyabinsk State Medical Academy» of the Russian Federation. Contact information: garb@inbox.ru; POBox 12317, Chelyabinsk, 454080, Russia

**В**арикозно-расширенные вены пищевода (ВРВП) у больных циррозом печени (ЦП) встречаются в результате развития коллатерального кровообращения в области гастроэзофагеального соединения как следствие *портальной гипертензии* (ПГ). Кровотечения из них являются тяжелым осложнением и сопровождаются высокой летальностью.

Анатомия венозной системы дистальной части пищевода включает внутриэпителиальные вены, поверхностное венозное сплетение, глубокие вены подслизистого сплетения и адвентициальное венозное сплетение. Наиболее крупные варикозы, как правило, локализуются в 2–3 см выше и 2 см ниже кардии преимущественно поверхностно в собственной пластинке слизистой оболочки и имеют вид либо палисадника, либо полос. Для первого типа характерны расширенные внутриэпителиальные каналы и мелкие множественные поверхностные вены, для второго – несколько расширенных субэпителиальных поверхностных и глубоких подслизистых вен, перфорирующих эпителий [30].

Морфологические изменения ВРВП при ПГ проявляются гиперплазией эластических волокон, склерозом и истончением их стенок [2].

В месте перехода пищевода в желудок описаны четыре интрамуральные сосудистые зоны, обозначенные как желудочная, палисадная, перфорирующая и стволовая. При повышении давления в системе воротной вены здесь формируются естественные портокавальные шунты [62].

1. *Желудочная зона*. Ее вены локализуются в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе проксимального отдела желудка и расположены продольно. Ближе к пищеводу они более многочисленны, имеют малый диаметр и образуют группы из нескольких небольших продольных сосудов. В дистальной же части желудочной зоны вены в подслизистом слое сливаются, формируя большие извилистые стволы, дренирующиеся в сосуды системы воротной вены.

2. *Палисадная зона* является продолжением желудочной зоны. Она начинается в проекции гастроэзофагеального соединения и простирается на 2–3 см выше его. Вены здесь расположены беспорядочно, в непосредственной близости друг от друга и проходят параллельно и продольно в виде палисадника. Выявлены многочисленные анастомозы как между ними, так и между сосудами желудочной зоны. В области гастроэзофагеального соединения они локализуются в подслизистой основе, пронизывают мышечную пластинку слизистой оболочки и проходят в собственной пластинке в основном в продольном направлении.

В проксимальной части палисадной зоны вены одновременно сходятся в одной точке и, перфорируя мышечную пластинку слизистой оболочки, переходят опять в подслизистую основу в виде

четырёх или пяти больших стволов. Между ними существуют поперечные дугообразные анастомозы. В этой зоне не обнаружено вен, перфорирующих мышечную оболочку пищевода.

3. *Перфорирующая зона*. Вены этой зоны, расположенной на 3–5 см выше гастроэзофагеального соединения, не так однородны и постоянны.

В собственной пластинке слизистой оболочки пищевода (как продолжение вен палисадной зоны) сосуды формируют пять полигональных сетей и перфорируют мышечную оболочку, сообщаясь с адвентициальными венами, расположенными на наружной поверхности пищевода. Ввиду их сходства с музыкальными символами они были обозначены как вены «скрипичные ключи» [англ. – «*treble clef*» veins].

Перфорирующая зона является «критической территорией» для разрыва пищеводных варикозов при ПГ. Это связано с увеличенным сопротивлением кровотоку в данной анатомической области, а также с повышенной хрупкостью и поверхностным расположением перфорантных вен [50].

4. *Стволовая зона* определена как область от 8 до 10 см в длину с нижним краем на 5 см выше гастроэзофагеального соединения.

Большие продольные венозные стволы, обнаруженные здесь в собственной пластинке, представляющей собой продолжение полигональных сосудистых сетей перфорирующей зоны. В проксимальной части они имеют небольшой диаметр. Между ними несколько поперечно ориентированных анастомозов.

Перфоранты, расположенные беспорядочно вдоль этой зоны, проходят из подслизистой основы на внешнюю поверхность пищевода и сообщаются с адвентициальным венозным сплетением.

В физиологических условиях палисадная зона является наиболее важным звеном в сосудистой структуре гастроэзофагеального соединения. Вены здесь находятся преимущественно в собственной пластинке. Их поверхностное расположение снижает до минимума сопротивление венозному кровотоку, которое в противном случае возникло бы в зоне высокого давления в области нижнего пищеводного сфинктера.

Большое количество сосудов мелкого калибра в палисадной зоне, имеющих продольный ход параллельно друг другу, идеально приспособлены к физиологическим колебаниям давления при дыхании, которые приводят к двунаправленности циркуляции. Когда венозный отток происходит в каудальном направлении, желудочная зона собирает и дренирует кровь в систему воротной вены.

При ПГ в результате оттока в краниальном направлении расширенные глубокие вены подслизистого сплетения через многочисленные вены, прободающие мышечную оболочку пищевода в перфорирующей зоне, посылают кровь в

расширенные вены адвентициального сплетения (перизофагеальные коллатеральные вены), которые сообщаются с параэзофагеальными коллатеральными венами, расположенными в заднем средостении. От них кровь обычно дренируется в непарную вену [39].

Главным фактором, способствующим развитию ВРВП и возникновению кровотечений из них, являются гемодинамические расстройства, характерные для ЦП. Диффузный фиброз и сформировавшиеся узлы регенерации, как и дисфункция эндотелия синусоидов, нарушающая баланс между местно действующими вазоконстрикторами и вазодилататорами, приводят к увеличению печеночного сосудистого сопротивления. Последующее развитие гипердинамического циркуляторного статуса, несмотря на формирование естественных портосистемных шунтов, потенцирует прогрессирование ПГ. К тому же, в последние годы было установлено, что важную роль в патогенезе последней играют перестройка сосудистого русла и ангиогенез [1].

Считается, что непосредственной причиной разрыва варикозных узлов является комбинация повышения давления внутри их просвета и слабости стенки сосуда. Очевидно, что чем крупнее варикоз, тем риск кровотечения выше [27]. Кроме того, этому способствуют поверхностное расположение ВРВП, их связь с наполненными кровью внутрипитательными каналами, что соответствует эндоскопическим понятиям «вишнево-красные пятна» или «варикоз на варикозе» [англ. — *cherry red spots, varices on top of the varices*], а также воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода и желудка [21]. Таким образом, оценка выраженности этих патологических нарушений у больных ЦП имеет важное клиническое значение.

Следует отметить, что примерно у 50% пациентов с ЦП варикозное расширение вен пищевода отсутствует, ежегодно у 5–12% наблюдается его формирование, а в течение двух лет у 6–70% — увеличение размера. Поэтому все больные ЦП каждые 1–3 года должны подвергаться скринингу как на наличие пищеводных варикозов, так и для оценки динамики их роста [19].

Традиционно с этой целью используется *фиброгастродуоденоскопия* (ФГДС), которая является «золотым» стандартом определения риска гастроэзофагеальных кровотечений. Она позволяет не только обнаружить ВРВП, но и измерять в них давление. Последнее осуществляется либо посредством пункции (обычно во время проведения склеротерапии), либо, что более целесообразно из-за отсутствия риска кровотечения, с помощью пресс-чувствительного датчика, прикрепленного к дистальному концу эндоскопа. Несмотря на то, что значения варикозного давления у больных ЦП, как правило, ниже портального [10] и

не коррелируют с изменениями гемодинамики в ответ на фармакотерапию [25], его исследование имеет важное прогностическое значение относительно риска возникновения первого варикозного кровотечения [49], развития рецидива на фоне консервативного лечения [23] или склеротерапии [31], а также эволюции острого кровотечения [53].

Однако метод ФГДС имеет определенные недостатки. В частности, инвазивность, дискомфорт, который испытывают больные при выполнении процедуры, приводят к тому, что в ряде случаев они отказываются от ее проведения и фактически не поддаются наблюдению. Кроме того, данное исследование нельзя осуществить при тяжелом состоянии пациента. Поэтому в настоящее время изучается чувствительность и специфичность некоторых более толерантных технологий для оценки как наличия и размера пищеводных варикозов, так и риска предполагаемого кровотечения.

Капсульная эндоскопия была внедрена в медицинскую практику в 2001 г. с целью диагностики заболеваний тонкой кишки. После попадания миниатюрной капсулы (PillCam®) в пищеварительный тракт помещенная в нее видеокамера с частотой два изображения в секунду, углом поля зрения 140° и восьмикратным увеличением регистрирует все, что фиксирует ее объектив. Через датчик, установленный в области живота, видеосигнал передается на записывающее устройство, размещенное на поясе пациента. Емкости источника питания капсулы хватает на 8 ч бесперебойной работы. Далее изображения загружаются на компьютер и в течение 40–60 мин оцениваются специалистом [45].

Мета-анализ 7 исследований по применению этого метода у больных с ПГ показал: несмотря на приемлемую чувствительность и специфичность в идентификации пищеводных варикозов (85,8 и 80,5% соответственно), капсульная эндоскопия хуже, чем ФГДС, дифференцирует их по степеням, что необходимо для определения лечебной тактики [55].

Практически все осложнения ЦП, в том числе кровотечения из ВРВП, являются следствием увеличения портального давления, причем выраженность ПГ коррелирует как с тяжестью гепатоцеллюлярной недостаточности [56], так и с нарушением гистологической структуры печени [42]. Отсюда следует, что разработка методов его оценки имеет важное практическое значение. В 1896 г. впервые давление в системе воротной вены измерили L. Hallion и С.А. Francois-Frank, поместив соединенную с водным манометром канюлю в брыжеечную вену собаки. Так как данный способ был неудобным и клинически невыполнимым, в 1951 г. J.D. Myers и W.J. Taylor описали методику определения заклиненного

печеночного венозного давления, позволяющую оценить давление в синусоидах, которое при ЦП, как правило, эквивалентно портальному. С этой целью через кубитальную, внутреннюю яремную либо бедренную вену в одну из ветвей печеночной вены вводят до упора катетер и раздувают расположенный на его конце баллон, препятствуя оттоку крови. После измерения заклиненного печеночного венозного давления баллон распускают и определяют свободное печеночное давление [12].

Но поскольку значения заклиненного печеночного венозного давления могут быть ошибочными, например при абдоминальной гипертензии или асците, считается, что наиболее точным отражением выраженности ПГ является *градиент печеночного венозного давления* (ГПВД), который представляет собой разницу между заклиненным и свободным печеночным венозным давлением. На его величину влияют два фактора: печеночное сосудистое сопротивление и резистентность в коллатеральной сети. Установлено, что если нормальные показатели ГПВД находятся в пределах 1–5 мм рт. ст., то уровень, превышающий эти границы до значений 10 мм рт. ст., свидетельствует о наличии ПГ, невзирая на клинические проявления. При 10–12 мм рт. ст. формируются пищеводные варикозы, а дальнейшее увеличение ГПВД существенно усугубляет риск кровотечений из них [11].

Следует отметить, что динамика ГПВД на фоне проводимой терапии может определять как краткосрочный прогноз острого варикозного кровотечения, так и угрозу его рецидива в отдаленном периоде. Так, J.G. Abraldes и соавт. [3] выявили, что при консервативном и эндоскопическом лечении этого осложнения величина ГПВД выше 20 мм рт. ст., сохраняющаяся в течение первых 48 ч от его возникновения, была неблагоприятным признаком, влияющим на 5-дневную выживаемость. Вместе с тем редукция ГПВД более чем на 12% от исходного после внутривенного введения неселективного  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола (0,15 мг/кг) свидетельствовала о хороших перспективах дальнейшей профилактической терапии этим препаратом [44]. Мета-анализ 12 клинических испытаний, включавший 943 пациента, перенесших кровотечения из ВРВП, показал, что хороший гемодинамический ответ на фармакотерапию, способствующий снижению ГПВД более чем на 20% от исходного и/или менее 12 мм рт. ст., существенно уменьшал риск их рецидива в отдаленные сроки [18].

К сожалению, прямое измерение ГПВД в большинстве случаев не может быть применено в обычной клинической практике, поэтому в настоящее время рассматриваются альтернативные способы, дающие возможность изучить тяжесть ПГ, прогнозировать угрозу развития кровотечений из ВРВП и оценить эффективность лечебных мероприятий.

В качестве одного из таких способов предлагается доплеросонографическое исследование, позволяющее определить характер гемодинамических нарушений, свойственных больным ЦП. Однако сообщения о пользе этого метода при оценке ПГ противоречивы, что связано с многообразием сопровождающих ее расстройств кровообращения [5]. В частности, следует отметить, что в данной патофизиологической ситуации по мере прогрессирования заболевания портальный венозный приток, поступающий в систему воротной вены из внутренних органов, увеличивается, отражая развитие гипердинамического циркуляторного статуса, а портальный кровоток, перфузирующий печень, в процессе формирования коллатерального кровообращения снижается [64]. Кроме того, надо учитывать, что при наличии расширенных околопупочных вен интерпретация значений кровотока в воротной вене и ее ветвях может быть ошибочной [29]. С другой стороны, можно считать, что визуализация при доплеросонографии естественных портосисемных шунтов свидетельствует о выраженной ПГ [8].

В настоящее время для более точной характеристики портальной гипертензии рекомендуется использовать различные доплеросонографические индексы, которые рассчитываются исходя из параметров портального, печеночного и селезеночного артериального кровотока. Было показано, что индекс резистентности в печеночной артерии (отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока к максимальной систолической скорости кровотока) и пульсационный индекс в печеночной артерии (отношение разности максимальной систолической скорости кровотока и минимальной систолической скорости кровотока к средней скорости в течение сердечного цикла), а также печеночный сосудистый индекс (отношение средней линейной скорости кровотока в воротной вене к пульсационному индексу в печеночной артерии) коррелируют с величиной портального давления, измеренного во время операции [66]. Помимо этого, индекс ПГ (отношение произведения индекса резистентности в печеночной артерии  $\times$  0,69 и индекса резистентности в селезеночной артерии  $\times$  0,87 к средней линейной скорости кровотока в воротной вене) [60] и спленопортальный индекс (отношение объемной скорости кровотока в селезеночной вене к объемной скорости кровотока в воротной вене) [48] позволяют достаточно точно идентифицировать больных компенсированным ЦП с наличием варикозного расширения вен пищевода.

Изучение характера печеночного венозного кровотока по данным доплеросонографии также представляет интерес при оценке тяжести ПГ. В норме он носит трех (четырёх-, пяти-) фазный характер, что является следствием различий в

центральном венозном давлении, обусловленных сердечным циклом. У больных ЦП печеночный венозный кровоток становится бифазным, а по мере роста ГПВД — монофазным, коррелируя со степенью варикозного расширения вен пищевода [34]. Было установлено, что назначение терлипрессина [6] либо карведилола [32] способствовало улучшению его гемодинамических характеристик.

Перспективным в диагностике ПГ у больных циррозом может быть определение внутривенного циркуляторного времени. После введения в локтевую вену воздушных микропузырьков (контрастно-диагностического средства для улучшения изображения при ультразвуковом исследовании) подсчитывается разница между временем их поступления в печеночную вену и печеночную артерию (при ЦП уменьшается), а также между временем их поступления в воротную вену и печеночную артерию (при ЦП увеличивается) [65].

Характер гепатофугального кровотока по портосистемным коллатералям у больных циррозом может быть определяющим в развитии кровотечений из ВРВП. Наиболее важным здесь является гастроэзофагеальный путь шунтирования, главная роль в формировании которого принадлежит левой желудочной вене. Она дренирует обе желудочные поверхности, восходит по малой кривизне влево в малый сальник к пищеводному отверстию диафрагмы, где сообщается с венами пищевода, и затем, изгибаясь обратно вниз и вправо позади сальниковой сумки, впадает в воротную вену. Анастомозы между левой и правой желудочными венами и левой и короткими желудочными венами, обозначенные соответственно терминами «коронарная вена» и «задняя желудочная вена», имеют клиническое значение лишь при ПГ, поскольку участвуют в формировании пищеводных и связанных с ними околопищеводных варикозов [16]. Отмечалось, что диаметр левой желудочной вены, превышающий 6 мм, и увеличение средней линейной скорости кровотока в ней по данным цветного доплеровского картирования могут свидетельствовать о наличии пищеводных варикозов высокого риска [4].

Одним из методов исследования гепатофугального кровотока в области гастроэзофагеального соединения является цветная эндосонография. Посредством ее было выявлено, что у больных ЦП значительно увеличенный кровоток в ВРВП, непарной и межреберных венах уменьшался при назначении пропранолола и нитроглицерина [58], терлипрессина и соматостатина [46]. Помимо оценки эффективности фармакотерапии эндосонография за счет хорошей визуализации перфорантных, левой желудочной и параэзофагеальных коллатеральных вен может быть применена для мониторинга эндоскопических методов лечения пищеводных варикозов [54].

Мультиспиральная компьютерная томография с трехмерной реконструкцией изображения обычно выполняется большим ЦП для скрининга на наличие гепатоцеллюлярной карциномы. Она позволяет также выявить изменения, характерные для ПГ — параэзофагеальные коллатеральные вены, спленомегалию, асцит, ВРВП, которые визуализируются как выпячивания, выступающие в просвет пищевода, имеющего при этом неравномерно утолщенные стенки. Учитывая, что указанные признаки не являются специфичными и могут быть вызваны разными причинами, в частности, перистальтикой или избыточными складками слизистой оболочки, для более четкой визуализации варикоза необходимо раздуть пищевод воздухом либо заполнить его просвет контрастным веществом, например бариевой взвесью.

Данный метод для диагностики ВРВП был применен в трех исследованиях и показал хорошие результаты [37, 38, 51]. Его чувствительность и специфичность составили соответственно от 63 до 93% и от 76 до 97%, в том числе при обнаружении больших варикозов — от 56 до 92% и от 84 до 92%. В сравнении с ФГДС недостатком мультиспиральной компьютерной томографии является плохая дифференцировка варикоза по степеням, невозможность оценки состояния слизистой оболочки пищевода, а также повышенный риск облучения пациента. К достоинствам, особенно при использовании мультипланарных реконструкций изображения, можно отнести хорошую визуализацию естественных портосистемных шунтов, что помогает прогнозировать рецидив пищеводного варикоза после эндоскопической склеротерапии [40].

Кроме того, мультиспиральная компьютерная томография, дополненная портографией, так же как магнитно-резонансная ангиография, позволяет выявить локализацию, природу и тип коллатеральной циркуляции по параэзофагеальным венам. При этом не установлено корреляции между их диаметром и степенью варикозного расширения вен пищевода [22], что можно объяснить патофизиологической ролью этого пути окольного кровообращения, заключающегося не в развитии и сохранении пищеводного варикоза при ПГ, а в стабилизации портального давления у больных ЦП [33].

Портальная сцинтиграфия с применением  $^{99m}\text{Tc}$ , выполненная через прямую кишку, является неинвазивным методом для изучения портального шунтирующего индекса. Полученные в результате исследования значения, которые рассчитывались из кривых радиоактивности печени и сердца, хорошо коррелировали с величиной портального давления. Отмечалось, что если его показатели выше 20%, у больных циррозом развиваются ВРВП, а при значениях более 60% резко увеличивается угроза кровотечения из них [17].

Аналогичная трансселезеночная методика, несмотря на большую травматичность и практически одинаковую эффективность, позволяет также определить характер гепатофугального кровотока по портосистемным коллатералям [26].

Неинвазивные методы диагностики фиброза печени, активно разрабатываемые в последние годы, стали использоваться и для оценки ПГ, являющейся следствием ЦП. К ним относятся исследование сывороточных маркеров фиброза, применение фибро-теста и эластометрия печени. Было показано, что хотя сывороточные уровни ламинина и гиалуроновой кислоты, как и биохимические показатели фибро-теста, включающие  $\alpha$ -2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазу и общий билирубин, коррелировали со значениями ГПВД, в качестве прогностического критерия риска кровотечений из ВРВП они оказались несостоятельными [43, 61].

Эластометрия позволяет при помощи аппарата «Фиброскан» («Echosens», Франция) за счет колебаний средней амплитуды и низкой частоты получить количественную оценку эластичности печени для определения стадии фиброза (по системе Metavir), выраженной в килопаскалях (кПа). Взаимосвязь ее значений с ГПВД изучалась в трех исследованиях, включавших пациентов с бессимптомным или компенсированным ЦП [13, 47, 63]. Несмотря на то, что при величине ГПВД от 5 до 10–12 мм рт. ст. была выявлена хорошая корреляция между изучаемыми показателями, при более высоких цифрах она была несущественной. Этот феномен можно объяснить с позиций патогенеза ПГ при ЦП. Действительно, эластометрия может отражать увеличение печеночного сосудистого сопротивления лишь за счет накопления волокон внеклеточного матрикса и не учитывает изменения, которые вызваны дисфункцией эндотелия синусоидов, ухудшающиеся по мере прогрессирования заболевания. Кроме того, она не в состоянии оценить сложные гемодинамические нарушения, характерные для ПГ в ее поздней стадии. Тем не менее, результаты исследований позволяют считать, что тяжелая ПГ может быть диагностирована при показателях эластичности печени от 13,6 до 34,9 кПа, а при значениях, превышающих 40 кПа, существует большая вероятность развития крупных пищеводных варикозов с высоким риском кровотечения из них.

Н. Stefanescu и соавт. [57] для оценки выраженности варикозного расширения вен пищевода предложили при помощи аппарата «Фиброскан» последовательно исследовать степень фиброза печени и селезенки. Алгоритм, описанный авторами, заключается в первоначальном измерении показателей эластичности печени, и если они более 19 кПа, выполняется эластометрия селезенки. По их мнению, полученные при этом

значения, превышающие 55 кПа, могут свидетельствовать о наличии высокого риска пищеводного варикоза.

Ранее было установлено, что морфологические изменения в селезенке при ЦП включают в себя — помимо полнокровия красной пульпы, гиперплазии гистиоцитов, удлинения и утолщения стенок артериол — увеличение количества ретикулярных волокон и субкапсулярных миофибробластов, что сопровождается диффузным фиброзом ее паренхимы. Однако, несмотря на то, что роль указанных структурных нарушений в формировании ВРВП остается неясной [9], спленомегалия может быть одним из предикторов их развития [24].

Для повышения точности этого прогностического параметра в последние годы были разработаны тесты, которые предусматривают определение диаметра селезенки в сочетании с другими показателями, например числом тромбоцитов в периферической крови, эластичностью печени, тяжестью нарушения ее функции.

Известно, что тромбоцитопения является типичным осложнением ЦП и обусловлена гиперспленизмом. Сама по себе она имеет невысокую чувствительность и специфичность как предиктор варикозного расширения вен пищевода и риска кровотечения из них [52]. Тем не менее, хорошим прогностическим критерием может быть совокупность снижения числа тромбоцитов до уровня менее  $90 \times 10^9/\text{л}$  с тяжелыми нарушениями функции печени (по Child–Pugh B, C) [14], как и сочетание этих параметров с величиной диаметра селезенки, превышающей 160 мм [15]. Кроме того, предлагается рассчитывать вероятность развития пищеводного варикоза высокого риска исходя из отношения произведения значений эластичности печени и диаметра селезенки (мм) к числу тромбоцитов [35], а также отношения квадрата числа тромбоцитов к произведению фракций моноцитов и сегментоядерных нейтрофилов (%) [36]. При этом в первом случае определяющей является величина превышающая 5,5, во втором — менее 11. E.G. Giannini и соавт. [28] считают целесообразным проведение профилактических мероприятий по предотвращению кровотечений из ВРВП при значениях отношения числа тромбоцитов в периферической крови к диаметру селезенки  $[(\text{N}/\text{мм}^3)/\text{мм}]$  менее 909. Однако, по мнению A.Z. de Mattos и соавт. [20], чувствительность и специфичность данного метода достаточно низкие, чтобы делать вывод о его клиническом применении.

Нарушения функции печени могут быть важным фактором риска возникновения кровотечения из пищеводных варикозов. Было показано, что сочетание высоких величин международного нормализованного отношения со снижением значений альбумина и аланинаминотрансферазы у больных компенсированным ЦП (Child–Pugh A)

косвенно свидетельствует о формировании варикозного расширения вен пищевода [7], а совокупность уровня холинэстеразы менее 2250 Ед/л и международного нормализованного отношения более 1,2 — о высокой вероятности развития кровотечения из них [59]. Уровень общего билирубина, превышающий 51 ммоль/л, в сочетании с трансфузией более 6 единиц крови при остром варикозном кровотечении у больных ЦП являются факторами опасности его рецидива [41].

## Заключение

Таким образом, несмотря на то, что фиброгастроуденоскопия в настоящее время остается

общепринятым инструментом скрининга больных ЦП для определения риска развития кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода, она имеет ряд недостатков, снижающих ее прогностическое значение. Отсюда следует, что оптимизация других известных методов оценки ПГ, а также разработка новых, основанных на патофизиологических механизмах ее развития, позволит повысить эффективность мероприятий, направленных на профилактику этого тяжелого осложнения.

## Список литературы

1. *Garbuzenko D.V.* Патофизиологические механизмы и новые направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* — 2010. — № 6. — С. 11–20.
1. *Garbuzenko D.V.* Pathophysiological mechanisms and recent trends of treatment of portal hypertension in liver cirrhosis // *Klin. perspektivy gastroenterol. hepatol.* — 2010. — N 6. — P. 11–20.
2. *Турмаханов С.Т., Асадулаев Ш.М., Ахметкалиев М.Н.* Морфофункциональные изменения непарной вены и вен гастроэзофагеальной зоны при портальной гипертензии // *Анн. хирург. гепатол.* — 2008. — Т. 13, № 2. — С. 58–65.
2. *Turmakhanov S.T., Asadulayev Sh.M., Akhmetkaliyev M.N.* Morphological changes of azygous vein and veins of gastroesophageal region in portal hypertension // *Ann. khirurg. hepatol.* — 2008. — Vol. 13, N 2. — P. 58–65.
3. *Abraldes J.G., Villanueva C., Bañares R.* et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy // *J. Hepatol.* — 2008. — Vol. 48, N 2. — P. 229–236.
4. *Adithan S., Venkatesan B., Sundarajan E.* et al. Color Doppler evaluation of left gastric vein hemodynamics in cirrhosis with portal hypertension and its correlation with esophageal varices and variceal bleed // *Indian J. Radiol. Imaging.* — 2010. — Vol. 20, N 4. — P. 289–293.
5. *Baik S.K.* Haemodynamic evaluation by Doppler ultrasonography in patients with portal hypertension: a review // *Liver Int.* — 2010. — Vol. 30, N 10. — P. 1403–1413.
6. *Baik S.K., Kim J.W., Kim H.S.* et al. Recent variceal bleeding: Doppler US hepatic vein waveform in assessment of severity of portal hypertension and vasoactive drug response // *Radiology.* — 2006. — Vol. 240, N 2. — P. 574–580.
7. *Berzigotti A., Gilabert R., Abraldes J.G.* et al. Non-invasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, N 5. — P. 1159–1167.
8. *Berzigotti A., Rossi V., Tiani C.* et al. Prognostic value of a single HVPG measurement and Doppler-ultrasound evaluation in patients with cirrhosis and portal hypertension // *J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46, N 5. — P. 687–695.
9. *Bolognesi M., Merkel C., Sacerdoti et al.* The role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension // *Dig. Liver Dis.* — 2002. — Vol. 34, N 2. — P. 144–150.
10. *Bosch J., Bordas J.M., Rigau J.* et al. Noninvasive measurement of the pressure of esophageal varices using an endoscopic gauge: Comparison with measurements by variceal puncture in patients undergoing endoscopic sclerotherapy // *Hepatology.* — 1986. — Vol. 6, N 4. — P. 667–672.
11. *Bosch J., Garcia-Pagan J.C., Berzigotti A., Abraldes J.G.* Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease // *Semin. Liver Dis.* — 2006. — Vol. 26, N 4. — P. 348–362.
12. *Boyer T.D.* Wedged hepatic vein pressure (WHVP): ready for prime time // *Hepatology.* — 2006. — Vol. 43, N 3. — P. 405–406.
13. *Bureau C., Metivier S., Peron J.M.* et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 27, N 12. — P. 1261–1268.
14. *Burton J.R., Liangpunsakul S., Lapidus J.* Validation of a multivariate model predicting presence and size of varices // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41, N 6. — P. 609–615.
15. *Cherian J.V., Deepak N., Ponnusamy R.P.* et al. Non-invasive predictors of esophageal varices // *Saudi J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17, N 1. — P. 64–68.
16. *Chiang J.H., Lee R.C., Huang S.S.* et al. Hepatofugal collaterals in advanced liver cirrhosis: Identification with CT portography // *Chin. J. Radiol.* — 2006. — Vol. 31. — P. 1–13.
17. *Chitapanarux T., Praisontarangkul O., Thongsawat S.* et al. Per rectal portal scintigraphy as a useful tool for predicting esophageal variceal bleeding in cirrhotic patients // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, N 5. — P. 791–795.
18. *D'Amico G., Garcia-Pagan C., Luca A., Bosch J.* Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: A systematic review // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 131, N 5. — P. 1611–1624.
19. *De Franchis R., Dell'Era A., Iannuzzi F.* Diagnosis and treatment of portal hypertension // *Dig. Liver Dis.* — 2004. — Vol. 36, N 12. — P. 787–798.
20. *De Mattos A.Z., De Mattos A.A., Vianna F.F.* et al. Platelet count/spleen diameter ratio: analysis of its capacity as a predictor of the existence of esophageal varices // *Arq. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 47, N 3. — P. 275–278.
21. *El-Zayadi A., Montasser M.F., Girgis F.* et al. Histological changes of the esophageal mucosa in bleeding versus non-bleeding varices // *Endoscopy.* — 1989. — Vol. 21, N 5. — P. 205–207.
22. *Erden A., Idilman R., Erden I.* et al. MR angiography of esophageal mural veins in portal hypertension: a correlation with endoscopic grades of esophageal varices // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 21, N 3. — P. 275–279.
23. *Escorsell A., Bordas J.M., Castañeda B.* et al. Predictive

- value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31, N 5. – P. 1061–1067.
24. *Fagundes E.D., Ferreira A.R., Roquete M.L.* et al. Clinical and laboratory predictors of esophageal varices in children and adolescents with portal hypertension syndrome // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2008. – Vol. 46, N 2. – P. 178–183.
  25. *Feu F., Bordas J.M., Luca A.* et al. Reduction of variceal pressure by propranolol: comparison of the effects on portal pressure and azygos blood flow in patient with cirrhosis // *Hepatology*. – 1993. – Vol. 18, N 5. – P. 1082–1089.
  26. *Gao L., Yang F., Ren C.* et al. Diagnosis of cirrhotic portal hypertension and compensatory circulation using transsplenic portal scintigraphy with (99m)Tc-phytate // *J. Nucl. Med.* – 2010. – Vol. 51, N 1. – P. 52–56.
  27. *Garcia-Tsao G., Groszmann R.J., Fisher R.L.* et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding // *Hepatology*. – 1985. – Vol. 5, N 3. – P. 419–424.
  28. *Giannini E.G., Zaman A., Kreil A.* et al. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, N 11. – P. 2511–2519.
  29. *Gupta D., Chawla Y.K., Dhiman R.K.* et al. Clinical significance of patent paraumbilical vein in patients with liver cirrhosis // *Dig. Dis. Sci.* – 2000. – Vol. 45, N 9. – P. 1861–1864.
  30. *Hashizume M., Kitano S., Sugimaschi K., Sueishi K.* Three-dimensional view of the vascular structure of the lower esophagus in clinical portal hypertension // *Hepatology*. – 1988. – Vol. 8, N 6. – P. 1482–1487.
  31. *Hosking S.W., Robinson P., Johnson A.G.* Usefulness of manometric assessment of varices in maintenance sclerotherapy A controlled trial // *Gastroenterology*. – 1987. – Vol. 93, N 4. – P. 846–851.
  32. *Hussain Q., Badruddin A.H., Chaudhry M.A.* et al. Effect of carvedilol on portal pressure estimated by hepatic vein Doppler ultrasound waveform and damping index in cirrhotic patients // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2010. – Vol. 20, N 9. – P. 586–589.
  33. *Irisawa A., Obara K., Bhutani M.S.* et al. Role of para-esophageal collateral veins in patients with portal hypertension based on the results of endoscopic ultrasonography and liver scintigraphy analysis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol. 18, N 3. – P. 309–314.
  34. *Joseph T., Madhavan M., Devadas K., Ramakrishnannair V.K.* Doppler assessment of hepatic venous waves for predicting large varices in cirrhotic patients // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, N 1. – P. 36–39.
  35. *Kim B.K., Han K.H., Park J.Y.* et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, N 6. – P. 1382–1390.
  36. *Kim B.K., Han K.H., Park J.Y.* et al. Prospective validation of P2/MS noninvasive index using complete blood counts for detecting esophageal varices in B-viral cirrhosis // *Liver Int.* – 2010. – Vol. 30, N 6. – P. 860–866.
  37. *Kim S.H., Kim Y.J., Lee J.M.* et al. Esophageal varices in patients with cirrhosis: Multidetector CT esophagography – comparison with endoscopy // *Radiology*. – 2007. – Vol. 242, N 3. – P. 758–768.
  38. *Kim Y.J., Raman S.S., Yu N.C.* et al. Esophageal varices in cirrhotic patients: Evaluation with liver CT // *Am. J. Radiol.* – 2007. – Vol. 188, N 1. – P. 139–144.
  39. *Kimura T., Moriyasu F., Kawasaki T.* et al. Relationship between esophageal varices and azygos vein evaluated by cineportography // *Hepatology*. – 1991. – Vol. 13, N 5. – P. 858–864.
  40. *Kodama H., Aikata H., Takaki S.* et al. Evaluation of patients with esophageal varices after endoscopic injection sclerotherapy using multiplanar reconstruction MDCT images // *Am. J. Roentgenol.* – 2009. – Vol. 192, N 1. – P. 122–130.
  41. *Krige J.E., Kotze U.K., Distiller G.* Predictive factors for rebleeding and death in alcoholic cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a multivariate analysis // *World J. Surg.* – 2009. – Vol. 33, N 10. – P. 2127–2135.
  42. *Krogsgaard K., Gluud C., Henriksen J.H.* et al. Correlation between liver morphology and portal pressure in alcoholic liver disease // *Hepatology*. – 1984. – Vol. 4, N 3. – P. 699–703.
  43. *Kropf J., Gressner A.M., Tittor W.* Logistic-regression model for assessing portal hypertension by measuring hyaluronic acid (hyaluronan) and laminin in serum // *Clin. Chem.* – 1991. – Vol. 37, N 1. – P. 30–35.
  44. *La Mura V., Abraldes J.G., Raffa S.* et al. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 51, N 2. – P. 279–287.
  45. *Lee N.M., Eisen G.M.* 10 years of capsule endoscopy: an update // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 4, N 4. – P. 503–512.
  46. *Lee Y.T., Sung J., Yung M.Y.* et al. Use of color Doppler EUS in assessing azygos blood flow for patients with portal hypertension // *Gastrointest. Endosc.* – 1999. – Vol. 50, N 1. – P. 47–52.
  47. *Lemoine M., Katsahian S., Ziol M.* Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 28, N 9. – P. 1102–1110.
  48. *Liu C.H., Hsu S.J., Liang C.C.* et al. Esophageal varices: noninvasive diagnosis with duplex Doppler US in patients with compensated cirrhosis // *Radiology*. – 2008. – Vol. 248, N 1. – P. 132–139.
  49. *Merkel C., Bolognesi M., Sacerdoti D.* et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32, N 5. – P. 930–934.
  50. *Noda T.* Angioarchitectural study of esophageal varices with special reference to variceal rupture // *Virchows Arch.* – 1984. – Vol. 404, N 4. – P. 381–392.
  51. *Perri R.E., Chiorean M.V., Fidler J.* et al. A prospective evaluation of computerized tomographic (CT) scanning as a screening modality for esophageal varices // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, N 5. – P. 1587–1594.
  52. *Qamar A.A., Grace N.D., Groszmann R.J.* et al. Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, N 1. – P. 153–159.
  53. *Ruiz del Arbol L., Martin de Argila C., Vazquez M.* et al. Endoscopic measurement of variceal pressure during hemorrhage from esophageal varices // *Hepatology*. – 1992. – Vol. 16 (suppl. 1). – P. 147A.
  54. *Sato T., Yamazaki K., Toyota J.* et al. Endoscopic ultrasonographic evaluation of hemodynamics related to variceal relapse in esophageal variceal patients // *Hepatol. Res.* – 2009. – Vol. 39, N 2. – P. 126–133.
  55. *Schreibman I., Meitz K., Kunselman A.R.* et al. Defining the threshold: new data on the ability of capsule endoscopy to discriminate the size of esophageal varices // *Dig. Dis. Sci.* – 2011. – Vol. 56, N 1. – P. 220–226.
  56. *Silkauskaitė V., Pranculis A., Mitraitė D.* et al. Hepatic venous pressure gradient measurement in patients with liver cirrhosis: a correlation with disease severity and variceal bleeding // *Medicina (Kaunas)*. – 2009. – Vol. 45, N 1. – P. 8–13.

57. *Stefanescu H., Grigorescu M., Lupsor M.* et al. Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 26, N 1. – P. 164–170.
58. *Sukigara M., Shimoji K., Ohata M.* et al. Effects of propranolol and nitroglycerin on cephalad collateral venous flow in patients with cirrhosis: evaluation using transesophageal real-time two-dimensional Doppler echography // *Am. J. Gastroenterol.* – 1988. – Vol. 83, N 11. – P. 1248–1254.
59. *Tacke F., Fiedler K., Trautwein C.* A simple clinical score predicts high risk for upper gastrointestinal hemorrhages from varices in patients with chronic liver disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42, N 3. – P. 374–382.
60. *Tarzammi M.K., Somi M.H., Farhang M., Jalilvand M.* Portal hemodynamics as predictors of risk esophageal varices in cirrhotic patients // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, N 12. – P. 1898–1902.
61. *Thabut D., Imbert-Bismut F., Cazals-Hatem D.* et al. Relationship between the Fibrotest and portal hypertension in patients with liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26, N 3. – P. 359–368.
62. *Vianna A., Hayes P.C., Moscoso G.* et al. Normal venous circulation of the gastroesophageal junction // *Gastroenterology* – 1987. – Vol. 93, N 4. – P. 876–889.
63. *Vizzutti F., Arena U., Romanelli R.G.* Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45, N 5. – P. 1290–1297.
64. *Vorobioff J., Bredfeldt J.E., Groszmann J.* Hyperdynamic circulation in portal hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension // *Am. J. Physiol.* – 1983. – Vol. 244, N 1. – P. 52–57.
65. *Zhang C.X., Hu J., Hu K.W.* et al. Noninvasive analysis of portal pressure by contrast-enhanced sonography in patients with cirrhosis // *J. Ultrasound Med.* – 2011. – Vol. 30, N 2. – P. 205–211.
66. *Zhang L., Duan Y.Y., Li J.M., Yin J.K.* Hemodynamic features of doppler ultrasonography in patients with portal hypertension: Intraoperative direct measurement of portal pressure in the portal venous system // *J. Ultrasound Med.* – 2007. – Vol. 26, N 12. – P. 1689–1696.

УДК 616.36-003.826-06

# Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа

Г.А. Мельниченко<sup>1</sup>, А.Ю. Елисеева<sup>1</sup>, М.В. Маевская<sup>2</sup>,<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России РФ,<sup>2</sup>Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России РФ

## Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease at obesity and its interrelation with cardio-vascular disease and 2<sup>nd</sup> type diabetes mellitus risk factors

G.A. Melnichenko, A.Yu. Yeliseyeva, M.V. Mayevskaya

**Цель исследования.** Оценить распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных с ожирением и определить ее взаимосвязь с кардиометаболическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2-го типа (СД-2).

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни 560 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет, страдающих ожирением. В ходе исследования изучался анамнез, анализировались антропометрические параметры, уровень артериального давления, определялись липидный спектр крови, активность АлАТ, АсАТ, маркеры вирусных гепатитов – HbsAg, HCV-at (для исключения вирусной этиологии заболевания печени), уровни глюкозы и иммунореактивного инсулина натощак и на 120-й минуте стандартного глюкозотолерантного теста. Инсулинорезистентность оценивалась по показателю HOMA-IR. Метаболический синдром верифицирован по критериям IDF 2005 г. Для диагностики НАЖБП проводилось УЗИ печени.

**Aim of investigation.** To estimate prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with obesity and to determine its interrelation with cardiometabolic risk factors of cardio-vascular diseases (CVD) and diabetes mellitus of the 2nd type (type 2 DM).

**Material and methods.** Retrospective analysis of case records of 560 obese patients aged 18 to 55 years was carried out. At the investigation past history, anthropometric data, level of blood pressure were analyzed, blood lipid spectrum, activity of ALT, AST, markers of viral hepatitis – HbsAg, HCV-at (to rule out viral etiology of liver disease), fasting and at 120-th minute of the standard glucose tolerance test blood glucose and immunoreactive insulin were determined. Insulin resistance was estimated by HOMA-IR score. Metabolic syndrome was verified by IDF (2005) criteria. Liver US was carried out to diagnose NAFLD.

**Results.** During investigation NAFLD was revealed in 77,7% of patients. At multi-factor analysis of variance interrelation of NAFLD with CVD and type 2 DM risk factors, such as systemic hypertension, dyslipidemia,

Елисеева Александра Юрьевна – аспирант отделения терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России РФ. Контактная информация: alex.eliseeva@mail.ru; 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

**Результаты.** В ходе обследования у 77,7% пациентов выявлена НАЖБП. В результате многофакторного анализа подтверждена взаимосвязь НАЖБП с факторами риска ССЗ и СД-2, такими как артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность.

**Выводы.** Результаты исследования диктуют необходимость более тщательного обследования больных, страдающих ожирением и НАЖБП, с целью раннего выявления и коррекции кардиометаболических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД-2.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, метаболический синдром, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

disorders of carbohydrate metabolism and insulin resistance was confirmed.

**Conclusions.** Study results determine necessity of more careful investigation of patients with obesity and NAFLD for early diagnostics and treatment of cardio-metabolic risk factors of cardio-vascular diseases and type 2 DM.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, obesity, metabolic syndrome, risk factors of cardio-vascular diseases.

**Н**еалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одна из наиболее актуальных проблем современной медицины – является предметом многочисленных исследований, вызывая интерес врачей разных специальностей.

Число больных НАЖБП в последнее время значительно увеличилось наряду с ростом распространенности ожирения и сахарного диабета и составляет 20% в общей популяции [14, 18, 40]. В США жировую дистрофию печени имеют более 34% взрослого населения – свыше 60 млн человек, в Японии – 29% взрослых жителей [13]. Согласно результатам клинико-эпидемиологического исследования DIREG L 01903, проведенного в Российской Федерации в 2007 г., распространенность НАЖБП среди пациентов ( $n=30\ 754$ ), обратившихся к терапевтам поликлиник, составила 27% [8].

Ожирение – наиболее значимый фактор, связанный с неалкогольной жировой болезнью печени. Как показали многочисленные исследования, индекс массы тела (ИМТ) является независимым предиктором развития жировой инфильтрации печени [9, 11]. У больных с ожирением НАЖБП обнаруживается в 75% случаев. При морбидном ожирении практически все пациенты имеют НАЖБП, из них стеатогепатит – от 25 до 70% [19]. S. Bellentani и соавт. при обследовании 66 человек с ожирением выявили наличие НАЖБП у 75,8% [12]. При сочетании ожирения и сахарного диабета 2-го типа (СД-2) НАЖБП обнаруживается, по данным различных авторов, с частотой от 5–20 до 75% [23].

Патогенетические механизмы развития НАЖБП сложны и остаются предметом дискуссий. Инсулинорезистентность (ИР), оксидативный стресс и воспаление считаются ключевыми среди них. В 1998 г. в качестве модели патогенеза НАЖБП предложена «теория двух толчков». Согласно этой гипотезе, «первым толчком» в развитии стеатоза печени является наблюдаемое при

ожирении, особенно висцеральном, избыточное поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК), которое индуцирует развитие «второго толчка» – оксидативного стресса. Окислительный стресс вызывает перекисное окисление липидов, повреждение митохондрий и увеличение секреции цитокинов – фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8 (ИЛ-8), в итоге приводящих к воспалению, апоптозу и некрозу гепатоцитов, а в дальнейшем к фиброзу и циррозу печени [19]. Кроме того, в настоящее время доказана роль СЖК, которые могут проявлять липотоксичность, индуцируя экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  [3, 4, 9, 21, 30].

Тесная связь НАЖБП с ожирением и ИР позволяет рассматривать НАЖБП как поражение печени при метаболическом синдроме (МС) [1, 5, 6, 31, 37]. Однако печень является не только органом-мишенью, но и сама усиливает метаболические нарушения при инсулинорезистентности [3].

Клиническое течение НАЖБП обычно бессимптомное. У большинства больных поражение печени выявляют случайно при обследовании по поводу других проявлений МС. В ходе обследования важно исключить иные причины поражения органа, например вирусные гепатиты В и С, аутоиммунный гепатит, алкогольную болезнь и лекарственные поражения печени. При НАЖБП чувствительным методом выявления жировой дистрофии служит УЗИ (увеличение размеров печени, повышение ее эхогенности, снижение звукопроводимости, ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночных вен).

Согласно современным представлениям, НАЖБП позиционируется как независимый фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [32, 33]. Важнейшим фактором такого риска служит атерогенная дислипидемия, которая выявляется у 20–80% больных НАЖБП [2]. В ряде работ пока-

зана связь НАЖБП с артериальной гипертензией [20]. Установлено также, что ССЗ являются главной причиной смерти пациентов с НАЖБП [33].

НАЖБП расценивают как хроническое воспалительное заболевание, которое вносит свой вклад в виде дополнительных атерогенных стимулов к уже сформированному провоспалительному статусу [21].

Следует отметить, что инсулинорезистентность — основной фактор развития НАЖБП — является самостоятельным фактором риска ССЗ и СД-2. Клиническая значимость метаболических нарушений и заболеваний, объединенных рамками синдрома ИР, велика, и их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклероза и связанных с ним ССЗ. Несмотря на рост распространенности НАЖБП среди больных с ожирением, патогенетические механизмы, лежащие в ее основе, недостаточно изучены. Кроме того, отсутствуют общепринятые подходы к диагностике и лечению НАЖБП. Взаимосвязь НАЖБП с факторами риска ССЗ и СД-2 продолжает дискутироваться. Все это свидетельствует об актуальности изучения рассматриваемой проблемы.

**Целью** работы было оценить распространенность неалкогольной жировой болезни печени у больных с ожирением и изучить ее взаимосвязь с кардиометаболическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД-2.

## Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 560 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет, страдающих ожирением (ИМТ $\geq$ 30) и прошедших клиническое обследование на базе отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ в период с 1998 по 2010 г. Женщин было 60,9% (341), мужчин — 39,1% (219). В исследование не включались пациенты, злоупотребляющие алкоголем, с сахарным диабетом и вирусными гепатитами. В ходе исследования изучались анамнез, уровень АД, анализировались антропометрические параметры — рост, масса тела, *окружность талии* (ОТ), *объем бедер* (ОБ), ОТ/ОБ, ИМТ. Расчет ИМТ осуществлялся по формуле: масса тела (кг), деленная на квадрат роста (м<sup>2</sup>). Согласно градациям ВОЗ (1997), ИМТ 29,9–34,9 оценивали как ожирение I степени, 35,0–39,9 — II степени, более 40,0 — III степени. Масса тела включенных в исследование пациентов составила 111 [95; 130] кг, ИМТ — 37,7 [34; 42], ОТ — 111 [100; 123] см, ОТ/ОБ — 0,9 [0,84; 0,98].

Забор крови натощак после не менее 12-часового голодания производился для определения следующих показателей: липидного спектра —

*общего холестерина* (ОХС), *холестерина липопротеидов высокой плотности* (ХС ЛПВП), *холестерина липопротеидов низкой плотности* (ХС ЛПНП), *триглицеридов* (ТГ), активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ). Для исключения вирусной этиологии заболевания печени у всех пациентов в сыворотке крови определяли маркеры вирусных гепатитов (HbsAg, HCV-at). С целью оценки состояния углеводного обмена проводили стандартный *оральный глюкозотолерантный тест* (ОГТТ) с определением содержания глюкозы в сыворотке венозной крови натощак и через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы; оценивали уровень инсулина в сыворотке крови натощак и рассчитывали косвенный показатель инсулинорезистентности — индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance).

Уровни липидов, глюкозы и трансаминаз печени определяли в сыворотке крови на биохимическом анализаторе «Spectrum II» фирмы «Abbot», США. Референсные интервалы для биохимических показателей крови: глюкоза натощак — 3,3–5,5 ммоль/л, глюкоза на 120-й минуте ОГТТ <7,8 ммоль/л, ОХС — 3,3–5,2 ммоль/л, ХС ЛПВП — 1,3–2,6 ммоль/л, ХС ЛПНП — 0–3,4 ммоль/л, триглицериды — 0,1–1,7 ммоль/л, активность АлАТ с заданными нормальными уровнями 4,0–41,0 Ед/л для мужчин и 7,0–31,0 Ед/л для женщин, АсАТ— 4,0–38,0 Ед/л для мужчин и 4,0–32,0 Ед/л для женщин.

Состояние углеводного обмена оценивали на основании рекомендаций ВОЗ (1998): за повышение гликемии натощак принимали значения от 5,6 до 6,9 ммоль/л, уровень глюкозы плазмы крови на 120-й точке ОГТТ от 7,8 до 11,0 ммоль/л считали как *нарушенную толерантность к глюкозе* (НТГ). Содержание инсулина определяли в сыворотке крови, взятой натощак после 12-часового голодания, на электрохемилюминесцентном анализаторе «Elecsys» фирмы «Hoffmann-La Roche», Швейцария. Референсный интервал для данного показателя — 2,3–26,4 мкЕд/л. Для косвенной оценки инсулинорезистентности использовали математическую модель кинетики глюкозы и инсулина — показатель НОМА, который рассчитывали по формуле (Matthews D.R., 1985): инсулин (мкЕд/л) натощак  $\times$  глюкоза (ммоль/л) натощак / 22,5. При значениях выше 2,77 показатель НОМА рассматривается как патологический. Для верификации больных с метаболическим синдромом использовались критерии IDF (2005 г.).

С целью постановки диагноза НАЖБП исключались другие причины поражения печени, такие как вирусные гепатиты В и С, аутоиммунный гепатит, алкогольная болезнь и лекарственное поражение печени. Проводилось также УЗИ печени с определением ее структуры, размеров, толщины долей, плотности, звукопроводимости, оценкой

состояния желчных протоков и сосудистого рисунка [7]. Диагноз жировой дистрофии ставился по следующим критериям: увеличение размеров печени, повышение ее эхогенности, снижение звукопроводимости, ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночных вен.

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета Portable Statistica 8, StatSoft, Inc., США. Массивы непрерывных данных представлялись в виде значений медиан и интерквартильных интервалов, категориальные данные – в виде частотных показателей, выраженных в процентах. Сравнение двух независимых групп по непрерывным признакам осуществлялось с помощью U-теста Манна–Уитни, а двух зависимых групп – с помощью теста Вилкоксона. Взаимосвязь изучаемых признаков оценивалась с использованием метода ранговой корреляции Спирмена ( $r$  – коэффициент корреляции). Изучение связи стеатоза с гормональными и метаболическими факторами риска ССЗ проводилось с помощью логистического регрессионного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

Клиническое течение НАЖБП обычно бессимптомное. Чаще всего поражение печени выявляется случайно при обследовании по поводу других проявлений метаболического синдрома. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости – самый распространенный, безопасный и неинвазивный высокочувствительный метод для оценки состояния печени. По данным литературы, чувствительность и специфичность УЗИ печени составляет 60–94% и 88–95% соответственно [24, 34].

В нашей работе с целью выявления НАЖБП всем пациентам было проведено ультразвуковое сканирование печени с оценкой эхогенности, сосу-

дистого рисунка и звукопроводимости паренхимы. Из 560 больных, включенных в исследование, у 435 (77,7%) выявлена НАЖБП – *основная группа*, остальные составили *контрольную группу* (без НАЖБП).

Высокая степень ожирения и тяжесть инсулинорезистентности увеличивают риск развития НАЖБП. По данным различных авторов, от 70 до 100% пациентов с НАЖБП имеют ожирение [20, 22, 28, 29, 41]. Показано, что ожирение II и III степени в 95–100% случаев сочетается с развитием жировой дистрофии печени [10]. По сведениям А.О. Буеверова и соавт., ожирение в 95% ассоциируется с развитием стеатоза, а в 20–47% – с *неалкогольным стеатогепатитом* (НАСГ) [2]. В исследовании S. Bellentani и соавт. [12] НАЖБП была выявлена у 75,8% больных с ожирением. Развитие болезни, по мнению многих авторов, тесно ассоциировано с висцеральным ожирением [17, 25, 29, 31, 35].

Нами в обследованных двух группах были выявлены статистически значимые различия в показателях массы тела, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ ( $p < 0,001$ ) – табл. 1. Полученные результаты подтверждают данные о том, что распространенность НАЖБП возрастает по мере увеличения ИМТ, а высокая степень ожирения увеличивает риск ее развития [29, 30, 33, 35]. Кроме того, найдены статистически значимые различия распределения пациентов по степени ожирения ( $p < 0,001$ ). Так, среди пациентов с НАЖБП 47,5% имели III степень ожирения, тогда как среди пациентов без НАЖБП – всего 8%. У больных без НАЖБП преобладала I степень ожирения (68%) – рис. 1.

В литературе имеются отдельные работы, указывающие на связь НАЖБП с *артериальной гипертензией* (АГ) [16, 20]. В исследовании J.V. Dixon и соавт. с участием 105 пациентов с НАЖБП высокий индекс ИР и АГ были независимыми показателями риска развития НАСГ [20]. Гиперинсулинемия патогенетически связана с формированием артериальной гипертензии, так

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Больные с НАЖБП $n=435$ Me [25; 75]	Больные без НАЖБП $n=125$ Me [25; 75]	$p^*$
Возраст	32 [26; 42]	30 [22; 40]	0,031
Масса тела, кг	118 [101; 133]	95 [90; 110]	<0,001
ИМТ	39,1 [35; 44]	34 [31; 36]	<0,001
ОТ, см	115 [104; 125]	100 [96; 110]	<0,001
ОТ/ОБ	0,92 [0,85; 0,99]	0,87 [0,82; 0,92]	<0,001
АД, мм рт. ст.:			
систолическое	130 [120; 140]	120 [115; 130]	<0,001
диастолическое	85 [80; 90]	80 [70; 80]	<0,001

\*Значение  $p$  для теста Манна–Уитни

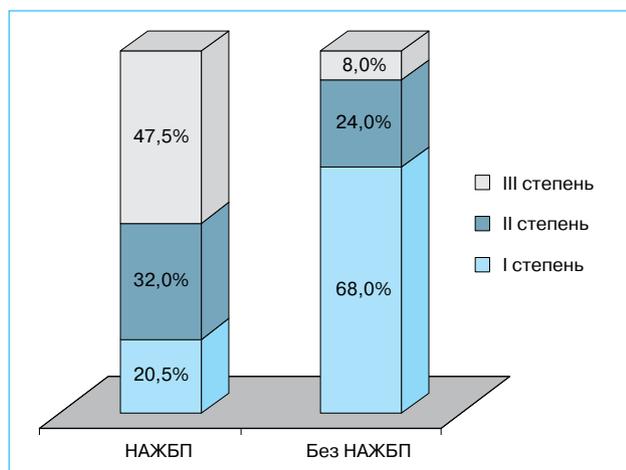


Рис. 1. Распределение пациентов по степеням ожирения

как инсулин повышает активность симпатической нервной системы, увеличивая тем самым сердечный выброс и периферическое сосудистое сопротивление. Показано, что ИР и АГ — это два взаимосвязанных состояния, которые приводят к атеросклеротическому поражению сосудов.

В нашем исследовании наличие АГ выявлено у 53,4% обследованных. В группе пациентов с НАЖБП регистрировались также более высокие цифры систолического и диастолического АД. Кроме того, АГ статистически значимо чаще встречалась в группе больных с НАЖБП (63% против 20% в контрольной группе,  $p < 0,001$ ) — см. табл. 1.

В ряде исследований установлена взаимосвязь НАЖБП и гиперлипидемии [16, 19, 27, 31]. НАЖБП характеризуется накоплением триглицеридов, которые образуются при эстерификации СЖК и глицерина в гепатоците. Показано также, что НАЖБП чаще ассоциируется с гипертриглицеридемией [2, 15, 17, 30, 36]. Н. Knobler при обследовании 48 больных с НАЖБП выявил гипертриглицеридемию в 73% случаев [25].

Согласно современным данным, гипертриглицеридемия рассматривается как важный независимый фактор риска *ишемической болезни сердца* (ИБС). Нами выявлены значимые различия в показателях ОХС, ТГ и коэффициента атерогенности между группами пациентов с и без НАЖБП (рис. 2). В целом дислипидемия была выявлена у 67% пациентов. В литературе имеются данные о том, что атерогенная дислипидемия выявляется у 20–80% больных НАЖБП [2]. В нашем исследовании у 43% больных с ожирением и НАЖБП отмечалось увеличение содержания ОХС, у 37,7% — повышение уровня ХС ЛПНП, у 38,6% — снижение концентрации ХС ЛПВП, у 65,6% — гипертриглицеридемия.

При анализе функционального состояния печени активность трансаминаз была значимо выше у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной

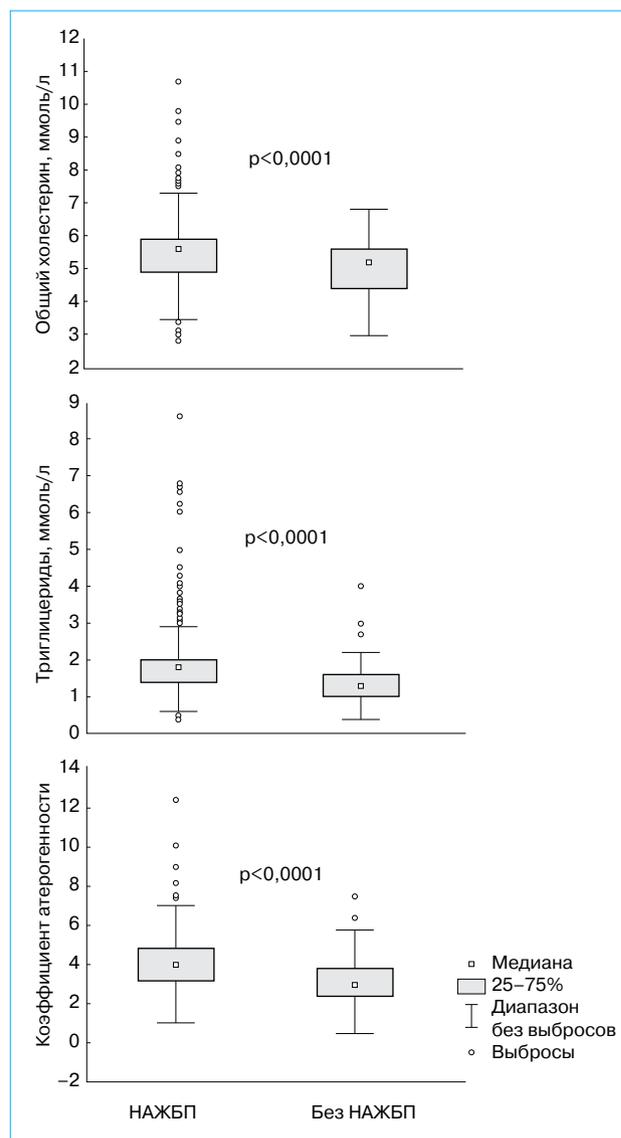


Рис. 2. Уровни общего холестерина, триглицеридов и значения коэффициента атерогенности в основной и контрольной группах

ной группой. Увеличение активности ферментных маркеров цитолиза обнаружено у 106 (24,4%) больных с ожирением и НАЖБП, при этом уровень АлАТ преобладал над уровнем АсАТ, что характерно для НАЖБП [10, 26, 30, 31].

Инсулинорезистентность признается кардинальным нарушением при НАЖБП и играет ведущую роль в ее развитии [1, 2, 8, 16, 30, 38, 39]. Н. Knobler [25] при обследовании 48 пациентов с НАЖБП выявил СД-2 у 44%, НТГ — у 29%, гиперинсулинемию — у 17% больных. В нашей работе у абсолютного большинства больных НАЖБП зарегистрирована инсулинорезистентность (92,5%) и гиперинсулинемия (95,2%), при этом 70,2% пациентов имели нарушения углеводного обмена. Причем НТГ и *повышенная гликемия натощак* (ПГН) значимо чаще встречались в группе больных со стеатозом ( $p < 0,008$ ) — рис. 3.

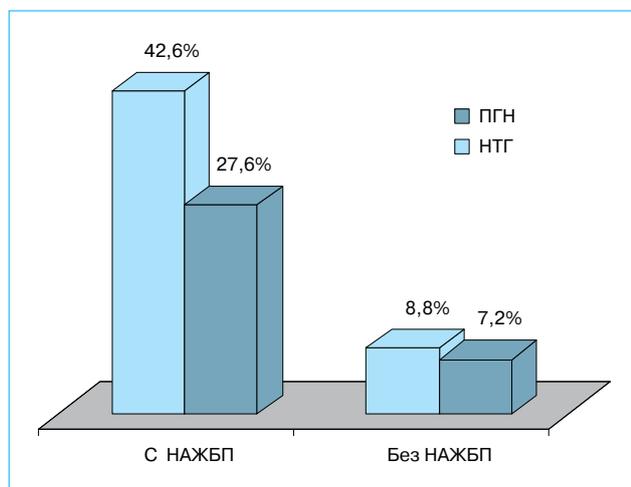


Рис. 3. Распространенность нарушений углеводного обмена у обследованных пациентов

При проведении корреляционного анализа у пациентов с ожирением и НАЖБП была выявлена значимая корреляционная взаимосвязь между ОТ, ИРИ, степенью инсулинорезистентности (по индексу НОМА-IR) и АЛАТ (рис. 4). Полученные данные подтверждают связь НАЖБП с висцеральным ожирением. При инсулинорезистентности повышается липолиз в жировой ткани, происходит накопление липидов в печени, нарушение обменных процессов в гепатоцитах и их гибель, в результате чего повышается уровень сывороточных трансаминаз.

Согласно современным представлениям, НАЖБП рассматривается в рамках метаболического синдрома [5, 17]. В нашем исследовании доля пациентов с НАЖБП среди больных с метаболическим синдромом оценена как 90,3%. По наблюдениям О.Н. Корнеевой, у больных с МС в 100% случаев выявляется стеатоз печени (по данным УЗИ) и его можно рассматривать как обязательный компонент МС [6].

В нашем исследовании распространенность метаболического синдрома была выше в группе больных с НАЖБП и составила 78,4% против 21,6% в контроле ( $p < 0,001$ ). Анализируя наличие компонентов МС (АГ, низкий уровень ХС ЛПВП, гипертриглицеридемия, гипергликемия), установлено, что у больных с ожирением и НАЖБП наиболее часто встречались гипертриглицеридемия (65,3%) и артериальная гипертензия (63%). Полученные результаты согласуются с данными других авторов [2, 15, 17, 31, 36]. Распространенность АГ, гипертриглицеридемии, сниженного уровня ХС ЛПВП и повышенного уровня глюкозы была значимо выше в основной группе, чем в контрольной. Показано, что вероятность наличия НАЖБП возрастает по мере увеличения числа и выраженности метаболических факторов риска.

По мнению ряда авторов, НАЖБП может служить предиктором развития сердечно-сосуди-

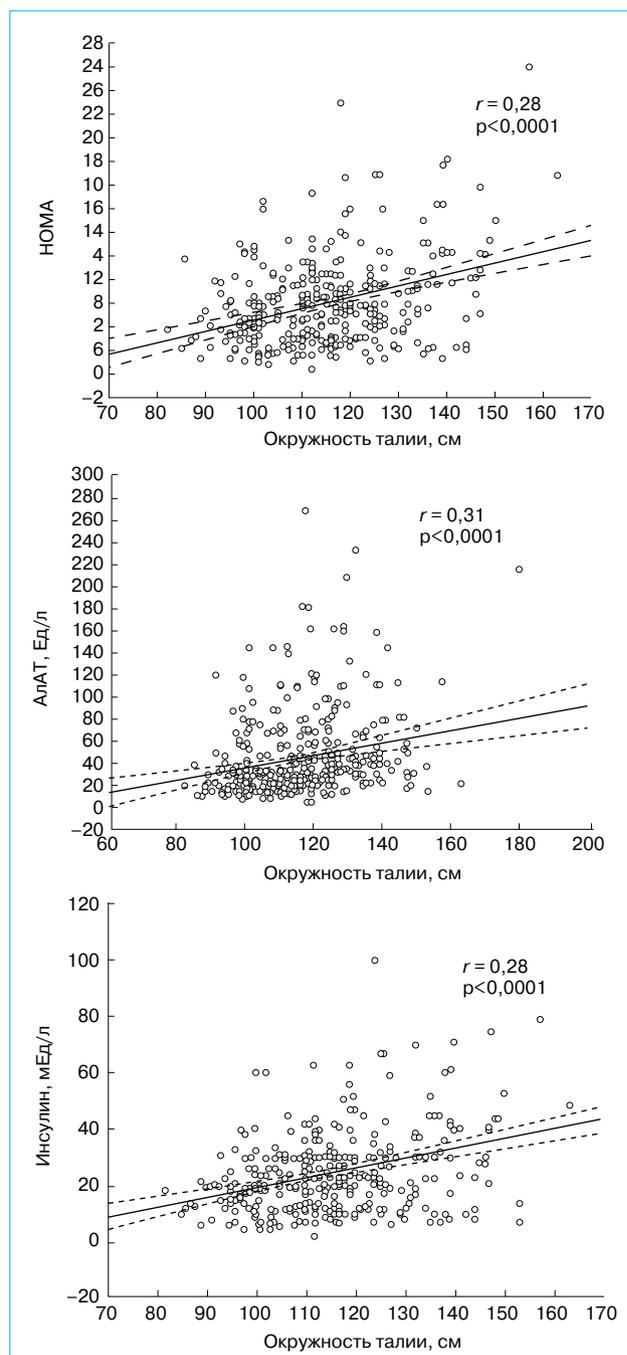


Рис. 4. Корреляционная связь ОТ с уровнями ИРИ, НОМА и АЛАТ

стых заболеваний независимо от других факторов риска [33]. В проведенном нами исследовании была изучена взаимосвязь НАЖБП с гормональными и метаболическими факторами риска ССЗ и СД-2 с помощью логистического регрессионного анализа. При однофакторном регрессионном анализе установлена связь НАЖБП с АГ ( $p < 0,0001$ ), повышенным уровнем ОХС ( $p = 0,016$ ), ХС ЛПНП ( $p = 0,013$ ), сниженным уровнем ХС ЛПВП ( $p < 0,001$ ) и гипертриглицеридемией ( $p < 0,001$ ), НТГ ( $p < 0,001$ ), повышенной гликемией натощак ( $p < 0,001$ ) и высоким показа-

Таблица 2

## Результаты многофакторного регрессионного анализа

Фактор	ОШ (отношение шансов)	95,0% ДИ для ОШ	P
Артериальная гипертензия	3,02	1,67–5,46	<0,0001
Повышение уровня ОХС	1,5	1,3–2,1	0,04
Гипертриглицеридемия	2,67	1,41–5,05	0,003
Повышение уровня ХС ЛПНП	0,61	0,31–1,22	0,162
Снижение уровня ХС ЛПВП	2,72	1,38–5,36	0,004
Нарушенная толерантность к глюкозе	2,07	1,9–5,2	0,004
Повышенная гликемия натощак	3,53	1,67–7,46	<0,001
Инсулинорезистентность (по индексу НОМА-IR)	8,12	4,55–14,47	<0,0001

телем НОМА-IR ( $p < 0,001$ ). Ассоциации НАЖБП с возрастом больных не обнаружено.

В результате многофакторного анализа нами была показана взаимосвязь НАЖБП с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД-2, такими как артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность (табл. 2). Полученные данные подтверждают, что НАЖБП приносит дополнительный вклад в повышение сердечно-сосудистого риска и риска развития СД-2 у больных с ожирением.

### Выводы

1. По современным диагностическим критериям, неалкогольная жировая болезнь печени обнаруживается у 2 из 3 больных с ожирением (77,7%).

Абсолютное большинство пациентов с метаболическим синдромом имеют НАЖБП (90,3%), в связи с чем НАЖБП можно считать компонентом метаболического синдрома. Наиболее частыми кардио-метаболическими нарушениями, ассоциированными с НАЖБП, являются гипертриглицеридемия (65,6%) и инсулинорезистентность (92,5%), что указывает на их патогенетическую связь.

2. Отмечена тесная ассоциация НАЖБП с факторами риска ССЗ и СД-2 (артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность). Это диктует необходимость более тщательного обследования больных с ожирением и НАЖБП с целью раннего выявления и коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД-2.

### Список литературы

1. Богомолов П.О., Шулпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2004. – № 3. – С. 20–26.
1. Bogomolov P.O., Shulpeкова Yu.O. Non-alcoholic fatty liver disease: steatosis and non-alcoholic steatohepatitis // Klin. perspektivy gastroenterol. hepatol. – 2004. – N 3. – P. 20–26.
2. Бугверов А.О., Маевская М.В., Широкова Е.Н. Неалкогольный стеатогепатит / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М., 2005. – С. 16.
2. Buyeverov A.O., Mayevskaya M.V., Shirokova Ye.N. Non-alcoholic steatohepatitis / Ed. V.T. Ivashkin. – M., 2005. – P. 16.
3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журн. – 2001. – № 9. – С. 56–60.
3. Butrova S.A. Metabolic syndrome: pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment approach // Rus. med. zhurn. – 2001. – N 9. – P. 56–60.
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – Т. 20, № 1. – С. 4–13.
4. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Lipotoxicity and metabolic disorders in obesity // Ros zhurn gastroenterol hepatol coloproctol. – 2010. – Vol. 20, N 1. – P. 4–13.
5. Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 103 с.
5. Korneyeva O.N. Clinical variants of metabolic syndrome: MD degree thesis. – M., 2007. – 103 p.
6. Корнеева О.Н., Дранкина О.М., Бугверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2005. – № 4. – С. 24–27.
6. Korneyeva O.N., Drapkina O.M., Buyeverov A.O., Ivashkin V.T. Non-alcoholic fatty liver disease as metabolic syndrome manifestation // Klin. perspektivy gastroenterol. hepatol. – 2005. – N4. – P. 24–27.
7. Мутьков В.В., Сандриков В.А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – 2007. – Т. 5. – 360 с.
7. Mitkov V.V., Sandrikov V.A. Clinical guide on ultrasound diagnostics. – 2007. – Vol. 5. – 360 p.
8. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания // Рос. мед. вести. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 41–46.
8. Nikitin I.G. Screening program for revealing of prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and assessment of risk factors // Ros. med. vesti. – 2010. – Vol. 4, N 1. – P. 41–46.
9. Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology. 2005; 129: 113–21.
10. Alba LM, Lindor K. Review article: Non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 17(8): P. 977–86.

11. *Angulo P.* Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1221–31.
12. *Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al.* Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 112–7.
13. *Brea A, Mosquera D, Martin E, et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: A case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 1045–50.
14. *Charlton M.* Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2: 1048–58.
15. *Clark JM, Brancati FL, Diehl AM.* The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 960–7.
16. *Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, et al.* Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr.* 1999; 18(6): 353–8.
17. *Day CP.* Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002; 16: 663–78.
18. *De Alwis NM, Day CP.* Nonalcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol.* 2008; 48 (suppl. 1): 104–12.
19. *Diehl AM.* Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis: nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines. *Am J Physiol.* 2002; 282 (1):1–5.
20. *Dixon JB.* Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology.* 2001; 91–100.
21. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285:2486–97.
22. *Galassi A, Reynolds K, He J.* Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis. *Am J Med.* 2006; 119:812–9.
23. *Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al.* The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005; 143:722–8.
24. *Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, et al.* Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol.* 1991; 43: 26–31.
25. *Knobler H.* Fatty liver – an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM.* 1999; 92:73–9.
26. *Laakso M.* How good a marker is insulin level of insulin resistance? *Am J Epidemiol.* 1993; 137:959–65.
27. *Lee RG.* Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol.* 1989; 20:594–8.
28. *Ludwig J, et al.* Nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 12:398–403.
29. *Luyckx FH, Scheen AJ, Lefebvre PJ.* Nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet.* 1999; 354 (9186):1298–9.
30. *Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al.* Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* 1999; 107 (5):450–5.
31. *Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al.* Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2003; 37:217–31.
32. *Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999; 116:1413–9.
33. *Misra Vijay Laxmi, Khashab Mouen, Chalasani Naga.* Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009; 11:50–5.
34. *Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, et al.* The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2004; 14:635–7.
35. *Ruhl CE, Everhart JE.* Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology.* 2003; 124: 71–9.
36. *Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology.* 2001; 120:1183–92.
37. *Scheen AJ, Luyckx FH.* Nonalcoholic steatohepatitis and insulin resistance: interface between gastroenterologists and endocrinologists. *Acta Clin Belg.* 2003; 58 (2):81–91.
38. *Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, et al.* Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation* 2008; 118:277–83.
39. *Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007; 30:1212–8.
40. *Vuppalanchi R, Chalasani N.* Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology.* 2009; 49:306–17.
41. *Wanless IR, Lentz JS.* Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology.* 1990; 12(5):1106–10.

УДК [616.36-002.12:578.891]-092:612.017.1

## Экспрессия HBcorAg при хроническом HBeAg-негативном гепатите: связь с клинико-гистологической активностью и HBsAg-статусом

О.П. Дуданова, И.А. Правдолюбова

*Петрозаводский государственный университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней*

### HBcorAg expression in HBeAg-negative hepatitis: correlation to clinical and histological activity and HBsAg-status

O.P. Dudanova, I.A. Pravdolyubova

*Petrozavodsk State University*

**Цель исследования.** Определение особенностей экспрессии HBcorAg и зависимости некротически-воспалительного процесса от уровня и локализации HBcorAg в гепатоцитах у больных HBeAg-негативным AbHBe-положительным хроническим гепатитом В (ХГВ) с различным HBsAg-статусом.

**Материал и методы.** Обследованы 32 больных HBeAg (-) AbHBe (+) ХГВ: 13 – с HBsAg и 19 – без такового. HBcorAg выявлялся в ткани печени иммуногистохимическим методом с помощью тест-систем «Novocastra» УК. Оценивались традиционные лабораторные показатели, индекс гистологической активности по Knodell и модифицированным методом, индекс склероза по Metavir.

**Результаты.** У 25 (78,1%) больных отмечалась цитоплазматическая и ядерная экспрессия HBcorAg и у 7 (21,9%) – только цитоплазматическая. Уровень HBcorAg в цитоплазме значительно (в 9 раз) превышал таковой в ядрах. Локализация HBcorAg в цитоплазме была различной: у 20 (62,5%) больных – периферической околочелювной и у 12 (37,5%) – равномерной диффузной. Выраженность некротически-воспалительного синдрома по лабораторным и гистологическим данным была выше при цитоплазматической экспрессии ядерного протеина (ЯП), чем при ядерно-цитоплазматической, а также выше при периферической околочелювной локализации ЯП, чем при равномерной диффузной.

**Aim of investigation.** Assessment of HBcorAg expression features and interrelations of necrotic-inflammatory process with the level and distribution of HBcorAg in hepatocytes in patients with HBeAg-negative AbHBe-positive chronic hepatitis B (CHB) having different HBsAg-status.

**Material and methods.** Overall 32 patients HBeAg (-) AbHBe (+) CHB were studied: 13 – with HBsAg and 19 – without HBsAg. HBcorAg was estimated in liver tissue by immunohistochemical method («Novocastra» UK tests-systems). Routine laboratory tests, Knodell histological activity index and modified index, Metavir fibrosis score were assessed.

**Results.** In 25 patients (78,1%) cytoplasmic and nuclear HBcorAg expression and in 7 (21,9%) – only cytoplasmic HBcorAg expression was revealed. Cytoplasmic HBcorAg level was significantly (9-fold) higher, than that in nucleus. Cytoplasmic HBcorAg distribution was distinct: 20 patients (62,5%) had peripheral juxtamembrane and 12 (37,5%) – diffuse expression. The severity of necrotic and inflammatory syndrome according to laboratory and histological data was higher at cytoplasmic expression of nuclear protein (NP), than at nucleocytoplasmic, and was also higher at peripheral juxtamembrane NP expression, than at diffuse.

**Conclusions.** HBcorAg expression did not depend on HBsAg-status, but in HBsAg-negative patients grade of parenchymatous damage, premalignant hepatocyte

Дуданова Ольга Петровна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Петрозаводского государственного университета. Контактная информация: odudanova@gmail.com

Правдолюбова Ирина Александровна – очный аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Петрозаводского государственного университета. Контактная информация: pravdolyubova@mail.ru

**Выводы.** Экспрессия HBcorAg не зависела от HBsAg-статуса, но у больных с отсутствием HBsAg уровень паренхиматозного повреждения, пренеопластических изменений гепатоцитов в виде мелко- и крупноклеточной дисплазии был выше, чем у больных с наличием HBsAg.

**Ключевые слова:** HBeAg-негативный гепатит В, HBsAg-статус, HBcorAg, иммуногистохимическое исследование, пресcore/core-мутация, pres/s-мутация, некротически-воспалительный синдром.

Выявление протеинов *вируса гепатита В* (ВГВ) в ткани печени является высокоинформативным методом верификации *хронического гепатита В* (ХГВ) [1]. Учитывая широкое распространение в некоторых регионах мира и на северо-западе России HBeAg-негативного ХГВ, вызываемого пресcore/core-мутантным ВГВ с пониженными репликативными свойствами и частым отсутствием в этой связи виремии, диагностика данной формы заболевания представляет определенные трудности [2, 3].

Помимо указанной мутации при длительно существующей HBV-инфекции часто развивается и другая pres/s-мутация, отменяющая синтез HBsAg, что в еще большей степени осложняет распознавание HBV-инфекции, которая в данном случае называется тайной, или оккультной [4–7]. При этом особое значение приобретают методы обнаружения ВГВ непосредственно в печени с использованием *in situ* полимеразной цепной реакции (ПЦР) или иммуногистохимического способа. Последний имеет особое значение, так как позволяет оценивать не только качественное наличие вируса в печени, но и количественные характеристики (число инфицированных гепатоцитов, уровень экспрессии вирусных протеинов, их субклеточную локализацию), уточняя тем самым особенности репликации вируса, взаимодействие его с клеточными структурами и эффекторными иммунными клетками.

Среди белков ВГВ наибольшую диагностическую значимость имеет *ядерный протеин* (ЯП) – HBcorAg, который отражает репликативную активность вируса [8]. Зарубежными исследователями отмечено, что количественная экспрессия и топография HBcorAg и HBsAg в гепатоцитах тесно связаны со статусом HBeAg/anti-HBe, наличием пресcore/core-мутаций и гистологической активностью гепатита. Наблюдаются более высокая гистологическая активность гепатита и репликативная активность вируса при цитоплазматической/мембранной локализации HBcorAg, хотя эти данные подтверждаются не всеми авторами [9–12]. Мало известно об особенностях экспрессии ЯП в зависимости от HBsAg-фенотипа ВГВ. Исчезновение HBsAg происходит при развитии pres/s-мутации, отменяющей синтез HBsAg.

changes i.e. micro- and macrocellular dysplasia was higher, than in HBsAg-positive patients.

**Key words:** HBeAg-negative hepatitis B, HBsAg-status, HBcorAg, immunohistochemical study, precore/core-mutation, pres/s-mutation, necrotic and inflammatory syndrome.

Мнения исследователей о характере течения HBeAg- и HBsAg-негативного ХГВ противоречивы. Одни при тайной инфекции находят более доброкачественное течение ХГВ, другие – более агрессивное с частым формированием *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) [7, 13]. Не нашел в литературе отражения вопрос о пренеопластических изменениях гепатоцитов в зависимости от особенностей экспрессии HBcorAg.

**Целью** исследования явилось определение особенностей экспрессии HBcorAg в гепатоцитах и зависимости *некротически-воспалительного синдрома* (НВС) и пренеопластических изменений гепатоцитов от уровня и локализации HBcorAg при HBeAg-негативном AbHBe-позитивном ХГВ с различным HBsAg-статусом.

## Материал и методы исследования

Обследованы 32 пациента с HBeAg-негативным AbHBe-позитивным ХГВ, из них 13 (40,6%) – с наличием HBsAg и 19 (59,4%) – без такового. У всех выявлялись AbHBcorIgG. Средний возраст больных составил  $46,12 \pm 9,6$  года, сроки заболевания –  $11,3 \pm 7,5$  года, ИМТ –  $25,4 \pm 3,9$ . Женщин было 20 (62,5%), мужчин – 12 (37,5%). Ни у кого не обнаружено клинических и морфологических признаков трансформации в цирроз печени.

Диагноз устанавливался на основании общепринятых клинико-лабораторных данных, результатов инструментального исследования – УЗИ печени и селезенки, эзофагогастродуоденоскопии. Этиология гепатита верифицировалась при иммуноферментном анализе серологических маркеров HBV-инфекции (HBeAg, AbHBe, HBsAg, AbHBcorIgG), молекулярно-генетическом исследовании вируса в крови и печени методом ПЦР с тест-системами «Амплисенс» (ЦНИИ, Москва). Всем больным выполнены слепая чрескожная пункционная биопсия печени, морфологическое исследование с оценкой *индекса гистологической активности* (ИГА) по методу Knodell и *гистологического индекса склероза* (ГИС) по Metavir. Некоторые параметры определялись модифицированным методом для более точной количественной регистрации патологических изменений в печени.

При увеличении  $\times 150$  в 10 полях зрения определяли следующие морфологические показатели: портальную инфильтрацию в традиционной 4-балльной системе, перипортальную воспалительную инфильтрацию — в процентах от периметра портального тракта, занимаемого инфильтратом, проникающим внутрь дольки, внутридольковую воспалительную инфильтрацию — в процентах от общей площади поля зрения окуляра. При этом же увеличении ( $\times 150$  в 10 полях зрения) подсчитывали среднее число клеток в состоянии *крупнокапельной* (ККЖД), *мелкокапельной* (МКЖД) *жировой дистрофии* и *гидропической дистрофии* (ГД), число некротизированных гепатоцитов, а также число двуядерных гепатоцитов для оценки регенераторной активности. Для выявления пре-неопластических изменений в 10 полях зрения при увеличении  $\times 600$  определяли число гепатоцитов с признаками *мелкоклеточной* (МКД) и *крупноклеточной* (ККД) *дисплазии*. Учитывались общепринятые признаки дисплазии: большие и малые гепатоциты с увеличенными ядрами и увеличенным ядерно-цитоплазматическим отношением, многоядерные гепатоциты, клетки с гиперхромными ядрами, выделяющимися ядрышками [14, 15].

HBsAg выявлялся в парафиновых препаратах ткани печени иммуногистохимическим способом с использованием моноклональных антител (kit «Novocastra» УК). Результаты иммуногистохимической реакции оценивали количественно подсчетом числа инфицированных гепатоцитов и числа окрашенных белковых частиц в гепатоцитах в 10 полях зрения при увеличении  $\times 600$ . Учитывалась субклеточная локализация HBsAg: в ядрах и/или в цитоплазме гепатоцитов — с диффузным равномерным распределением по цитоплазме или периферийным околочелювочным. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием метода рангов Спирмена, Манна–Уитни, U-теста.

### Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациентов в ткани печени были обнаружены ДНК ВГВ и HBsAg. В крови вирус определялся только у 6 (18,8%) больных HBsAg-положительным ХГВ. Редкое выявление вирусемии подтверждало низкую репликативную активность ргсоре/соре-мутантного вируса гепатита В. HBsAg в среднем найден в  $58,2 \pm 35,3\%$  гепатоцитов.

Отмечались следующие особенности экспрессии ЯП: у 25 (78,1%) больных он локализовался как в цитоплазме, так и в ядрах гепатоцитов, а у 7 (21,9%) — только в цитоплазме (рис. 1–3). Среди больных с двойной локализацией ЯП уровень его экспрессии в ядрах был существенно ниже, чем в цитоплазме. Среднее число белковых частиц в

цитоплазме составило  $8,1 \pm 5,8$ , в ядре —  $0,9 \pm 0,5$  ( $p < 0,01$ ).

Учитывая данные исследователей о том, что транспорт HBsAg в ядро нарушается при возникновении ргсоре/соре-мутации HBV, в резуль-

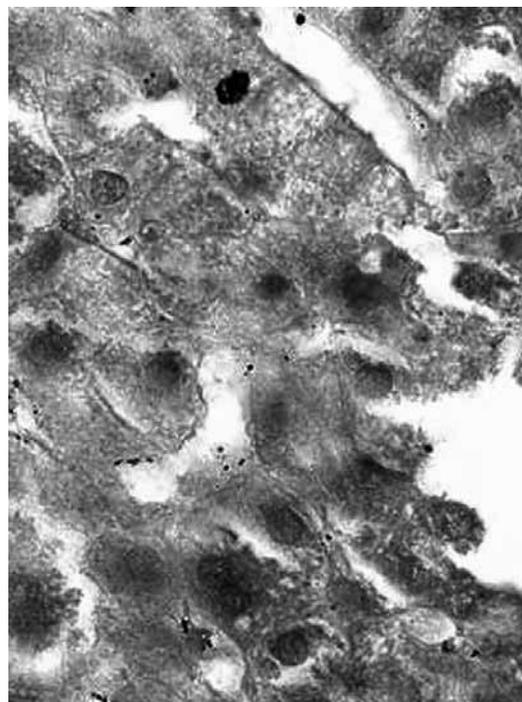


Рис. 1. Ядерная локализация HBsAg в гепатоцитах ( $\times 600$ )

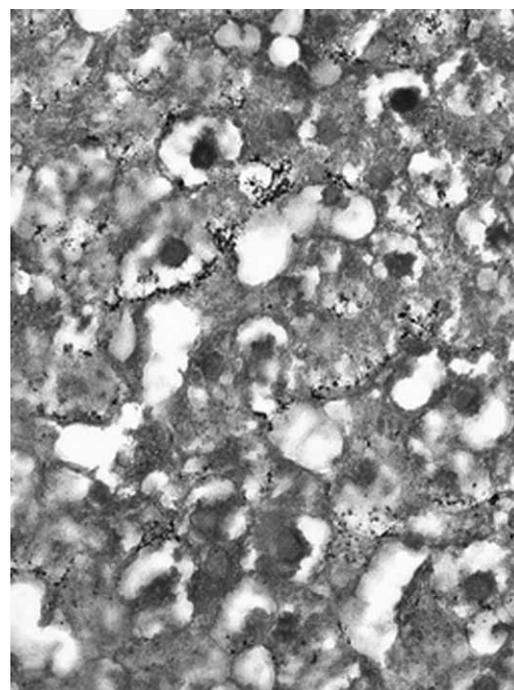


Рис. 2. Цитоплазматическая периферическая околочелювочная локализация HBsAg в гепатоцитах ( $\times 500$ )

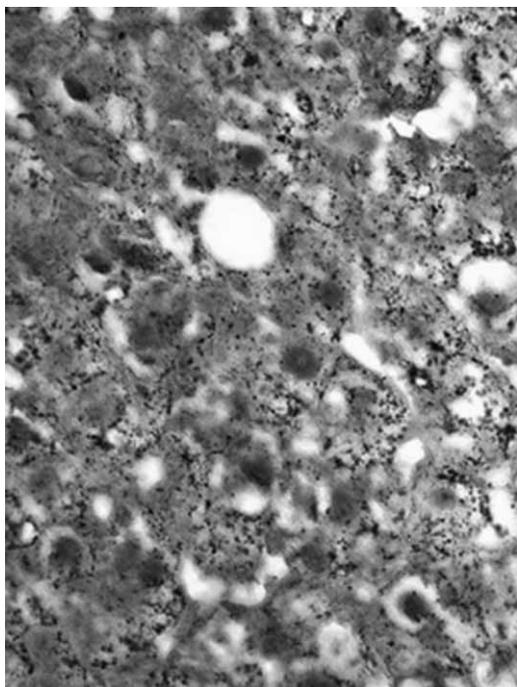


Рис. 3. Цитоплазматическая равномерная диффузная локализация НВсogAg в гепатоцитах (×500)

тате которой может изменяться течение ХГВ, был проведен сравнительный анализ лабораторных и гистологических показателей НВС у больных с наличием и отсутствием НВсogAg в ядрах гепатоцитов. Как видно из табл. 1, у больных с отсутствием НВсogAg в ядрах и наличием его только в цитоплазме наблюдалась тенденция к нарастанию уровня aminotransferaz, билирубина,  $\gamma$ -глобулинов и СОЭ по сравнению с пациентами с двойной локализацией ЯП.

Среди гистологических показателей отмечалось значительное увеличение числа гепатоцитов в состоянии ГД и числа гепатоцитов с признаками МКД, ККД, а также уменьшение числа двуядерных гепатоцитов (см. табл. 1). Подобные изменения лабораторных и морфологических данных указывали на нарастание некротически-воспалительных и пренеопластических изменений и снижение регенераторной активности зрелых гепатоцитов при увеличении числа рресcore/сore-мутантных вирусов, о чем свидетельствовал нарушенный транспорт НВсogAg из цитоплазмы в ядро гепатоцита.

Локализация ЯП в цитоплазме тоже была различной: у большей части больных он располагался по периферии клетки около мембраны (1-я группа,  $n=20$ ), а у меньшей части – диффузно равномерно по всей цитоплазме (2-я группа,  $n=12$ ).

Таблица 1

Лабораторные и гистологические показатели некротически-воспалительного синдрома у больных НВсAg-негативным ХГВ с наличием и отсутствием ядерной локализации НВсogAg ( $M \pm m$ )

Показатель	НВсogAg в ядрах	
	присутствует, $n=25$	отсутствует, $n=7$
АлАТ, МЕ/л	88,2±62,7	93,8±79,6
АсАТ, МЕ/л	40,8±30,6	55,1±47,5
Общий билирубин, мкмоль/л	26,1±24,5	45,6±47,5
Щелочная фосфатаза, нмоль/л·с	855,2±701,3	880,2±425,6
$\gamma$ -глобулины, г/л	13,4±6,3	14,5±6,0
СОЭ, мм/ч	12,7±13,8	25,7±16,9*
Некроз гепатоцитов, число клеток	8,0±7,5	6,0±5,3
ГД, число клеток	30,9±24,1	70,9±43,8*
ККЖД, число клеток	33,5±57,7	21,9±34,0
МКЖД, число клеток	7,3±10,2	11,2±15,9
Портальная инфильтрация, баллы	2,6±0,7	2,4±0,6
Перипортальная инфильтрация, %	34,1±25,8	34,6±12,5
Внутридольковая инфильтрация, %	6,4±4,5	7,8±9,5
Центральная инфильтрация, %	17,3±30,4	20,3±20,6
Портальный фиброз, баллы	2,4±1,0	2,2±0,5
МКД, число клеток	2,8±1,2	7,9±1,7**
ККД, число клеток	0,2±0,3	1,0±0,5**
Двуядерные гепатоциты, число клеток	6,0±2,1	3,2±2,0*

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

Таблица 2

Лабораторные и гистологические показатели некротически-воспалительного синдрома у больных ХГВ с периферической околочелювной и равномерной диффузной цитоплазматической локализацией HBeAg в гепатоцитах ( $M \pm m$ )

Показатель	Локализация HBeAg в цитоплазме гепатоцитов	
	периферическая околочелювная, $n=20$	равномерная диффузная, $n=12$
АлАТ, МЕ/л	110,0±71,2	59,0±42,5*
АсАТ, МЕ/л	53,2±47,0	20,5±11,5*
Общий билирубин, мкмоль/л	40,2±47,1	21,1±10,3
Щелочная фосфатаза, нмоль/л·с	1188,5±846,8	647,3±474,1*
$\gamma$ -глобулины, г/л	15,7±6,9	12,8±5,2*
СОЭ, мм/ч	27,4±18,8	13,4±9,7*
Некроз гепатоцитов, число клеток	9,7±7,6	3,8±5,1*
ГД, число клеток	43,8±44,9	39,8±30,7
ККЖД, число клеток	33,8±55,3	30,3±55,5
МКЖД, число клеток	9,9±13,5	6,4±8,0
Портальная инфильтрация, баллы	2,8±0,6	2,2±0,6*
Перипортальная инфильтрация, %	40,4±26,5	25,5±15,8*
Внутридольковая инфильтрация, %	6,6±4,6	7,3±8,0
Центральная инфильтрация, %	23,8±33,4	13,6±20,3
Портальный фиброз, баллы	2,6±1,0	1,9±0,9*
МКД, число клеток	4,0±0,9	2,9±1,3*
ККД, число клеток	0,8±0,6	0,7±0,3
Двухядерные гепатоциты, число клеток	5,0±2,7	6,2±1,8

\* $p < 0,05$ .

При анализе показателей НВС у больных этих двух групп отмечался достоверно более высокий уровень аминотрансфераз, ЩФ,  $\gamma$ -глобулинов, СОЭ при периферической локализации HBeAg (табл. 2). Такая же закономерность наблюдалась и в отношении гистологических показателей: в 1-й группе большим было число некротизированных гепатоцитов, клеток в состоянии ГД, более выраженной воспалительная инфильтрация в портальных трактах, перипортальной зоне и в центральной вене, более значительным был фиброз портальных трактов, большим число клеток с признаками МКД и ККД (см. табл. 2).

Периферическая околочелювная локализация HBeAg у больных HBeAg-негативным ХГВ может быть связана с нарушенной сборкой вирусов, в связи с чем он оказывается локализованным не в ядре, где ЯП находится при «диком» типе ВГВ и откуда используется для сборки вирусов, а в цитоплазме, откуда презентуется на наружной поверхности мембраны гепатоцитов и служит мишенью для иммунных клеток. В результате происходит цитолиз и/или апоптоз инфицированных гепатоцитов, активируются прогениторные клетки, фибробласты, увеличивается число клеток с признаками МКД.

Учитывая, что синтез ЯП происходит при репликации вируса, его содержание в клетке

косвенно отражает тканевую вирусную нагрузку. Для установления роли последней в прогрессировании ХГВ были определены коррелятивные связи между числом инфицированных гепатоцитов, уровнем ЯП в гепатоцитах и основными гистологическими и лабораторными показателями некротически-воспалительного, склеротического и пренеопластического процессов. При этом выявлена достоверная позитивная связь между уровнем ЯП в гепатоцитах и числом гепатоцитов в состоянии ККЖД ( $r=0,55$ ,  $p < 0,05$ ), ГД ( $r=0,56$ ,  $p < 0,01$ ) и числом некротизированных гепатоцитов ( $r=0,46$ ,  $p < 0,05$ ). Не обнаружено достоверных связей между содержанием ЯП, уровнем воспалительной инфильтрации и фиброза, как и между лабораторными показателями НВС – активностью аминотрансфераз, концентрацией билирубина,  $\gamma$ -глобулинов, СОЭ. Данный факт свидетельствует о том, что от уровня тканевой вирусной нагрузки зависела только степень паренхиматозного повреждения печеночной ткани и не зависела степень воспаления и склероза, что подтверждает непосредственное цитопатическое действие вируса на печеночную ткань.

Наблюдалась еще более тесная корреляционная связь между уровнем ЯП в гепатоцитах и числом клеток в состоянии МКД ( $r=0,71$ ,  $p < 0,01$ ) и ККД

Таблица 3

Лабораторные и гистологические показатели некротически-воспалительного синдрома у больных HBeAg-негативным ХГВ в зависимости от HBsAg-статуса ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа с HBsAg-положительным статусом	2-я группа с HBsAg-негативным статусом
АлАТ, МЕ/л	76,5±71,0	86,7±66,0
АсАТ, МЕ/л	44,9±43,3	37,7±43,3
Общий билирубин, мкмоль/л	34,8±46,3	29,0±31,3
Щелочная фосфатаза, нмоль/л·с	943,5±1063,4	1178,0±649,1
$\gamma$ -глобулины, г/л	14,9±8,9	15,6±5,3
СОЭ, мм/ч	9,7±9,3	27,3±21,4*
Некроз гепатоцитов, число клеток	3,1±4,0	4,3±3,9
ГД, число клеток	29,7±17,8	46,0±21,0*
ККЖД, число клеток	3,3±4,5	45,6±20,1*
МКЖД, число клеток	2,8±4,6	11,4±5,0*
Портальная инфильтрация, баллы	2,9±1,0	2,4±0,5
Перипортальная инфильтрация, %	40,5±38,5	31,8±15,0
Внутридольковая инфильтрация, %	7,7±6,1	6,4±6,0
Центральная инфильтрация, %	44,8±49,5	12,5±17,0
Портальный фиброз, баллы	2,5±1,5	2,4±0,7
МКД, число клеток	3,4±1,5	4,3±1,5*
ККД, число клеток	0,8±0,5	0,7±0,5
Двухядерные гепатоциты, число клеток	6,2±1,1	4,1±1,9*

\* $p < 0,05$ .

( $r=0,75$ ,  $p < 0,01$ ). Гепатоциты с признаками МКД являются потомками прогениторных овальных клеток, число которых увеличивается в очагах некроза и воспаления, так как они лучше выживают в условиях окислительного стресса по сравнению со зрелыми гепатоцитами. Чем больше была концентрация ЯП, тем выше был уровень некроза гепатоцитов, тем чаще выявлялись клетки с признаками МКД. Наличие большого числа клеток с признаками МКД указывало на риск развития ГЦК, особенно у больных с высоким содержанием ЯП в гепатоцитах.

В отношении гепатоцитов с признаками ККД существуют различные мнения: одни авторы относят их к клеткам-предшественникам ГЦК, другие – к стареющим дегенеративным клеткам, утратившим способность к митозу [16]. Тесная связь между содержанием ЯП в печеночных клетках и числом клеток с признаками ККД подтверждала влияние вируса как на старение клетки, так и на возможность канцерогенеза.

Принимая во внимание неоднородность обследуемых больных по HBsAg-статусу, они были разделены на две группы: 1-я группа – с наличием HBsAg,  $n=13$  (40,6%), 2-я группа – без HBsAg,  $n=19$  (59,4%). Экспрессия HBeAg зарегистрирована в среднем в одинаковом числе гепатоцитов: в 57,1±47,6% у больных 1-й группы с HBsAg и в 51,9±46,7% ( $p > 0,05$ ) – у больных 2-й группы без

HBsAg. Топография HBeAg в гепатоцитах была одинаковой у пациентов обеих групп: у 5 (38%) больных с HBsAg и у 6 (32%) больных без HBsAg отмечалось равномерно-диффузное распределение HBeAg, а у 8 (62%) и 13 (68%) больных соответственно – периферическое околоомембранное. Уровень ЯП был несколько выше у пациентов 1-й группы – 8,9±6,3 против 7,5±6,1 ( $p > 0,05$ ) во 2-й группе.

У больных 2-й группы с HBsAg-негативным статусом наблюдалась тенденция к более высоким лабораторным показателям НВС: выше были активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *щелочной фосфатазы* (ЩФ), значения СОЭ (табл. 3). Аналогичная тенденция выявлялась со стороны гистологических показателей, характеризующих паренхиматозное повреждение. При HBsAg-негативном статусе большим было число клеток в состоянии ККЖД, МКЖД и ГД, чем при HBsAg-положительном ХГВ: 45,6±20,1; 11,4±5,0; 46,0±21,0 против 3,3±4,5 ( $p < 0,05$ ); 2,8±4,6 ( $p < 0,05$ ); 29,7±17,8 ( $p < 0,05$ ) соответственно. У больных 2-й группы отмечались более высокие значения коэффициентов корреляции между уровнем HBeAg в гепатоцитах и числом гепатоцитов в состоянии ККЖД –  $r=0,67$  ( $p < 0,01$ ), в состоянии ГД –  $r=0,6$  ( $p < 0,01$ ) по сравнению с таковыми корреляциями в 1-й группе –  $r=0,42$  ( $p > 0,05$ ) и  $r=0,55$  ( $p > 0,05$ ) соответственно.

Данные факты свидетельствуют о более значительном цитопатическом действии *pres/s*-мутантного ВГВ, утратившего способность к синтезу HBsAg. В то же время портальная, перипортальная и внутридольковая воспалительные инфильтрации имели тенденцию к снижению, что могло быть связано с уменьшением антигенной нагрузки из-за исчезновения HBsAg (см. табл. 3). Кроме того, при HBsAg-негативном ХГВ было выше число клеток с признаками МКД и отмечалась позитивная коррелятивная связь между ними и уровнем HBcoAg —  $r=0,68$  ( $p<0,01$ ), а также между числом клеток с признаками ККД и уровнем HBcoAg —  $r=0,84$  ( $p<0,005$ ). При HBsAg-позитивном гепатите такой закономерности не было. Это указывает на более высокий канцерогенный потенциал *pres/s*-мутантного вируса по сравнению с немутантным. При HBsAg-негативном ХГВ по сравнению с HBsAg-позитивным достоверно уменьшалось число двуядерных гепатоцитов с  $6,2\pm 1,1$  до  $4,1\pm 1,9$  ( $p<0,05$ ), подтверждая снижение пролиферативной активности печеночных клеток при возникновении *pres/s*-мутации ВГВ.

## Выводы

1. При HBeAg-негативном ХГВ, обусловленном *prescore/core*-мутантным вирусом гепатита В, опре-

делялась более частая и значительная экспрессия HBcoAg в цитоплазме, чем в ядрах гепатоцитов.

2. Наблюдалась прямая связь между уровнем HBcoAg в цитоплазме и степенью паренхиматозного повреждения печеночной ткани в виде ГД и ККЖД.

3. Интенсивность некротически-воспалительного процесса в печени зависела от локализации HBcoAg: при периферическом околомембранном расположении ядерного протеина отмечалась более высокая лабораторная и гистологическая активность гепатита по сравнению с таковой при ядерной и диффузной цитоплазматической локализации HBcoAg, что было связано с презентацией ядерного антигена на поверхности гепатоцитов и иммунным цитолизом клеток.

4. Локализация HBcoAg при HBeAg-негативном ХГВ не зависела от HBsAg-статуса, а уровень HBcoAg имел тенденцию к снижению при HBsAg-негативном статусе.

5. При HBeAg-негативном ХГВ с HBsAg-негативным статусом отмечались более выраженное паренхиматозное повреждение и пренеопластические изменения ткани печени, чем при гепатите с HBsAg-позитивным статусом, что свидетельствовало о более высоком цитопатическом и канцерогенном потенциале вируса гепатита В с двойной *prescore/core*- и *pres/s*-геномной мутацией.

## Список литературы

1. Bonino F, Piratvisuth T, Brunetto MR, Liaw Y-F. Diagnostic markers of chronic hepatitis B infection and disease. *Antiviral Ther.* 2010; 15(3):35–44.
2. Дуданова ОП, Яхонтова ОИ, Назорнев ВА, и др. Значение иммуногистохимического метода исследования в диагностике хронического гепатита В и С. *Мед. академ. журн.* 2005; 5(4):93–9.
2. Dudanova OP, Yakhontova OI, Nazornev VA, et al. Value of immunohistochemical study in diagnostics of chronic hepatitis B and C. *Med. akadem. zhurn.* 2005; 5(4):93–9.
3. Дуданова ОП. Клинико-диагностические особенности и прогноз эффективности терапии различных фенотипических и генотипических форм хронических гепатитов В, С и микст-гепатита В+С: Автореф. дис. д-ра мед. наук. 2006; СПб: 35.
3. Dudanova O.P. Clinical and diagnostic features and prognosis of treatment response rate of different phenotypical and genotypical forms of chronic hepatitis B, C and mixed B+C hepatitis: Author's abstract. PhD degree thesis. 2006; SPb: 35.
4. Gerner P, Friedt M, Oettinger R, et al. The hepatitis B virus seroconversion to anti-HBe is frequently associated with HBV genotype changes and selection of preS2-defective particles in chronically infected children. *Virology.* 1998; 245:163–72.
5. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepatol.* 2002; 9(4):243–57.
6. Chan H, Tsang S, Leung N. et al. Occult HBV infection in cryptogenic liver cirrhosis in an area with high prevalence of HBV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(5):1211–5.

7. Lledó JL, Fernández C, Gutiérrez ML, Ocaña S. Management of occult hepatitis B virus infection: An update for the clinician. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(12):1563–8.
8. Hadziyanski SJ, Liebermann M, Karvountzgis G, Shafritdz A. Analysis of liver disease, nuclear HBeAg, viral replication, and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg vs. anti-HBe positive carriers of hepatitis B virus. *Hepatology.* 1983; 3:656–62.
9. Chu Ch-M, Liaw YF. Intrahepatic distribution of hepatitis B surface and core antigens in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 1987; 92:220–5.
10. Naumov NV, Portmann BC, Tedder RS, et al. Detection of hepatitis B virus agents in liver tissue. *Gastroenterology.* 1990; 99:1248–53.
11. Park YN, Han KH, Kim KS, et al. Cytoplasmic expression of hepatitis B core antigen in chronic hepatitis B virus infection: role of precore stop mutants. *Liver.* 1999; 19:199–205.
12. Li H-C, Huang E-Y, Su P-Y, et al. Nuclear export and import of human hepatitis B virus capsid protein and particles. *PLoS Pathogens.* 2010; 6(10):e1001162.
13. Chen BF, Liu CJ, Jow GM, et al. High prevalence and mapping of pre-S deletion in hepatitis B virus carriers with progressive liver diseases. *Gastroenterology.* 2006; 130:1153–68.
14. Anthony PP, Vogel CL, Barker LF. Liver cell dysplasia: a premalignant condition. *J Clin Pathol.* 1973; 26:217–23.
15. Watanabe S, Okita K, Harada T, et al. Morphologic studies of the liver cell dysplasia. *Cancer.* 1983; 51:2197–205.
16. Ikeda H, Sasaki M, Sato Y, et al. Large cell change of hepatocytes in chronic viral hepatitis represents a senescent-related lesion. *Hum Pathol.* 2009; 40:1774–82.

УДК 616.348-006.6-089

## Скелетизация нижней брыжеечной артерии с парааортальной лимфаденэктомией в лечении рака левой половины ободочной кишки

П.В. Царьков, А.Ю. Кравченко, И.А. Тулина,  
Б.Н. Башанкаев, О.Ю. Самофалова

*Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского РАМН,  
отделение колопроктологии с хирургией тазового дна*

### Inferior mesenteric artery skeletization with para-aortic lymphadenectomy in the treatment of left-sided colon cancer

P.V. Tsarkov, A.Yu. Kravchenko, I.A. Tulina, B.N. Bashankayev, O.Yu. Samofalova

**Цель исследования.** Разработка и оценка эффективности онкологически обоснованных и безопасных методов хирургических вмешательств для различных локализаций и стадий рака левой половины ободочной кишки.

**Материал и методы.** С февраля 2008 по май 2011 г. отобраны 59 больных раком левых отделов ободочной кишки. Всем пациентам выполнена резекция кишки в различном объеме с парааортальной лимфодиссекцией и скелетизацией нижнебрыжеечной артерии (методика подробно описана) – 11 левосторонних гемиколэктомий, 14 резекций левых отделов, 13 дистальных и 21 сегментарная резекция сигмовидной ободочной кишки.

**Результаты.** Наибольшая длительность операции (250,9±71,5 мин) и объем интраоперационной кровопотери (745,4±737,0 мл) наблюдались при выполнении левосторонней гемиколэктомии, продолжительность других вмешательств не превышала 3 ч, а кровопотеря при них была не более 250 мл. Послеоперационные осложнения возникли у 9 больных. Среднее число исследованных лимфатических узлов в удаленных препаратах составило 26,4±18,2. Наиболее часто отмечалось метастатическое поражение параколических лимфоузлов, у 2 больных выявлены пораженные апикальные лимфоузлы. Трехлетняя кумулятивная выживаемость составила 93%.

**Aim of investigation.** Development and efficacy evaluation of oncologically proved and safe surgical methods for various locations and stages of left-sided colon cancer.

**Material and methods.** Overall 59 patients with left-sided colon cancer were selected from February, 2008 to May, 2011. All patients underwent bowel resection in different volume with para-aortic lymph node dissection and skeletization of inferior mesenteric artery (detailed description of the procedure is presented): 11 left-side hemicolectomies, 14 partial resections of the left colon, 13 distal and 21 segmentary resection of sigmoid colon were executed.

**Results.** The highest duration of operation (250,9±71,5 min) and volume of intraoperative blood loss (745,4±737,0 ml) was observed at left-side hemicolectomy, duration of other interventions did not exceed 3 h, and the blood loss – was less than 250 ml. Postoperative complications developed in 9 patients. The mean number of investigated lymph nodes in resected specimens was 26,4±18,2. Metastatic involvement was most frequent in paracolic lymph nodes, affected apical lymph nodes are revealed in 2 cases. Cumulative three-year survival rate was 93%.

**Conclusion.** Applied technique of inferior mesenteric artery skeletization allows to carry out extensive para-aortic lymph node dissection and to keep supplying vessels. This allows to decrease considerably the

**Царьков Петр Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН

**Тулина Инна Андреевна** – старший научный сотрудник отделения колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН. Контактная информация: Tulina@proctosite.ru; 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

**Заключение.** Применяемая техника скелетизации нижнебрыжеечной артерии позволяет выполнить обширную парааортальную лимфодиссекцию и сохранить питающие сосуды. За счет этого значительно снижается число левосторонних гемиколэктомий в пользу сегментарных резекций. Описанные вмешательства безопасны с точки зрения послеоперационных осложнений и характеризуются хорошими онкологическими результатами.

**Ключевые слова:** лимфаденэктомия, лечение, рак, ободочная кишка.

number of left-side hemicolectomies for segmentary resections. Presented interventions are safe from the point of postoperative morbidity and are characterized by good oncologic results.

**Key words:** lymphadenectomy, treatment, cancer, the colon.

Благодаря стандартизации техники хирургических вмешательств при раке прямой кишки удалось достичь значительного улучшения показателей местного рецидивирования и выживаемости при данном заболевании. В то же время совершенствованию технологии выполнения резекций ободочной кишки при злокачественных опухолях длительное время не уделялось должное внимание. В связи с этим онкологические результаты хирургии рака указанной локализации остаются крайне неудовлетворительными. Часто это обусловлено устаревшими представлениями об анатомии ободочной кишки, а также о значении лимфатического пути распространения заболевания.

Успехом онкопроктологии последних 30 лет стало достижение высокой результативности лечения рака прямой кишки. Частота возврата заболевания при лечении указанных опухолей составляет менее 10% [28]. В основном столь значительные онкологические результаты обеспечиваются внедрением стандартизированных хирургических приемов. Фундаментальным прорывом были разработка и внедрение в клиническую практику тотальной мезоректумэктомии [15–18]. Широкое применение этой операции позволило за относительно короткий срок коренным образом изменить ситуацию в хирургии рака прямой кишки.

Хорошо известно, что вплоть до 90-х годов прошлого столетия выживаемость после хирургического лечения рака ободочной кишки всегда была лучше таковой при раке прямой кишки. Применение техники тотальной мезоректумэктомии в совокупности с использованием мультидисциплинарного подхода привело к тому, что в настоящее время выживаемость больных, пролеченных по поводу злокачественных новообразований прямой кишки, превышает онкологические показатели лечения рака ободочной кишки [14, 20].

Во многом это является следствием представления большинства хирургов о том, что проблема лечения опухолей ободочной кишки, в том числе ее левой половины, является решенной. Основанием для такого рода суждений служат работы отечественных и зарубежных исследователей, которые

постулировали потенциальную опасность поражения лимфатических коллекторов ствола *нижней брыжеечной артерии* (НБА) и ее ветвей в пределах до правой ветви средней ободочной артерии в оральном направлении и сигмовидных артерий в нисходящем направлении при локализации опухоли в пределах от селезеночного изгиба до проксимальной трети сигмовидной ободочной кишки. В случае локализации новообразований в средней и дистальной трети сигмовидной кишки предполагается поражение узлов лишь вдоль сигмовидных и верхнепрямкишечных артерий [2]. В результате левосторонняя гемиколэктомия и сегментарная резекция сигмовидной ободочной кишки фактически являются стандартными операциями для злокачественного поражения данной локализации. При этом не уделяется должного внимания такому важному критерию радикальности выполненного вмешательства, как циркулярная или латеральная граница резекции.

Несмотря на то, казалось бы устоявшийся подход к хирургии новообразований левой половины ободочной кишки ее результаты оставляют желать лучшего – локорегиональный рецидив имеет место почти у 25% оперированных больных [21].

Одной из вероятных причин таких результатов может быть недостаток стандартизированной техники оперативных вмешательств для опухолевого поражения указанной локализации.

**Целью** настоящей работы является разработка и оценка эффективности онкологически обоснованных и безопасных методов хирургических вмешательств для различных локализаций и стадий рака левой половины ободочной кишки.

### Сосудистая анатомия левой половины ободочной кишки

Прежде чем приступить к описанию техники оперативных вмешательств, необходимо остановиться на наиболее важных аспектах хирургической анатомии левой половины ободочной кишки. Кровоснабжение в этой зоне достаточно вариabельно, что подтверждается множеством работ, посвященных данному вопросу [3, 4, 8–10, 12,

13]. Тем не менее, имеются постоянные анатомические взаимоотношения.

Так, НБА является постоянной ветвью аорты и берет свое начало от ее инфраренального отдела. При этом протяженность ее ствола колеблется в значительных пределах – от 4 до 7 см [5]. Согласно современным представлениям, НБА имеет две ветви: восходящую, обозначаемую как левая ободочная артерия, и нисходящую – верхнепрямкишечную, от которых в качестве сосудов второго порядка отходят ветви к нисходящей и сигмовидной ободочной кишке (рис. 1). По данным А. Nicholas и соавт. [24], такой вид деления встречается в 56% наблюдений. Вторым по частоте (38%) является вариант строения, при котором первая сигмовидная артерия берет начало в месте бифуркации НБА, являясь одновременно веткой *левой ободочной артерии (ЛОА)* и *верхней прямокишечной артерии (ВПА)*, формируя так называемую «гусиную лапку». Наиболее редким вариантом строения (6%) является отхождение двух артерий, связанных между собой коммуникантной веткой.

От восходящей ветви НБА отходят один или несколько прямых сосудистых стволов, участвующих в формировании аркад краевого сосуда, обеспечивающих кровоснабжение нисходящей кишки.

Помимо этого, ЛОА осуществляет соединение между бассейнами верхней и нижней брыжеечных артерий. Еще J.A. Stewart и E.W. Rankin в 1933 г. показали наличие надежных сосудистых соустьев между бассейнами этих сосудов [26].

Кроме того, есть вариант анатомического строения, при котором имеется дополнительная, более короткая артерия, соединяющая ЛОА и среднюю ободочную артерию. По разным данным, она встречается в 63–100% случаев [22].

Восходящая ветвь ЛОА является важной составляющей частью межбрыжеечного сосудистого соустья. За счет нее обеспечивается кровоснабжение вплоть до селезеночного изгиба ободочной кишки. При отсутствии восходящей ветви ЛОА селезеночный изгиб ободочной кишки кровоснабжается за счет левой ветви средней ободочной артерии, подобная ситуация имеет место в 14% наблюдений [23].

Артериальное кровоснабжение сигмовидной ободочной кишки обеспечивается 2–4 сигмовидными артериями. Первая сигмовидная артерия может отходить от левой ободочной артерии, но чаще от нисходящей ветви НБА – верхней прямокишечной артерии [22].

Следующие сигмовидные артерии являются производными ветвями нисходящей ветви НБА, не доходя несколько сантиметров до брыжеечного края кишки они формируют аркады.

От нисходящей и сигмовидной ободочной кишки отток крови осуществляется в бассейн *нижней брыжеечной вены (НБВ)*, которая впадает в

селезеночную вену и далее в составе последней сливается с *верхней брыжеечной веной (ВБВ)*, формируя портальную вену. НБВ, образуемая путем слияния левой ободочной, сигмовидных и верхнепрямкишечной вен, направляется кверху слева от позвоночного столба. Под брыжейкой поперечной ободочной кишки она располагается в двенадцатиперстно-тощекишечной складке, затем уходит под тело поджелудочной железы и впадает в ВБВ, реже в селезеночную вену или в угол слияния этих сосудов [1].

Лимфоотток от толстой кишки осуществляется по лимфатическим протокам, расположенным вдоль артериальных сосудов, что обусловлено общностью их эмбрионального развития.

### Техника операций при раке левой половины ободочной кишки

Опираясь на современные данные хирургической анатомии, в отделении колопроктологии РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН разработана концепция оперативного лечения злокачественных опухолей левой половины ободочной кишки различной локализации, основанная на принципах удаления путей лимфооттока из зоны опухоли, выделения сегмента удаляемой кишки с сохране-

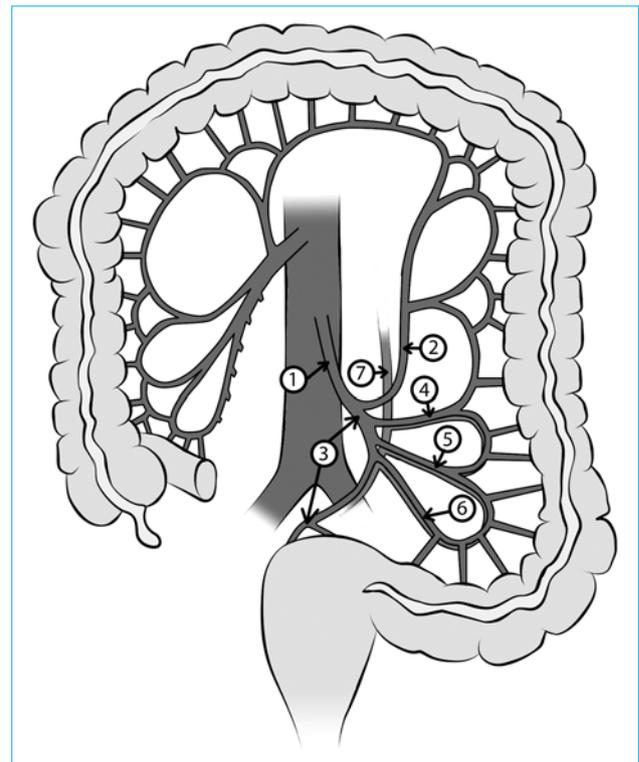


Рис. 1. Сосудистая анатомия левой половины ободочной кишки:  
1 – нижняя брыжеечная артерия (НБА); 2 – восходящая ветвь НБА (левая ободочная артерия); 3 – нисходящая ветвь НБА (верхняя прямокишечная артерия); 4–6 – сигмовидные артерии; 7 – нижняя брыжеечная вена

нием собственной фасции (полная мезоколонэктомия), а также на стремлении сохранения функции органа за счет выполнения сегментарных резекций без уменьшения онкологического радикализма.

Следует отметить несколько принципиальных отличий предлагаемого подхода от широко используемых хирургических вмешательств при раке левой половины ободочной кишки.

*Во-первых*, особое внимание уделяется принципу «no-touch» (не трогая), который предполагает соблюдение определенной последовательности действий при выполнении операции: сначала выполняют выделение и перевязку сосудов, питающих опухоль, затем пересекают кишку проксимальнее и дистальнее опухоли, после чего выделяют сегмент кишки с опухолью и удаляют его.

*Во-вторых*, выполняется обширная парааортальная лимфодиссекция в зоне устья и ствола НБА как основного сосуда, по ходу которого располагаются пути лимфооттока от злокачественных новообразований левой половины ободочной кишки. Границами лимфодиссекции являются: латерально и медиально — левый и правый поясничный внутренностный нерв соответственно, сверху — нижнегоризонтальная ветвь двенадцатиперстной кишки, снизу — область слияния правого и левого поясничных внутренностных нервов. Данные границы обычно используются в стандартной ситуации, и объем лимфодиссекции может быть изменен в сторону расширения при обнаружении подозрительных на наличие метастазов лимфоузлов в тканях за пределами стандартного объема.

*В-третьих*, благодаря приему скелетизации сосудов становится возможным выполнить обширную лимфодиссекцию в восходящем направлении по ходу питающих опухоль сосудов и одновременно пересечь указанные сосуды значительно ниже верхнего края зоны лимфодиссекции. Это позволяет сохранить адекватное кровоснабжение в большем сегменте ободочной кишки, а значит, существенно сократить объем резецируемой части кишечной трубки и соответственно уменьшить число классических левосторонних гемиколэктомий без снижения радикальности операции за счет достаточного объема лимфодиссекции.

И, *в-четвертых*, необходимо соблюдение принципа «полной мезоколонэктомии» — в момент выделения резецируемой части кишки с опухолью особое внимание уделяется сохранению целостности висцеральной фасции, покрывающей кишку сзади и отделяющей ее от ренальной фасции. Обеспечивается это за счет выделения кишки в медиально-латеральном направлении, т. е. от культи пересеченных сосудов в сторону левого латерального канала по поверхности собственной фасции кишки, покрывающей ее сзади.

Остановимся на некоторых технических особенностях хирургических вмешательств при раз-

личных локализациях злокачественных опухолей левой половины ободочной кишки.

Первым этапом осуществляют мобилизацию сигмовидной ободочной кишки в латерально-медиальном направлении, рассекают брюшину левого латерального канала вдоль корня брыжейки от уровня мыса крестца вверх до уровня перехода сигмовидной кишки в нисходящую. Ассистент, создавая тракцию вверх и медиально, приподнимает ее среднюю треть, а оператор с помощью монополярной коагуляции проводит рассечение брюшины левого латерального канала и приступает к мобилизации корня брыжейки сигмовидной ободочной кишки. Прием тракции—контртракции тканей обеспечивает точное попадание в эмбриональный слой между собственной фасцией, покрывающей брыжейку сигмовидной кишки, и ренальной фасцией. Важно сохранить целостность собственной фасции сигмовидной кишки, поскольку под ней в толще брыжейки могут содержаться метастатические лимфатические узлы.

Продвижение в медиальном направлении по задней поверхности фасции сигмовидной ободочной кишки прекращают при визуализации и отведении левого гипогастрального нерва и/или верхнего гипогастрального сплетения в виде лентовидного тяжа толщиной 1,0–1,5 мм, шириной 0,3–0,5 мм и протяженностью около 4,0–5,0 см. При обнаружении сплетения из данного доступа его следует осторожно отделить от основания брыжейки сигмовидной ободочной кишки и оставить на аорте. Если не удалось обнаружить гипогастральное сплетение из латерального доступа, не следует добиваться этого во чтобы то ни стало, поскольку существует вероятность повреждения фасции, покрывающей основание брыжейки сигмовидной кишки, в непосредственной близости от сосудистого пучка и групп лимфоузлов II порядка, расположенных рядом с ними.

Затем приступают к выполнению парааортальной лимфодиссекции. Для этого следует переместить сигмовидную ободочную кишку лате-

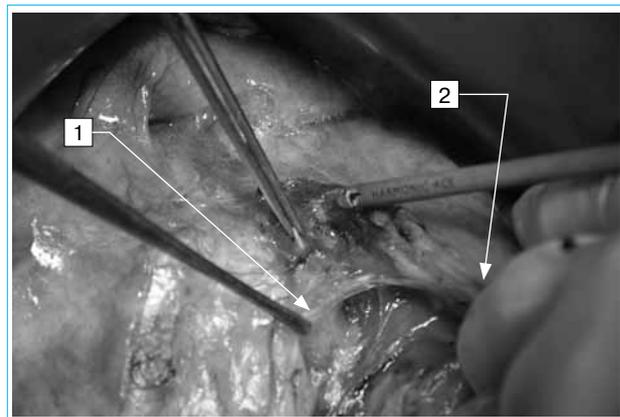


Рис. 2. Выделение устья НБА:  
1 — элементы вегетативной нервной системы;  
2 — сосудистый пучок

рально, т. е. справа-налево, хирургу или второму ассистенту взять ее из рук первого ассистента, натянуть брыжейку в латеральном направлении и рассечь брюшину у корня брыжейки в проекции над аортой. Далее ассистент осуществляет тракцию края разреза брюшины в направлении, противоположном натяжению сигмовидной кишки, что позволяет оператору точно войти в рыхлый аваскулярный слой между фасцией, покрывающей аорту, и собственной фасцией сигмовидной кишки. В результате этого маневра гипогастральное сплетение остается интактным, лежащим на передней поверхности аорты.

Как правило, после мобилизации брыжейки сигмовидной кишки с латеральной стороны и надсечения брюшины у корня брыжейки с медиальной стороны формируется сквозное отверстие в брыжейке над аортой, которое соединяет названные доступы. Хирург заводит в это отверстие с медиальной стороны указательный палец левой руки и, согнув его в виде «крючка», осуществляет тракцию вверх за основание брыжейки, отводя выделенный сосудистый пучок, содержащий ветви НБА и НБВ, от передней поверхности аорты и расположенного на нем гипогастрального сплетения (рис. 2). Благодаря данному приему обеспечивается хорошая экспозиция аорты и автономных нервов, а также левого мочеточника, проходящего в забрюшинной клетчатке латеральнее аорты. Этим предотвращается его случайное ранение в течение всего времени работы на сосудистом пучке.

Брюшину брыжейки сигмовидной кишки пересекают в краниальном направлении до верхней границы лимфаденэктомии — нижнегоризонтальной ветви двенадцатиперстной кишки и продолжают разрез по ее нижнему краю, отводя кишку с помощью узких и длинных ретракторов. Таким образом получают Г-образный разрез брюшины, вертикальная часть которого проецируется на орто-кавальный промежуток, а горизонтальная — на нижнегоризонтальную ветвь двенадцатиперстной кишки, проходя над НБВ. Точка проекции устья НБА располагается на 2,5–3 см ниже горизонтальной линии разреза.

После этого следует вскрыть преаортальную фасцию, войти в клетчаточное пространство между стволами поясничных автономных нервов и, пройдя вдоль них, выделить клетчатку, окружающую основание НБА. Выделение парааортальной клетчатки вдоль правого поясничного внутренностного нерва не представляет технических сложностей. Выделение левого одноименного нерва технически непростая задача, поскольку на протяжении 2–3 см он располагается непосредственно под стволом НБА, отдавая для иннервации левой половины ободочной кишки несколько ветвей. Для уменьшения электротравмы нервной ткани при выделении элементов вегетативной нервной

системы более предпочтительно использовать ультразвуковые способы рассечения тканей.

Далее «счищают» преаортальную клетчатку, содержащую апикальные лимфатические узлы, с передней поверхности аорты от краев полученного Г-образного разреза в краниокаудальном направлении до устья НБА. Двигаясь по поверхности последней, рассекают ее фасциальную и нервную оболочки вместе с окружающей клетчаткой с помощью ультразвукового скальпеля до адвентиции сосуда. Дальнейшая диссекция проходит по передней, боковым и задней поверхностям НБА в полученном слое до уровня отхождения ЛОА, а мобилизованная клетчатка сдвигается в медиальном направлении и вниз. Таким образом передняя поверхность аорты и поверхность НБА освобождаются от клетчаточного покрова на протяжении, т. е. выполняется их скелетизация на указанном уровне.

После полного отделения левого внутренностного поясничного нерва от НБА продолжают скелетизацию последней до уровня ВПА с выделением устьев всех ветвей НБА (рис. 3). Правильное направление бранш ультразвукового скальпеля и слой диссекции между адвентицией и «оплеткой» из нервной ткани позволяют избежать травматизации сосудов. При невозможности использования гармонического скальпеля Harmonic («Ethicon EndoSurgery», США) прием скелетизации выполняется острым путем с применением ножниц. В этом случае может отмечаться подкрамливание из *vasa vasorum*, однако для его остановки не требуются специальные приемы, так как оно легко контролируется с помощью кратковременного прижатия.

Следует помнить об анатомических особенностях строения НБА и ее ветвей. Первая (восходящая) ветвь НБА — ЛОА, в своем начальном отделе может быть весьма небольшого диаметра (1–2 мм), что, тем не менее, не уменьша-

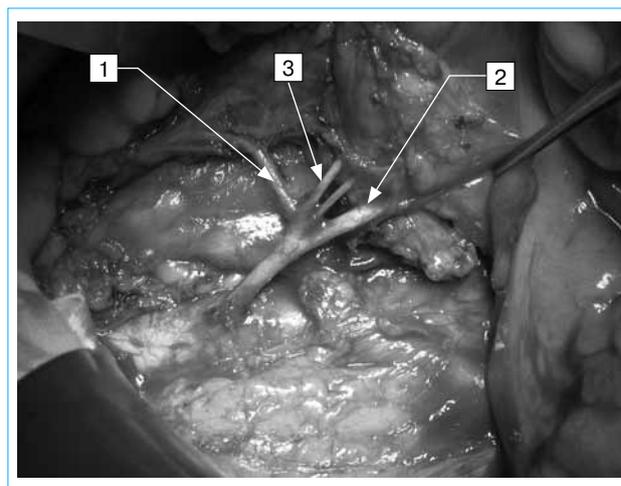


Рис. 3 Ветви нижней брыжеечной артерии: 1 — восходящая; 2 — нисходящая; 3 — сигмовидные

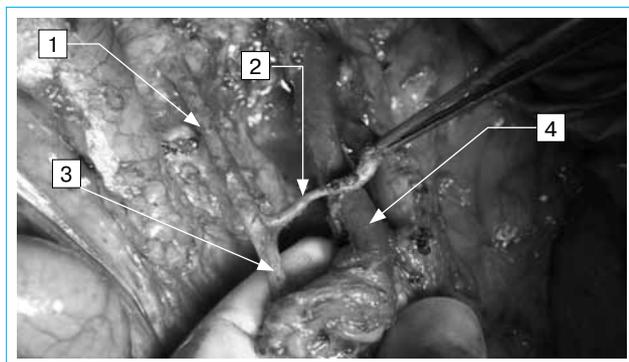


Рис. 4. Скелетизация НБА и НБВ:  
1 – НБА; 2 – восходящая ветвь НБА; 3 – нисходящая ветвь НБА; 4 – НБВ



Рис. 5. Трансиллюминация

ет ее гемодинамической значимости. Уже через 1–2 см в месте ее топографического пересечения с НБВ диаметр ЛОА может достигать 5–6 мм. Идентифицируют устье сосудов, отходящих от ЛОА. Далее скелетизируют нисходящую ветвь НБА и выделяют ее ветви (сигмовидные артерии) на протяжении 1,0–1,5 см от устья. Это позволяет произвести их прецизионное пересечение с использованием биполярного коагулятора LigaSure («ValleyLab», США). Благодаря скелетизации сосудов становится возможным выполнение парааортальной лимфодиссекции с удалением апикальных лимфоузлов без ухудшения кровообращения в дистальном и проксимальном анастомозируемых участках ободочной кишки.

Для идентификации НБВ продлевают разрез брюшины вдоль нижнего края нижнегоризонтальной ветви двенадцатиперстной кишки в латеральном направлении. После обнаружения ствола НБВ продлевают разрез в каудальном направлении над ней вплоть до устья ЛОА. Удаляют пакет клетчатки, располагающийся в промежутке между начальным отделом НБА и НБВ, со скелетизацией ЛОА (рис. 4).

После завершения выделения основных ветвей НБА определяют предполагаемый объем удаления органа и уровень пересечения сосудов. Для этого под контролем трансиллюминации (рис. 5) с помощью биполярного коагулятора пересекают брыжейку в поперечном направлении до уровня краевого сосуда. Затем направление пересечения брыжейки меняют на продольное, что позволяет обеспечить адекватное кровоснабжение низводимой кишки. После того как намечены края резекции по кишечной стенке оценивается адекватность кровоснабжения в анастомозируемых участках обо-

дочной кишки на уровне пересечения путем определения интенсивности кровотечения из краевого сосуда и сосудов жировых подвесков при их надсечении.

Показаниями к проведению классической левосторонней гемиколэктомии служили большие размеры опухоли с близким расположением ее от ствола НБА и НБВ, до- или интраоперационные признаки вовлечения апикальных лимфатических узлов и повреждение ствола какой-либо из гемодинамически значимых ветвей НБА. Если опухоль располагается в селезеночном изгибе ободочной кишки, то резекция сегмента кишки может быть выполнена в объеме классической левосторонней гемиколэктомии или резекции левых отделов ободочной кишки. В случае выполнения левосторонней гемиколэктомии НБА пересекают у места ее отхождения от аорты, а НБВ – сразу под нижним краем поджелудочной железы (рис. 6). Соответственно объему пересечения питающих сосудов производят пересечение кишки: в дистальном направлении – на уровне мыса крестца, в проксимальном направлении – на расстоянии не менее 10 см от верхнего полюса опухоли. Пересечение кишки проксимальнее опухоли при выполнении левосторонней гемиколэктомии

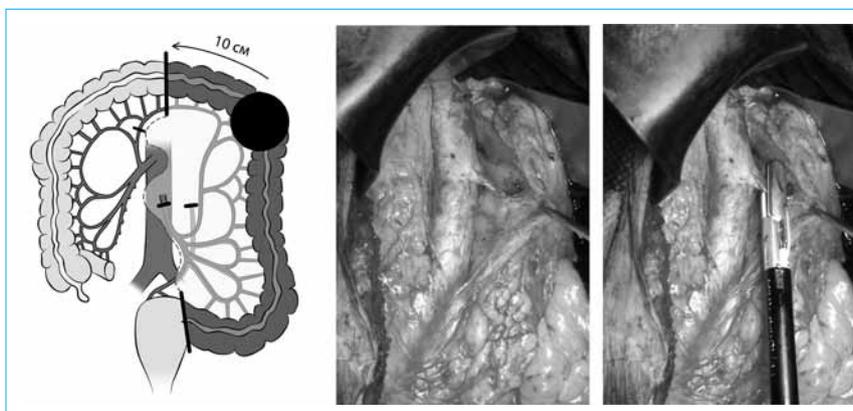


Рис. 6. Левосторонняя гемиколэктомия

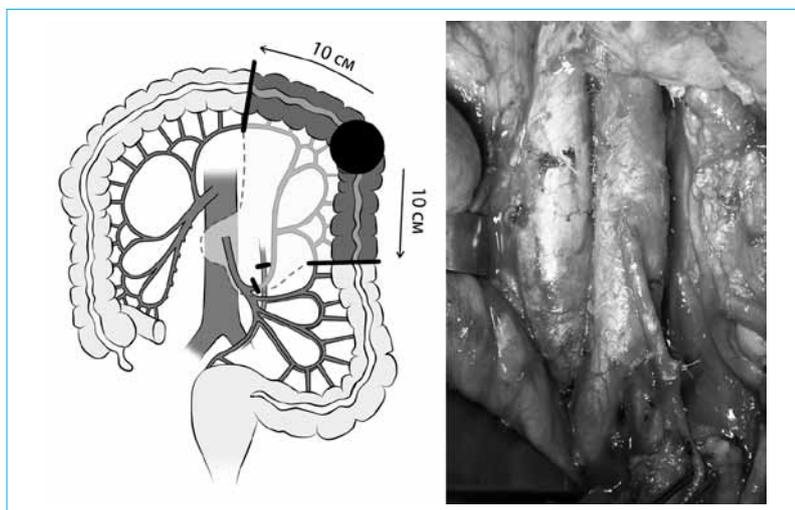


Рис. 7. Резекция левых отделов ободочной кишки

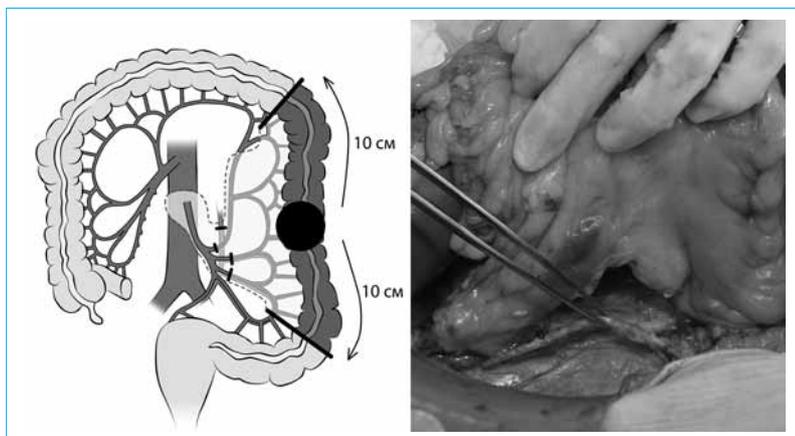


Рис. 8. Резекция левых отделов ободочной кишки при расположении опухоли на границе нисходящей и сигмовидной ободочной кишки

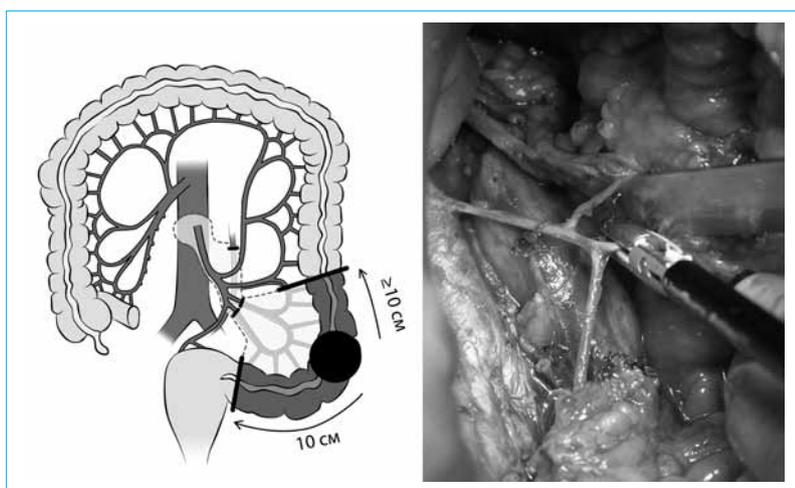


Рис. 9. Сегментарная резекция сигмовидной ободочной кишки

выполняют после мобилизации селезеночного изгиба и сегмента кишки, подлежащего удалению. Для обеспечения большей подвижности низводимой кишки и формирования кишечного анастомоза без натяжения может потребоваться дополнительная мобилизация средней и дистальной

части поперечной ободочной кишки с пересечением левой, а в некоторых случаях и правой ветвей средних ободочных артерии и вены.

При резекции левых отделов ободочной кишки по поводу опухоли, расположенной в селезеночном изгибе, пересекают ЛОА в месте ее отхождения от ствола НБА; НБВ пересекают на этом же уровне (рис. 7). Отступя от нижнего края опухоли 10 см в дистальном направлении, пересекают кишку и выделяют ее сегмент, несущий опухоль, производя мобилизацию селезеночного изгиба ободочной кишки. После этого пересекают кишку в 10 см проксимальнее опухоли и удаляют препарат.

В случае расположения новообразования в нисходящей ободочной кишке или на ее границе с сигмовидной ободочной кишкой выполняется операция, также обозначаемая как резекция левых отделов ободочной кишки или ранее принятым термином «проксимальная резекция сигмовидной ободочной кишки». При этом кроме ЛОА селективно пересекают первую сигмовидную артерию (при необходимости вторую и последующие) с сохранением последней сигмовидной и ВПА (рис. 8). Данный прием позволяет сохранить кровоснабжение средней и дистальной части сигмовидной кишки для формирования десцендосигмоидного анастомоза. НБВ лигируют и пересекают при помощи биполярного коагулятора в области нижнего края поджелудочной железы. Для пересечения кишечной стенки отступают от опухоли по 10 см в проксимальном и дистальном направлениях, после чего выполняют окончательную мобилизацию удаляемого сегмента.

В ходе сегментарной резекции сигмовидной ободочной кишки по поводу поражения ее средней трети пересекают все сигмовидные артерии с сохранением ЛОА и ВПА (рис. 9). Нижнебрыжеечную вену лигируют и пересекают на уровне ее пересечения с ЛОА. Сигмовидную кишку

мобилизуют и пересекают на расстоянии 10 см от верхнего и нижнего полюсов опухоли, после чего завершают мобилизацию и препарат удаляют.

При локализации опухоли в дистальной трети сигмовидной кишки выполняют оперативное вмешательство в объеме дистальной резекции, для

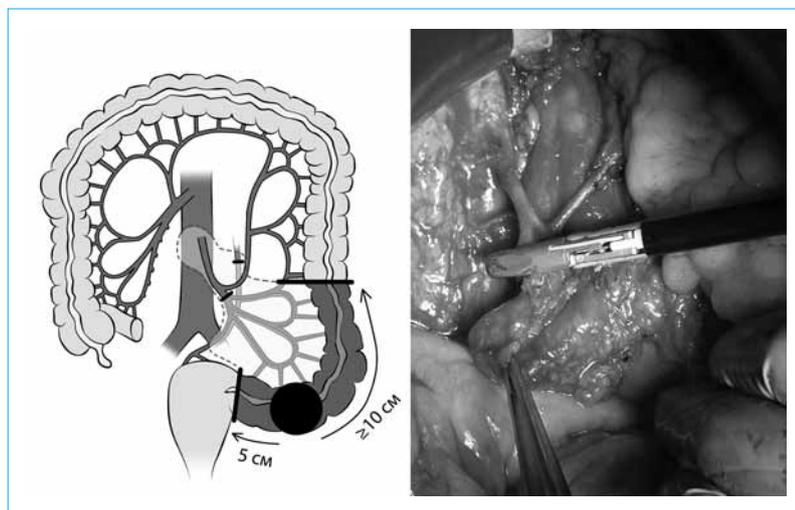


Рис. 10. Дистальная резекция сигмовидной ободочной кишки

чего пересекают НБА тотчас после отхождения от нее ЛОА (рис. 10). Уровень лигирования НБВ также соответствует уровню ее перекреста с ЛОА. Для пересечения кишки в проксимальном от опухоли направлении отмеряют 10 см, в дистальном — 5 см. После пересечения кишки выполняют ее мобилизацию согласно принципу полной мезоколонэктомии.

При мобилизации сегмента кишки, подлежащего удалению, особое внимание следует уделять сохранению целостности ее собственной фасции, которая является продолжением фасциального листка, охватывающего сосудистую ножку удаляемой кишки и покрывающего окружающую параколическую клетчатку. Такой тип выделения получил название мезоколонэктомии. Так как сосудистая ножка мобилизуется в качестве первого этапа выделения кишки, то выполнение мезоколонэктомии целесообразно начинать в направлении медиально—латерально, т. е. от сосудистой ножки в сторону левого латерального канала. Для этого культю лигированных сосудов осторожно оттягивают вверх и латерально, благодаря чему открывается рыхлый аваскулярный межфасциальный слой между собственной фасцией ободочной кишки и подлежащей ренальной фасцией. Удаляемый сегмент кишки выделяют осторожно острым путем с помощью монополярного электрокоагулятора или гармонического скальпеля Harmonic («Ethicon EndoSurgery», США).

Для восстановления непрерывности кишки нами стандартно применяется конце-концевой анастомоз с двухрядным ручным швом либо с использованием циркулярного сшивающего аппарата.

### Материал и методы исследования

В отделении колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН

с февраля 2008 по май 2011 г. отобрана группа больных раком левых отделов ободочной кишки общей численностью 59 человек. Все пациенты были разделены на несколько групп исходя из варианта выполненного оперативного вмешательства. В *первую группу* включено 11 больных, перенесших классическую левостороннюю гемиколэктомию. У 4 из них опухоль локализовалась в селезеночном изгибе и нисходящей кишке и располагалась в непосредственной близости от стволов нижнебрыжеечных сосудов, у 3 на до- и интраоперационном этапе имелись признаки поражения парааортальных лимфатических узлов в области ствола НБА и у остальных 4 во время его

скелетизации произошло ранение НБА, что привело к необходимости ее высокой перевязки. *Вторую группу* составили 14 пациентов с опухолью, находившейся в дистальной части нисходящей ободочной кишки или проксимальной трети сигмовидной ободочной кишки. В этой группе выполнена резекция левых отделов с парааортальной лимфаденэктомией и пересечением ЛОА и первых сигмовидных артерий со скелетизацией и сохранением ВПА. В *третью группу* вошли 13 больных с опухолью, располагающейся в дистальном отделе сигмовидной кишки. При данной локализации новообразования выполнена дистальная резекция сигмовидной кишки, парааортальная лимфаденэктомия со скелетизацией и пересечением НБА тотчас после отхождения от нее ЛОА. *Четвертую группу* составил 21 больной с локализацией опухоли в средней трети сигмовидной кишки, в этой группе выполняли сегментарную резекцию сигмовидной кишки, парааортальную лимфаденэктомию с пересечением сигмовидных артерий и скелетизацией НБА с сохранением ЛОА и ВПА.

Для оценки эффективности и безопасности описанных вмешательств были проанализированы показатели интраоперационного периода (кровопотеря, продолжительность операции, частота и характер интраоперационных осложнений). Все удаленные препараты были подвергнуты патоморфологическому исследованию с морфометрией. Онкологическая результативность определена по частоте возврата заболевания и кумулятивной выживаемости.

### Результаты исследования

Непосредственные результаты оценены у всех пациентов, включенных в исследование. Средний возраст больных составил  $64,9 \pm 9,7$  года (от 31 до 83 лет). Более 85% пациентов имели опухоль,

классифицируемую по системе TNM как T3 и T4. Левосторонняя гемиколэктомия была выполнена менее чем у пятой части больных с левосторонней локализацией опухоли толстой кишки. У 15 пациентов в связи с распространенностью опухолевого процесса проведены комбинированные вмешательства с резекцией паранефральной клетчатки, мочевого пузыря, мочеточника, тонкой кишки, диафрагмы, поджелудочной железы.

Продолжительность операции в общей группе составила  $216,2 \pm 73,0$  мин, объем интраоперационной кровопотери  $357,1 \pm 393,1$  мл. Обращает внимание увеличение длительности хирургического вмешательства в группе пациентов, которым была выполнена левосторонняя гемиколэктомия —  $250,9 \pm 71,5$  мин при кровопотере  $745,4 \pm 737,0$  мл. В других группах продолжительность операции редко превышала 3-часовой порог, а кровопотеря — 250 мл. Вероятной причиной данных различий является то, что в 8 из 11 наблюдений хирургическое вмешательство в группе левосторонних гемиколэктомий выполнялось по поводу местно распространенных опухолей и носило комбинированный характер.

Осложнения раннего послеоперационного периода имели место у 9 (15%) больных. Три осложнения потребовали повторного вмешательства (кровотечение — 2, несостоятельность анастомоза — 1). Летальных исходов в послеоперационном периоде не зафиксировано.

При анализе морфометрических показателей были получены следующие данные: длина препарата составила  $24,7 \pm 11,4$  см, длина сосудистой ножки  $12,1 \pm 3,4$  см, среднее число исследованных лимфоузлов  $26,4 \pm 18,2$ . При раздельном исследовании лимфоузлов (по порядкам исходя из топического положения) установлено: вероятность поражения лимфоузлов первого порядка составляет 15,3%, поражение промежуточных лимфоузлов (второго порядка), расположенных в проекции крупных сосудов, не диагностировано ни в одном случае. Двое больных имели поражение апикальных лимфоузлов. Оба этих пациента были оперированы по поводу местно распространенного рака сигмовидной ободочной кишки. У больных с наличием пораженных лимфатических узлов средний индекс метастазирования составил  $0,025 \pm 0,1$ . Максимальный срок прослеженности — 61 мес, минимальный — 6,5 мес после операции, медиана  $29,35 \pm 13,1$  мес.

Трехлетняя кумулятивная выживаемость составила 93%. За исследуемый период в общей выборке отмечено 3 летальных исхода, один из которых был связан с прогрессированием опухолевого процесса. Местный возврат заболевания диагностирован у одной пациентки, которой 12 месяцами ранее выполнена левосторонняя гемиколэктомия по поводу местно распространенного рака нисходящей кишки.

## Обсуждение результатов исследования

Отсутствие стандартизированной хирургической техники для лечения опухолей разных отделов левой половины ободочной кишки, неудовлетворенность онкологическими результатами послужили посылком к разработке новых видов операций при левостороннем расположении новообразования. Пересмотру подвергнут ряд постулатов лечения злокачественного поражения данной локализации, сложившихся в онкопроктологических кругах.

Являются ли левосторонняя гемиколэктомия и сегментарная резекция сигмовидной ободочной кишки стандартными операциями при раке левой половины ободочной кишки? Наиболее сбалансированным исследованием, посвященным данной тематике, представляется работа Н.Н. Симонова [2] «Современные принципы хирургического лечения рака ободочной кишки». В ней автор говорит о том, что согласно онкологическим принципам объем удаляемой кишки в проксимальном и дистальном направлениях от опухолевого очага должен составлять 30 и 10 см соответственно. Кроме того, согласно тем же принципам онкологического радикализма для всех опухолей левой половины ободочной кишки, кроме новообразований, расположенных в дистальной трети сигмовидной ободочной кишки, следует выполнять высокую перевязку НБА. Между тем этот прием часто сопровождается удалением участка толстой кишки, существенно превышающего необходимые с онкологической точки зрения 30 и 10 см. Это связано с нарушением кровоснабжения в обширной зоне толстой кишки вследствие высокой перевязки НБА.

Того же мнения придерживается авторский коллектив из Франции во главе с F. Rouffet, изучавший опыт лечения 270 больных раком левой локализации [25]. Спустя десятилетие К.У. Тап, проанализировав результаты исследования почти 300 удаленных препаратов толстой кишки, установил, что вероятность поражения периколических лимфоузлов вдоль краевого сосуда в проксимальном и дистальном направлениях от опухоли на расстоянии более 10 см от первичной опухоли не превышает 2% [27]. Эти данные позволяют по-новому взглянуть на установленный в онкологической практике объем резекции кишечной трубки.

Очевидно, возможная ревизия принципа расстояния 30 см от опухоли в проксимальном направлении позволяет запланировать сегментарные резекции левой половины ободочной кишки всем пациентам, у которых опухоль или ее метастазы видимо (с помощью компьютерной томографии до операции или во время интраоперационной ревизии) не распространяются на зону ствола

НБА. Однако, с учетом возможного микроскопического поражения парааортально расположенных лимфатических узлов, необходимость их удаления, а значит, и высокой перевязки НБА остается одним из непоколебимых постулатов в хирургии рака рассматриваемой локализации.

Следует отметить, что анализ сведений литературы свидетельствует о крайне высокой популярности данного приема. Так, по запросу «inferior mesenteric artery ligation» в базе PubMed можно встретить упоминание этой комбинации терминов более чем в 200 работах. Но описание указанного приема в большинстве из них носит весьма неопределенный характер. Проблема заключается в том, что длина НБА может достигать 7 см от места ее начала от аорты до отхождения ЛОА. В понимании разных авторов высокой перевязкой называется пересечение НБА в 1–2 см от аорты, сразу после отхождения от нее ЛОА, на уровне промоториума или «под корень».

Целью выполнения высокой перевязки являются удаление потенциально опасных по метастазированию лимфоузлов и изоляция из кровообращения пораженного сегмента кишки. Описанный нами прием – скелетизация НБА и ее ветвей, предусматривающий перевязку только тех сосудов, конечные ветви которых отвечают за кровоснабжение участка кишки, несущего опухоль, и прецизионное удаление апикальных лимфоузлов – решает обе эти задачи.

Прием скелетизации с пересечением прямого сосуда и соседних сосудистых дуг обоснован точным пониманием анатомического строения НБА, которая делится на две ветви – восходящую (ЛОА) и нисходящую (ВПА), которые являются начальными ветвями артерий, обеспечивающих сегментарное кровоснабжение кишки с помощью формирования аркад. Хорошо известно, что высота и место перевязки ствола и/или ветвей нижнебрыжеечных сосудов могут существенно повлиять на степень кровоснабжения кишки, в последующем используемой для формирования анастомоза. Это часто является причиной мобилизации селезеночного изгиба ободочной кишки, что, в свою очередь, повышает риск интра- и послеоперационных осложнений [6, 19].

Необходимость удаления апикальных лимфоузлов доказана многими исследованиями, посвященными изучению частоты поражения парааортальных лимфоузлов при разной стадии и локализации опухоли. Группа авторов во главе

с С.С. Chin [7] приводит результаты хирургического лечения более 2000 больных раком прямой и сигмовидной ободочной кишки. Частота поражения апикальных лимфоузлов в общей выборке пациентов составила 3,1%. Отмечена тенденция к увеличению вероятности поражения лимфатических узлов данной локализации в зависимости от стадии заболевания: 0% при pT1, 1,0% при pT2, 2,6% при pT3 и 4,3% при pT4.

Не менее важным моментом для достижения успеха в лечении рака ободочной кишки является выделение участка с опухолью в пределах собственной фасции кишки – так называемая мезоколонэктомия. «Complete Mesocolic Excision», или полное удаление мезоколон, представляется перспективным направлением развития хирургии рака ободочной кишки [11]. По данным одного из авторских коллективов [29], применение мезоколонэктомии с высокой перевязкой питающих сосудов позволяет достичь 5-летней выживаемости более чем у 89% оперированных больных.

Удаление опухоли и брыжеечного жирофасциального пакета с максимальным объемом лимфатических узлов должно основываться на глубоком понимании сосудистой и лимфатической анатомии левой половины ободочной кишки, а правильный выбор способа хирургического вмешательства является залогом успешного лечения и не должен сопровождаться нарушением главных онкологических принципов. Эффективность и безопасность предлагаемой нами методики подтверждаются невысоким уровнем кровопотери, небольшим числом серьезных послеоперационных осложнений, требующих повторных операций, данными морфометрии удаляемых препаратов и низким процентом рецидива заболевания.

## Заключение

Предлагаемая технология хирургического лечения опухолей левой половины ободочной кишки позволяет выполнить сегментарные резекции за счет скелетизации и сохранения питающих сосудов при удалении потенциально опасных с точки зрения метастазирования лимфатических узлов, минимизировав применение левосторонней гемиколэктомии как «золотого стандарта». Однако для корректной оценки онкологических результатов необходимо дальнейшее изучение отдаленных последствий, в том числе в рамках проспективных рандомизированных исследований.

## Список литературы

1. Великоречин И.А. Атлас топографической анатомии брюшной полости. – М.: Медицина, 1953. – 922 с.
1. *Velikorechin I.A.* Atlas of topographical anatomy of abdominal cavity. – М.: Medicine, 1953. – 922 p.
2. Симонов Н.Н. Современные принципы хирургического

- лечения рака ободочной кишки // Практическая онкология. – 2000. – № 1. – С. 14–18.
2. *Simonov N.N.* Modern principles of surgical treatment of cancer of the colon // *Prakticheskaya onkologiya.* – 2000. – N 1. – P. 14–18.
3. *Adachi B.* Das Fehlen der A. mesenterica inferior bei einem Japaner // *Anat. Anz.* – 1930. – Vol. 69. – P. 431.

4. *Basmajian J.V.* The main arteries of the large intestine // *Surg. Gynec. Obstet.* – 1955. – Vol. 101. – P. 585.
5. *Benton R.S., Cotter W.B.* A hitherto undocumented variation of the inferior mesenteric artery in man // *Anat Rec.* – 1963. – Vol. 145. – P. 171–3.
6. *Cassar K., Munro A.* Iatrogenic splenic injury // *J. R. Coll. Surg. Edinb.* – 2002. – Vol. 47, N 6. – P. 731–41.
7. *Chin C.C., Yeh C.Y., Tang R.* et al. The oncologic benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in the surgical treatment of rectal or sigmoid colon cancer // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2008. – Vol. 23, N 8. – P. 783–8.
8. *Corder A.P., Karanjia N.D., Williams J.D., Heald R.J.* Flush aortic tie versus selective preservation of the ascending left colic artery in low anterior resection for rectal carcinoma // *Br. J. Surg.* – 1992. – Vol. 79, N 7. – P. 680–2.
9. *Dobrowolski S., Hac S., Kobiela J., Sledzinski Z.* Should we preserve the inferior mesenteric artery during sigmoid colectomy? // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2009. – Vol. 21, N 12. – P. 1288–e123.
10. *Dworkin M.J., Allen-Mersh T.G.* Effect of inferior mesenteric artery ligation on blood flow in the marginal artery-dependent sigmoid colon // *J. Am. Coll. Surg.* – 1996. – Vol. 183, N 4. – P. 357–60.
11. *Garcia-Granero E.* Assessment of the quality of bowel cancer surgery: «from the mesorectum to the mesocolon» // *Cir. Esp.* – 2010. – Vol. 87, N 3. – P. 131–2.
12. *Goligher J.C.* The adequacy of the marginal blood-supply to the left colon after high ligation of the inferior mesenteric artery during excision of the rectum // *Br. J. Surg.* – 1954. – Vol. 41, N 168. – P. 351–3.
13. *Grimmell R.S.* Results of ligation of inferior mesenteric artery at the aorta in resections of carcinoma of the descending and sigmoid colon and rectum // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1965. – Vol. 120. – P. 1031–6.
14. *Havenga K., Enker W.E., Norstein J.* et al. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 1999. – Vol. 25, N 4. – P. 368–74.
15. *Heald R.J.* The «Holy Plane» of rectal surgery // *J. R. Soc. Med.* – 1988. – Vol. 81, N 9. – P. 503–8.
16. *Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D.* The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? // *Br. J. Surg.* – 1982. – Vol. 69, N 10. – P. 613–6.
17. *Heald R.J., Moran B.J., Ryall R.D.* et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997 // *Arch. Surg.* – 1998. – Vol. 133, N 8. – P. 894–9.
18. *Heald R.J., Ryall R.D.* Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer // *Lancet.* – 1986. – Vol. 1, N 8496. – P. 1479–82.
19. *Ignjatovic D., Djuric B., Zivanovic V.* Is splenic lobe segment dearterialization feasible for inferior pole trauma during left hemicolectomy? // *Tech. Coloproctol.* – 2001. – Vol. 5, N 1. – P. 23–5.
20. *Jessop J., Beagley C., Heald R.J.* The Pelican Cancer Foundation and The English National MDT-TME Development Program // *Colorectal. Dis.* – 2006. – Vol. 8 (suppl. 3). – P. 1–2.
21. *Kim C.W., Shin U.S., Yu C.S., Kim J.C.* Clinico-pathologic characteristics, surgical treatment and outcomes for splenic flexure colon cancer // *Cancer Res. Treat.* – 2010. – Vol. 42, N 2. – P. 69–76.
22. *Lange J.F., Komen N., Akkerman G.* et al. Riolan's arch: confusing, misnomer, and obsolete. A literature survey of the connection(s) between the superior and inferior mesenteric arteries // *Am. J. Surg.* – 2007. – Vol. 193, N 6. – P. 742–8.
23. *Michels N.A., Siddharth P., Kornblith P.L., Parke W.W.* The variant blood supply to the small and large intestines: Its import in regional resections // *J. Internat. Col. Surg.* – 1963. – Vol. 39. – P. 127.
24. *Nicholas A., Michels M.A., Padmanabhan S., Paul L.* The variant blood supply to the descending colon, rectosigmoid and rectum based on 400 dissections. Its importance in regional resections // *A Review of Medical Literature*, 1965.
25. *Rouffet F., Hay J.M., Vacher B.* et al. Curative resection for left colonic carcinoma: hemicolectomy vs. segmental colectomy. A prospective, controlled, multicenter trial. French Association for Surgical Research // *Dis. Colon Rectum.* – 1994. – Vol. 37, N 7. – P. 651–9.
26. *Stewart J.A., Rankin F.W.* Blood supply of the large intestine; its surgical considerations // *Arch. Surg.* – 1933. – Vol. 26. – P. 843.
27. *Tan K.Y., Kawamura Y.J., Mizokami K.* et al. Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance // *Colorectal. Dis.* – 2010. – Vol. 12, N 1. – P. 44–7.
28. *Troja A., Raab H.R.* Locally recurrent rectal cancer // *Chirurg.* – 2010. – Vol. 81, N 10. – P. 889–96.
29. *West N.P., Hohenberger W., Weber K.* et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, N 2. – P. 272–8.

УДК 616.344-007.64-002.2-085.33

## Эффективность рифаксимины в лечении хронического рецидивирующего дивертикулита

С.И. Ачкасов, А.И. Москалёв, Ю.Л. Трубачёва, А.Ф. Филон  
ФГБУ ГНЦ колопроктологии Минздравсоцразвития РФ

### Efficacy of rifaximin in the treatment of chronic relapsing diverticulitis

S.I. Achkasov, A.I. Moskalyov, Yu.L. Trubachyova, A.F. Filon

**Цель исследования.** Оценить эффективность рифаксимины в комплексном консервативном лечении больных хроническим дивертикулитом.

**Материал и методы.** Основную группу составили 43 пациента, у которых в схему консервативного лечения был включен рифаксимин в дозе 200 мг с интервалом 8 ч в течение 14 дней. Женщин было 34 (79,1%), мужчин – 9 (20,9%), возраст пациентов от 44 до 84 лет. Выраженность клинических проявлений к моменту начала лечения колебалась от 1 до 3 баллов, составив в среднем 2,11 балла ( $M_0=2$  балла). Протяженность воспалительных изменений (по данным УЗИ или КТ брюшной полости с оценкой по отношению к оси сигмовидной ободочной кишки) варьировала от 5 до 8 см – в среднем 6,2 см ( $M_0=6$  см), толщина мышечного слоя – от 2 до 5 мм (в среднем 2,7 мм,  $M_0=2,5$  мм).

Контрольную группу составили 40 больных, у которых в схему консервативного лечения рифаксимин не включали. Женщин было 32 (80,0%), мужчин – 8 (20,0%), возраст пациентов от 32 до 74 лет (средний 60,9 года,  $M_0=60$  лет).

Выраженность клинических проявлений к моменту начала лечения колебалась от 1 до 3 баллов – в среднем 2,18 балла ( $M_0=2$  балла). Протяженность воспалительных изменений варьировала от 5 до 8 см, в среднем 6,8 см ( $M_0=6$  см), толщина мышечного слоя – от 2 до 5 мм (в среднем 2,6 мм,  $M_0=2,5$  мм).

**Aim of investigation.** To estimate efficacy of rifaximin in complex conservative treatment of chronic diverticulitis.

**Material and methods.** The main group included 43 patients that received 200 mg rifaximin every 8 h within conservative treatment mode for 14 days. Of all patients 34 were women (79,1%), 9 – men (20,9%), age of patients ranged 44 to 84 years. Severity of clinical symptoms at onset of treatment varied from 1 to 3 points, mean score was 2,11 points ( $M_0=2$  points). Extent of inflammatory changes (according to abdominal US or CT with estimation in relation to sigmoid colon axis) varied from 5 to 8 cm, mean – 6,2 cm ( $M_0=6$  cm), thickness of muscular layer – from 2 to 5 mm (mean – 2,7 mm,  $M_0=2,5$  mm).

The control group included 40 patients, who received no rifaximin at conservative treatment. Of all patients 32 were women (80,0%), 8 – men (20,0%), age of patients ranged from 32 to 74 years (mean – 60,9 years,  $M_0=60$  years).

Severity of clinical symptoms at beginning of treatment varied from 1 to 3 points, 2,18 points mean ( $M_0=2$  points). Extent of inflammatory changes varied from 5 to 8 cm, mean – 6,8 cm ( $M_0=6$  cm), thickness of muscular layer – from 2 to 5 mm (mean – 2,6 mm,  $M_0=2,5$  mm).

**Results.** At the end of 2<sup>nd</sup> day of treatment intensity of symptoms in main group was 1,55 points, in the control group – 1,69 points ( $p=0,12$ ). According to US data,

Ачкасов Сергей Иванович – доктор медицинских наук, руководитель отделения хирургии ободочной кишки ФГБУ ГНЦ колопроктологии Минздравсоцразвития РФ

Филон Александр Федорович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения хирургии ободочной кишки ФГБУ ГНЦ колопроктологии Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: alex-filon@inbox.ru; 123423, Москва, ул. Саяма Адила, д. 2, ФГБУ ГНЦ колопроктологии Минздравсоцразвития РФ

**Результаты.** К концу 2-х суток лечения выраженность клинических проявлений в основной группе составила 1,55 балла, в контрольной – 1,69 балла ( $p=0,12$ ). По данным УЗИ, никаких изменений в обеих группах не наблюдалось. На 14-е сутки выраженность клинических проявлений в основной группе составила 0,26 балла (в контрольной – 0,71 балла;  $p=0,09$ ). По результатам УЗИ у 31 (72,1%) пациента основной группы и у 28 (70,0%) контрольной признаки активного воспаления отсутствовали.

**Выводы.** Рифаксимин – эффективное средство комплексного консервативного лечения хронического рецидивирующего дивертикулита, позволяющее достоверно сократить сроки достижения полного клинического эффекта.

**Ключевые слова:** хронический дивертикулит, рифаксимин.

no changes in both groups were observed. At the 14th day intensity of clinical symptoms in the main group was 0,26 points (in the control group – 0,71 points;  $p=0,09$ ). According to results of US in 31 patients of the main group (72,1%) and in 28 controls (70,0%) signs of active inflammation were absent.

**Conclusions.** Rifaximin – is an effective drug for complex conservative treatment of the chronic relapsing diverticulitis, that allows significantly to reduce terms for achievement of complete clinical response.

**Key words:** chronic diverticulitis, rifaximin.

Дивертикулярная болезнь ободочной кишки в последние десятилетия стала одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Ее максимальная частота наблюдается в промышленно развитых центрах, что позволило многим исследователям называть дивертикулез болезнью «западной цивилизации» [1, 2, 7, 16, 20]. В течение XX века в США и Западной Европе отмечен рост числа таких больных более чем в 10 раз [9, 14, 17, 20]. Частота развития осложнений этого заболевания, по данным разных авторов, варьирует от 5 до 25% [1, 2, 4, 6, 7, 11, 16, 23].

Осложнения дивертикулярной болезни имеют воспалительную природу и разделяются на острые и хронические. Среди хронических осложнений выделяют дивертикулит, паракишечный инфильтрат, свищи и стеноз ободочной кишки [1, 2].

Хронический дивертикулит – это хроническое воспаление одного или нескольких дивертикулов с вовлечением в процесс стенки кишки и прилежащей к дивертикулу жировой клетчатки.

Термин «хронический дивертикулит» в специальной литературе применяется не столь широко и часто заменяется терминами «рецидивирующий» или «тлеющий» дивертикулит [5, 11]. Некоторые исследователи отмечают, что у 10–42% больных, перенесших атаку острого дивертикулита, развиваются рецидивы воспаления. После двух и более эпизодов обострения воспалительного процесса клинические проявления дивертикулярной болезни отмечаются в 90% случаев [1, 12, 14, 18, 23].

Известно, что после первого эпизода острого дивертикулита существует вероятность перехода воспалительного процесса в более тяжелые формы, что ставит вопрос об определении показаний к плановому хирургическому лечению [4, 7, 11, 14, 16]. Кроме того, частые обострения

заболевания снижают качество жизни пациентов [10, 16, 18].

В настоящее время отсутствует единый взгляд на лечебную тактику при рассматриваемой патологии. По мнению многих авторов, пациентам с острым и рецидивирующим дивертикулитом в стадии обострения необходимо проводить комплексное консервативное лечение, включающее назначение антибиотиков широкого спектра действия, спазмолитиков, слабительных средств и ограничение рациона питания. Такие рекомендации содержатся в большинстве руководств по колопроктологии [2, 7].

Однако существуют альтернативные точки зрения, декларируемые весьма авторитетными специалистами в этой области и подкрепленные рядом проспективных исследований. Некоторые авторы считают, что при лечении данной категории пациентов достаточно лишь назначение антибиотиков широкого спектра коротким курсом без существенных ограничений в диете [6, 7, 16, 23]. Ряд исследователей полагают возможным не только не ограничивать пациентов в диете на фоне проводимой антибиотикотерапии, но и помимо этого обязательно включать в схему лечения пищевые волокна [11, 16, 23]. И наконец, в последние годы появились работы, демонстрирующие низкую эффективность антибиотиков при этом варианте осложнения [11].

Имеет место также точка зрения о возможности широкого применения препаратов 5-аминосалициловой кислоты при рецидивирующем дивертикулите в сочетании с препаратами метилцеллюлозы и лактулозы [8, 12, 23].

Такое разнообразие мнений на лечебную тактику при дивертикулите во многом объясняется фундаментальными различиями во взглядах на дивертикулярную болезнь вообще, что является главным методологическим недостатком большин-

ства исследований. В изучаемые группы нередко включают пациентов как с острыми, так и с хроническими осложнениями. Иногда трудно провести различия между клиническими формами дивертикулярной болезни, поэтому в анализируемые группы включают как пациентов с клинически выраженным дивертикулезом, так и больных с хроническим дивертикулитом. Диагноз при этом устанавливают на основании исключительно клинических данных. Часто не принимается во внимание распространенность и выраженность воспалительного процесса, либо этот признак не формализуется. Сказанное – причина того, что значительное число работ может быть причислено к исследованиям с низкой или очень низкой степенью доказательности [9, 11].

В 1990-х годах в клиническую практику стал внедряться невсасывающийся в кишечнике антибиотик рифаксимин (Альфа Нормикс®), который сразу стал широко применяться при лечении дивертикулярной болезни. Преимущества этого препарата очевидны: рифаксимин по сравнению с антибиотиками системного действия способен влиять непосредственно на очаг инфекции и обладает небольшим числом побочных эффектов. При этом лекарственное взаимодействие практически отсутствует, а риск развития резистентных штаммов крайне низкий [13, 15, 19, 21, 22, 24].

**Целью** настоящей работы явилось изучение эффективности рифаксимины в комплексном консервативном лечении хронического дивертикулита.

## Материал и методы исследования

В исследование были включены 83 пациента с хроническим дивертикулитом в стадии обострения, проходивших лечение в ФГБУ ГНЦ колопроктологии в 2008–2011 гг.

Мужчин было 17 (20,5%), женщин – 66 (79,5%), возраст пациентов колебался от 32 до 84 лет (средний 59,9 года,  $M_0=61$  год). Мужчины были достоверно моложе женщин (47,6 против 63,1 года;  $p=0,03$ ).

Диагноз хронического дивертикулита устанавливали, основываясь на следующих критериях:

– как минимум одним из методов исследования достоверно было определено, что источником воспалительного процесса является дивертикул ободочной кишки;

– настоящему эпизоду обострения хронического воспалительного процесса предшествовал как минимум один эпизод с аналогичной клинической симптоматикой;

– длительность анамнеза была не менее 2 мес от начала клинических проявлений заболевания, что позволяет квалифицировать воспалительный процесс как хронический [3].

Из исследования исключались лица, перенесшие операции на толстой кишке. Также были

исключены пациенты с классифицируемыми признаками других хронических воспалительных осложнений дивертикулярной болезни.

Пациентам проводилось клиническое обследование, выполнялись общеклинические анализы крови, включавшие определение числа лейкоцитов и СОЭ, осуществлялось трансабдоминальное *ультразвуковое исследование* (УЗИ) брюшной полости, малого таза и ободочной кишки, у женщин помимо этого – трансвагинальное УЗИ. У 16 (19,3%) пациентов диагноз был установлен при *компьютерной томографии* (КТ) брюшной полости, у 10 (12,0%) – при колоноскопии. Во всех наблюдениях очаг воспаления локализовался в сигмовидной ободочной кишке.

Для оценки клинического эффекта применяли следующую шкалу:

0 баллов – нет клинических проявлений, температура тела в течение суток не превышает 37 °С, СОЭ и концентрация лейкоцитов в крови в пределах нормы;

1 балл – минимальные, кратковременные, легко переносимые клинические проявления, температура тела в течение суток не превышает 37 °С, СОЭ и содержание лейкоцитов в крови в границах нормы;

2 балла – умеренно выраженные клинические проявления, ограничивающие обычную деятельность пациента на протяжении дня, возможны кратковременные подъемы температура тела в течение суток в пределах 37,0–37,5 °С, СОЭ в пределах нормы или незначительно повышена, концентрация лейкоцитов в крови в границах нормальных величин;

3 балла – выраженные клинические проявления, вынуждающие больных большую часть дня проводить в постели и требующие дополнительного назначения спазмолитиков и анальгетиков, температура тела в течение суток может подниматься выше 37,5 °С, СОЭ и уровень лейкоцитов в крови превышают нормальные значения [5].

Протяженность воспалительных изменений, по данным УЗИ или КТ, оценивали по отношению к оси сигмовидной кишки: она колебалась от 5 до 8 см, в среднем составив 6,4 см ( $M_0=6$  см). Толщина мышечного слоя была от 2 до 5 мм (в среднем 2,7 мм,  $M_0=2,5$  мм).

Комплексное консервативное лечение больных включало бесшлаковую диету, назначение масляных слабительных (вазелиновое масло по 1 столовой ложке 3 раза в сутки), пероральный прием ципрофлоксацина в дозе 500 мг с интервалом 12 ч в течение 8 дней, селективные спазмолитики (метеоспазмил по 1 капсуле 3 раза в сутки).

После курса консервативного лечения, проводившегося в течение 14 дней, выполняли контрольное УЗИ для определения интенсивности воспалительного процесса. При наличии убедительных данных, свидетельствующих об отсут-

ствии активного воспаления, больным рекомендовали постепенный переход к высокошлаковой диете, предполагая при этом периодический прием спазмолитиков. Эффективность лечения оценивали на 1, 2, 3, 5, 10 и 14-е сутки по вышеприведенной шкале клинических проявлений и результатам УЗИ.

Обследуемые были разделены на основную и контрольную группы. Основную группу составили 43 пациента. У них в схему консервативного лечения был включен прием рифаксимины (Альфа Нормикс®) в дозе 200 мг с интервалом 8 ч в течение 14 дней. Женщин было 34 (79,1%), мужчин – 9 (20,9%), возраст колебался от 44 до 84 лет (средний 63,1 года,  $M_0=62$  года). Выраженность клинических проявлений к моменту начала лечения варьировала от 1 до 3 баллов, составив в среднем 2,11 балла ( $M_0=2$  балла). Протяженность воспалительных изменений колебалась от 5 до 8 см (в среднем 6,2 см,  $M_0=6$  см), толщина мышечного слоя – от 2 до 5 мм (в среднем 2,7 мм,  $M_0=2,5$  мм).

В контрольную группу вошли 40 больных, у которых в схему консервативного лечения рифаксимин не включали. Женщин было 32 (80,0%), мужчин – 8 (20,0%), возраст колебался от 32 до 74 лет (средний 60,9 года,  $M_0=60$  лет). Выраженность клинических проявлений к моменту начала лечения варьировала от 1 до 3 баллов (в среднем 2,18 балла,  $M_0=2$  балла). Протяженность воспалительных изменений колебалась от 5 до 8 см (в среднем 6,8 см,  $M_0=6$  см), толщина мышечного слоя – от 2 до 5 мм (в среднем 2,6 мм,  $M_0=2,5$  мм).

Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу ( $p=1,0$ ), возрасту ( $p=0,8$ ), выраженности клинических проявлений ( $p=1,0$ ), протяженности воспалительных изменений ( $p=0,9$ ) и толщине мышечного слоя ( $p=0,1$ ).

По завершении курса консервативного лечения больные находились под динамическим наблюдением и регулярно проходили контрольные осмотры и обследование, включавшее УЗИ брюшной полости, малого таза и ободочной кишки, при

необходимости – колоноскопию, ирригоскопию и КТ брюшной полости. Период наблюдения колебался от 6 до 36 мес, в среднем – 14,3 мес.

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с применением методов статистического анализа, принятых в современной медицинской науке с использованием программы STATISTICA v.6.0.

### Результаты исследования

Клинические проявления хронического дивертикулита в стадии обострения в основной и контрольной группах приведены в таблице. Достоверных различий не получено ни по одному из признаков.

Клинический эффект от проводимого лечения у всех пациентов как в основной, так и в контрольной группе зафиксирован к концу 2-х суток. Больные отмечали существенное уменьшение интенсивности болевого синдрома, температура тела не превышала 37 °С. Тем не менее, в левой подвздошной области при пальпации по-прежнему определялась плотная болезненная сигмовидная кишка, сохранялись неустойчивый стул (в основной группе у 14 пациентов, в контрольной – у 16) и метеоризм (в основной группе – у 20 больных, в контрольной – у 22). Тошнота и дизурические расстройства не беспокоили уже к концу 1-х суток от начала лечения в обеих группах. Выраженность клинических проявлений в основной группе составила 1,55 балла, в контрольной – 1,69 балла ( $p=0,12$ ). По данным УЗИ, никаких изменений в обеих группах не наблюдалось.

На 5-е сутки регистрировался выраженный клинический эффект: полная ликвидация симптомов заболевания отмечена у 9 (20,9%) пациентов в основной группе и у 10 (25,0%) – в контрольной ( $p=0,9$ ). Кроме того, больные ни в основной, ни в контрольной группе с этого времени больше не предъявляли жалоб на задержку стула. Выраженность клинических проявлений в основной группе составила 0,95 балла, в контрольной –

Клинические проявления хронического дивертикулита в период обострения, абс. число (%)

Симптомы	Группа	
	основная	контрольная
Боли в левой подвздошной области	43 (100)	40 (100)
Плотная болезненная при пальпации сигмовидная ободочная кишка	43 (100)	40 (100)
Температура тела >37 °С	29 (67,4)	31 (77,5)
Метеоризм	26 (60,5)	27 (67,5)
Неустойчивый стул	22 (51,2)	23 (57,5)
Задержки стула	8 (18,6)	6 (15,0)
Тошнота	4 (9,3)	3 (7,5)
Дизурические явления	2 (4,7)	1 (2,5)

1,41 балла ( $p=0,07$ ). При УЗИ в рассматриваемый период не обнаруживалось каких-либо изменений ни по протяженности воспалительных изменений, ни по толщине мышечного слоя. Следует отметить, что достижение полного лечебного эффекта не означало отступления от вышеприведенной схемы консервативной терапии.

На 10-е сутки клинические проявления были полностью ликвидированы у 19 (44,2%) пациентов в основной группе и у 14 (35,0%) – в контрольной. Незначительная болезненность по-прежнему определялась при пальпации в левой подвздошной области – соответственно у 20 (46,5%) и 20 (50,0%) пациентов, метеоризм и неустойчивый стул сохранялись у 9 (20,9%) и у 20 (50,0%) больных. Выраженность клинических проявлений была достоверно меньше в основной группе и составила 0,62 балла (в контрольной – 1,28 балла;  $p=0,04$ ). По результатам УЗИ, у 10 (23,3%) пациентов основной группы и у 10 (25,0%) контрольной признаки воспаления отсутствовали.

На 14-е сутки минимальные клинические проявления воспалительного процесса в виде незначительной болезненности при пальпации в левой подвздошной области, периодического метеоризма и неустойчивого стула сохранялись у 10 (23,3%) пациентов основной группы и у 11 (27,5%) – контрольной. Выраженность клинических проявлений в рассматриваемый срок в основной группе составила 0,26 балла (в контрольной – 0,71 балла;  $p=0,09$ ). По данным УЗИ, у 31 (72,1%) пациента основной группы и у 28 (70,0%) контрольной признаков активного воспаления не найдено.

В последующем повторные эпизоды обострения хронического воспалительного процесса были отмечены у 12 (27,9%) больных основной группы в течение первого года наблюдения. Из них показания к плановому хирургическому лечению установлены у 5 (41,7%), так как число рецидивных атак было  $\geq 2$ . В контрольной группе повторные эпизоды обострения хронического дивертикулита наблюдались у 13 (32,5%) больных ( $p=0,9$ ), из них у 5 (38,4%) установлены показания к оперативному вмешательству.

### Обсуждение результатов исследования

Предваряя анализ полученных результатов, необходимо обратить внимание на характер рассматриваемого осложнения дивертикулярной болезни. В исследуемую группу были включены пациенты только с достоверно диагностированным воспалительным процессом, исходящим из дивертикула сигмовидной ободочной кишки и верифицированным с помощью УЗИ, КТ или колоноскопии. Наличие дивертикулов в левых отделах ободочной кишки на фоне жалоб на боли

в левой подвздошной области не являлось основанием для констатации у пациента хронического дивертикулита.

Патогенез развития острой рецидивной атаки при хроническом дивертикулите, по нашему мнению, не отличается от такового при первой атаке острого дивертикулита. Механизм активации хронического воспалительного процесса состоит в блокаде шейки дивертикула фекалиями и затруднении эвакуации воспалительного экссудата из дивертикула в просвет кишки. При этом повышается проницаемость стенки дивертикула для бактерий, что вызывает воспалительную инфильтрацию кишечной стенки и прилежащей к дивертикулиту периколической клетчатки.

Модель перечисленных событий предполагает следующие патогенетические основы лечения: освобождение просвета кишки от каловых масс и обеспечение ее функционального покоя для эвакуации экссудата из дивертикула в просвет кишки и ограничение распространения воспаления в паракришечных тканях. Исходя из этого, достаточно обоснованным представляется применение антибиотиков как системного, так и местного действия. При этом назначение рифаксимины преследует цель прямого воздействия на слизистую оболочку в области устья дивертикула, чтобы снять отек на этом участке и тем самым обеспечить адекватную эвакуацию экссудата из просвета дивертикула. Нельзя не учитывать и вероятность попадания этого препарата непосредственно в очаг воспаления – пораженный дивертикул.

Кроме того, известно, что рифаксимин достоверно снижает концентрацию бактериальных популяций, создавая благоприятные условия для ликвидации воспалительного процесса и нормализации функции толстой кишки.

Существенное уменьшение интенсивности болевого синдрома и нормализация температуры тела происходили в обеих группах в одни и те же сроки, что свидетельствует о ведущей роли в этот период антибиотика системного действия.

К 10-м суткам в основной группе клиническая картина заболевания была достоверно менее выражена преимущественно за счет ликвидации таких симптомов, как неустойчивый стул и метеоризм. В контрольной группе этот результат удалось достичь только к 14-м суткам от начала лечения.

### Выводы

Рифаксимин (Альфа Нормикс®) можно считать эффективным средством комплексного консервативного лечения хронического рецидивирующего дивертикулита, позволяющим достоверно сократить сроки достижения полного клинического эффекта.

## Список литературы

1. *Болыхов К.В.* Острые воспалительные осложнения дивертикулярной болезни ободочной кишки (клиника, диагностика, лечение). Автореф. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 30 с.
1. *Bolikhov K.V.* Acute inflammatory complications of diverticular disease of the colon (clinical presentation, diagnostics, treatment). Author's abstract. MD degree thesis. — М., 2006. — 30 p.
2. Основы колопроктологии / Под ред. *Г.И. Воробьева*. — Ростов н/Д, 2001. — 414 с.
2. Basics of coloproctology / Ed. *G.I.Vorobyev*. — Rostov-on-Don, 2001. — 414 p.
3. Патология: руководство / Под ред. *М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова*. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 960 с.
3. Pathology: manual / Ed. *M.A.Paltsev, V.S.Paukov, E.G.Ulumbekov*. — М.: GEOTAR-MED, 2002. — 960 p.
4. *Ambrosetti P.* Acute diverticulitis of the left colon: value of the initial CT and timing of elective colectomy. *J Gastrointest Surg.* 2008 Aug;12 (8):1318–20. Epub 2008 Apr 29.
5. *Colecchia A, Vestito A, Pasqui F,* et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterol.* 2007 Jan 14; 13 (2):264–9.
6. *Frattini J, Longo WE.* Diagnosis and treatment of chronic and recurrent diverticulitis. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Aug; 40 Suppl 3:145–9.
7. *Gordon PH.* Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus / by *Philip H. Gordon*, Santhat Nivatvongs. 3<sup>rd</sup> ed., 2007:949.
8. *Hodgson WJ.* The placebo effect. Is it important in diverticular disease? *Am J Gastroenterol.* 1977; 67:157–62.
9. *Holmer C, Lehmann KS, Engelmann S,* et al. Long-term outcome after conservative and surgical treatment of acute sigmoid diverticulitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2011 Aug; 396 (6):825–32. Epub 2011 Jun 18.
10. *Horgan AF, McConnell EJ, Wolff BG,* et al. Atypical diverticular disease: surgical results. *Dis Colon Rectum.* 2001 Sep; 44 (9):1315–8.
11. *Humes D, Simpson J, Spiller RC.* Colonic diverticular disease. *Clin Evid (Online).* 2007 Aug 15; 2007. pii:0405.
12. *Humes DJ, West J.* Role of acute diverticulitis in the development of complicated colonic diverticular disease and 1-year mortality after diagnosis in the UK: population-based cohort study. *Gut* 2011; Published Online First: 6 May 2011.
13. *D'Inca R, Pomerri F, Vettorato MG,* et al. Interaction between rifaximin and dietary fibre in patients with diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Apr 1; 25 (7):771–9.
14. *Klarenbeek BR, Samuels M, van der Wal MA,* et al. Indications for elective sigmoid resection in diverticular disease. *Ann Surg.* 2010 Apr; 251 (4):670–4.
15. *Latella G, Pimpo MT, Sottili S,* et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis.* 2003; 18:55–62.
16. *Maconi G, Barbara G, Bosetti C,* et al. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review. *Dis Colon Rectum.* 2011 Oct; 54 (10):1326–38.
17. *Martel J, Raskin JB.* History, incidence, and epidemiology of diverticulosis. *J Clin Gastroenterol.* 2008; 42:1125–7.
18. *Mäkelä JT, Kiviniemi HO, Laitinen ST.* Spectrum of disease and outcome among patients with acute diverticulitis. *Dig Surg.* 2010 Aug; 27 (3):190–6. Epub 2010 Jun 22.
19. *Morini S, Hassan C, Zullo A,* et al. Epithelial cell proliferation of the colonic mucosa in diverticular disease: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Jun 1; 21 (11):1385–90.
20. *Painter NS, Burkitt DP.* Diverticular disease of the colon, a 20th century problem. *Clin Gastroenterol.* 1975; 4:3–21.
21. *Papi C, Ciaco A, Koch M, Capurso L.* Efficacy of rifaximin on symptoms of uncomplicated diverticular disease of the colon. A pilot multicentre open trial. *Diverticular Disease Study Group. Ital J Gastroenterol.* 1992; 24:452–6.
22. *Papi C, Ciaco A, Koch M, Capurso L.* Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9:33–9.
23. *Petruzzello L, Iacopini F, Bulajic M,* et al. Review article: uncomplicated diverticular disease of the colon. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 May 15; 23 (10):1379–91.
24. *Zullo A, Hassan C, Maconi G,* et al. Cyclic antibiotic therapy for diverticular disease: a critical reappraisal. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010 Sep; 19(3):295–302.

УДК 616.34-006.6-06:[616.98-579.835.12]

## Инфекция *Helicobacter pylori* и рак желудка: современное состояние проблемы

А.А. Шептулин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

### Infection *Helicobacter pylori* and stomach cancer: state-of-the-art

A.A. Sheptulin

**Цель обзора.** Провести анализ публикаций, посвященных проблеме взаимосвязи инфекции *Helicobacter pylori* и рака желудка (РЖ).

**Основные положения.** Имеющиеся данные убедительно подтверждают, что инфекция *H. pylori* повышает риск развития РЖ, однако в тесном взаимодействии с факторами макроорганизма – генетическими, особенностями питания и др. Эрадикация *H. pylori* приводит к уменьшению выраженности атрофического гастрита, но не влияет на процессы кишечной метаплазии. В настоящее время ее проведение показано пациентам с высоким риском развития РЖ (с атрофическим гастритом, после резекций по поводу раннего РЖ, родственникам больных РЖ первой степени родства).

**Заключение.** Патологические и клинические аспекты взаимоотношений между инфекцией *H. pylori* и РЖ требуют дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, рак желудка, показания к эрадикации.

**The aim of review.** To carry out analysis of the publications devoted to *Helicobacter pylori* infection and stomach cancer (SC) interrelation.

**Original positions.** Available data convincingly confirm that *H. pylori* infection increases risk of SC development, however in close interaction with host factors – genetic factors, dietary habits, etc. Eradication of *H. pylori* results in decrease of atrophic gastritis severity, but does not affect intestinal metaplasia process. Nowadays it is indicated for patients with high risk of SC (having atrophic gastritis, postgastrectomy patients for early SC, first-degree relatives of patients with SC).

**Conclusion.** Pathophysiological and clinical aspects of interrelations between *H. pylori* infection and SC require the further studies.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, stomach cancer, indications for eradication.

Лечение и профилактика рака желудка (РЖ) являются одной из наиболее актуальных проблем гастроэнтерологии и онкологии. По частоте и распространенности РЖ занимает в мире четвертое место среди всех форм рака и второе место после рака легких среди причин смерти от злокачественных новообразований (в Европе – третье место после рака легких и

колоректального рака). Ежегодно в мире регистрируется более 1 400 000 новых случаев рака желудка. Только в европейских странах от РЖ каждый год умирают 138 000 человек, а общая 5-летняя послеоперационная выживаемость не превышает 20–30%. Во многом это связано с тем, что у большинства больных рак диагностируется на поздних стадиях заболевания (у 65% пациен-

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ Росздрава. Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава

тов на стадиях T3–T4), причем у 30% больных к моменту обнаружения опухоли выявляются метастазы в печень [7, 33, 38].

Выделяют две основные формы РЖ, различающиеся не только по характеру роста, но и по ряду других признаков. *РЖ кишечного типа* (экзогенный, экспансивный) обнаруживается преимущественно в возрасте 55–60 лет и старше, причем у мужчин в 1,5–2 раза чаще, чем у женщин, и предполагает обычно наличие предраковых изменений. Частота этой формы рака в настоящее время снижается.

*РЖ диффузного типа* (инфильтративный, генетический) встречается нередко у лиц молодого возраста (одинаково часто у мужчин и женщин), возникает на фоне генетически обусловленного дефицита Е-кадгерина (молекул межклеточной адгезии) [9], характеризуется отсутствием предшествующих предраковых изменений слизистой оболочки желудка. Заболеваемость этой формой рака не имеет тенденции к снижению.

В последние годы большое внимание было привлечено к изучению роли в развитии РЖ инфекции *Helicobacter pylori*. В 1994 г. Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) отнесло ее к канцерогенам I класса («определенно доказанным») [22]. Наличие указанной инфекции повышает риск развития рака желудка в 4–20 раз, с ней ассоциированы 60–90% всех случаев его возникновения [21, 27, 30]. Наиболее высокий риск формирования опухоли отмечен при инфицированности CagA штаммами *H. pylori* [18].

Сегодня хорошо изучена последовательность структурных изменений слизистой оболочки желудка, возникающих при ее колонизации *H. pylori* и ведущих в конце концов к развитию рака (так называемый «каскад Correa») [8]. Эти микроорганизмы благодаря наличию у них ферментативной активности (уреазной, фосфолипазной и др.) и способности вырабатывать цитотоксины проникают в межклеточные пространства, приводят к повреждению эпителиальных клеток слизистой желудка и запускают каскад иммунновоспалительных реакций. Гастритические изменения, первоначально поверхностные и локализованные в антральном отделе, со временем распространяются на фундальный отдел, становясь диффузными, и могут в дальнейшем приобретать атрофический характер (с частотой 1–3% ежегодно) с перестройкой эпителия (метаплазией) по кишечному и пилорическому типу.

Из 100% больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом у 10% на фоне атрофических изменений развивается дисплазия эпителия (предраковое состояние), а у 1–2% — рак желудка.

В настоящее время идентифицированы факторы, с помощью которых *H. pylori* реализует свой канцерогенный потенциал. Так, протеазы,

освобождающиеся полиморфно-ядерными лейкоцитами в ответ на инфекцию, разрушают эпителий желез слизистой оболочки желудка, что в итоге ведет к развитию атрофии [10]. Кроме того, *H. pylori* способствует выработке антител, которые перекрестно реагируют с париетальными клетками и могут вызывать их атрофию. В свою очередь, ахлогидрия способствует размножению бактерий в желудке, трансформирующих нитраты в нитриты и приводящих к образованию N-нитрозосоединений, которые обладают канцерогенными свойствами. Под действием *H. pylori* изменяется баланс между процессами пролиферации и апоптоза, в результате чего нарушается физиологическая регенерация слизистой оболочки, повышается образование свободных радикалов, аммиака, оксида азота, также обладающих канцерогенными свойствами.

При длительном существовании инфекции *H. pylori* возможны мутации гена p53, обеспечивающего противоопухолевую защиту, вследствие чего могут накапливаться эпителиальные клетки с поврежденной ДНК и прогрессировать явления дисплазии эпителия. Наличие микроорганизма приводит к снижению содержания аскорбиновой кислоты,  $\beta$ -каротина и  $\alpha$ -токоферола, обеспечивающих противоопухолевую защиту [6]. Кроме того, установлена связь *H. pylori* с экспрессией в слизистой оболочке желудка циклооксигеназы-2, играющей важную роль в онкогенезе [35].

Наконец, в последние годы появились данные о возможном участии стволовых клеток в реализации канцерогенного действия инфекции. В эксперименте на мышах было показано, что воспаление, ассоциированное с *H. pylori*, вызывает миграцию стволовых клеток костного мозга в слизистую желудка, где они путем последовательных превращений (метаплазия, дисплазия) могут трансформироваться в клетки раковой опухоли [17].

Однако анализируемая инфекция не является единственным этиологическим фактором РЖ, иначе трудно было бы объяснить, почему в среднем только у 1% больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом в последующем развивается РЖ, а в Японии — стране с наиболее высокой заболеваемостью раком данной локализации — лишь у 0,4% инфицированных [2]. Это же подтверждает и так называемая «африканская загадка» (African enigma) — низкая частота РЖ в странах Южной и Западной Африки (в частности, в Кении), несмотря на высокую инфицированность населения этих стран *H. pylori* [13].

В настоящее время развитие РЖ рассматривается как результат комбинированного действия генетических и эпигенетических факторов. В последнюю группу — помимо инфекции *H. pylori* — принято включать особенности питания, вредные привычки и т. д. [35].

К факторам, связанным с макроорганизмом – в литературе их принято называть факторами «хозяина» (host factors), относят прежде всего генетические. В одном из исследований было показано, что частота инфекции *H. pylori* у родственников больных РЖ первой степени родства и родственников здоровых лиц практически одинакова (соответственно 64 и 63%), однако частота атрофического гастрита и гипохлоргидрии в первой группе оказалась существенно выше (34 и 27%), чем во второй (5 и 3%) [12]. В одной из последних работ было подтверждено, что относительный риск развития атрофии и кишечной метаплазии у родственников больных РЖ первой степени родства соответственно в 2,20 и 1,98 раза выше, чем у лиц без наследственной предрасположенности [36].

Большое внимание в настоящее время уделяется полиморфизму различных генов. Так, например, мутация гена *интерлейкина-1β* (IL-1β) приводит к тому, что этот цитокин приобретает способность оказывать ингибирующее действие на соляную кислоту, в 100 раз более выраженное, чем у блокаторов протонной помпы [11]. Относительный риск возникновения РЖ при мутации этого гена возрастает в 1,9 раза. Комбинация нескольких факторов, в частности полиморфизма нуклеотидов IL-1β, IL-RN, IL-10, фактора некроза опухоли-α (TNF-α), повышает вероятность развития рака в 27 раз [17].

Успехи молекулярной биологии, достигнутые в последние годы, привели к значительному увеличению числа генов, полиморфизм которых способен играть роль в возникновении РЖ. Помимо уже упоминавшихся IL-1, IL-10, IL-RN и TNF-α, к ним относят IL-17F, гены муцина 1 и 6 (MUC-1, MUC-6), промотер энзима ДНК метилтрансферазы (DNMT3B), ингибитор пептидазы серпина (SERPINE1) и др. Получены данные о значении в канцерогенезе повышенной экспрессии генов киназы гликоген-синтазы-3β (GSK-3β), трансмембранного протеина CD133, мембранного протеина десмоколлина-2 (DSC-2), Р-кадгерина, рецепторов гиалуриновой кислоты SD168 и CD44, металлопротеиназ 7 и 11 (MMP7, MMP11), некодирующих молекул РНК (miRNAs) и, наоборот, роли сниженной экспрессии (silencing [«приглушение»]) туморсупрессорных генов, например фактора *трефоила-1* (TFF1) и др. [35].

Молекулярно-биологические аспекты патогенеза РЖ требуют дальнейшего глубокого изучения, однако уже сейчас результаты некоторых генетических исследований находят применение в клинической практике. Так, согласно последним рекомендациям Всемирного конгресса по гастроинтестинальному раку касающимся диагностики и лечения РЖ, обнаружение у больных мутации Е-кадгерина служит показанием к ежегодному проведению у них гастроскопии, начиная с 40-летнего возраста [37].

К другим факторам, повышающим риск развития рака желудка, относятся низкий социально-экономический статус и А (II) группа крови [26], избыточный прием поваренной соли (*относительный риск* [ОР]=2,0) [34], курение (ОР=1,59) и злоупотребление алкоголем (ОР=1,47) [31].

Напротив, как показал мета-анализ 12 когортных исследований, включавший более 54 000 человек, употребление свежих овощей и фруктов (в частности, лука и чеснока) обладает протективным действием в отношении развития РЖ, особенно у *H. pylori*-положительных лиц (ОР=0,54) [15]. Защитный эффект оказывают также длительный (не менее 10–20 лет) прием ацетилсалициловой кислоты (ОР=0,62) [41] и высокая физическая активность (ОР=0,44) [19].

Значительное число исследований было посвящено изучению эффективности эрадикации *H. pylori* для профилактики развития рака. Элиминация этих микроорганизмов приводит к существенным положительным сдвигам, имеющим важное значение для предупреждения возникновения РЖ, – уменьшению выраженности воспаления в слизистой оболочке желудка, устранению повреждающего действия свободных кислородных радикалов, нормализации процессов пролиферации и апоптоза, повышению секреции соляной кислоты у больных с гипохлоргидрией и уровня аскорбиновой кислоты в желудочном соке [10].

Что касается возможности обратного развития атрофических изменений и кишечной метаплазии, то она на сегодняшний день оценивается неоднозначно. M.F. Dixon [10] проанализировал выводы большого числа работ, посвященных обратимости атрофии слизистой оболочки желудка и кишечной метаплазии после эрадикации *H. pylori*, и пришел к малоутешительному заключению, что лишь в единичных публикациях была отмечена такая возможность, тогда как многими авторами не выявлено положительной динамики. Правда, справедливости ради, нужно заметить, что время, прошедшее с момента эрадикации до оценки уровня атрофии и кишечной метаплазии, в большинстве работ было сравнительно коротким (6–12 мес). Кроме того, как полагает M.F. Dixon, отсутствие положительной динамики обусловлено и тем обстоятельством, что на развитие изучавшихся изменений могли влиять и другие факторы (желчный рефлюкс, диетические особенности, аутоиммунные нарушения).

Мета-анализ 51 работы показал, что эрадикация *H. pylori* может способствовать уменьшению выраженности атрофических изменений у некоторых пациентов, однако не влияет на процессы кишечной метаплазии [16].

Последний мета-анализ 12 исследований, включавший 2648 больных, свидетельствует о том, что эрадикация приводит к уменьшению выражен-

ности атрофии и кишечной метаплазии, хотя статистическая достоверность была подтверждена лишь применительно к динамике атрофических изменений. По мнению авторов мета-анализа, недостатком многих работ было то, что в них не учитывалась степень атрофии [39].

Сходным оказался и вердикт согласительного совещания «Маастрихт-4», обнародованный в ходе 19-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии. В нем указывалось, что эрадикация *H. pylori* может способствовать уменьшению степени атрофии в слизистой оболочке фундального отдела желудка, но не влияет на выраженность кишечной метаплазии [32].

Одним из наиболее важных аспектов проблемы взаимосвязи инфекции *H. pylori* и РЖ остается целесообразность проведения эрадикации в профилактических целях. Доказана эффективность данной меры в отношении снижения частоты рецидивов раннего рака. Так, в группе из 544 больных с ранним РЖ, которым была выполнена эндоскопическая резекция опухоли, рецидивы в течение последующих 3 лет возникли у 8,8% пациентов, которым не проводилась эрадикация инфекции, и у 3,3%, которым она была проведена сразу после операции ( $p=0,009$ ) [14]. При наблюдении 2089 больных с аденомой и ранним РЖ после эндоскопической резекции рецидивы в течение 51 мес возникли у 25,9% пациентов, которым не проводилась эрадикация *H. pylori*, и у 11,2%, которым она была проведена ( $p=0,01$ ) [4]. Эти убедительные результаты дали основание 13-му Всемирному конгрессу по гастроинтестинальному раку рекомендовать проведение эрадикации после операции эндоскопической резекции опухоли или частичной гастрэктомии по поводу РЖ [37].

Не столь однозначно оценивается целесообразность эрадикации для первичной профилактики РЖ. В группе больных численностью 3021 человек, разделенных на основную подгруппу, в которой проводилась эрадикация *H. pylori*, и контрольную (без эрадикации) и наблюдавшихся затем в течение почти 7 с половиной лет, РЖ возник в 1,3 и 3,6% случаев соответственно, причем в основной подгруппе опухоль была меньших размеров [25].

В Китае, в провинции с высокой заболеваемостью РЖ, в течение аналогичного времени наблюдались 1628 больных, разделенных на основную и контрольную группы. Частота развития РЖ в них достоверно не различалась, однако при анализе подгрупп пациентов, у которых исходно не было атрофии и кишечной метаплазии, случаи развития рака были отмечены только у тех, у кого эрадикация не проводилась [40].

Длительные (в течение 9 лет) наблюдения за большой группой больных с различными заболеваниями желудка (язвенной болезнью, после операции резекции по поводу раннего РЖ), которым

была проведена эрадикация *H. pylori*, показали, что частота развития рака за этот период составила 1,1%, при этом у всех больных, у которых возникла опухоль, исходно отмечалась выраженная атрофия слизистой оболочки тела желудка [24]. Это свидетельствует о том, что, *во-первых*, эрадикация должна проводиться больным хроническим гастритом до развития тяжелой степени атрофии, а, *во-вторых*, что пациенты с атрофическим гастритом и после эрадикации нуждаются в динамическом эндоскопическом наблюдении.

Недавно опубликованный систематический обзор литературы показал, что эрадикация *H. pylori* способствует снижению риска развития РЖ примерно на одну треть [23]. Однако эти данные касаются только японской популяции и требуют подтверждения другими исследованиями [37].

В настоящее время проведение эрадикации *H. pylori* для предупреждения возникновения РЖ — так называемая стратегия «search and treat» («искать и лечить») — рекомендуется лишь в группах повышенного риска развития РЖ [20, 30]. Этот же подход был закреплен в решениях согласительного совещания «Маастрихт-3», признавшего необходимость проведения эрадикации с целью профилактики рака лишь у больных атрофическим гастритом и перенесших операцию резекции желудка по поводу злокачественного новообразования, а также у родственников больных РЖ первой степени родства [29]. Что касается остальных категорий населения, то в соответствии с рекомендациями 13-го Всемирного Конгресса по Гастроинтестинальному Раку «проведение эрадикации инфекции *H. pylori* у больных, не имеющих повышенного риска развития РЖ, нецелесообразно» [37].

Применительно к скринингу больных атрофическим гастритом необходимо отметить: применение эндоскопического исследования для выявления таких пациентов, несмотря на то, что этот метод — при условии взятия биоптатов — является сейчас наиболее точным, признано нерациональным с позиций соотношения эффективности/стоимость [5]. Неинвазивный метод косвенной оценки изменений слизистой оболочки желудка с помощью определения антител к *H. pylori*, уровня гастрина и пепсиногена-I в крови («Гастропанели») считается в настоящее время наиболее оптимальным. При этом точность совпадения уровня пепсиногена-I с оценкой гистологической картины достигает 94% [28]. Обнадеживающие результаты применения данного метода с целью неинвазивной диагностики атрофического гастрита получены и в нашей стране [1].

По-существу, сходные положения в отношении связи инфекции *H. pylori* и РЖ были сохранены и в решениях согласительного совещания «Маастрихт-4». Оно подтвердило наличие поло-

жительной корреляции между атрофией слизистой оболочки желудка, кишечной метаплазией и риском развития РЖ, отметило, что наиболее высокий риск возникновения РЖ определяется на поздних стадиях атрофического гастрита, когда *H. pylori* уже исчезают, указало на целесообразность проведения эрадикации с целью профилактики рецидивов после резекции желудка по поводу раннего рака и подчеркнуло, что лучшие результаты достигаются тогда, когда эрадикация проводится до возникновения выраженной атрофии и кишечной метаплазии [3].

### Список литературы

1. Пюрвеева К.В., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Л. и др. Значение сывороточных показателей пепсиногена I, пепсиногена II и гастрин-17 в диагностике атрофического гастрита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 3. – С. 48–51.
1. Pyurveyeva K.V., Lapina T.L., Ivashkin V.L. et al. Value of serum pepsinogen I, pepsinogen II and gastrin-17 in diagnostics of atrophic gastritis // Ros. zhurn. gastroenterol. hepatol. koloproktol. – 2005. – Vol. 15, N 3. – P. 48–51.
2. Asaka M., Kudo M., Kato M. et al. Review article: long-term *Helicobacter pylori* infection – from gastritis to gastric cancer // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1998. – Vol. 12. (suppl. 1). – P. 9–15.
3. Axon A. H. *pylori* eradication for prevention gastric cancer // Management of *H. pylori* infection: The Maastricht 4 Consensus. Symposium 19.UEGW. – Stockholm, 2011. – Oral presentation.
4. Bae S., Jung H., Choi K. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on recurrence after endoscopic mucosal resection of gastric adenoma and early gastric cancer // *Helicobacter*. – 2011. – Vol. 16 (suppl. 1). – P. 92 (Abstract).
5. Bornschein L., Rokkas T., Selgrad M., Malfertheiner P. Gastric cancer: clinical aspects, epidemiology and molecular background // *Helicobacter*. – 2011. – Vol. 16 (suppl. 1). – P. 45–52.
6. Ceung T.K., Cy Wong B. Treatment of *Helicobacter pylori* and prevention of gastric cancer // J. Dig. Dis. – 2008. – Vol. 9. – P. 8–13.
7. Coleman M.P., Gatta G., Verdecchia A. et al. EURO-CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century // Ann. Oncol. – 2003. – Vol. 5 (suppl. 14). – P. 128–149.
8. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society award lecture on gastric cancer epidemiology and prevention // Cancer Res. – 1992. – Vol. 52. – P. 7635–7640.
9. Correia M., Machado J.C., Ristimäki A. Basic aspects of gastric cancer // *Helicobacter*. – 2009. – Vol. 14 (suppl. 1). – P. 36–40.
10. Dixon M.F. Gastric atrophy and metaplasia: does *Helicobacter pylori* eradication suffice? // Recent Advances in Gastrointestinal Oncology / Eds. Tytgat G.N.J., Lundell L. – Paris, 2001. – P. 11–18.
11. El Omar E.M., Carrington M., Chow W.H. et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer // Nature. – 2000. – Vol. 404. – P. 398–402.
12. El Omar E.M., Oien K., Murray L.S. et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori* // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 22–30.
13. Ferlay J., Bray F., Pisani P. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence world-wide. – Lion, IARC Press, 2004.
14. Fukase K., Kato M., Kikushi S. et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial // Lancet. – 2008. – Vol. 372. – P. 392–397.
15. Gonzales C.A., Lopez-Carillo L. *Helicobacter pylori*, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis // Scand. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45. – P. 6–14.
16. Hojo M., Miwa H., Ohkusa T. et al. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 1923–1932.
17. Houghton J., Wang T.C. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128. – P. 1567–1578.
18. Huang J.Q., Zheng G.F., Sumana K. et al. Meta-analysis of the relationship between CagA seropositivity and gastric cancer // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 125. – P. 1636–1644.
19. Huerta J.M., Navarro C., Chirlaque M.D. et al. Prospective study of physical activity and risk of primary adenocarcinoma of the esophagus and stomach in the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort // Cancer Causes Control. – 2010. – Vol. 21. – P. 657–659.
20. Hunt R., Fallone C., Veldhuyzen van Zanten S. et al. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: Update on the management of *Helicobacter pylori* – an evidence-based evaluation of six topics relevant to clinical outcomes in patients evaluated for *H. pylori* infection // Can. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 18. – P. 547–554.
21. Hunt R.H. Risks of untreated *H. pylori* infection // AGA Institute Postgraduate Course. – 2006. – P. 333–348.
22. International Agency for Research on Cancer (IARC), Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. – Lyon, 1994.
23. Ito M., Takata S., Tatsugami M. et al. Clinical prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review // J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 44. – P. 365–371.
24. Kamada T., Hata J., Sugiu K. et al. Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of *Helicobacter pylori*: results from 9-year prospective follow-up study in Japan // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21. – P. 1121–1126.
25. Kato M., Shimizu Y., Nagakawa M. et al. Investigation of gastric cancer occurred in successful *H. pylori* eradication and persistent *H. pylori* infected patients // Gastroenterology – 2005. – Vol. 128 (suppl. 2). – Abstract M1346.
26. Koh T.C., Wang T.C. Tumors of the stomach // Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease

- / Ed. *Feldman M.* et al. – 7<sup>th</sup> ed. – Philadelphia–London–Toronto–Montreal–Sydney–Tokyo, 2002. – P. 829–855.
27. *Leja M.* Gastric cancer: epidemiology, diversity and pathogenesis // GI Oncology and Innovative Aspects in Gastroenterology / Ed. *Arnold R.* et al. – Paris, 2005. – P. 63–68.
  28. *Lombardo L., Leto R., Molinaro G.* et al. Prevalence of atrophic gastritis in dyspeptic patients in Piedmont. A survey using the GastroPanel test // Clin. Chem. Lab. Med. – 2010. – Vol. 48. – P. 1327–1332.
  29. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.* et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 772–781.
  30. *Malfertheiner P., Sipponen P., Naumann M.* et al. *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the art critique // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 2100–2115.
  31. *Moy K.A., Fan Y., Wang R.* et al. Alcohol and tobacco use in relation to gastric cancer: a prospective study of men in Shanghai, China // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2010. – Vol. 19. – P. 2287–2297.
  32. *O'Morain C.* Indications for *H. pylori* treatment // Management of *H. pylori* infection: The Maastricht 4 Consensus. Symposium 19.UEGW. – Stockholm, 2011. – Oral presentation.
  33. *Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.* Global cancer statistics, 2002 // CA Cancer J. Clin. – 2005. – Vol. 55. – P. 74–108.
  34. *Peleteiro B., Lopes C., Figueiredo C., Lunet N.* Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumor site and histological type // Br. J. Cancer. – 2011. – Vol. 104. – P. 198–207.
  35. *Resende C., Thiel A., Machado J.C., Ristimäki A.* Gastric cancer: basic aspects // Helicobacter. – 2011. – Vol. 16 (suppl. 1). – P. 38–44.
  36. *Rokkas T., Sechopoulos P., Pistiolas D.* et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 83. – P. 253–260.
  37. *Van Cutsem E., Dicato M., Geva R.* The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12<sup>th</sup> ESMO/Worlds Congress on Gastrointestinal Cancer // Ann. Oncology. – 2011. – Vol. 22 (suppl. 5). – P. 1–9.
  38. *Van de Velde C.J.H.* What is optimal surgery for gastric cancer? // 13th World Congress on Gastrointestinal Cancer. – Barcelona, 2011. – P. 131–150.
  39. *Wang J., Xu L., Shi R.* et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // Digestion. – 2011. – Vol. 83. – P. 253–260.
  40. *Wong B.C., Lam S.K., Wong W.M.* et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomised controlled trial // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 187–194.
  41. *Yang P., Zhou Y., Chen B.* et al. Aspirin use and the risk of gastric cancer: a meta-analysis // Dig. Dis. Sci. – 2010. – Vol. 55. – P. 1533–1539.

УДК 616.341-006.38

## Неврилеммома тонкой кишки

(Клиническое наблюдение)

И.Д. Калганов, А.П. Жученко, И.В. Зароднюк, Е.В. Маркова

Государственный научный центр колопроктологии МЗ РФ

### Neurilemoma of the small intestine

(Clinical case presentation)

I.D. Kalganov, A.P. Zhuchenko, I.V. Zarodnyuk, Ye.V. Markova

**Цель клинического наблюдения.** Обратить внимание специалистов на редкие опухолевые заболевания кишечника.

**Основные положения.** В статье представлен случай выявления неврилемомы тонкой кишки у женщины 69 лет с эпизодическими болями в животе. Информативными оказались *ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости* (выявлено образование, располагающееся в петлях подвздошной кишки с утолщенными васкуляризованными стенками) и *спиральная компьютерная томография* – КТ (картина опухоли подвздошной кишки неправильной формы, с дольчатой неоднородной структурой, неравномерно накапливающей контрастное вещество).

Выполнена резекция подвздошной кишки с формированием анастомоза конец в конец. В удаленной опухоли при гистологическом исследовании найдены признаки неврилемомы.

**Заключение.** Наличие опухоли подвздошной кишки удалось выявить при УЗИ и КТ органов брюшной полости. Диагноз верифицирован при гистологическом исследовании.

**Ключевые слова:** неврилеммома, тонкая кишка, тельца Верокаи.

**The aim of clinical case presentation.** To draw attention of specialists to rare neoplastic bowel diseases.

**Original points.** Article presents the case of small intestinal neurilemoma in 69 years-old woman with incidental abdominal pain. *Abdominal ultrasound investigation (US)* was diagnostic (it demonstrated the volume lesion located at the loops of ileum with thickened vascularized walls) and *helical computer tomography* – CT (tumor with irregular outlines ileum, with the lobular heterogeneous structure was revealed, contrast agent accumulation was uneven).

Ileectomy with formation of end-to-end anastomosis was carried out. The resected specimen revealed signs of neurilemoma at histological study.

**Conclusion.** It was possible to detect ileal tumor at abdominal US and CT. The diagnosis was verified at histological investigation.

**Key words:** neurilemoma, small intestine, Verocay bodies

Калганов Иван Дмитриевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения хирургии ободочной кишки ФГБУ ГНЦ колопроктологии Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: gnck@tsr.ru; 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2, ФГБУ ГНЦ колопроктологии Минздравсоцразвития РФ

Жученко Александр Павлович – доктор медицинских наук; зав. отделением ГНЦ колопроктологии

Зароднюк Ирина Владимировна – доктор медицинских наук; ведущий научный сотрудник ГНЦ колопроктологии

Маркова Елена Васильевна – сотрудник ГНЦ колопроктологии

Опухоли тонкой кишки встречаются крайне редко. Их диагностирование является сложной проблемой в связи с тем, что клинические проявления возникают на поздних стадиях болезни, и поэтому данные образования относятся к наименее изученному разделу абдоминальной онкологии. В настоящем сообщении описывается редкое клиническое наблюдение — неврилеммома тонкой кишки.

Новообразования тонкой кишки развиваются достаточно редко и составляют до 0,3% всех онкологических заболеваний и от 2 до 6% всех опухолей органов пищеварения. В 75% случаев опухоли тонкой кишки оказываются злокачественными. Из них аденокарциномы составляют около 50%, лимфомы — 25–30%, саркомы — 15–20%, карциноид — 1–4%. Встречаются также доброкачественные опухоли — лейомиомы, шванномы. Возможно и вторичное поражение тонкой кишки при меланоме, раке яичников, раке молочной железы и раке легких.

Неврилемомы (шванномы) среди всех первичных опухолей желудочно-кишечного тракта, как и GIST, составляют менее 1% [6]. Диагностика новообразований тонкой кишки представляет сложную задачу, установить правильный диагноз до операции удается не более чем в 15% наблюдений [3, 4].

Неврилеммома (шваннома) — доброкачественная опухоль, возникающая из шванновских клеток оболочки нерва. На них приходится от 12 до 29% всех опухолей периферических нервов, а в тонкой кишке опухоли данной морфологической структуры являются исключительно редкими.

Имея общее гистогенетическое происхождение, шванномы различной локализации обладают некоторыми отличиями. Макроскопически все узлы с четко выраженной фиброзной капсулой. На разрезе нередко обнаруживаются вкрапления охряно-желтого цвета, что особенно характерно для внутричерепных новообразований. Могут встречаться участки ангиоматоза и очаги кистозного перерождения, представленные параллельно расположенными рядами веретеновидных клеток, окружающими бесклеточные зоны волокнистого матрикса.

Указанные ряды клеток получили название телец Верокаи. Эти тельца часто находят в спинальной шванноме — шваннома типа Антони Б (*синоним* шваннома, фасцикулярный тип), имеют ретикулярное строение. Их образуют рыхло расположенные клетки с лимфоцитоподобными ядрами. Цитоплазма клеток оптически пустая за счет ксантомаатоза, в результате в ткани опухоли макроскопически выявляются вышеназванные вкрапления желтого цвета.

Шванномы выглядят как хорошо отграниченные, округлые. Для образования внутричерепной локализации характерно сочетание телец Верокаи и ретикулярных структур. Кроме того, выде-

ляют: клеточную шванному, представляющую гиперцеллюлярный вариант типа Антони А без телец Верокаи, который чаще всего встречается в полости таза, средостении и забрюшинном пространстве; плексиформную шванному, нередко множественную, располагающуюся в коже или подкожных мягких тканях конечностей, головы, шеи и туловища; меланоцитарную шванному; пигментированную опухоль, клетки которой, хотя и обладают иммунофенотипом и ультраструктурой шванновских элементов, тем не менее содержат меланосомы и дают положительную реакцию с маркерами меланина.

Микроскопическое строение шванномы может значительно варьировать в зависимости от содержания в ней соединительной ткани, степени пропитывания серозной жидкостью; развития кистозных полостей, жирового и гиалиноподобного перерождения опухолевой ткани, увеличения количества ядер и их полиморфизма, количества и вида сосудов.

Таким образом, опухоли тонкой кишки, особенно на ранних стадиях развития, относятся к наименее изученному и наиболее сложному для диагностики разделу абдоминальной хирургии. Неврилемомы, в частности, являются одними из наиболее редких опухолей с локализацией в тонкой кишке. В качестве иллюстрации приводим пример из клинической практики.

### Клиническое наблюдение

Пациентка Т., 69 лет, обратилась в ГНЦ колопроктологии с жалобами на эпизодические боли в животе, сопровождающиеся повышением температуры тела до 38 °С. Самостоятельно принимала антибиотики, после чего температура нормализовалась, боли прошли. Подобные жалобы беспокоили в течение 4 мес.

В ГНЦК было проведено полноценное клиническое обследование. При поступлении общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Периферических отеков нет. В легких дыхание везикулярное. Хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные. АД 150/80 мм рт. ст. Язык влажный. Живот не вздут, участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Патологических образований через переднюю брюшную стенку не определялось. Перистальтические шумы выслушиваются. Печень у края реберной дуги. Почки и селезенка не пальпируются. Дизурии нет. *Per rectum*: перинальная область не изменена. Тонус и волевые усилия достаточные, до 8 см патологических образований не выявлено. Ректороманоскопия до 19 см: слизистая розовая, патологических образований в осмотренных отделах не найдено.

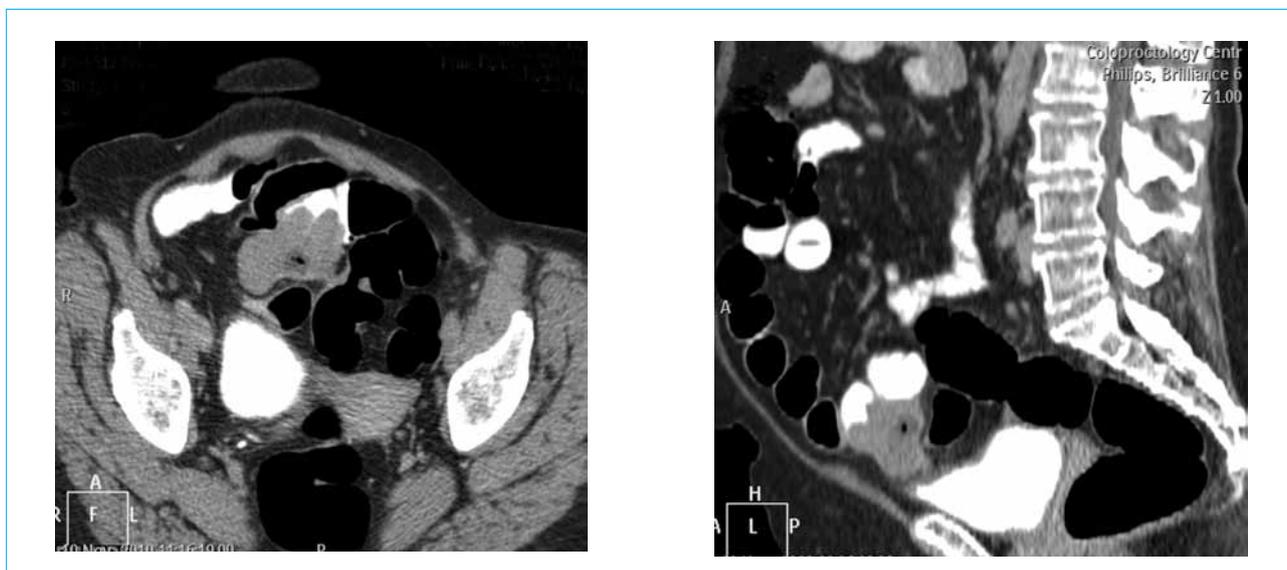


Рис. 1. Спиральная компьютерная томография брюшной полости и малого таза

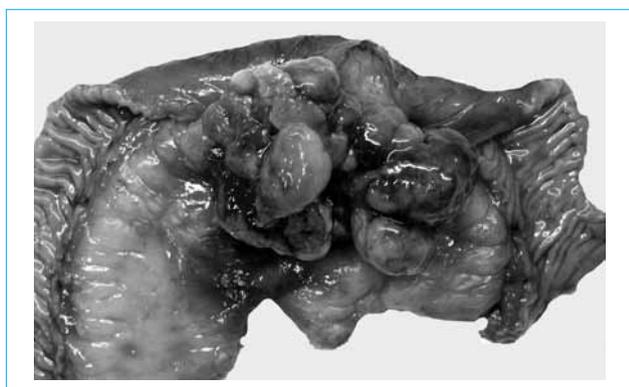


Рис. 2. Макропрепарат тонкой кишки

**Колоноскопия** (осмотрены все отделы толстой кишки): просвет кишки не изменен, слизистая оболочка без патологических изменений. В поперечной ободочной и верхнеампулярном отделе прямой кишки обнаружены два гиперпластических полипа до 0,3 см в диаметре. В левых отделах ободочной кишки единичные дивертикулы без признаков воспаления.

**УЗИ органов брюшной полости и малого таза:** выявлено образование, располагающееся в дистальных петлях подвздошной кишки размером 63×24 мм с утолщенными васкуляризированными стенками.

**Спиральная компьютерная томография брюшной полости и малого таза:** картина опухоли подвздошной кишки (вероятнее всего злокачественной), неправильной формы, дольчатой неоднородной структуры, размером 5,6×4,2×4 см, неравномерно накапливающей контрастное вещество; образование суживает просвет кишки без признаков нарушения кишечной проходимости и располагается преимущественно внекишечно (рис. 1).

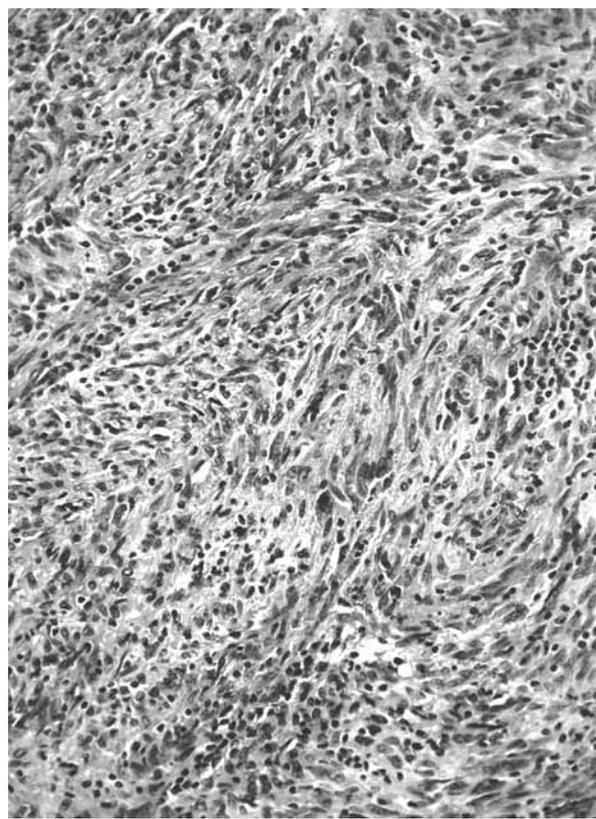


Рис. 3. Подслизистое расположение опухоли (микропрепарат)

Диагностированы также диффузный жировой гепатоз, множественные кисты почек. Концентрационная и фильтрационная функции почек сохранены.

**Рентгенологическое исследование тонкой кишки:** патологических изменений не обнаружено.

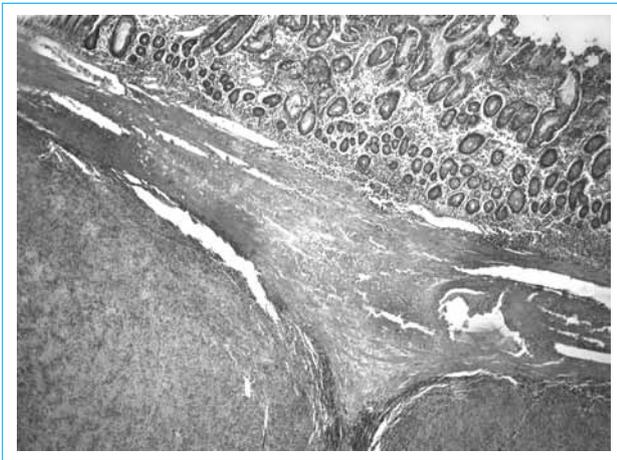


Рис. 4. Тельца Верокаи

**Дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей:** нестенозирующий атеросклероз артерий, артериальный кровоток не изменен.

Таким образом, информативными оказались спиральная компьютерная томография и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Учитывая наличие опухолевидного образования тонкой кишки, вероятность его злокачественного характера, болевой синдром, решено выполнить хирургическое вмешательство.

26.11.2010 г. пациентка была прооперирована. При ревизии органов брюшной полости выявлена опухоль подвздошной кишки 5×6 см, преимущественно с внекишечным компонентом, на расстоянии 80 см от баугиниевой заслонки. К опухоли

была фиксирована предпузырная клетчатка и стенка соседней петли тонкой кишки. В брыжейке увеличенные до 1 см лимфатические узлы, один из них иссечен. По данным срочного гистологического исследования лимфоузла — реактивная гиперплазия. Выполнена резекция подвздошной кишки с формированием анастомоза конец в конец.

**При морфологическом исследовании** (рис. 2) в тонкой кишке определяется бугристое опухолевидное образование, основная масса которого располагается внекишечно, на разрезе опухоль серо-желтого цвета дольчатого вида.

**Гистологическое исследование:** в резецированной тонкой кишке обнаружена опухоль, имеющая строение неврилемоммы (верокаевского типа) — рис. 3 и 4.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Лапаротомная рана зажила первичным натяжением. Стул на 3-и сутки. Пациентка выписана из клиники на 11-й день после хирургического вмешательства в удовлетворительном состоянии. Через месяц осмотрена в ГНЦК. Жалоб нет. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Стул регулярный, без примесей.

## Заключение

Таким образом, описанный нами случай является достаточно редкой находкой в хирургии кишечника. Диагностирование таких заболеваний с локализацией в тонкой кишке требует подробного комплексного обследования больного.

## Список литературы

1. Давыдов М.И., Близнюков О.П., Туркин И.Н. и др. Шванномы пищевода // Рос. онкол. журн. — 2010. — № 3. — С. 39–42.
1. Davydov M.I., Bliznyukov O.P., Turkin I.N. et al. Schwannomas of the esophagus // Rus. oncol. zhurn. — 2010. — N 3. — P. 39–42.
2. Маев И.В., Жиляев Е.В. и др. Трудность диагностики опухолей тонкой кишки // Consilium medicum. — 2009. — № 2. — С. 53–57.
2. Mayev I.V., Zhilyaev Ye.V. et al. Difficulty of diagnostics of small intestinal tumors // Consilium medicum. — 2009. — N 2. — P. 53–57.
3. МакНелли П.Р. Секреты гастроэнтерологии. — М.: БИНОМ, 2005.
3. MakNelli P.R. Secrets of gastroenterology. — М.: BINOM, 2005.
4. Овчинников В.А., Абелевич А.И., Володин А.Н. и др. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: клинические маски, диагностика, лечение // Хирургия. — 2009. — № 7. — С. 63–67.
4. Ovchinnikov V.A., Abelevich A.I., Volodin A.N. et al. Gastrointestinal stromal tumors: clinical masks, diagnostics, treatment // Surgery. — 2009. — N 7. — P. 63–67.
5. Парфенов А.И. Энтерология. — М.: Мед. информ. агентство, 2009.
5. Parfenov A.I. Enterology. — М.: Med. inform. agency, 2009.
6. Стилиди И.С., Архипи П.П., Никулин М.П. Гастроинтестинальные опухоли в эпоху лечения Гливеком // Вместе против рака. — 2008. — № 2. — С. 45–50.
6. Stilidi I.S., Arkhiri P.P., Nikulin M.P. Gastrointestinal tumors at the Glivec treatment epoch // Together against the cancer. — 2008. — N 2. — P. 45–50.
7. Ji F., Wang Z.W., Wang L.J. et al. Clinicopathological characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors and diagnostic value of endoscopic ultrasonography // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 23, N 8 (Pt. 2). — P. 318–324.

УДК 616.3(063)(560)

## Впечатления о 28-й Турецкой гастронеделе

О.С. Шифрин

*Университетская клиническая больница № 2**ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»*

### Impressions on the 28<sup>th</sup> Turkish Gastroenterology Week

O.S. Shifrin

*Не поле брани, а наука.  
И пусть идет борьба идей!  
Я полагаю: в этом служба,  
что постигает жизни цель.  
Забудутся былые битвы,  
Мы – люди Книги об одном,  
И пусть дела наши благие  
напишут книгу о земном.  
Да, в Книге Бога мы едины  
Добру Она посвящена  
Изгадить суть земной сей жизни  
Пусть не позволит нам душа.*

Россия и Турция – ближайшие соседи. С географией и историей не поспоришь. Конечно, если обращаться к дальним временам, то во взаимоотношениях русских и турок ничего особо оригинального не отметишь. Ближайшие соседи наиболее часто воюют между собой: французы и немцы, датчане и шведы... С легкостью можно продолжить длинный ряд. С Турцией русские воевали особенно часто, даже чаще чем с другими ближайшими соседями – поляками, шведами. Но с другой стороны, многие бывшие территории Великой Порты были духовно близки православной России. Святой Афон, библейские земли – все это воспринималось как родное. Турецкая империя в какой-то мере стала исторической приемницей покоренной ей Византии, разделив эту ответственность и славу с Московской Русью.

Высокая византийская культура также оказала влияние на формирование облика Турции, пусть и в меньшей степени, чем России. Парадоксально, но не только православная Россия оказалась духовной наследницей православной Греческой империи, но ею стала и огромная мусульманская страна.

В 21 веке пути России и Турции все более сближаются. Несмотря на различие доминирующих религий наши страны остаются во многом похожи. Хотя Россия заметно превосходит Турцию по территории, но разница в народонаселении не столь велика. Относительно близки страны и по уровню экономического развития. За последние годы Турция достигла значительных экономических успехов. И в соседней стране нас может привлекать не только наличие курортов и исторических

---

**Шифрин Олег Самуилович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением УКБ № 2 ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

памятников, но и возможность почерпнуть нечто такое, что поможет нам «обустроить Россию».

В ноябре 2011 г. вблизи Анталы прошла очередная 28-я Турецкая гастронеделя. На ней присутствовали врачи и ученые из многих близких и далеких от Турции государств. Немалое число участников конференции приехало из стран Европы и из России. Вопросы, обсуждавшиеся на пленарных заседаниях, носили самый разнообразный характер и относились ко всем разделам гастроэнтерологии.

Много докладов было посвящено актуальным проблемам гепатологии. В этом разделе с особым интересом восприняты доклад турецкого гепатолога О. Ёздагана, посвященный гепаторенальному синдрому, и выступление ассистента кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Е. Федосиной о спонтанном бактериальном перитоните. Обе проблемы касаются наиболее тяжелых гепатологических состояний — жизнеугрожающих осложнений циррозов печени. В докладе турецкого гастроэнтеролога показан главным образом собственный опыт диагностических и лечебных подходов к ведению подобных пациентов. Наша соотечественница на огромном клиническом материале, накопленном за долгие годы в клинике под руководством академика В.Т. Ивашкина, продемонстрировала оригинальные алгоритмы диагностики и лечения при спонтанном бактериальном перитоните.

В разделе о функциональных заболеваниях привлек внимание доклад шведского ученого Г. Линдберга, коснувшегося патофизиологической и клинической составляющих проблемы запоров. Выводы доклада напоминают, что клиническая сторона указанной проблемы еще далека от своего окончательного решения.

Внимание привлекла также работа Ю. Язгана и соавт. (Турция) о связи злокачественных обтурирующих опухолей желчных протоков с повышением уровня липидных показателей сыворотки крови. Авторы предлагают рассматривать подъем уровня сывороточных липидов в качестве одного из возможных маркёров соответствующего опухолевого поражения. Конечно, только дополнительные исследования в этой области помогут уточнить данный вопрос.

Большое количество работ было представлено на сессии, посвященной панкреатологии. Например, в докладе Т. Бабакана и соавт. (Турция) рассматривалось влияние избыточной массы тела, уровня гликемии и наличия дислипидемии у пациентов на частоту развития острого панкреатита после проведения ретроградной холангиопанкреатографии. В настоящее время установлено, что эта процедура, сопровождающаяся в немалой части случаев развитием острого панкреатита, далеко небезопасна и должна выполняться только по очень строгим показаниям. Определение факторов, достоверно

еще более повышающих опасность вмешательства, очень важно в чисто практическом плане.

Интерес вызвала сессия, посвященная заболеваниям кишечника. В ней приняли участие не только турецкие, но и американские, израильские, малазийские докладчики. Б. Левин (США), Н. Арбер (Израиль) коснулись вопросов эпидемиологии, канцерпревенции и скрининга колоректального рака. Современные подходы в этом направлении связаны с уточнением групп риска, в том числе с применением тонких генетических методов. Однако подчеркивалось, что эндоскопическое исследование толстой кишки с помощью существующей техники визуализации остается незаменимым.

Более подробно хотелось бы остановиться на докладах в области *воспалительных заболеваний кишечника* (ВЗК), привлекающей в последние годы особое внимание ученых-теоретиков и клиницистов-практиков. Это вызвано рядом обстоятельств: отсутствием в настоящее время установленного этиологического фактора данных заболеваний и существенным ростом заболеваемости как язвенным колитом, так и болезнью Крона в большинстве регионов мира.

В докладе профессора М. Торунера из университета Анкары приведены данные о результатах собственного исследования, посвященного эффективности использования адалимумаба (хумира) при болезни Крона. Поистине революционным прорывом в лечении пациентов с ВЗК следует считать внедрение в клиническую практику антицитокиновых средств. Впервые антицитокиновый препарат (инфликсимаб) был применен для лечения болезни Крона в 1998 г. Достижением же последних лет является широкое клиническое использование нового поколения антицитокиновых средств — адалимумаба. С начала 2010 г. препарат одобрен уже более чем в 80 странах, а общее количество пациентов, у которых он был применен, превысило 500 тыс. Адалимумаб представляет собой рекомбинантные моноклональные антитела, но в отличие от инфликсимаба полностью идентичные человеческим.

Большим успехом турецких гастроэнтерологов можно считать выяснение эпидемиологических показателей распространенности ВЗК в национальных масштабах. К сожалению, для нашей страны подобная проблема не решена. Согласно представленным в докладе данным, распространенность язвенного колита составляет в Турции 25,5 случая, а болезни Крона — 7,7 случая на 100 000 населения. С учетом схожести по ряду параметров наших стран указанные соотношения могут быть актуальными и для России, однако это ни в коей мере не отменяет необходимость проведения аналогичных эпидемиологических исследований.

Как и во всем мире, язвенный колит и болезнь Крона в Турции поражают самые работоспособ-

ные контингенты населения — средний возраст больных составляет от 30 до 40 лет. Сказанное только повышает (с учетом экономической составляющей) потребность в дальнейших разработках по данной проблеме. Наиболее часто при болезни Крона (около половины всех случаев) в процесс вовлекаются подвздошная и толстая кишка. Преобладающей по характеру течения заболевания является воспалительная форма; стриктурирующая и фистулообразующая формы встречаются реже.

М. Торунер рассказал о своем опыте использования адалимумаба у 31 пациента — у 27 с болезнью Крона и у 4 с язвенным колитом. При язвенном колите препарат назначался только при тяжелых панколитах, при болезни Крона преобладали илеоколиты (22 случая). Большой интерес представляет то, что почти у 40% пациентов (которым в итоге был назначен адалимумаб) предшествующая терапия инфликсимабом оказалась по разным причинам безуспешной. У одного больного после введения инфликсимаба развилась тяжелая аллергическая реакция, у другого диагностированы септические осложнения. У 3 человек эффект применения полностью отсутствовал, а у 7 — был утерян.

Введение адалимумаба в стандартной дозе ассоциировалось с хорошим клиническим ответом (в 87%). Лишь у 4 больных он оказался недостаточным. Двое из них — это больные язвенным колитом, у которых была применена индукционная доза препарата ниже той, что определена для болезни Крона (80 и 40 мг с интервалом в 2 нед). Из 2 пациентов с болезнью Крона с недостаточным ответом на лечение у одного индукционная доза также составила 80 и 40 мг. Представленные данные свидетельствуют о высокой эффективности адалимумаба в лечении активных форм ВЗК, но при этом актуальной остается необходимость назначения адекватной индукционной дозы препарата: 160 мг — первая доза, 80 мг — вторая доза через 2 нед.

Адалимумаб показал высокую эффективность для поддержания ремиссии. По результатам большого многоцентрового рандомизированного клинического исследования CHARM, частота ремиссии при использовании 40 мг каждые 2 нед на 56-й неделе составила в группе ответивших на лечение (снижение индекса активности болезни Крона не менее чем на 70 баллов) 36%, что достоверно выше, чем в группе плацебо (12%). По сообщению М. Торунера, 79% больных при поддерживающей терапии адалимумабом сохраняют клинический ответ, а у 39% заболевание находится в фазе клинической ремиссии.

В докладе Д. Петерссона (Швеция) также подчеркивались возможные преимущества адалимумаба. Так, частота образования аутоантител после введения данного препарата, представляющего

собой полностью идентичные человеческим моноклональные антитела, составляет только 2,6% по сравнению с 6–13% при введении инфликсимаба. Вероятно, этим можно объяснить, что при использовании адалимумаба в клинических исследованиях не было зарегистрировано ни одной тяжелой аллергической реакции. Представляется важным, что в настоящее время на основании результатов четырех больших контролируемых исследований рассматривается вопрос о регистрации адалимумаба для лечения больных язвенным колитом в Европе и США. Ряд клиник уже имеют опыт такого лечения. М. Торунер, например, назначал препарат пациентам с язвенным колитом, имеющим такое внекишечное проявление заболевания, как анкилозирующий спондилит — состояние, при котором адалимумаб уже зарегистрирован, но рекомендованная доза не подразумевает проведение индукционного курса, поэтому эффективность лечения оказалась ниже ожидаемой.

В докладе турецкого профессора Х. Акпинара подчеркивается, что в наше время при атаке язвенного колита или болезни Крона само по себе достижение клинической ремиссии является недостаточным. Следует добиваться также эндоскопической ремиссии, что выступает важным фактором обеспечения длительной клинической ремиссии. Делается вывод о том, что если при активной болезни Крона использование кортикостероидов или иммуносупрессоров не оказывает клинического эффекта в течение 4 мес, то, безусловно, обоснованным является применение антицитокиновых средств. При получении ожидаемых результатов индукционной терапии антицитокиновыми препаратами и назначении поддерживающих доз оценивается эффект лечения через 4 мес. В случае снижения активности процесса на 70 баллов индекса Беста вышеописанная терапия продолжается.

В целом до  $2/3$  пациентов с активной болезнью Крона могут рассматриваться в качестве кандидатов для антицитокиновой терапии. Показаниями к назначению адалимумаба следует рассматривать и наличие у больного неблагоприятных предикторов более тяжелого течения заболевания в дальнейшем (глубокие язвы слизистой оболочки толстой кишки, необходимость применения стероидов при первой атаке заболевания, выраженная потеря массы тела и т. д.). Усиливает значимость названных показаний обнаружение у пациентов с болезнью Крона перианальных свищей, а развитие воспалительных стриктур кишечника или появление признаков интраабдоминальной пенетрации могут рассматриваться как вероятные показания к его назначению.

Обращает внимание, что для оценки в динамике эффективности лечения Х. Акпинар часто полагается на использование лучевых методов диагностики, в частности на компьютерную томо-

графию. Это вполне согласуется и с нашим опытом. Применение компьютерной энтероколографии, выполняемой с двойным контрастированием, позволяет не только отслеживать динамику процесса в кишечнике на фоне лечения, но и выступает как незаменимый метод первичной диагностики. У пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, поступающих в стационар в тяжелом состоянии, проведение колоноскопии сопряжено с высоким риском развития осложнений — токсической дилатации кишечника, перфорации, кровотечения, поэтому лучевые методы диагностики могут представлять в данных случаях хорошую альтернативу.

Конечно, при назначении антицитокиновой терапии необходимо учитывать возможные противопоказания. К абсолютным противопоказаниям можно отнести тяжелую сердечную недостаточность, злокачественные новообразования, инфекционные заболевания (активный туберкулез, гепатит В и пр.), кишечную непроходимость. В отношении противопоказаний у беременных полной ясности нет.

Профессор С.Е. Борисов (Россия) подчеркнул, что широкое внедрение в клиническую практику антицитокиновой терапии сопровождается таким нежелательным явлением, как повышение у данной категории больных заболеваемости туберкулезом. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  играет важную

роль в защите организма от микобактериальной инфекции (активация и регуляция процесса формирования защитных гранул), поэтому перед началом и в ходе биологической терапии (в частности адалimumабом) требуется адекватный скрининг туберкулеза. При качественном его проведении на всех этапах лечения частота заболевания не превышает таковую в общей популяции.

В рамках 28-й Турецкой гастроинтестинальной недели состоялся круглый стол с участием экспертов России и Турции в области воспалительных заболеваний кишечника. Проблемы, связанные с диагностикой и лечением болезни Крона, обсуждали эксперты российской группы по изучению ВЗК, а также сотрудники клиники под руководством академика В.Т. Ивашкина. Участники встречи пришли к соглашению о необходимости усовершенствования образовательных программ для гастроэнтерологов по диагностике и лечению болезни Крона для того, чтобы внедрить правильные подходы к использованию биологической терапии как метода, действительно способного значительно облегчить страдание больных и улучшить отдаленные исходы этого прогрессирующего по своей природе заболевания.

Гастроэнтерологическая неделя Турции убеждает, что проблемы, стоящие перед клиницистами, едины и решать их гораздо легче совместно.

## Резюме диссертаций: информация из ВАК России

О.Н. Коновалова — **Неинвазивная инструментальная диагностика фиброза печени при хронических гепатитах В и С.**

O.N. Konovalova — **Non-invasive instrumental diagnostics of liver fibrosis at chronic hepatitis B and C** (*The theses for MD degree*)

**Цель работы** — клиническая оценка применения ультразвуковой доплерографии и ультразвуковой эластографии в неинвазивной диагностике фиброза печени (ФП) у больных хроническими вирусными гепатитами.

Проведено комплексное обследование 150 пациентов, страдавших хронической вирусной инфекцией, диагноз у которых был верифицирован гистологически. По данным комплексного клинического обследования, у 34 больных диагностирован цирроз печени, у 116 — различные стадии ФП (с 0 стадией было 20 пациентов, с 1-й стадией — 43, со 2-й — 27, с 3-й — 26).

Соотношение мужчин и женщин в среди больных составило 3:2, возраст находился в пределах от 25 до 59 лет. Были обследованы 102 больных хроническим гепатитом С (ХГ С) и 48 больных хроническим гепатитом В (ХГ В).

По результатам исследования, прогрессирование ФП сопровождается изменениями кровообращения в гепатобилиарной системе. Наиболее диагностически значимыми показателями выраженности ФП по данным ультразвуковой доплерографии у больных хроническими вирусными гепатитами являются пульсационный индекс селезеночной артерии и скорость кровотока в воротной вене. При прогрессировании ФП отмечаются увеличение индекса пульсации селезеночной артерии и снижение средней скорости кровотока в воротной вене, что может свидетельствовать о перераспределении потоков крови. Рост давления в системе воротной вены вызывает увеличение сопротивления току крови по селезеночной артерии. Замедление скорости кровотока в селезеночной артерии приводит к повышению индекса сосудистого сопротивления этой артерии.

Ультразвуковая доплерография может использоваться в клинической практике для оценки стадии заболевания печени, так как диагностическая точность данного метода сопоставима с результатами морфологического исследования печени. Для индекса пульсации селезеночной артерии в

выявлении фиброза (стадии  $\geq F2$ ) диагностическая точность составляет 82%, а в выявлении цирроза — 86%, для средней скорости кровотока в воротной вене — соответственно 70% и 85%.

Диагностическая точность метода ультразвуковой эластографии сопоставима с данными морфологического исследования и составляет в выявлении ФП (стадии  $\geq F2$ ) 86%, а в выявлении цирроза — 90%.

Вычисленные пороговые значения показателя эластичности могут быть использованы в клинической практике для определения ранних стадий ФП (5,9 кПа для диагностики границы между стадиями F0–F1; 7,6 кПа для разделения F1–F2; 9,3 кПа для F2–F3 и 12,3 кПа для F3–F4).

В целом метод ультразвуковой эластографии по сравнению с ультразвуковой доплерографией обладает наибольшей диагностической точностью: эластография — площадь под характеристической кривой (AUROC) 0,888 и AUROC 0,963 для выявления фиброза (стадии  $\geq F2$ ) и цирроза печени соответственно; доплерография — индекс пульсации селезеночной артерии AUROC 0,843 и AUROC 0,927, средняя скорость кровотока в воротной вене AUROC 0,695 и AUROC 0,803 для выявления фиброза (стадии  $\geq F2$ ) и цирроза печени соответственно. Тем не менее, оба метода могут использоваться для обследования больных хроническими вирусными гепатитами.

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

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор **М.В. Маевская.**

**Дата защиты:** 15.02.2010 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

## Правила для авторов

Наиболее желательным способом подачи статьи для рассмотрения на предмет публикации в «**Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**» является «загрузка» через сайт журнала [www.gastro-j.ru](http://www.gastro-j.ru). Подача статей осуществляется через раздел «Подать статью» в личном кабинете (доступен для зарегистрированных и авторизованных пользователей). 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 сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение и рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или удостоверения. При «загрузке» материалов через сайт необходимо предоставить сканированный вариант данных документов.

3. В редакцию направляются:

а) текст статьи, набранный в Microsoft Word, параметры страницы: лист формата А4 (210×297 мм), через два интервала, размер шрифта 12 пт. Допустимый объем:

– 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 (абстракт) на русском языке объемом не более 1/2 страницы;

в) сопроводительное письмо в отсканированном виде.

4. Рукописи оригинальных исследований целесообразно представлять с выделенными разделами: «Введение», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», «Выводы» (IMRAD format – Introduction, Methods, Research [and] Discussion).

5. Резюме (абстракт) оригинального исследования должно быть представлено в виде разделов: «Цель исследования», «Материал и методы», «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», «Основные положения», «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 (в том числе и на английском языке).

7. **Обязательно указание сведений о всех авторах в тексте статьи и в поле «Авторы» в разделе «Подать статью»:**

– фамилия, имя, отчество полностью, научная степень и ученое звание;  
– название учреждения, в котором работает данный автор;

– контактная информация для переписки: почтовый адрес и адрес электронной почты;

– данные автора, ответственного за переписку, должны быть представлены на русском и английском языках.

За правильность и своевременность информации об авторах статьи и названии учебных, лечебных и научных учреждений несут ответственность авторы статьи.

8. Для оперативной связи редакции с автором будет использован адрес электронной почты, указанный при регистрации на сайте автором, подающим статью.

9. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений.

10. Иллюстрации (фотографии, графики, схемы, карты и др.) обязательно должны иметь подрисовочные подписи с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

11. Таблицы должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы – точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным.

12. 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).

13. Пристатейный библиографический список (представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках) 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 45 источников.

Цитируемые русскоязычные источники должны быть переведены на английский язык.

14. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

15. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры 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.

16. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей и резюме в массовых электронных базах данных и электронных страницах Интернета.

17. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Для подачи статьи необходимо зарегистрироваться или авторизоваться, если вы уже зарегистрированы, и перейти в раздел «Подать статью» в «Личном кабинете».

Если у вас возникли какие-либо вопросы, обращайтесь по адресу – [admin@gastro-j.ru](mailto:admin@gastro-j.ru)

Адрес редакции: 119146, Москва, а/я 31, ГАСТРО «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии»; эл. почта [editorial@gastro-j.ru](mailto:editorial@gastro-j.ru)