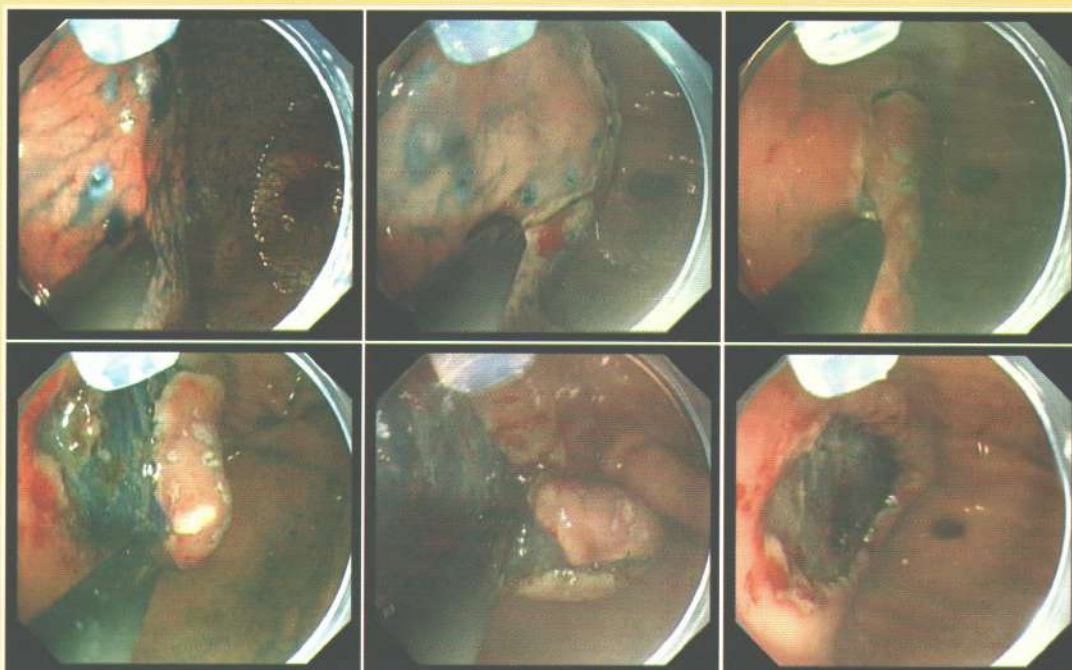


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Ранний рак желудка: этапы резекции с диссекцией подслизистого слоя.
Пояснения на с. 43–49

Редакционная

- Г.Ф. Коротько
Сигнальная и модулирующая роль ферментов пищеварительных желез..... 4

Лекции и обзоры

- Е.Н. Герман, М.В. Маевская, О.И. Андрейцева, В.Т. Ивашкин, А.В. Чжао,
А.Г. Серова, Г.В. Михайловская, И.Ю. Пирогова
Возможности лечения терминальных стадий заболевания печени в исходе
хронической инфекции вирусом гепатита С в условиях дефицита
донорских органов 14
- С.Г. Шаповальянц, Т.Б. Ардасенов, Д.А. Фрейдович, А.Г. Мыльников,
А.Г. Паньков, С.А. Будзинский, А.А. Никонов
Проблемы современной диагностики холедохолитиаза 22

Оригинальные исследования

- М.А. Осадчук, А.М. Осадчук, Д.В. Балашов, И.М. Кветной
Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни:
клинико-эндоскопические, функциональные и морфофункциональные
критерии..... 30
- Н.Н. Дехнич, Е.А. Костякова, А.А. Пунин, А.В. Алимов,
Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов
Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического
регионального исследования 37

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

- С.В. Кашин, Р.О. Куваев, Е.Л. Закревская, Д.В. Завьялов
Скрининг и тактика ведения больных ранним раком желудка 43
- А.А. Шептулин
Рефрактерные и рецидивирующие формы колита, ассоциированного
с *Clostridium difficile* 50

Обмен опытом

- В.О. Кайбышева, В.Т. Ивашкин, Е.К. Баранская, О.С. Шифрин, К.В. Пюрвеева,
А.Е. Леонович, О.А. Склянская, А.А. Шептулин
Синдром Пейтца—Еггерса: обзор литературы и описание собственного
клинического наблюдения 54
- М.С. Жаркова, А.В. Лапшин, Е.Н. Герман, М.В. Маевская,
И.А. Соколова, В.Т. Ивашкин
Сосудистые мальформации легких и печени у больного
с наследственной геморрагической телеангиэктазией 62
- Ю.О. Шутьпекова
Запоры у пациентов пожилого возраста:
диагностика и подходы к лечению 69

Новости колопроктологии

- Б.Н. Башанкаев, А.Г. Йулдашев, Д.Ф. Ермаков, П.В. Царьков
Подготовка больных к проведению эндоскопических исследований
и хирургических вмешательств на толстой кишке 76

Информация

- Резюме диссертаций: информация из ВАК России 83
- Правила для авторов 91

Editorial

G.F. Korotko

Signal and modulating role of enzymes of digestive glands 4

The lectures and reviews

Ye.N. German, M.V. Mayevskaya, O.I. Andreytseva, V.T. Ivashkin, A.V. Chzhao, A.G. Serova, G.V. Mikhaylovskaya, I.Yu. Pirogova

Treatment of end-stages of liver disease in outcome of persistent hepatitis C virus infection at deficiency of donor organs 14

S.G. Shapoval'yants, T.B. Ardasenov, D.A. Freydovich, A.G. Mylnikov, A.G. Pan'kov, S.A. Budzinsky, A.A. Nikonov

Problems of modern diagnostics of choledocholithiasis 22

Original investigations

M.A. Osadchuk, A.M. Osadchuk, D.V. Balashov, I.M. Kvetnoy

The refractory form of gastroesophageal reflux disease: clinical and endoscopic, functional and morphofunctional criteria 30

N.N. Dekhnich, E.A. Kostyakova, A.A. Punin, A.V. Alimov, N.V. Ivanchik, R.S. Kozlov

Antibiotic-resistance of *H. pylori*: results of microbiologic regional investigation 37

National college of gastroenterologists, hepatologists

S.V. Kashin, R.O. Kuvayev, Ye.L. Zakrevskaya, D.V. Zav'yalov

Endoscopic resection of mucosa and dissection of submucosal layer at early stomach cancer 43

A.A. Sheptulin

Refractory and relapsing forms of *Clostridium difficile*-associated colitis 50

Exchange of experience

V.O. Kaybysheva, V.T. Ivashkin, Ye.K. Baranskaya, O.S. Shifrin, K.V. Pyurveyeva, A.Ye. Leonovich, O.A. Sklyanskaya, A.A. Sheptulin

Peutz–Jeghers syndrome: review of the literature and clinical case presentation 54

M.S. Zharkova, A.V. Lapshin, Ye.N. German, M.V. Mayevskaya, I.A. Sokolina, V.T. Ivashkin

Vascular malformations of the lungs and the liver at patient with hereditary hemorrhagic teleangiectasia 62

Yu.O. Shulpekova

Constipations in elderly: diagnostics and treatment approach 69

News of coloproctology

B.N. Bashankaev, A.G. Yuldashev, D.F. Yermakov, P.V. Tsarkov

Preparation of patients for endoscopic investigations and surgery of the large intestine 76

Information

Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission 83

Rules for authors 91

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 опубликованы
основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций
несут рекламодатели

© 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.Буюверов
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
П.В.Царьков
С.А.Чернякевич
А.А.Шептулин
(зам. главного редактора)
О.С.Шифрин

Редакционный совет

С.А.Алексеев	Хабаровск
О.Я.Бабак	Харьков
Э.И.Белобородова	Томск
Э.Г.Григорян	Ереван
А.Р.Златкина	Москва
Г.Ф.Коротько	Краснодар
С.А.Курилович	Новосибирск
В.А.Максимов	Москва
С.Н.Маммаев	Махачкала
Ю.Х.Мараховский	Минск
Г.А.Минасян	Ереван
О.Н.Минушкин	Москва
И.А.Морозов	Москва
Ю.Г.Мухина	Москва
А.И.Пальцев	Новосибирск
Л.К.Пархоменко	Харьков
В.Д.Пасечников	Ставрополь
С.Д.Подымова	Москва
Г.В.Римарчук	Москва
В.И.Симоненков	Санкт-Петербург
А.В.Ткачев	Ростов-на-Дону
Е.Д.Федоров	Москва
И.Л.Халиф	Москва
Г.В.Цодиков	Москва
А.В.Шапошников	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
P.V.Tzar'kov
S.A.Chernyakevich
A.A.Sheptulin
(deputy editor-in-chief)
O.S.Shifrin

Editorial council

S.A.Alexeyenko	Khabarovsk
O.Ya.Babak	Kharkov
E.I.Byeloborodova	Tomsk
E.G.Grigoryan	Yerevan
A.R.Zlatkina	Moscow
G.F.Korot'ko	Krasnodar
S.A.Kurilovich	Novosibirsk
V.A.Maximov	Moscow
S.N.Mammaev	Machachkala
Yu.Kh.Marakhovsky	Minsk
G.A.Minasyan	Yerevan
O.N.Minushkin	Moscow
I.A.Morozov	Moscow
Yu.G.Mukhina	Moscow
A.I.Pal'tsev	Novosibirsk
L.K.Parkhomenko	Kharkov
V.D.Pasychnikov	Stavropol
S.D.Podymova	Moscow
G.V.Rimarchuk	Moscow
V.I.Simonenkov	Saint-Petersburg
A.V.Tkachev	Rostov-on-Don
Ye.D.Fedorov	Moscow
I.L.Khalif	Moscow
G.V.Tsodikov	Moscow
A.V.Shaposhnikov	Rostov-on-Don

УДК 612.33/35.015.1

Сигнальная и модулирующая роль ферментов пищеварительных желез

Г.Ф. Коротко

(Городская клиническая больница № 2, Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение)

Signal and modulating role of enzymes of digestive glands

G.F. Korotko



Академик РАН
Александр Михайлович Уголев
(1926 – 1991)

Памяти академика РАН
Александра Михайловича Уголева
посвящается

Цель обзора. Представить данные литературы, обобщить накопленный автором и его сотрудниками экспериментальный и клинический материал о влиянии гидролитических ферментов содержимого желудочно-кишечного тракта и циркулирующей крови на функции органов пищеварения.

Основные положения. Роль ферментов пищеварительных желез не ограничивается деполимеризацией нутриентов пищи, инаktivацией антигенов и бактериостатическим действием. Они выполняют также сигнальную роль в модуляции экзо- и эндосекреции пищеварительных желез и моторной актив-

The aim of review. To present literature data, to generalize cumulative experimental and clinical data of the author and his co-workers on effect of hydrolases of gastro-intestinal contents and circulating blood on digestive organs functions.

Original positions. The role of enzymes of digestive glands is not limited to depolymerisation of nutrients, inactivation of antigens and bacteriostatic action. They carry out also signaling role in modulation of exo- and endocrine secretions of digestive glands and motor activity of gastro-intestinal tract. Proteinases realize effects through protease-activated receptors of

Коротко Геннадий Феодосиевич — доктор биологических наук, профессор, научный консультант МУЗ «Городская больница № 2, Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение». Контактная информация для переписки: korotko@rambler.ru; 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6, корп. 2

ности желудочно-кишечного тракта. Протеиназы реализуют свои свойства через протеиназо-активируемые рецепторы четырех типов, которые локализованы на мембранах glanduloцитов, лейомиоцитов, сенсорных окончаниях афферентных нейронов и нейроэндокринных продуцентов регуляторных пептидов, давая прямые и опосредованные ими морфофункциональные эффекты.

Заключение. Энзимергическая регуляция висцеральных функций, в том числе сенсорных, пищеварительных, защитных, выступает новым разделом современной науки и, судя по накапливаемым фактам, перспективна в гастроэнтерологии, панкреатологии, онкологии, иммунологии и других разделах клинической медицины.

Ключевые слова: пищеварительные железы, ферменты, экзосекретия, эндосекретия, протеиназо-активируемые рецепторы.

four types which are localized on membranes of glandular cells, leiomyocytes, sensory terminals of afferent neurons and neuroendocrine producers of regulatory peptides, yielding direct and mediated morphofunctional effects.

Conclusion. Enzymergic regulation of visceral functions, including sensory, alimentary, protective, acts as new section of up-to-date science and, according to accumulated facts, is promising in gastroenterology, pancreatology, oncology, immunology and other segments of clinical medicine.

Key words: digestive glands, enzymes, exocrine secretion, endocrine secretion, protease-activated receptors.

Продукты секреции пищеварительных желез полипотентны, т. е. выполняют пищеварительную роль в гидролизе нутриентов и характеризуются непищеварительными эффектами. Например, соляная кислота желудочного секрета наряду с участием в желудочном пищеварении тормозит рилизинг антрального гастрина, усиливает экзосекрецию пепсиногенов, рилизинг дуоденального секретина и других дуоденинов, влияющих на пищеварительные и непищеварительные функции. Секретируемые пищеварительными железами ферменты не только реализуют гидролитическую, собственно пищеварительную роль секретов, но и участвуют в других процессах.

Пищеварительные ферменты транспортируются в полость пищеварительного тракта, а также в лимфо- и кровоток, циркулируют с кровью, сорбируются ее компонентами и эндотелием, меняют свои свойства. По существу, имеют ту же «судьбу», что и гормоны [15], т. е. функционально полипотентны — как экзосекретированные в полость пищеварительного тракта, так и эндосекретированные и всосавшиеся, находящиеся в кровотоке гидролазы пищеварительных желез.

В тонкой кишке гидролазы локализованы в эпителиальном, субэпителиальном и мышечно-серозном слоях, где они образуют ферментный барьер [28, 29]. Гидролитические ферменты есть и в непищеварительных органах [15], имея разную активность, и играют барьерную, метаболическую и иную роль. Это относится и к гидролазам эндотелия [28].

А.М. Уголев предложил унитарную теорию происхождения экзо- и эндосекреторных процессов [27], согласно которой секреция возникла из неспецифической экскреции, существующей на любой ранней стадии эволюции живого как компонент обмена веществ между внутриклеточной и внеклеточной средами в форме удаления из клет-

ки ее метаболитов. В роли последних из клетки удаляются неспецифические и специфические для нее вещества — ферменты, гормоны и др. При соответствующих условиях в результате естественного отбора может происходить формирование секреции специфического продукта, что становится полезной функциональной особенностью данного эндо- или экзокринного органа, в котором синтез и эндо- или экзотранспорт специфических веществ становится доминирующим признаком.

А.М. Уголев указывает на ряд явлений, объясняемых с позиций его теории и аргументирующих ее. В числе таких явлений названо то, что glanduloциты транспортируют секреторный продукт не строго полярно и выделяют его из клетки через апикальную и базолатеральную мембраны [24, 31]. Существуют glanduloциты, в том числе некоторые панкреатиты, которые продуцируют и ферменты (экзосекреты), и гормоны (эндосекреты) [8]. В поддержку своей теории ученый называет присутствие в составе секретов пищеварительных желез гормонов, а в крови и моче — ферментов. В связи с этим следует заметить, что наличие в экзосекрете железы гормонов еще не свидетельствует о том, что они синтезируются glanduloцитами именно этой железы. Например, в слюне человека содержится около 30 гормонов и им подобных веществ, многие из которых рекретируются из крови [12]. Немало гормонов рекретируется в составе желудочного, поджелудочного и кишечного соков [11, 31]. Да и гидролитические ферменты в составе экзосекретов продуцируются не только glanduloцитами данной железы. Так, пепсиноген — желудочный профермент выделяют слюнные, желудочные и кишечные железы [11, 15].

Одним из аргументов своей унитарной теории А.М. Уголев назвал гормональные эффекты некоторых ферментов (в частности, трипсина и инсулина), морфокинетические свойства компонентов

химуса [29]. Доказана продукция физиологически активных веществ многими типами клеток [9]. Унитарная теория происхождения секреции подержана морфологами [7, 8, 30].

Сигнальная роль экзосекретируемых ферментов

В содержимом полости пищеварительного тракта идут процессы ферментного гидролиза нутриентов принятой пищи, и компоненты этого содержимого корректируют процесс пищеварения, влияя на пищеварительные функции (секрецию, моторику, всасывание), обладают морфокинетическими эффектами. В большой мере это относится к экзосекрету поджелудочной железы.

Нами выполнена серия экспериментов с транспозицией панкреатического протока из двенадцатиперстной кишки в проксимальную часть тощей кишки с последующим изучением секреции и моторики желудка, эвакуации из него содержимого. Результаты показали, что базальная секреция желудка повышается и длительное время не восстанавливается до исходного уровня [21]. Изменяется его периодическая и постпрандиальная моторика [1], нарушается дифференцированность скорости эвакуации кислых и основных растворов (первые эвакуируются быстрее вторых, т. е. наоборот по сравнению с нормой) [17]. Это нашло объяснение в том, что двенадцатиперстная кишка при отсутствии в ней панкреатического секрета пропульсивной волной переводит кислый раствор в тощую кишку, куда транспозирован проток.

Томскими физиологами установлен факт усиления дуоденальной моторики при недостаточности поступления в двенадцатиперстную кишку трипсиногена [22]. Транспозиция протока понижала плотность расположения в слизистой оболочке последней аргентаффиновых клеток, но повышала ее в тощей кишке, куда проток был транспозирован [20, 21]. Данная трансформация эндокринного аппарата тощей кишки зависит от того, сохранена или нет двенадцатиперстная кишка: после дуоденэктомии компенсаторные трансформации эндокринного аппарата более выражены, чем тогда, когда кишка остается в организме животных, хотя в нее панкреатический секрет не поступает («эффект присутствия») [18].

Показано [3, 26] усиление секреции HCl и пепсиногена железами желудка, что авторы объясняют сокогенными свойствами фрагментов пепсина. Стимулирующий эффект интрадуально вводимого препарата пепсина (сальпепсин) получен в экзосекреции панкреатических ферментов [3, 25].

Огромное число работ и обзоров посвящено саморегуляции секреции поджелудочной железы ее же ферментами из полости двенадцатиперстной кишки, их участию в возвратном торможении

панкреатической секреции. Высокий интерес к этой проблеме в значительной мере объясняется не только научной, но и ее прикладной актуальностью из-за распространенной заместительной энзимотерапии при экзокринной недостаточности железы и поставкой на рынок лекарств большого числа препаратов панкреатина.

Основные итоги исследования саморегуляции экзосекреции поджелудочной железы

1. Панкреатическая гиперсекреция при аспирации панкреатического секрета из двенадцатиперстной кишки и отведении его из протока железы является результатом исключения возвратного торможения секреции по принципу отрицательной обратной связи. Интрадуоденальное введение аутосекрета снимает гиперсекрецию. Эффект состоит в прямой зависимости от количества введенного аутосекрета и определяется не столько его гидрокарбонатами, сколько гидролитическими ферментами экзосекрета.

2. К снижению секреции поджелудочной железы, стимулированной посредством различных механизмов, приводит интрадуоденальное введение панкреатических зимогенных (трипсиноген, химотрипсиноген) и активных (трипсин и химотрипсин) протеиназ, липазы и амилазы. Эффект находится в прямой зависимости от дозы вводимых ферментов — при низких дозах он селективный для секреции того фермента, который введен в кишку, или генерализованный при высоких дозах, когда снижается секреция всех компонентов сока.

Выраженность возвратного торможения панкреатической секреции зависит от многих причин. По нашим данным [11], у больных, перенесших операцию панкреатодуоденальной резекции, торможение секреции панкреатином слабое из-за резекции сенсорной зоны, с которой осуществляется данный тормозной эффект. Слабый тормозной эффект и у больных, хронически теряющих секрет через панкреатические свищи вследствие повышения хемосенсорного порога дуоденальной слизистой. Напротив, у больных с хроническим дуоденитом хемосенсорный порог понижен и возвратное торможение секреции весьма выражено.

Механизм возвратного торможения секреции панкреатических ферментов изучался многими лабораториями. Доказано, что вагусная и холецистокининовая системы — основные стимуляторы секреции панкреатических ферментов в кишечную фазу — блокируются эндогенными и экзогенными протеолитическими ферментами в полости двенадцатиперстной кишки, что и является главной причиной снижения секреции. Доказаны и другие менее значимые механизмы (секретинный, β -адренергический) [11].

Распространено мнение, что в кишке панкреатическими протеиназами гидролизуются пептид-

ные стимуляторы продуцентов холецистокинина — I-клетки дуоденальной слизистой. В роли триптически гидролизующих пептидов-стимуляторов названы дуоденальный холецистокинин-рилизинг пептид, панкреатические монитор пептид и ингибитор трипсина. Однако этот механизм не выдерживает критики. *Во-первых*, панкреозимин-рилизинг пептид и монитор пептид обнаружены только у лабораторных грызунов. *Во-вторых*, возвратное торможение секреции есть и в секреции, стимулированной инфузией в двенадцатиперстную кишку кислого раствора гидролизина (рН 2), когда в кишке не может происходить триптический гидролиз пептидов — стимуляторов рилизинга холецистокинина (условия, благоприятные для пептического гидролиза, но в опытах был лигирован антродуоденальный переход) [11]. *В-третьих*, свойством селективного и генерализованного торможения панкреатической секреции обладают панкреатические липаза и α -амилаза [11]. *В-четвертых*, эти свойства отмечаются и у других веществ, не обладающих триптической активностью — гексапептид трипсиногена и ацетил-трипсиногена, также исследованных нами в экспериментах [11]. И, *в-пятых*, тормозят секрецию поджелудочной железы циркулирующие в составе крови панкреатические гидролазы.

Известны и моторные эффекты гидролаз секретов пищеварительных желез, что проявляется в ускорении эвакуации пищевого содержимого из желудка и транзита кишечного химуса [10]. Так действуют и энзимные препараты в норме и при патологии, что рассматривается как результат усиления и ускорения гидролиза нутриентов экзогенными ферментами [11]. К тому же выводу приводят факты замедления эвакуаторного процесса при секреторной недостаточности желудочных и поджелудочной желез [10].

Независимо от механизма действия гидролаз содержимого пищеварительного тракта на его секрецию и моторику можно заключить, что гидролазы обладают сигнальными и модулирующими свойствами. Однако это заключение неполно без учета наличия гидролаз пищеварительных желез в циркулирующей крови и других субстанциях организма.

Эффекты гипо- и гиперферментемий

Появление гидролаз пищеварительных желез в системном кровотоке возможно несколькими путями. Некоторое количество их эндосекретируется из glandulocytov через их базолатеральные мембраны [24]. Ферменты покидают железы из их протоков [31] и полости тонкой кишки [23], являются продуктом некроза glandulocytov, и могут происходить не только из органов пищеварения. Ферментативная активность крови относительно постоянна, что достигается сопряжением количес-

тва ферментов в крови с их разрушением сериновыми протеиназами, ренальной и экстраренальной экскрецией, связью с ингибиторами и сорбентами. Описана система обеспечения ферментного гомеостаза [11], нарушение которого (гипо- и гиперферментемия) является критерием ряда физиологических и патологических состояний [5].

Функциональное назначение и наличие в крови гидролаз дискутируется [11]. Мы в острых опытах на собаках наблюдали анаболический эффект парентерального введения пепсиногена, трипсиногена и панкреатической α -амилазы в виде повышения включения в ткани меченого метионина [19]. Эти наблюдения полагаем началом нашей причастности к изучению сигнальной роли инкретируемых пищеварительными железами гидролаз.

Наиболее выраженный анаболический эффект вызывали зимогенные протеиназы. Система обеспечения ферментного гомеостаза достаточно совершенна, поэтому в периферической крови постпрандиальные изменения активности гидролаз пищеварительных желез отмечаются у здорового человека нерегулярно и расцениваются как проявления нарушения оттока секрета из поджелудочной железы. Однако определение гидролаз в лимфе грудного протока показало постпрандиальное увеличение дебита панкреатических ферментов. Более того, выявлена адаптированная зависимость эндосекреции ферментов: скормливание мяса вызывало у собак, как правило, заметное повышение триптической активности лимфы и дебита трипсина, скормливание хлеба — повышение активности и дебита амилазы, скормливание масла обнаружило незначительное увеличение показателей липазы [11]. По нашим наблюдениям, у здоровых испытуемых-добровольцев наибольшее повышение концентрации трипсина в сыворотке крови (радиоиммунный метод) вызывал прием белкового тестового завтрака, минимальное повышение — прием углеводного завтрака [16]. Принимая во внимание высокий анаболический эффект гипертрипсинемии, это может лежать в основе общеизвестного наибольшего специфического динамического действия пищевого белка. Данный вопрос может быть предметом специального исследования.

На фоне общего анаболического эффекта вызванных у подопытных собак гиперферментемий нами отмечена их органная избирательность: трипсиноген в наибольшей мере включал метионин в слизистую оболочку желудка, пепсиноген — в ткань поджелудочной железы, амилаза — в слизистую оболочку тонкой кишки. Это определило дальнейшее изучение влияния гипо- и гиперферментемий на секреторную деятельность главных пищеварительных желез и объяснило некоторые результаты экспериментальных и клинических дисферментемий. Нами гиперферментемии вызывались внутривенным введением зимогенов (пепси-

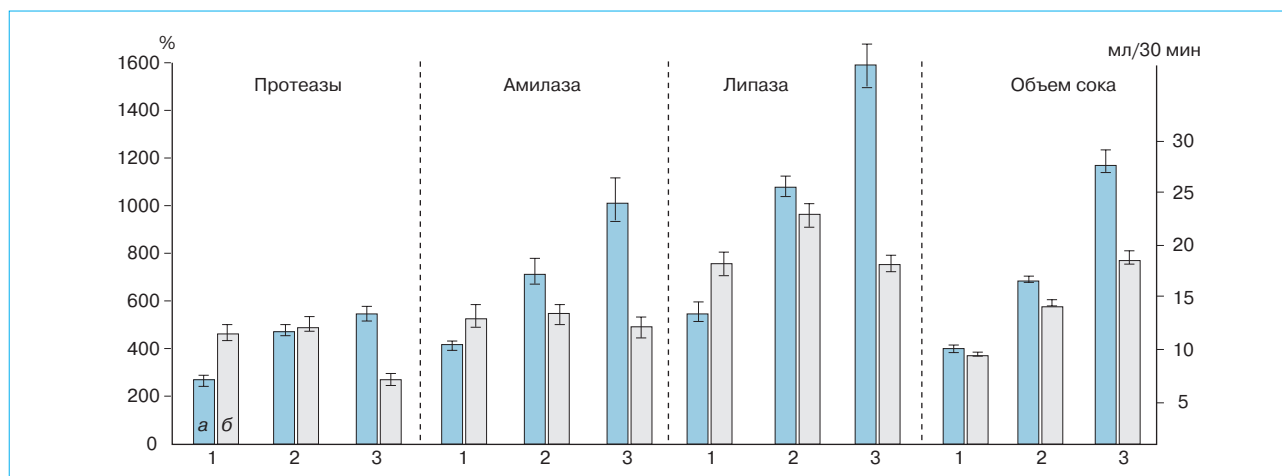


Рис. 1. Влияние пепсиногена на стимулированную секретин с панкреозимином секрецию поджелудочной железы собак ($M \pm m$, в процентах к секреции натощак)
 а — секреция на гормоны; б — на гормоны и введение 2 мг пепсиногена.
 Дозы секретина и панкреозимина: 1 — по 0,25 ЕД/кг; 2 — по 0,50 ЕД/кг; 3 — по 1,0 ЕД/кг

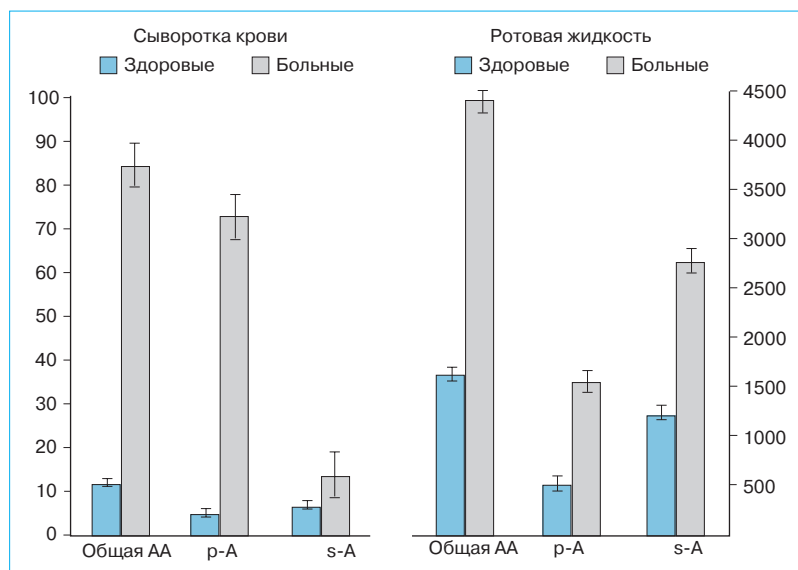


Рис. 2. Амилолитическая активность сыворотки крови и ротовой жидкости здоровых лиц (10) и больных острым панкреатитом (10)
 АА — амилолитическая активность, p-A — панкреатическая амилаза, s-A — слюнная амилаза

ноген, трипсиноген) и панкреатической амилазы, лигированием протоков желез. Гипоферментемии моделировались в экспериментах резекцией и гипотрофией органов — продуцентов гидролаз.

Установлено, что панкреатическая гипоферментемия снижала базальную и стимулированную желудочную секрецию [2, 10], а гиперферментемия повышала ее [10]. Эффекты гипертрипсиногемии вызывали и хроматографически очищенные фракции гидролизата трипсиногена [32]. Причем названные эффекты были наиболее выражены в желудочной секреции пепсиногена.

Гиперпепсиногемия повышала базальную и постпрандиальную секрецию панкреатических ферментов. В другой группе хронических опы-

тов на фистульных собаках панкреатическая секреция стимулировалась разными дозами секретина и панкреозимина («Boots») с одновременным введением пепсиногена (2 мг) или без него (контроль). Секреторные эффекты железы состояли в прямой зависимости от дозы гормонов. Увеличение дебитов ферментов пепсиногеном отмечено только в секреции, стимулированной минимальной дозой гормонов (по 0,25 ЕД/кг). Стимулированная высокой их дозой (по 1,0 ЕД/кг) секреция ферментов при вызванной гиперпепсиногемии снижалась в 2 и более раза (рис. 1). Результаты экспериментов свидетельствуют о модулирующей роли пепсиногена крови в экзокреции поджелудочной железы, объясняют одну из причин противоречивости суждений об эффектах гидролаз в стимулированной секреции железы [11].

Потенцирующий эффект панкреатической гиперферментемии, вызванной лигированием желчно-панкреатического протока, выявлен в тонкой кишке крыс: в составе кишечного перфузата увеличилось за счет рекреции выделение панкреатической α -амилазы, а за счет индукции синтеза — собственно кишечной γ -амилазы [11].

И наконец, у больных острым панкреатитом с характерной гиперферментемией в сыворотке крови повышалась общая амилолитическая активность за счет не только панкреатической (p), но и слюнной (s) α -амилаз. В ротовой жидкости возросла активность рекретируемой панкреатической (p) α -амилазы и в еще большей мере — слюнной (s) α -амилазы (рис. 2).

Таблица 1

Характеристика протеиназо-активируемых рецепторов в ЖКТ человека [48]

Показатели	ПАР1	ПАР2	ПАР3	ПАР4
Активирующие протеиназы	Тромбин, трипсин, плазмин, катепсин G, гранзим A, факторы Ха, VIIa, гингипсин	Трипсин, триптоза, трипсин-2, трипсин IV, матриптаза, мембранная сериновая протеаза I, факторы Ха, VIIa, гингипаин, акрозин, другие протеазы	Тромбин, трипсин, фактор Ха	Тромбин, трипсин, катепсин G, факторы Ха и VIIa, гингипаин, трипсин VI
Селективные пептидные агонисты	SFLLRN	SLIGKV, SLIGRL, LIGRLO	TFRGAP	GYPGKV
Локализация в ЖКТ	Энтероциты, миэнтеральное нервное сплетение, фибробласты, гладкие мышцы, эндотелий, раковый эпителий толстой кишки, иммуноциты	Энтероциты, миэнтеральное нервное сплетение, фибробласты, гладкие мышцы, эндотелий, раковый эпителий толстой кишки, панкреатические дуктулоциты и ациноциты, иммуноциты	Недифференцированные клетки желудка и тонкой кишки	Энтероциты, подслизистое нервное сплетение, энтеральные нейроны, эндотелий, иммуноциты
Известные эффекты в ЖКТ	Апоптоз, секреция ионов, рилизинг Pg, пролиферация, сокращение и релаксация гладких мышц	Секреция ионов, рилизинг Pg и эйкозаноидов, нейропептидов, секреция амилазы, активация ионных каналов, висцеральная гиперсенситивность, моторика	—	Моторная функция (сокращение продольных мышц)

Протеиназо-активируемые рецепторы и их роль в пищеварительном тракте

Механизмы функциональных эффектов протеиназ до недавнего времени представлялись исходя из общих для протеолитических ферментов свойств. Протеиназы при действии на экзо- и эндогенные белки образуют их пептидные фрагменты с регуляторными свойствами, аутолиз ферментов образует пептиды с такими же свойствами. Протеиназы вызывают рилизинг гормонов из клеток-продуцентов, ведут процессинг пре- и прогормонов, а также инактивируют их агонисты. В последние годы к этому перечню добавлено открытие специальных мембранных *протеиназо-активируемых рецепторов* (ПАР), которые имеют различную топографию в организме, а их лиганды могут быть эндогенными и экзогенными. К настоящему времени (с 1991 по 1998 г.) выделены (в их последовательности клонирования) 4 типа ПАР (табл. 1). Наличие последних установлено во многих органах, периферической и центральной нервной системах, форменных элементах крови. Особенно много их в органах *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), где они плотно расположены на апикальных и базолатеральных

мембранах glanduloцитов, эпителиоцитов, лейомиоцитов, на мембранах интрамуральных нейронов ганглиев.

Отмечена возможность видовой неоднозначности эффектов сериновых протеиназ и других причин различий. Предполагается вероятность наличия у каждого вида ПАР нескольких подвидов, что может объяснить сложность и расхождения в накопленных экспериментальных данных [44].

Общим для всех ПАР является их связь с мембранными G-белками и наличие экстрацеллюлярного N-домена. От последнего в результате необратимого протеолиза отщепляется дистальный фрагмент; освобожденный при этом пептидный конец домена играет роль гидрофильного лиганда, присоединенного к рецептору. Конформационно измененный (активированный) рецептор действует на G-белок и через вторичные мессенджеры производит трансдукцию сигнала (рис. 3). ПАР 1–4 имеют разные пептиды-лиганды. Их синтетические аналоги активируют соответствующие ПАР без протеолиза рецептора, что позволяет иммунохимически дифференцировать селективно активированный ПАР в биоптатах. Синтезированы и селективные ингибиторы ПАР. Лиганды и

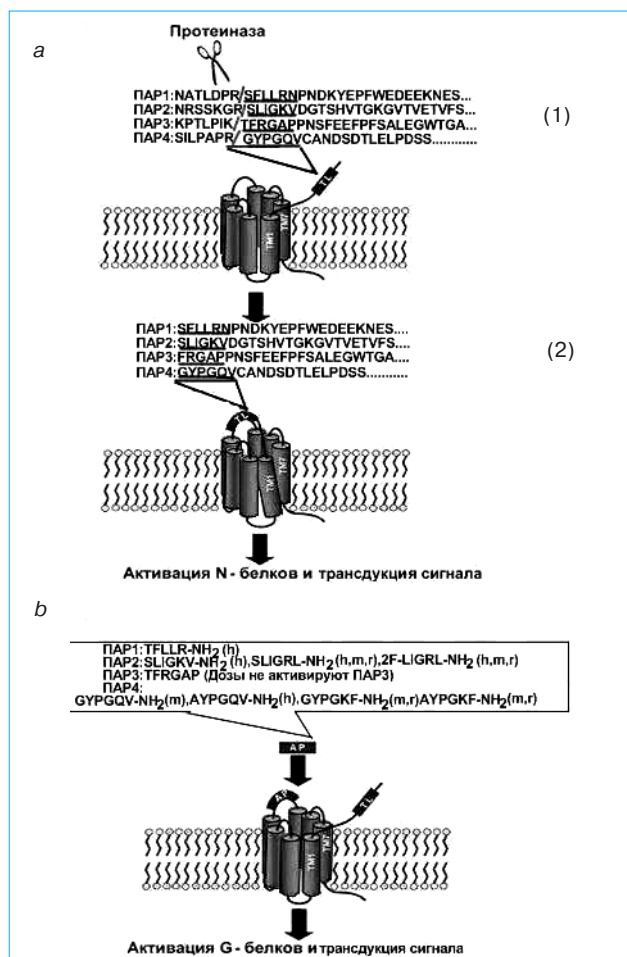


Рис. 3. Механизмы активации ПАР [45]
 а — активация ПАР путем N-концевого раскола протеиназой и высвобождения связанного пептидного лиганда (1), связь лиганда с рецептором, активация его G-белков и трансдукция сигнала (2); б — активация ПАР синтетическим пептидом (АР) без раскола протеиназой N-домена

ингибиторы ПАР используются *in vivo* только в экспериментальных исследованиях, а в биоптатах — и в клиническом материале у людей.

Установлено [47], что «роль ПАР в энтерологических заболеваниях человека встречает трудности из-за недостатка фармакологических инструментов блокады этих рецепторов в естественных условиях». На экспериментальных моделях патологии органов пищеварения (на лабораторных грызунах) выполнено много работ, по результатам которых строятся «клинические прогнозы» [48].

В органах пищеварения сосредоточено множество ПАР (особенно ПАР2) в энтероцитах, нейронах мизентерального и субмукозного сплетений, фибробластах, лейомиоцитах, эндотелии, в ациноцитах и дуктулоцитах поджелудочной и слюнных желез, железах желудка [37, 41]. ПАР3 и ПАР4 имеются в желудке и тонкой кишке [38, 39].

ПАР локализованы и на клетках — продуцентах физиологически активных веществ. Поэтому

активация ПАР может вызывать прямые и опосредованные ими ответные реакции. Так, через посредство ПАР могут высвобождаться катехоламины, гистамин, ацетилхолин, простагландины, лейкотриены, ряд активирующих липидных факторов, нейропептиды (опиаты, тахикинины и др.), пептидные гормоны (глюкагон, ангиотензин, кальцитонин и др.), глюкопротеины (тиреотропин, лутеинотропин).

Многочисленны функциональные эффекты ПАР в пищеварительном тракте — секреция электролитов и ферментов, моторика, пролиферация, апоптоз, релизинг регуляторных пептидов и простагландинов. ПАР участвуют в защитных механизмах: снижают повышенное кислотовыделение и стимулируют секрецию слизи железами желудка [36], восстанавливают целостность его ulcerированной слизистой оболочки, а также пораженной слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [39, 41], толстой кишки при колите [42, 43], компенсаторно повышают кровоснабжение слизистых пищеварительного тракта посредством NO. Мобилизация ПАР повышает чувствительность сенсоров пищеварительного тракта, особенно ноцицепторов капсаицинчувствительных афферентов блуждающих нервов, снабженных множеством ПАР [4, 14, 34, 36, 37]. ПАР участвуют в генерации боли при остром панкреатите и синдроме раздраженного кишечника [48]. Полагают, что в генерации висцеральной боли посредством ПАР высвобождается гипотетический медиатор и это рассматривается как один из защитных механизмов [35].

Воспаление кишки генерирует боль с участием возбуждения ПАР2 колоспинальных центростремительных нейронов, они повышают болевую чувствительность при синдроме раздраженного кишечника. Экспериментально показано повышение ноцицепции в ответ на раздражение механорецепторов кишки при вовлечении ПАР2 [46]. Как защитная реакция рассматривается участие ПАР в снижении возбудимости рецепторов ССК-В, через посредство которых осуществляется стимуляция секреции ферментов поджелудочной железой [11, 40]. Надо полагать, что данный механизм может участвовать в возвратном торможении панкреатической секреции с двенадцатиперстной кишки [11, 14], так как активность панкреатических протеиназ в дуоденальном химусе превышает порог возбудимости ПАР [44]. В связи с этим заметим, что вызванный у крыс и мышей экспериментальный острый панкреатит купировался возбуждением ПАР2, чего не наблюдалось у животных, генетически лишенных этих рецепторов, т. е. возбуждение ПАР2 играет защитную роль, подавляя трипсином секрецию поджелудочной железы [39]. Аналогичное заключение сделано С.Э. Восканяном [6]. В генерации висцеральной боли принимают участие и ПАР4 [48].

Таблица 2

Уровни ПАР мРНК и ИЛ-8 мРНК в биоптатах слизистой оболочки *H. pylori*-негативных и *H. pylori*-позитивных обследованных пациентов (до и после эрадикации *H. pylori*) [50]

Локализация	Наименование	Пациенты		Достоверность различия, р
		негативные	позитивные	
Антрум	ПАР 1	$1,51 \times 10^{-3} \pm 0,20$	$2,66 \times 10^{-3} \pm 0,39$	$<0,05$
Тело	ПАР 2	$1,38 \times 10^{-3} \pm 0,17$	$3,41 \times 10^{-3} \pm 0,64$	$<0,05$
Антрум	ПАР 2	$2,06 \times 10^{-2} \pm 0,31$	$2,71 \times 10^{-2} \pm 0,43$	0,27
Тело	ПАР 2	$0,81 \times 10^{-2} \pm 0,15$	$1,53 \times 10^{-2} \pm 0,25$	$<0,05$
Антрум	ИЛ-8	$0,19 \times 10^{-2} \pm 0,02$	$1,10 \times 10^{-2} \pm 0,39$	$<0,05$
Тело	ИЛ-8	$0,15 \times 10^{-2} \pm 0,02$	$1,92 \times 10^{-2} \pm 1,16$	$<0,05$

В экспериментах на мышах показано, что ноцицепция может быть заблокирована синтетическим антагонистом ПАР2 и ингибиторами протеиназы. Предполагается [39], что данный прием может быть эффективным при синдроме раздраженного кишечника у человека. Положительные результаты применения ингибиторов протеиназ в клинических наблюдениях зарегистрированы при эзофагите, энтерите, синдроме раздраженного кишечника. Отмечена эффективность антитрипсиновых клизм в течение 2 нед при последней патологии [50].

ПАР различных групп имеют одинаковые и противоположные физиологические и патофизиологические эффекты. Приведем некоторые примеры. По результатам экспериментальных исследований, при активации ПАР1 инициируется воспаление в толстой кишке с отеком и инфильтрацией гранулоцитов, в модели раздраженной кишки антагонисты ПАР1 снижают выраженность воспаления и смертность животных [49]. В этом же обзоре литературы отмечено, что активация ПАР1 повышает проницаемость кишечного барьера и ведет к транслокации кишечной микрофлоры и макромолекул в брюшную полость. Свидетельств того же у людей нет, но количество ПАР1 в кишечной слизистой по результатам анализа биоптатов увеличено при болезни Крона и язвенном колите. В другом обзоре [45] приведены сведения о том, что возбуждение ПАР1 активирует фактор роста эпителиоцитов и раковое метастазирование, повышает содержание цитокинов.

Тромбин как активатор трех типов, и прежде всего ПАР1, играет ключевую роль в гемокоагуляции и гемостазе, эндотелиальной активации сосудистой проходимости, рилиннге NO, эндотелина, простагландинов и др., вызывает и вазоконстрикторные реакции, приводя к ишемии органов и риску тромбоза. Ингибция ПАР1 приводит к изменению регионального кровотока в норме и при патологии, в перспективе допускается возможность его терапевтической коррекции посредством данного механизма [33]. Полагают, что ПАР1, ПАР2, тромбин и фактор Ха сопрягают процессы гемокоагуляции и воспаления [34].

В связи с этим сошлемся на работу, в которой продемонстрировано увеличение уровней ПАР мРНК и ИЛ-8 мРНК в биоптатах желудочной слизистой оболочки пациентов до и после эрадикации *H. pylori* (табл. 2), последний выступает индуктором пролиферации и апоптоза гастрцитов, продукции ИЛ-8 в них и эпителиоцитах пищевода [50].

В ряде экспериментальных исследований освещается роль ПАР в моторной деятельности пищеварительного тракта. По результатам этих исследований, моторика желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки через посредство ПАР2 и ПАР1 усиливается, что ускоряет транзит желудочного содержимого и кишечного химуса. Опубликованы наблюдения относительно ослабления тонкой кишки и пищевода через ПАР4 [39]. Направленность моторного эффекта зависит от вида и концентрации лигандов и мышечных волокон (продольные или циркулярные), отдела кишечника и проявляется в фазических и тонических сокращениях кишечной трубки [42, 43]. Моторные эффекты посредством кальциевого и цАМФ механизмов обеспечивают активацию Ca^{2+} и K^{+} каналов [42].

Гастростаз — частый и тяжелый спутник травмирующих воздействий, ожогов, обширных кровотечений, хирургических вмешательств. Обсуждено несколько механизмов послеоперационного гастростаза, в том числе механизм инициации ПАР1 тромбином. По данным одного из экспериментальных исследований [35], будучи введенным в ядро солитарного тракта тромбин активирует ПАР1 астроцитов, а они — нейроны указанного стволового образования, что приводит к снижению скорости транзита желудочного содержимого посредством вагусных афферентов. Примечательно, что авторы рассматривают первичным датчиком в центральной нервной системе ПАР1 глии.

Есть основания полагать, что отмеченные нами ускорение и дифференцированность эвакуации пищевого желудочного содержимого у здоровых и больных хроническим панкреатитом и желчно-каменной болезнью разовым и курсовым приемом панкреатина имеют в числе своих механизмов

и дозозависимое воздействие панкреатических ферментов данного препарата на дуоденальные ПАР [11].

Заключение

Сложность, нередкая противоречивость накопленного экспериментального материала объясняются тем, что функционирование органов пищеварительной системы обеспечивается через ПАР эффекторов, а также через регулирующие их нервные и гуморальные посредники рефлекторно, эндокринно и паракринно. В пищеварительной системе эти эффекты, в основном реализуемые ПАР2, состоят не только в стимуляции секреции ферментов и слизи, но и в торможении секреции HCl, стимуляции и торможении моторной активности гладких мышц, увеличении проницаемости слизистой оболочки кишечника, инициации и усилении процессов воспаления, апоптоза. В целом протеиназы выполняют сигнальную и модулирующую роль во многих физиологических процессах. Немаловажно, что в числе мультимодальных хемосенсоров, отслеживающих и контролирую-

щих идущие в пищеварительном тракте процессы, энзимные составляющие секретов желез представляют энзиморецепторами.

Нам представляется, что проблема ПАР, успехи в ее разработке в последние годы подтверждают унитарную теорию А.М. Уголева о происхождении секреторных процессов, наличии ряда общих свойств у эндо- и экзосекретов. И надо полагать, эта проблема займет одну из ниш в гастроэнтерологии, в том числе энзимотерапии.

В одной из работ канадской лаборатории [45] сказано о сигнальной роли протеиназ: «Протеиназы надо теперь считать важными и подобными гормонам посредниками, сигнализирующими клеткам и тканям о многих переменных в норме и при патологии ... С признанием сигнальной роли протеиназ будет развиваться их биология и физиология и нас ждут захватывающие события в этой области». К цитате можно добавить, что сигнальными и модулирующими свойствами обладают экзо- и эндосекретируемые протеиназы, амилазы и липазы. Это актуализирует значение ферментного гомеостаза и лежит в основе системных факторов его нарушения.

Список литературы

1. Арипов А.Н., Асханов Г.А. Моторная деятельность желудка после дистальной транспозиции протока поджелудочной железы // Физиол. журн. СССР. — 1991. — Т. 77, № 4. — С. 65–69.
2. Благовидов Д.Ф., Саркисов Д.С. Компенсаторные процессы после резекции поджелудочной железы в эксперименте. — М.: Медицина, 1976. — 156 с.
3. Быков И.М., Колесников А.Н., Павлюченко И.И. Действие препаратов заместительной ферментотерапии на биосинтез ферментов желудка, поджелудочной железы и слизистой 12-перстной кишки у крыс. Некоторые вопросы медицинской и прикладной энзимологии // Науч. труды. — Краснодар, 1985. — С. 30–37.
4. Веремеенко К.Н., Досенко В.Е., Кизим А.И., Терзов А.И. О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии // Врач. дело. — 2000. — № 2. — С. 3–11.
5. Вилкинсон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1981. — 624 с.
6. Восканян С.Э. Дуоденальная энзимоингибция панкреатической секреции при хирургических заболеваниях. — Прил. 2 // Коротко Г.Ф. Секрция поджелудочной железы. — Краснодар, 2005. — С. 288–307.
7. Герловин Е.Ш. Гистогенез и дифференцировка пищеварительных желез. — М.: Медицина, 1978. — 264 с.
8. Елецкий Ю.К., Яглов В.В. Эволюция структурной организации эндокринной части поджелудочной железы позвоночных. — М.: Наука, 1978. — 168 с.
9. Кветной И.М., Ингель И.Э. Гормональная функция неэндокринных клеток: роль нового биологического феномена в регуляции гомеостаза // Бюлл. эксперим. биол. мед. — 2000. — Т. 130, № 11. — С. 483–487.
10. Коротко Г.Ф. Желудочное пищеварение. — Краснодар: Изд. ООО БК «Группа Б», 2007. — 256 с.
11. Коротко Г.Ф. Секрция поджелудочной железы. — 2-е изд., доп. — Краснодар: Изд. КГМУ, 2005. — 312 с.
12. Коротко Г.Ф. Секрция слюнных желез и элементы саливадиагностики. — М.: Изд. Дом «Академия естествознания», 2006. — 192 с.
13. Коротко Г.Ф. Секрция ферментов и гормонов экзокринными железами // Успехи физиол. наук. — 2003. — Т. 34, № 2. — С. 21–32.
14. Коротко Г.Ф. Сигнальная роль ферментов пищеварительных желез // Вест. интенс. тер. — 2010. — № 5. — С. 20–23.
15. Коротко Г.Ф. Ферменты пищеварительных желез в крови (Очерки о ферментном гомеостазе). — Ташкент: Медицина, 1983. — 212 с.
16. Коротко Г.Ф., Аблязов А.А. Дифференцированность эндосекреторных реакций желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы на пробные завтраки разного состава // Физиол. человека. — 1993. — Т. 19, № 3. — С. 145–150.
17. Коротко Г.Ф., Арипов А.Н., Асханов Г.А. Эвакуаторная деятельность и моторная периодика желудка после транспозиции протока поджелудочной железы в тощую кишку // Физиол. журн. СССР. — 1989. — Т. 75, № 1. — С. 85–89.
18. Коротко Г.Ф., Веприцкая Э.А. Эндокринный аппарат тонкой кишки после дуоденэктомии и изоляции двенадцатиперстной кишки с абсорбальной транспозицией панкреатического и общего желчного протока // Мед. журн. Узбекистана. — 1984. — № 12. — С. 34–37.
19. Коротко Г.Ф., Камакин Н.Ф. Анаболические влияния парентерально вводимых гидролиз пищеварительных желез // Физиол. журн. СССР. — 1978. — Т. 64, № 9. — С. 1283–1291.
20. Коротко Г.Ф., Сухотерин В.Г. Желудочная секреция при транспозиции протока поджелудочной железы в тонкую кишку // Физиол. журн. СССР. — 1980. — Т. 66, № 9. — С. 1393–1399.
21. Коротко Г.Ф., Сухотерин В.Г. Стимулирующее влияние трипсиногена на ферментовыделительную деятельность желез желудка // Физиол. журн. СССР. — 1979. — Т. 64, № 3. — С. 449–455.
22. Медведев М.А., Васильев В.Н., Афанасьева А.Н. и др. Гипотрипсинемия как возможный фактор активации моторной функции двенадцатиперстной кишки при атрофии поджелудочной железы у крыс //

- Бюлл. эксп. биол. мед. — 1992. — Т. 63, № 5. — С. 453–455.
23. Ногаллер А.М., Гуцин И.С., Мазо В.К., Гмошинский И.В. Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов. — М.: Медицина, 2008. — 336 с.
 24. Пермяков Н.К., Подольский А.Е., Титова Г.П. Ультроструктурный анализ секреторного цикла поджелудочной железы. — М.: Медицина, 1973. — 238 с.
 25. Сторожук П.Г. Успехи и проблемы ферментотерапии при патологии органов гастродуоденальной зоны // Некоторые вопросы медицинской и прикладной энзимологии: Науч. труды. — Краснодар, 1985. — С. 4–15.
 26. Сторожук П.Г., Быков И.М., Литвинова Т.Н. Полипептиды, выделенные из слизистой оболочки желудка и их действие на биосинтез пепсина железам желудка // Бюлл. эксперим. биол. мед. — 1981. — Т. 91, № 8. — С. 40–42.
 27. Уголев А.М. Пищеварение и его приспособительная эволюция. — М.: Высш. школа, 1961. — 306 с.
 28. Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. — СПб: Наука, 1991. — 271 с.
 29. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма. — Л.: Наука, 1985. — 544 с.
 30. Шубникова Е.А. Эпителиальные ткани. — М.: Изд. МГУ, 1996. — 256 с.
 31. Шубникова Е.А., Коротько Г.Ф. Секретия желез: Очерки «Традиционные и нетрадиционные аспекты». — М.: Изд. МГУ, 1986. — 129 с.
 32. Abita I.P., Moulin A., Lazdunski M. et al. A physiological inhibitor of gastric secretion, the activation peptide of trypsinogen // FEBS Lett. — 1973. — Vol. 2. — P. 251–255.
 33. Derian C.K., Damiano B.P., D'Andrea M.R., Andrade-Gordon P. Thrombin regulation of cell function through protease-activated receptors: Implications for therapeutic intervention // Biochemistry (Moscow). — 2002. — Vol. 67, N 1. — P. 56–64.
 34. Dugina T.N., Kiseleva E.V., Chistov I.V. et al. Receptors of the PAR family as a link between blood coagulation and inflammation // Biochemistry (Moscow). — 2002. — Vol. 67, N 1. — P. 65–74.
 35. Hermann G.E., Meter M.J., van Rood J.C., Rogers R.C. Proteinase-activated receptors in the nucleus of the solitary tract: Evidence for glial-neural interactions in autonomic control of the stomach // J. Neuroscience. — 2009. — Vol. 29, N 29. — P. 9292–9300.
 36. Kawabata A., Kinoshita M., Nishikawa H. et al. The protease-activated receptor-2 agonist induces gastric mucus secretion and mucosal cytoprotection // J. Clin. Invest. — 2001. — Vol. 107. — P. 1443–1450.
 37. Kawabata A., Kuroda R., Nagata N. et al. *In vivo* evidence that protease-activated receptors 1 and 2 modulate gastrointestinal transit in the mouse // Br. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 133. — P. 1213–1218.
 38. Kawabata A., Kuroda R., Nishikawa H., Kawai K. Modulation by protease-activated receptors of the rat duodenal motility *in vitro*: possible mechanisms underlying the evoked contraction and relaxation // Br. J. Pharmacol. — 1999. — Vol. 128. — P. 865–872.
 39. Kawabata A., Matsunami M., Sekiguchi F. Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease. Review // Br. J. Pharmacol. — 2008. — Vol. 153. — P. 230–240.
 40. Kawabata A., Nishikawa H., Kuroda R. et al. Proteinase-activated receptor-2 (PAR-2): regulation of salivary and pancreatic exocrine secretion *in vivo* in rats and mice // Br. J. Pharmacol. — 2000. — Vol. 129. — P. 1808–1814.
 41. MacNaughton W.K. Epithelial effects of proteinase-activated receptors in the gastrointestinal tract // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. Mar. — 2005. — Vol. 100 (suppl. 1). — Print version ISSN 0074-0276.
 42. Mule F., Baffi M. C., Cerra M.C. Dual effect mediated by protease-activated receptors on the mechanical activity of rat colon // Br. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 136. — P. 367–374.
 43. Mule F., Pizzuti R., Capparelli A., Vergnolle N. Evidence for the presence of functional protease activated receptor 4 (PAR4) in the rat colon // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 229–234.
 44. Ossovskaya V.S., Bunnett N.W. Protease-activated receptors: Contribution to physiology and disease // Physiol. Rev. — 2004. — Vol. 84. — P. 579–621.
 45. Ramachandran R., Hollenberg M.D. Proteinases and signaling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more // Br. J. Pharmacol. — 2008. — Vol. 153. — P. 263–282.
 46. Suckow S.K., Caudle R.M. NMDA receptor subunit expression and PAR2 receptor activation in colospinal afferent neurons (CANs) during inflammation induced visceral hypersensitivity // Molecular Pain. — 2009. — Vol. 5, N 54.
 47. Vergnolle N. Clinical relevance of proteinase activated receptors (pars) in the gut // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 867–874.
 48. Vergnolle N. Modulation of visceral pain and inflammation by proteaseactivated receptors // Br. J. Pharmacol. — 2004. — Vol. 141. — P. 1264–1274.
 49. Vergnolle N., Cellars L. A role for proteinase-activated receptor-1 in inflammatory bowel diseases // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114. — P. 1444–1456.
 50. Yoshida N., Yoshikawa T. Basic and translational research on proteinase-activated receptors: Implication of proteinase / Proteinase-activated receptor in gastrointestinal inflammation // J. Pharmacol. Sci. — 2008. — Vol. 108. — P. 415–421.

УДК [616.36-002.12:578.2]-053.23-007.9

Возможности лечения терминальных стадий заболевания печени в исходе хронической инфекции вирусом гепатита С в условиях дефицита донорских органов

Е.Н. Герман¹, М.В. Маевская¹, О.И. Андрейцева³, В.Т. Ивашкин¹,
А.В. Чжао³, А.Г. Серова², Г.В. Михайловская⁴, И.Ю. Пирогова⁵

¹ Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Университетская больница № 2 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова,

² Иммунологическая лаборатория 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова,

³ Московский городской центр трансплантации печени НИИ им. Н.В. Склифосовского,

⁴ ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,

⁵ Городской центр хирургии печени и поджелудочной железы, МУЗ ГКБ № 8, Челябинск)

Treatment of end-stages of liver disease in outcome of persistent hepatitis C virus infection at deficiency of donor organs

Ye.N. German, M.V. Mayevskaya, O.I. Andreytseva, V.T. Ivashkin, A.V. Chzhao,
A.G. Serova, G.V. Mikhaylovskaya, I.Yu. Pirogova

Цель исследования. Изучение роли серологических маркёров инфекции вирусом гепатита В – антител к кор-антигену вируса гепатита В (anti-HBcorIgG) в прогрессирующем повреждении печени у больных хронической инфекцией вирусом гепатита С.

Материал и методы. Впервые на большом количестве пациентов (2934) показана значительная распространенность серологических маркёров вирусов гепатитов В и С среди пациентов многопрофильной клиники.

Результаты. На основании фактического материала доказано, что антитела к кор-антигену вируса гепатита В у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С не влияют на биохимическую активность и тяжесть заболевания печени. С использованием прогностических моделей выявлена тенденция к более высокому риску развития терминальных стадий заболевания печени у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С и anti-HBcorIgG в сыворотке крови. Обоснована возможность применения трансплантата печени от донора с серологическим профилем anti-HCV/anti-HBcorIgG (при отсутствии других противопоказаний) для определенных групп реципиентов. Представлены аргу-

Aim of investigation. To study the role of serological markers of hepatitis B virus infection: antibodies to hepatitis B virus cor-antigen (anti-HBcor IgG) in progressing liver damage at patients with persistent hepatitis C virus infection.

Material and methods. For the first time in the large group of patients (2934) significant prevalence of serological markers of hepatitis B and C viruses among patients of versatile clinic was demonstrated.

Results. According to actual data it was proved, that antibodies to cor-antigen of hepatitis B virus at patients with persistent hepatitis C virus infection do not alter biochemical activity and severity of liver disease. With application of prognostic models tendency to higher risk of end-stages of liver disease development at patients with persistent hepatitis B virus infection and anti-HBcor IgG in blood serum was revealed. The potential of application of liver graft from the donor with serological profile anti-HCV/anti-HBcor IgG (at absence of other contraindications) is proved for certain groups of recipients. Arguments for revision of criteria for selection of donor of organs were presented for prophylaxis of de novo hepatitis B at the recipient (so-called *de novo* graft infection – HBsAg appearance at the recipient at absence of viral infection markers before operation).

Герман Елена Николаевна — кандидат медицинских наук, врач отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация для переписки: turtle2@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

менты для пересмотра критериев отбора донорских органов с целью профилактики развития *de novo* гепатита В у реципиента (так называемая *de novo* инфекция трансплантата – это появление HBsAg у реципиента при отсутствии указаний на вирусную инфекцию до операции.).

Ключевые слова: латентная HBV-инфекция, anti-HBcorIgG, anti-HCV, трансплантация печени.

Key words: latent HBV-infection, anti-HBcorIgG, anti-HCV, liver transplantation.

Хронические заболевания печени вирусной природы широко распространены во всем мире и представляют серьезную проблему для здравоохранения. Миллионы людей инфицированы вирусами гепатита В или С, и очень часто болезнь протекает скрыто, бессимптомно, вынуждая обращаться за медицинской помощью только на самых поздних стадиях. Многие вообще не знают о существовании вирусов гепатита или считают, что этот недуг непобедим и избегают общения с врачом. Сказанное привело к тому, что в современном мире большое количество пациентов нуждается не только в тщательном наблюдении и назначении противовирусной терапии, но и в проведении такого радикального лечения, как пересадка печени. Тем не менее включение в Лист ожидания трансплантации печени не гарантирует проведение операции в ближайшее время и, увы, нередко случается, когда больные погибают так и не дождавшись спасительной операции. Одна из основных причин – дефицит донорских органов.

Для того чтобы изменить сложившуюся ситуацию, в последние годы в Российской Федерации широко обсуждается вопрос расширения критериев выбора потенциальных доноров [4]. Учитывая, что на этапе становления трансплантологии как науки и одного из уникальных направлений медицины были сформулированы строгие критерии отбора доноров с оптимальными клинико-лабораторными и инструментальными показателями, многие кандидаты для предстоящего потенциальные донорства отвергались. В случае же рассмотрения новых критериев и формирования законодательной базы необходимо опираться на глубокие знания проблемы и медицинские исследования, доказывающие безопасность и обоснованность расширения группы доноров.

В литературе и клинической практике долгое время обсуждается факт использования органов субоптимальных доноров. Применительно к пациентам из Листа ожидания трансплантации печени это означает, что в качестве донора для больного с терминальной стадией заболевания печени в исходе хронически протекающей инфекции вирусом гепатита С может, например, выступать человек, инфицированный тем же вирусом.

По данным ряда исследований [9, 12, 16, 22, 27], у значительной части лиц, инфицированных

вирусом гепатита С, в отсутствие *поверхностного антигена вируса гепатита В* (HBsAg) в сыворотке крови определяются его другие маркеры, в частности *антитела к кор-антигену* (anti-HBcor).

Известно, что при всех формах хронической инфекции вирусом гепатита В обязательным условием служило наличие в сыворотке крови HBsAg [3]. Исчезновение последнего и появление антител к нему рассматривалось как признак освобождения организма от вируса, т. е. выздоровление. Однако установлено, что у ряда больных, несмотря на отсутствие HBsAg и наличие к нему антител (anti-HBs) в ткани печени и сыворотке крови, может обнаруживаться *ДНК вируса гепатита В* (HBV DNA) [1, 21]. При этом в сыворотке крови могут определяться маркеры перенесенной инфекции (антитела к антигенам вируса, прежде всего anti-HBcor класса IgG). Такой вариант по современным критериям назван латентной инфекцией вирусом гепатита В [5]. Таким образом, латентное течение HBV-инфекции – это состояние, при котором вирусная ДНК обнаруживается в крови, лимфоидных клетках и/или ткани печени в отсутствие HBsAg. Кроме того, в сыворотке крови определяются антитела к антигенам вируса гепатита В, в частности anti-HBcorIgG. Актуальность изучения проблемы скрытой HBV-инфекции у пациентов с HCV-инфекцией связана, в первую очередь, с решением вопроса о безопасности и эффективности использования донорских органов от лиц с антителами к вирусу гепатита С и кор-антигену вируса гепатита В.

Противоречивая информация в рассматриваемой области послужила основанием для выполнения научного исследования, цель которого сформулирована следующим образом: изучить роль антител к кор-антигену вируса гепатита В – anti-HBcor класса IgG в прогрессирующем повреждении печени у лиц с хронической инфекцией вирусом гепатита С.

Материал и методы исследования

В соответствии с поставленной целью анализировался архивный материал иммунологической лаборатории ММА им. И.М. Сеченова и архив клиники пропедевтики внутренних

болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (2006–2009 гг.). В исследование было включено 2934 больных, находившихся на лечении в клинике с 01.01.2006 по 01.01.2009 г. У пациентов исследовался спектр маркёров *вируса гепатита В* (HBV) и *антитела к вирусу гепатита С* (anti-HCV). По результатам этих иммунологических тестов оценивалась распространенность маркёров латентной инфекции вирусом гепатита В у лиц с положительными anti-HCV и без таковых.

Для изучения роли anti-HBcor в хроническом прогрессирующем повреждении печени из общего количества пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С в исследование путем случайной выборки было включено 80 человек.

Вклад латентной инфекции вирусом гепатита В в развитие *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) оценивался у 28 пациентов после ортотопической трансплантации печени по поводу хронической инфекции вирусом гепатита С (половине больных операция проведена в связи с наличием гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза печени вирусной этиологии). Результаты получены на основании тщательного изучения выполненного обследования и анализа историй болезней пациентов Московского городского центра трансплантации печени (2006–2009 гг.) и последующей статистической обработки данных.

План обследования включал физикальные методы, лабораторные тесты, в том числе полный спектр серологических маркёров вирусов гепатитов В и С, исследование α -фетопротеина. Оценивались результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости и эзофагогастродуоденоскопии, при наличии показаний проводились компьютерная и магнитно-резонансная томография. Кроме того, с целью морфологической верификации диагноза по показаниям выполнялась пункционная биопсия печени с последующим гистологическим исследованием. Определение HBV DNA в ткани печени проводилось у 21 HBsAg-негативного пациента. Исследование HBV DNA в сыворотке крови и ткани печени больных с отрицательным HBsAg осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты исследования

Эпидемиологические аспекты распространенности маркёров инфекции вирусами гепатитов В и С оценивались при детальном изучении медицинской документации всех обследованных больных ($n=2934$). У пациентов клиники в качестве скрининговых иммунологических тестов определялось наличие anti-HCV и исследовался спектр маркёров HBV. При этом у 28% больных обнаружены положительные иммунологические мар-

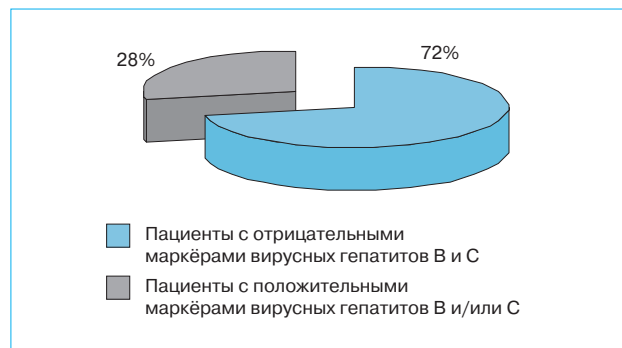


Рис. 1. Распространенность изменений в спектре маркёров вирусов гепатитов В и С у пациентов многопрофильной клиники, $n = 2934$

кёры инфекции вирусами гепатита В и/или С (рис. 1). Полученные результаты показывают, что в исследуемой популяции почти каждый четвертый пациент был в контакте с вирусом гепатита В (у 4% этих лиц в сыворотке крови найден HBsAg, у других – антитела к антигенам HBV), а почти каждый 10-й был в контакте с вирусом гепатита С. Важно отметить, что $\frac{2}{3}$ больных с положительными антителами к HCV имели в сыворотке крови антитела к антигенам HBV, что составляет 6% от общего числа пациентов клиники (рис. 2).

Остается вопрос, что собой представляют такие пациенты. Перед тем как искать на него ответ, мы проанализировали распространенность антител к кор-антигену вируса гепатита В среди обследуемых с антителами к вирусу гепатита С

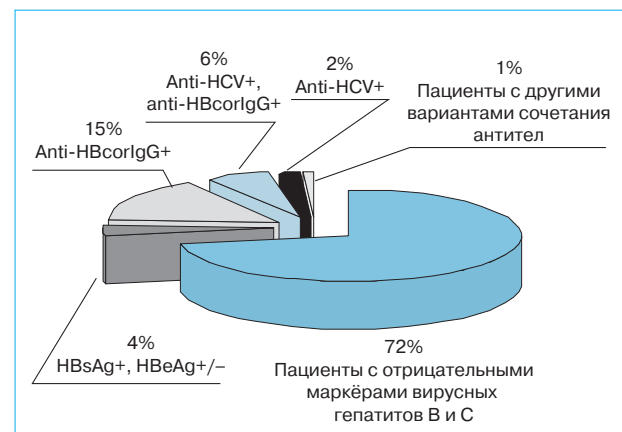


Рис. 2. Распространенность серологических маркёров вирусов гепатитов В и С у пациентов многопрофильной клиники ($n = 2934$)

При детальном изучении изменений в серологических тестах обнаружено, что поверхностный антиген вируса гепатита В – HBsAg (+/- HBeAg) и изолированные антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV) встречаются в сравнительно небольшом количестве случаев – у 116 (3,95%) и 43 (1,47%) человек соответственно. Обращает внимание, что у 435 (14,8%) из указанного числа пациентов ($n = 2934$) в сыворотке крови присутствуют серологические маркёры перенесенной HBV-инфекции, в первую очередь антитела к кор-антигену вируса гепатита В в различных сочетаниях с anti-HBs, anti-HBe.

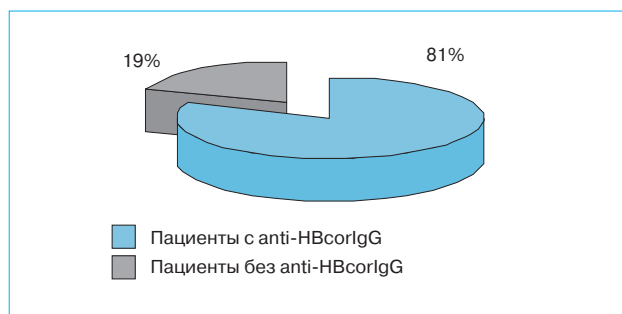


Рис. 3. Распространенность anti-HBcorIgG у пациентов с антителами к вирусу гепатита С в сыворотке крови

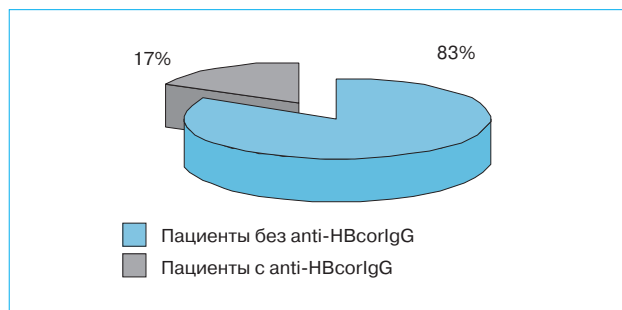


Рис. 4. Распространенность anti-HBcorIgG у пациентов без антител к вирусу гепатита С в сыворотке крови

и без них для того, чтобы оценить достоверность такого сочетания.

Были обработаны результаты иммунологического тестирования пациентов, наблюдавшихся в клинике с исключением из этой формы анализа HBsAg-позитивных лиц. Оставшихся разделили на 2 группы: с антителами к вирусу гепатита С — 221 человек и без таковых — 2559. Установлено, что anti-HBcorIgG вируса гепатита В достоверно чаще встречались у инфицированных вирусом гепатита С (81%). У пациентов без антител к HCV этот феномен обнаружен в 17%, разница достоверна ($p < 0,05$) — рис. 3 и 4.

Соответственно такое сочетание серологических маркёров можно считать значимым, и эти больные нуждаются в дальнейшем изучении. С этой целью мы включили в исследование 80 пациентов (39 женщин и 41 мужчина) с инфекцией вирусом гепатита С на стадии хронического гепатита и *цирроза печени* (ЦП), средний возраст больных составил $46,95 \pm 13,93$ года. У всех в сыворотке крови были обнаружены anti-HCV и *РНК вируса гепатита С* (HCV RNA). У 40% обследованных диагностирован хронический гепатит и у 60% — ЦП различных классов по классификации Child–Pugh.

В связи с тем что у 46 человек при изучении серологических маркёров определялись антитела к кор-антигену вируса гепатита В, дальнейший анализ течения заболевания проводился именно

у них. Группу сравнения составили пациенты с хронической инфекцией вирусом гепатита С ($n=34$) без каких-либо маркёров вируса гепатита В в сыворотке крови. Группы больных достоверно не отличались по возрасту ($p=0,119$) и полу ($p=0,368$).

В ходе обследования оценивались показатели биохимической активности и стадия заболевания печени. При сравнении медиан *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) достоверных различий найдено не было, т. е. присутствие anti-HBcor не влияет на биохимическую активность хронической инфекции вирусом гепатита С ($p=0,271$; $p=0,755$ соответственно). Чтобы понять, влияют ли anti-HBcor на тяжесть заболевания печени, мы распределили пациентов в каждой анализируемой группе в зависимости от его стадии. В первой группе хроническим гепатитом страдали 48% больных, циррозом печени — 52%, во второй группе — соответственно 53 и 47%. Показано, что достоверных различий между группами не имеет ($p=0,942$).

При определении прогноза использовался такой показатель, как относительный риск развития заболевания в зависимости от того или иного фактора. В процессе исследования изучался риск развития ЦП у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С и циркулирующими anti-HBcor по сравнению с аналогичными пациентами, но без данных антител. Отношение шансов, равное 1, указывает, что существует один и тот же риск в группе, подверженной влиянию изучаемого фактора, и в неподверженной. Отношение шансов больше 1, как в нашем случае (1,23, $p=0,651$), свидетельствует о том, что риск развития цирроза несколько выше, хотя и недостоверно, в первой группе. Таким образом, прослеживается тенденция, что антитела к сердцевинному антигену HBV могут влиять на тяжесть течения заболевания печени, однако этот феномен требует дальнейшего изучения.

Кроме того, представляет интерес роль серологических маркёров инфекции вирусом гепатита В (anti-HBcorIgG) в риске развития ГЦК у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С. С этой целью в исследование было включено 28 человек (9 женщин, 19 мужчин), средний возраст $48,2 \pm 9,088$ года. Больные находились на лечении в Московском городском центре трансплантации печени, у всех диагностирована терминальная стадия заболевания HCV-этиологии, включая ГЦК. Одну группу составили 11 пациентов с anti-HBcor в сыворотке крови, другую — с хронической инфекцией вирусом гепатита С ($n=17$) без маркёров вируса гепатита В. Больные двух групп достоверно не отличались по полу и возрасту ($p=0,280$; $p=0,492$ соответственно).

Для того чтобы понять, влияют ли anti-HBcor на развитие ГЦК, была проведена стратификация обследуемых по этому признаку. В первой группе пациенты с ЦП составили 45%, с ГЦК — 55%, во второй группе — 53 и 47%. В ходе анализа не получено значимой линейной связи между развитием гепатоцеллюлярного рака и наличием anti-HBcor ($p=0,712$). При оценке прогностического риска развития ГЦК в зависимости от рассматриваемого фактора отношение шансов составило 1,35 ($p=0,669$, разница не достоверна).

Изучение HBV DNA в ткани печени у HBsAg-негативных лиц проводилось у 21 пациента, из них 10 находились в отделении гепатологии клиники пропедевтики им. В.Х. Василенко, 11 были донорами печени Московского городского центра трансплантации печени. Следует отметить, что в Российской Федерации для потенциального донора исследование полного спектра маркёров вируса гепатита В* не считается строго обязательным, определяется только HBsAg в сыворотке крови. У наблюдавшихся нами больных (21) сыворотка крови тестировалась на полный спектр серологических маркёров, у всех были обнаружены антитела к кор-антигену вируса гепатита В. Из числа обследованных у HBsAg-негативных и anti-HBcorIgG-положительных пациентов исследовалась HBV DNA в сыворотке крови и ткани печени: ни в одном из образцов сыворотки она не обнаружена, но у 3 человек выявлена в ткани печени. Таким образом, в этой части работы установлено, что примерно у каждого третьего пациента при отсутствии HBsAg в сыворотке крови можно обнаружить в ткани печени HBV DNA. Этот факт требует дальнейшего изучения на более многочисленном контингенте.

Другая группа больных (потенциальные доноры печени) тестировалась на полный спектр маркёров HBV в сыворотке крови, однако объектом пристального внимания служил только HBsAg (в случае положительного результата вопрос органного донорства снимается). При этом у 3 из 11 пациентов обнаружена HBV DNA в сыворотке крови. Наличие генетического материала вируса гепатита В в печени донора может привести к развитию гепатита *de novo* у реципиента. Во избежание подобного осложнения целесообразно внести изменения в перечень обязательных тестов для потенциальных доноров: у каждого из них следует исследовать маркёры HBV и HBV DNA как в сыворотке крови, так и в ткани печени. Тем не менее в связи с дефицитом донорских органов трансплантация печени реципиентам без маркёров

инфекции вирусом гепатита В в сыворотке крови возможна от anti-HBcorIgG-положительных доноров при условии соблюдения мер профилактики развития гепатита *de novo*. Так, необходимо, чтобы все реципиенты были вакцинированы и уровень anti-HBs в сыворотке крови не должен быть ниже 200 МЕ/мл.

Обсуждение результатов исследования

Вирусы гепатитов В и С имеют общие пути передачи и не обладают непосредственным цитопатическим действием на клетку [7, 8], что может приводить к одномоментному заражению двумя вирусами. Как правило, доминирует вирус гепатита С, что проявляется его репликацией в сыворотке крови, ткани печени и других органах. О контакте с вирусом гепатита В в такой ситуации чаще всего свидетельствуют его серологические маркёры — антитела к антигенам, в частности к anti-HBcorIgG [10, 12, 16, 22, 27]. Несмотря на большие достижения молекулярной биологии и медицины в течение последних 10 лет, многие вопросы в этой области остаются открытыми. Среди интересующих исследователей направлений условно можно выделить два тесно связанных между собой — эпидемиологическое и терапевтическое.

Изучение заболеваемости острыми и хроническими формами инфекции вирусом гепатита С, в том числе у пациентов с антителами к антигенам вируса гепатита В в сыворотке крови, показало, что важнейшей особенностью болезни можно считать преимущественно ее скрытое, бессимптомное течение. Такие пациенты не предъявляют жалоб, а об изменениях в иммунологических тестах крови узнают обычно случайно, иногда через много лет от контакта с возможным фактором риска инфицирования (например, переливание крови, хирургическое вмешательство, эпизоды внутривенного введения психоактивных веществ); часто указания на воздействие провоцирующего фактора в анамнезе отсутствуют. Оставаясь длительное время без медицинского наблюдения, эти лица как потенциальный источник инфекции подвергают опасности как себя, так и окружающих. Кроме того, они могут долго не предъявлять никаких жалоб и чувствовать себя здоровыми, что служит причиной их позднего обращения к врачу, когда единственным методом радикального лечения служит трансплантация печени.

Важно отметить, что в трансплантации по поводу финальных стадий вирусного повреждения печени предотвратить инфицирование трансплантата бывает очень сложно, нередко невозможно [2]. Попадание вируса в трансплантат происходит интраоперационно во время венозной реперфузии. Принимая во внимание повсемест-

* Спектр маркёров вируса гепатита В: HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В, anti-HBs — антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В, HBeAg — е-антиген вируса гепатита В, anti-HBe — антитела к е-антигену вируса гепатита В, anti-HBcor — антитела к кор-антигену.

ный дефицит донорских органов, возник вопрос об использовании пула субоптимальных доноров, в частности anti-HCV-позитивных. Однако данные проведенных исследований показали, что самая высокая распространенность латентной HBV-инфекции была обнаружена именно среди HCV-позитивных больных [10, 12, 16, 22, 27].

По результатам собственного исследования, у обследуемых с отрицательным HBsAg и антителами к HCV частота выявления anti-HBcorIgG составляет 81%, что достоверно выше в сравнении с аналогичным показателем у anti-HCV-негативных пациентов — 17% ($p < 0,05$). Кроме того, с 95% вероятностью можно полагать, что истинное число лиц с положительными anti-HBcorIgG колеблется в популяции больных с антителами к HCV в интервале от 80,5 до 86%. Число пациентов с anti-HBcorIgG без маркеров инфекции вирусом гепатита С (anti-HCV) встречалось в наблюдавшейся нами популяции в 15,5–18,5% случаев. Полученные данные не противоречат литературным сведениям и отражают масштабы распространенности сочетанной инфекции вирусом гепатита В и вирусом гепатита С.

В представленной работе HBV DNA обнаружена у 6 (28,6%) из 21 пациента с отрицательным HBsAg в сыворотке крови. Эти результаты также согласуются с данными литературы и доказывают значимость изучаемой проблемы. Вопрос становится особо актуальным в аспекте органного донорства, в частности обследования потенциальных доноров печени, у которых в настоящее время в обязательном порядке исследуется только HBsAg. При отрицательном HBsAg и соответствии другим критериям донорский орган считается адекватным. Между тем существует проблема развития гепатита *de novo* у реципиента: одним из источников инфекции в таких случаях может служить латентная инфекция вирусом гепатита В в донорском органе. Этими вопросами сегодня занимаются во всем мире и в нашей стране, в том числе в Московском городском центре трансплантации печени, где подобные ситуации не единичны.

Накопленный клинический опыт и результаты нашего исследования могут послужить основанием для пересмотра спектра обязательных тестов для потенциальных доноров печени с целью снижения риска развития гепатита *de novo* у реципиента. Исследования в этой области продолжаются. На первый взгляд может возникнуть некоторое противоречие: с одной стороны, необходимо расширить показания к использованию органов от субоптимальных доноров, с другой, сделать критерии отбора более жесткими. Избежать указанного противоречия можно, если четко дифференцировать реципиентов. Например, пациенты с ГЦК на фоне хронической инфекции вирусом гепатита С имеют очень высокий риск леталь-

ности в Листе ожидания трансплантации в условиях дефицита донорских органов. Именно для них вопрос субоптимального донора чрезвычайно важен. Речь идет о том, возможна ли для этой категории больных трансплантация печени от реципиента с серологическими маркерами вирусов гепатитов В и С. В этом случае требуется оценить влияние маркеров инфекции вирусом гепатита В (anti-HBcorIgG) на течение заболевания, обусловленного вирусом гепатита С.

В исследованиях *in vitro* было четко продемонстрировано, что HCV-инфекция существенно ингибирует репликацию HBV [13, 25, 26]. В частности, HBV DNA выявляется приблизительно у трети HBsAg-отрицательных пациентов с HCV-инфекцией в средиземноморском бассейне и еще чаще в дальневосточном регионе и азиатских странах [11, 15, 17, 20, 28, 29]. По данным литературы, при изучении гистологических препаратов больных с сочетанной инфекцией (HCV и латентной HBV) и пациентов с моноинфекцией (HBV или HCV) было отмечено, что индекс гистологической активности (ИГА), а также стадия фиброза выше в первой группе. Кроме того, некоторые исследования показали, что у больных с коинфекцией чаще обнаруживаются более тяжелые формы цирроза, чаще происходит декомпенсация заболевания по сравнению с группой моноинфицированных лиц [23]. Однако существует и другое мнение — наличие сочетанной инфекции не отражается на течении заболевания и состоянии ткани печени [14, 18, 19, 23].

В ходе нашего исследования не установлено значимой корреляционной связи между anti-HBcor в сыворотке крови и активностью АЛТ, АсАТ, а также тяжестью заболевания печени. Не выявлено статистически значимых отличий в показателях АЛТ ($p = 0,271$) и АсАТ ($p = 0,755$) у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С и антителами к кор-антигену вируса гепатита В и у лиц без этих антител. Такие результаты позволили нам сделать вывод: у пациентов с отрицательным HBsAg и наличием маркеров вируса гепатита С антитела к кор-антигену вируса гепатита В не оказывают влияния на биохимическую активность заболевания. Кроме того, не получено данных, отражающих достоверную связь между стадией заболевания печени и наличием anti-HBcorIgG в сыворотке крови ($p = 0,409$).

Результаты проведенной работы свидетельствуют в пользу точки зрения об отсутствии достоверных отличий в характере течения болезни печени у пациентов с антителами к вирусу гепатита С в сочетании с антителами к кор-антигену вируса гепатита В и лиц без серологических маркеров инфекции вирусом гепатита В. Однако при оценке прогностических величин, таких как относительный риск и отношение шансов,

наблюдается тенденция к несколько более высокому риску развития тяжелых поражений печени в группе с маркерами инфицирования двумя вирусами. Несмотря на наличие этой тенденции, различия нельзя считать достоверными ($p=0,651$ — цирроз печени; $p=0,669$ — ГЦК). Сказанное говорит о том, что исследования в этой области необходимо продолжать.

Вирусы гепатитов В и С обладают онкогенным потенциалом. В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова проанализированы все случаи диагностики ГЦК с 2003 по 2008 г. За данный период здесь проходили лечение 455 больных ЦП различной этиологии, из них у 19 (4,2%) обнаружена ГЦК [6]. При анализе этиологической структуры болезней печени, осложнившихся ГЦК, установлено, что в 63,2% опухоль развивалась при хроническом инфицировании вирусами гепатитов В и С. Показано, что число случаев ГЦК ежегодно возрастает при относительно постоянном количестве больных циррозом. Эти данные отражают общемировую тенденцию.

Последние исследования выявили, что после проведения противовирусной терапии, при получении устойчивого вирусологического ответа, наблюдается значительное уменьшение риска развития ГЦК как при HCV-, так и при HBV-инфекции [24]. В нашей работе не найдено значимой корреляционной связи между anti-HBcorIgG в сыворотке крови и гепатоцеллюлярным раком ($p=0,712$). Однако при оценке прогностических величин вновь, как и в случае с развитием цирроза, отмечается тенденция к увеличению риска формирования ГЦК у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С и серологическими маркерами anti-HBcorIgG в сыворотке крови ($p=0,669$). Полученные данные прогностических тестов требуют дальнейшего изучения в ходе длительных проспективных исследований.

Принимая во внимание результаты собственного исследования, направленного на изучение роли антител к кор-антигену вируса гепатита В в прогрессирующем заболевании печени у лиц с антителами к вирусу гепатита С в сыворотке крови, можно сделать вывод, что именно последний служит у пациентов с таким серологическим профилем самым агрессивным фактором, вызывающим повреждение органа.

Следует отметить, что при участии в операциях трансплантации субоптимальных доноров (например, инфицированных вирусом гепатита С) на первый план выступает определение степени

поражения печени. Авторы ряда работ, проведенных в области трансплантологии, считают первоочередным, о чем говорилось выше, проведение гистологического исследования органа потенциального донора. При наличии низкого ИГА и невыраженного фиброза разрешается использование печени при ортотопической трансплантации. Согласно нашим результатам, сочетанное поражение печени (наличие anti-HBcorIgG в сыворотке крови у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С) не влияет на биохимическую активность и тяжесть заболевания. Это важно для принятия решения о применении для ортотопической трансплантации органа от anti-HCV- и anti-HBcorIgG позитивных доноров.

Заключение

В группе пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С и антителами к кор-антигену вируса гепатита В отмечается тенденция к более высокому риску развития терминальных стадий заболевания печени (цирроз и ГЦК).

В ходе исследования не получено данных, отражающих достоверную связь между биохимической активностью, стадией заболевания печени и наличием anti-HBcorIgG в сыворотке крови. Это дает основания воздерживаться сегодня от проведения этим пациентам противовирусного лечения по поводу инфекции вирусом гепатита В и сосредоточить внимание только на хронической инфекции вирусом гепатита С.

В Российской Федерации целесообразно пересмотреть критерии оценки потенциальных доноров для выполнения ортотопической трансплантации, у этих лиц необходимо определять спектр серологических маркеров вируса гепатита В — anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc (IgM, IgG) и исследовать ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови и ткани печени. Обоснованием служит статистически значимая доля пациентов с отрицательным HBsAg в сыворотке крови и обнаруженной ДНК в ткани печени, что может явиться источником гепатита *de novo* в трансплантате.

В условиях высокой частоты летальных исходов в Листах ожидания трансплантации, обусловленных дефицитом донорских органов, лица с антителами к кор-антигену вируса гепатита В и антителами к вирусу гепатита С могут рассматриваться в качестве доноров для определенных групп пациентов, например для больных с терминальными поражениями печени в исходе того же этиологического фактора или с ГЦК.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Латентная HBV-инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 6. — С. 31–37.
2. Андрейцева О.И. Возможности ортотопической трансплантации печени при лечении больных с терминальными поражениями печени // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 6, № 6. — С. 25–27.
3. Галимова С.Ф., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению больных хроническим гепатитом В // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 3. — С. 14–16.
4. Ермолов Е.С., Чжао А.В., Гуляев В.А. и др. Возможности использования инфицированных трупных доноров для выполнения трансплантации печени // Хирургия. — 2006. — № 3. — С. 72.
5. Ивашкин В.Т., Герман Е.Н., Маевская М.В. Скрытая инфекция вирусом гепатита В // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 2. — С. 4–7.
6. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. и др. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 1. — С. 4–16.
7. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2005. — С. 23.
8. Boonstra A. et al. Immunology of hepatitis B and hepatitis C virus infections // Clin. Gastroenterol. Best Pract. Res. — 2008. — Vol. 22, N 6. — P. 1049–1061.
9. Brechot C., Hadchouel M., Scotto J. et al. State of hepatitis B virus DNA in hepatocytes of patients with hepatitis B surface antigen-positive and -negative liver diseases // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1981. — Vol. 78. — P. 3906–3910.
10. Brechot C., Thiers V., Kremsdorf D. et al. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely “occult”? // Hepatology (Baltimore MD). — 2001. — Vol. 34. — P. 194–203.
11. Cacciola I., Pollicino T., Squadrito G. et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 22–26.
12. Chemin I., Trepo C. Clinical impact of occult HBV infections // J. Clin. Virol. — 2005. — Vol. 34. — P. 515–521.
13. Chen S.Y., Kao C.F., Chen C.M. et al. Mechanisms for inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by hepatitis C virus core protein // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 591–607.
14. Chevrier M.C., St-Louis M., Perreault J. et al. Detection and characterization of hepatitis B virus of anti-hepatitis B core antigen-reactive blood donors in Quebec with an in-house nucleic acid testing assay // Transfusion. — 2007. — Vol. 47, N 10. — P. 1794–1802.
15. Fukuda R., Ishimura M., Kushiya Y. et al. Hepatitis B virus with X gene mutations is associated with the majority of serologically “silent” non-b non-c chronic hepatitis // Microbiol. Immunol. — 1996. — Vol. 40. — P. 481–488.
16. Hu K.Q. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications // J. Viral. Hepat. — 2002. — Vol. 9. — P. 243–257.
17. Koike K., Kobayashi M., Gondo M. et al. Hepatitis B virus DNA is frequently found in liver biopsy samples from hepatitis C virus-infected chronic hepatitis patients // J. Med. Virol. — 1998. — Vol. 54. — P. 249–255.
18. Kreutz C. Molecular, immunological and clinical properties of mutated hepatitis B viruses // J. Cell. Mol. Med. — 2002. — Vol. 6. — P. 113–143.
19. Larghi A., Leffler D., Frucht H. et al. Hepatitis B virus reactivation after kidney transplantation and new onset lymphoma // J. Clin. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 36. — P. 276–280.
20. Pollicino T., Squadrito G., Cerenzia G. et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126. — P. 102–110.
21. Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 46. — P. 160–170.
22. Raimondo G., Balsano C., Craxi A. et al. Occult hepatitis B virus infection // Dig. Liver Dis. — 2000. — Vol. 32. — P. 822–826.
23. Sagnelli E., Pasquale G., Coppola N. et al. Liver histology in patients with HBsAg negative anti-HBcor and anti-HCV positive chronic hepatitis // J. Med. Virol. — 2005. — Vol. 75, N 2. — P. 222.
24. Saito H., Masuda T., Tada S. et al. Hepatocellular carcinoma in Keio affiliated hospitals—diagnosis, treatment, and prognosis of this disease // Keio J. Med. — 2009. — Vol. 58, N 3. — P. 161–175.
25. Schuttler C.G., Fiedler N., Schmidt K. et al. Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein // J. Hepatol. — 2002. — Vol. 37. — P. 855–862.
26. Shih C.M., Lo S.J., Miyamura T. et al. Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HuH-7 cells // J. Virol. — 1993. — Vol. 67. — P. 5823–5832.
27. Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B // Lancet Infect. Dis. — 2002. — Vol. 2. — P. 479–486.
28. Uchida T., Kaneita Y., Gotoh K. et al. Hepatitis C virus is frequently coinfecting with serum marker-negative hepatitis B virus: probable replication promotion of the former by the latter as demonstrated by in vitro cotransfection // J. Med. Virol. — 1997. — Vol. 52. — P. 399–405.
29. Villa E., Grottola A., Buttafoco P. et al. Evidence for hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C with and without serological markers of hepatitis B // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40. — P. 8–13.

УДК 616.367-003.7-07

Проблемы современной диагностики холедохолитиаза

С.Г. Шаповальянц¹, Т.Б. Ардасенов¹, Д.А. Фрейдович¹, А.Г. Мыльников¹,
А.Г. Паньков², С.А. Будзинский², А.А. Никонов¹

¹ Научно-образовательный центр абдоминальной хирургии и эндоскопии

Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва,

² Городская клиническая больница № 31, Москва)

Problems of modern diagnostics of choledocholithiasis

S.G. Shapoval'yants, T.B. Ardasenov, D.A. Freydovich, A.G. Mylnikov, A.G. Pan'kov,
S.A. Budzinsky, A.A. Nikonov

Цель обзора. Рассмотреть проблемы современной диагностики холедохолитиаза.

Основные положения. Актуальность раннего распознавания рассматриваемой патологии обусловлена высокой частотой ее встречаемости у больных желчнокаменной болезнью и возможностью развития жизнеопасных осложнений. Диагностика холедохолитиаза основывается на клинико-лабораторных и инструментальных данных. Инструментальные методы исследования различаются своей информативностью и инвазивностью. Это обуславливает важность выделения прогностических критериев (клинических, биохимических и ультразвуковых), определяющих необходимость дополнительного более инвазивного и дорогостоящего исследования желчных протоков. Однако трактовка предложенных разными авторами диагностических критериев и их пороговые значения

The aim of review. To discuss issues of diagnostics of choledocholithiasis at the present time.

Original positions. The relevance of early recognition of choledocholithiasis is determined by high frequency at patients with cholelithiasis and risk of development of life-threatening complications. Diagnostics of choledocholithiasis is based on clinical data, laboratory and instrumental tests. Instrumental methods of investigation differ by their information value and invasiveness. So, it is important to define prognostic criteria (clinical, biochemical and ultrasound), determining necessity of additional more invasive and expensive investigation of bile ducts. However estimation of diagnostic criteria suggested by different authors and their threshold values is ambiguous. Discordant opinions frequently lead both to underestimation of the role of clinical and laboratory data, and to unjustified application of invasive diagnostic methods.

Шаповальянц Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 РГМУ, ГКБ № 31. Контактная информация для переписки: sgs31@mail.ru; 119415, Москва, ул. Лобачевского 42, 2-е хирургическое отделение

Ардасенов Тимур Багратионович — кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной хирургии № 2 РГМУ, ГКБ № 31. Контактная информация для переписки: hirurg31@inbox.ru; 119415, Москва, ул. Лобачевского 42, 2-е хирургическое отделение

Фрейдович Дмитрий Анатольевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 РГМУ, ГКБ № 31. Контактная информация для переписки: dfreidovich@mtu-net.ru; 119415, Москва, ул. Лобачевского 42, 2-е хирургическое отделение

Мыльников Андрей Геннадьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 РГМУ, ГКБ № 31. Контактная информация для переписки: dr.mylnikov@yandex.ru; 119415, Москва, ул. Лобачевского 42, 2-е хирургическое отделение

Паньков Александр Геннадьевич — кандидат медицинских наук, заведующий 2-м хирургическим отделением ГКБ № 31. Контактная информация для переписки: hirurg31@inbox.ru; 119415, Москва, ул. Лобачевского 42, 2-е хирургическое отделение

Будзинский Станислав Александрович — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист ГКБ № 31. Контактная информация для переписки: smirkina@mail.ru; 119415, Москва, ул. Лобачевского 42, эндоскопическое отделение

Никонов Алексей Алексеевич — аспирант кафедры госпитальной хирургии № 2 РГМУ, ГКБ № 31. Контактная информация для переписки: patriarch5@mail.ru; 119415, Москва, ул. Лобачевского 42, 1-е хирургическое отделение

неоднозначны. Противоречивые мнения часто ведут как к недооценке значимости клинико-лабораторных данных, так и к неоправданному использованию инвазивных диагностических методов.

Заключение. Необходимо проведение дальнейших исследований с целью разработки более рациональных и объективных систем диагностики холедохолитиаза.

Ключевые слова: холедохолитиаз, механическая желтуха, факторы риска наличия холедохолитиаза.

Conclusion. Further studies are necessary to develop more rational and objective systems of diagnostics of choledocholithiasis.

Key words: choledocholithiasis, obstructive jaundice, risk factors of choledocholithiasis.

На протяжении многих десятилетий не ослабевает интерес к проблеме холедохолитиаза, который диагностируется у 10–35% больных *желчнокаменной болезнью* (ЖКБ) [3, 15, 31, 32] и является причиной развития таких тяжелых осложнений, как механическая желтуха, холангит, острый и хронический панкреатит, стеноз *большого сосочка двенадцатиперстной кишки* (БСДК) [1, 17].

Известно, что образование желчных камней — многофакторный процесс, в основе которого лежит нарушение состава компонентов желчи. Эффективно повлиять на него консервативными методами до настоящего времени не удается. В связи с этим сохраняется высокая актуальность ранней диагностики ЖКБ и особенно холедохолитиаза с целью своевременного лечения и предотвращения тяжелых осложнений.

В подавляющем большинстве наблюдений конкременты гепатихоледоха являются вторичными — результат миграции их через пузырный проток или, значительно реже, через пузырно-холедохеальный свищ (синдром Мириззи). Образование камней может происходить и в холедохе при нарушении оттока желчи вследствие патологии БСДК, периапулярной зоны, а также при повышении литогенных свойств желчи [4, 9].

Диагностика холедохолитиаза основывается на клинико-лабораторных, инструментальных и интраоперационных данных [8, 11, 15, 43].

Полиморфизм *клинических проявлений* холедохолитиаза общеизвестен. Среди анамнестических факторов риска выделяют частые приступы печеночных колик [45], эпизоды механической желтухи [26, 43, 45], холангита [26, 33, 43], острого билиарного панкреатита [33, 45].

По мнению С.А. Дадвани и соавт. [5], В.П. Еременко и соавт. [6] и других, наиболее типичным для холедохолитиаза является механическая желтуха в сочетании с болевым синдромом. Тем не менее отсутствие желтухи у 20–47,4% пациентов при так называемом «скрытом» холедохолитиазе [12] значительно усложняет его поиск [14].

Некоторыми хирургами придается большое значение локализации и интенсивности болей, определенное сочетание которых позволяет выделить так называемую «холедохеальную» колику [5]. В то же время большинство зарубежных авторов не уделяют серьезного внимания характеристике болей при холедохолитиазе [17, 38, 43], делая акцент на инструментальную диагностику, поскольку вариабельность болевого синдрома общеизвестна, а в ряде случаев он может отсутствовать вовсе [14].

Неоднозначную диагностическую ценность представляют половая принадлежность и возраст больных. Если одними исследователями эти факторы в качестве предрасполагающих принимаются во внимание [38, 43], то другими [15, 26] они игнорируются.

В целом большинство авторов единодушны в том, что классическое сочетание болевого синдрома с последующим развитием желтухи при наличии желчнокаменного анамнеза позволяет с уверенностью говорить о наличии холедохолитиаза. Остальные комбинации симптомов не являются специфичными и носят лишь ориентировочный характер.

Разнообразные изменения в *биохимическом анализе крови* характеризуют различные патофизиологические процессы. Синдром *цитоллиза* печеночных клеток включает повышение содержания билирубина за счет прямой фракции, активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), лактатдегидрогеназы и ее изоферментов, концентрации витамина В₁₂, железа и др. Синдром *холестаза* объединяет подъем уровня билирубина, *щелочной фосфатазы* (ЩФ), *γ-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), холестерина, фосфолипидов, β-липопротеидов, желчных кислот и пр. Под синдромом *печеночно-клеточной недостаточности* подразумеваются уменьшение активности холинэстеразы, понижение уровня общего белка и альбуминов, протромбина, II, V, VII факторов свертывания крови, холестерина, гипербилирубинемия. При холедохолитиазе могут наблюдаться все эти синд-

ромы, но наиболее характерны холестатический и цитолитический [13].

В *клинической практике* наибольшее значение придается определению уровня билирубина и его фракций, активности АЛТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, амилазы [15, 43, 45, 46]. Однако диагностическая значимость различных показателей, а тем более их пороговые значения, которые могут свидетельствовать о холедохолитиазе, в современной литературе продолжают дискутироваться. Некоторые авторы пытались прогнозировать наличие холедохолитиаза на основании оценки уровня биохимических маркеров холестаза в динамике [23, 40], но такой подход не получил широкого распространения.

Инструментальные методы исследования, включающие в себя лучевые, эндоскопические, пред- и интраоперационные, являются заключительным этапом выявления патологических изменений гепатикохоледоха [20]. Сравнительная оценка инструментальных методов в диагностике холедохолитиаза представлена в табл. 1.

Некоторые из предложенных методов (внутривенная холангиография) имеют уже исторический интерес и применяются редко, обычно в отсутствие других более достоверных современных способов диагностики.

Как видно из табл. 1, большинство из представленных исследований обладают приблизительно одинаковой информативностью, однако требуют разного инструментального и кадрового обеспечения, а также сопровождаются различными по частоте и тяжести осложнениями. Следует учитывать и возможность сочетания диагностической процедуры с лечебными мероприятиями, направленными на ликвидацию холедохолитиаза. Так, наиболее широко распространенный метод прямого контрастирования желчных протоков эндоскопическая ретроградная холангиография, обладающий высокими диагностическими характеристиками, предусматривает возможность санации гепатикохоледоха путем эндоскопической папиллосфинктеротомии. Вместе с тем уже на диагностическом этапе катетеризация БСДК и

ретроградное введение контрастного вещества может сопровождаться серьезными, порой жизнеопасными осложнениями (холангит, острый панкреатит, аллергическая реакция на контрастные вещества), общая частота развития которых достигает 4–12,1% [24, 25, 39].

В связи с изложенным возникает проблема построения оптимального диагностического алгоритма, который, с одной стороны, позволял бы не прибегать без достаточных оснований к инвазивным и потенциально опасным методам исследования (ЭРХГ) у пациентов с малой вероятностью обнаружения холедохолитиаза, с другой стороны, не усложнял бы диагностический поиск в группе больных с высоким (по клинко-лабораторным и ультразвуковым данным) риском выявления холедохолитиаза включением в обследование излишних необоснованных диагностических процедур, таких как эндоскопическая ультрасонография или магнитно-резонансная холангиография, учитывая очевидную необходимость прямого контрастирования желчных путей. В основе этого алгоритма должна лежать различная вероятность обнаружения патологических изменений в холедохе, рассчитанная на основании безопасных клинко-лабораторных и ультразвуковых данных. Попыткам прогнозирования этой вероятности посвящен ряд исследований.

T.V. Taylor и соавт. [48] в группе из 663 больных с подозреваемым холедохолитиазом проанализировали 36 различных клинко-лабораторных и ультразвуковых факторов, способных, по их мнению, указывать на наличие конкрементов в желчных протоках. Наиболее значимыми определены: диаметр желчного протока (пороговой явилась величина 10 мм по данным УЗИ), более 10 конкрементов в желчном пузыре, мужской пол пациента, печеночные колики в анамнезе. В результате проведенного анализа авторы рассчитали вероятность холедохолитиаза в количественном выражении и заключили, что их методика продемонстрировала чувствительность 96,8%, специфичность 91,8%, точность 92,5%.

Таблица 1

Сравнительная оценка инструментальных методов в диагностике холедохолитиаза

Метод исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %
Внутривенная холангиография [10, 42, 50]	48,0–93,3	97,0–99,3
Эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ) [2, 22]	89,3–95,0	89,3–98,0
Ультразвуковое исследование (УЗИ) [16, 47]	25–63	95–100
Эндоскопическая ультрасонография [20, 22, 51]	93–98	97–100
Компьютерная томография [16, 47]	71–75	97
Спиральная компьютерная томография [21, 27, 30, 37]	85–97	88–96
Магнитно-резонансная холангиография [49, 51]	85–96	93–98
Интраоперационная холангиография [18, 19]	93–100	76–98
Интраоперационное УЗИ [18, 19, 34]	80,0–83,3	98–100

М. Huguier и соавт. [29], обследовав 511 пациентов и применив многофакторный статистический анализ, получили математическую формулу, позволяющую диагностировать холедохолитиаз на основании нескольких клинических и ультразвуковых признаков. В окончательном виде она выглядит следующим образом: (возраст $\times 0,04$) + 3,1 (при диаметре холедоха более 12 мм) + 1,2 (при размере камней желчного пузыря менее 10 мм) + 1 (при наличии в анамнезе печеночной колики) + 0,7 (при наличии холецистита). Если суммарный показатель не превышал 2, то вероятность холедохолитиаза составляла не более 2%, что позволяло авторам отказаться от углубления дооперационного обследования, а также от интраоперационной холангиографии.

При обследовании пациентов с острым билиарным панкреатитом L. Chang и соавт. [23] обнаружили, что единственным независимым предположительным критерием наличия камней в общем желчном протоке является повышенный более 1,35 мг/дл (23,8 мкмоль/л) уровень общего билирубина на 2-й день госпитализации (чувствительность 90,5%, специфичность 63%). Однако сами авторы указывают на невозможность применения одинаковых критериев для оценки вероятности наличия камней в желчных протоках у больных острым билиарным панкреатитом и калькулезным холециститом из-за кратковременности окклюзии желчевыводящих путей в первом случае.

Выполнив эндоскопическую ультрасонографию 880 пациентам, F. Pratt и соавт. [38] отметили существенное различие в частоте обнаружения конкрементов магистральных желчных протоков у больных в возрасте до и после 70 лет. В дальнейшем при многофакторном статистическом анализе они выявили, что в группе пациентов моложе 70 лет факторами, свидетельствующими о холедохолитиазе, являются повышение уровня ГГТП в 7 и более раз, увеличение желчного пузыря в размерах, наличие конкрементов или взвеси с признаками воспаления и расширение желчного протока более 7 мм и/или определяемые в его просвете конкременты при УЗИ. Для больных старше 70 лет диагностически значимыми явились повышение активности ГГТП более чем в 7 раз, лихорадка, расширение желчного протока по данным УЗИ.

L. Santucci и соавт. [41] сообщили о выполненной ЭРХГ в группе из 70 пациентов с клинико-лабораторным и ультразвуковым подозрением на холедохолитиаз. Выделив комбинацию из следующих диагностических критериев — повышение уровня ЩФ более 300 Ед/л, АЛАТ более 40 Ед/л и расширение диаметра общего желчного протока более 8 мм, авторы определили 95% чувствительность методики.

Обследовав группу из 81 пациента методом эндоскопической ретроградной и внутривенной холангиографии, T.C.K. Tham и соавт. [50] при-

шли к выводу, что комбинация биохимических и ультразвуковых критериев (повышение содержания более чем на 20% от нормы в течение не менее 1 нед от дня госпитализации уровня билирубина, ЩФ и трансаминаз, расширение диаметра общего желчного протока более 7 мм или видимый при УЗИ холедохолитиаз) демонстрирует чувствительность 100%, специфичность 50% и точность 87%.

S.K. Sharma и соавт. [45] провели ЭРХГ 180 больным с наличием одного или нескольких из следующих клинико-лабораторных и ультразвуковых критериев: желтуха, панкреатит, видимый холедохолитиаз при неинвазивных исследованиях, билиарная гипертензия, повышение печеночных ферментов и печеночная колика. В результате лишь у 102 (56,6%) пациентов, были обнаружены изменения желчевыводящих протоков.

После выполнения ЭРХГ 510 больным S. Shiozawa и соавт. [46] выявили 97,6% чувствительность и 95,3% точность методики предсказания холедохолитиаза, основанной на одновременном повышении 4 показателей — щелочной фосфатазы, общего билирубина, амилазы и диаметра холедоха.

G. Sgourakis и соавт. [44] среди 294 пациентов определили, что повышение более чем в 2 раза уровня АЛАТ, ЩФ и прямого билирубина, а также диаметр гепатикохоледоха ≥ 10 мм способны предсказывать холедохолитиаз с чувствительностью 96,5% и специфичностью 80%.

Сравнив ретроспективно 2 группы по 60 пациентов с наличием и отсутствием холедохолитиаза, A.Y. Notash и соавт. [33] выделили следующие факторы риска развития последнего — перенесенные в прошлом холангит и панкреатит, наличие желтухи, повышение уровня ЩФ и видимый при УЗИ холедохолитиаз. Чувствительность и специфичность определяемого при УЗИ холедохолитиаза составили 94,5 и 100% соответственно.

J. Norwood и соавт. [28] провели проспективное исследование, касавшееся 166 пациентов с калькулезным холециститом и подозрением на холедохолитиаз, основанным на наличии одного или нескольких факторов: желтуха, панкреатит при поступлении или в анамнезе, повышение печеночных тестов, расширение холедоха или определяемый дооперационно холедохолитиаз. По результатам интраоперационной холангиографии, выполненной во время лапароскопической холецистэктомии, холедохолитиаз обнаружен лишь у 64 (39%) больных. Авторы определили, что самым чувствительным критерием (86%), позволяющим предсказать холедохолитиаз, является наличие желтухи при поступлении или ее сочетание с другими из вышеуказанных факторов. Остальные показатели по отдельности продемонстрировали меньшую чувствительность: расширение холедоха или определяемый до операции холедохолитиаз — 45%, панкреатит в анамнезе — 26%.

В табл. 2 представлены критерии, рассматриваемые разными исследователями в качестве индикаторов холедохолитиаза, при этом отчетливо прослеживается различие как в самих показателях, так и в их пороговых значениях.

Очевидно, что всеми авторами у пациентов с ЖКБ в качестве необходимого скринингового метода наряду с клиничко-лабораторными данными предлагается выполнение чрескожного УЗИ как самого доступного и неинвазивного. Однако диагностическая значимость УЗИ в выявлении холедохолитиаза невысока, и это в зависимости от наличия и степени выраженности диагностических критериев определяет необходимость более углубленного исследования гепатихоледоха. В то же время рекомендуемые клиницистами дополнительные прецизионные исследования различаются как своей диагностической значимостью и инвазивностью, так и возможностью сочетаться с лечебным воздействием. Поэтому в зависимости от выраженности клиничко-лабораторных и ультразвуковых изменений, т. е. от степени вероятности наличия холедохолитиаза, некоторыми хирургами предложено выделять среди пациентов несколько групп, каждая из которых требует индивидуального диагностического подхода.

Особый интерес в этом отношении представляет исследование L. Palazzo [36], где автор выделяет 3 группы пациентов. В *первую группу* включены больные с минимальной вероятностью

наличия холедохолитиаза (нормальные печеночные тесты, отсутствие клиники миграции конкрементов, холедох диаметром до 7 мм по данным УЗИ). Холедохолитиаз при этом встречается в 2–3% случаев. *Вторую группу* (средний риск наличия патологии желчевыводящих протоков) составляют пациенты с имеющейся в анамнезе или при поступлении механической желтухой, холангитом или билиарным панкреатитом, изменениями в печеночных тестах (повышение активности ГГТП и/или трансаминаз, и/или ЩФ не более чем в 2 раза от нормы), и/или умеренным расширением холедоха (8–10 мм) при УЗИ, свидетельствующими о миграции конкрементов через пузырный проток. У этих больных холедохолитиаз обнаруживается в 20–40% случаев. В *третью группу* входят пациенты с высокой вероятностью доброкачественной обструкции магистральных желчных протоков: наличие холангита или недавно перенесенного острого панкреатита, желтухи или значительно повышенного уровня ЩФ, трансаминаз, ГГТП (более чем в 2 раза от нормы) и расширение холедоха более 10 мм. Холедохолитиаз у данных пациентов диагностируется в 50–80% случаев.

L. Palazzo считает, что лечебно-диагностическая тактика в отношении рассмотренных групп должна быть индивидуальной. При этом больным первой группы может проводиться холецистэктомия без углубленного обследования протоков, так как холедохолитиаз у них встречается не более

Таблица 2

Факторы риска наличия холедохолитиаза

Авторы	Критерий													
	Возраст	Пол	Печеночные колики	Желтуха	Билиарный панкреатит	Холангит	Билирубин, мкмоль/л	АлАТ, Ед/л	АсАТ, Ед/л	ЩФ, Ед/л	ГГТП, Ед/л	Диаметр холедоха, мм	Холедохолитиаз (УЗИ)	Диаметр камней желчного пузыря мм
[48]		+	+									>10		
[29]	+		+									>12		<10
[23]							>23,8							
[38]	70										>290	>7	+	
[41]	+	+		+		+	+			+	+	+	+	
[45]			+	+	+			+	+	+		+	+	
[46]							+			+		+		
[44]							+		+	+		≈10		
[15]							+	+	+	+		>8	+	
[17]				+	+	+	+	+	+	+	+	≈10	+	
[26]				+		+							+	
[33]				+	+	+				+			+	
[28]				+										

чем в 2–3% случаев, что соответствует возможной погрешности любого из наиболее информативных методов исследования. Для пациентов второй группы лучшим подходом представляется выполнение эндосонографии с последующей при необходимости ЭРХГ и папиллосфинктеротомией. У больных с высокой вероятностью обнаружения холедохолитиаза (третья группа) методом выбора с самого начала является ЭРХГ, имеющая возможность сочетаться с лечебными мероприятиями, — эндоскопической папиллосфинктеротомией и литоэкстракцией.

М.І. Canto и соавт. [22] среди пациентов с ЖКБ в зависимости от степени выраженности клиничко-лабораторных и ультразвуковых изменений выделили 4 группы: первая группа — низкий риск, вторая группа — неопределенный риск, третья группа — средний риск, четвертая группа — высокий риск диагностики холедохолитиаза. При этом холедохолитиаз обнаруживается соответственно у 0; 4; 28 и 70% больных. Руководствуясь полученными данными, авторы считают необходимым во второй и третьей группах (неопределенный и средний риск обнаружения холедохолитиаза) выполнять эндоскопическую ультрасонографию, а в четвертой группе (высокий риск наличия патологических изменений желчевыводящих протоков) — ЭРХГ.

М. Sener и соавт. [43], определив индикаторами присутствия холедохолитиаза возраст, пол, длительность желтухи или холангита, уровень ЩФ, ГГТП, билирубина крови и ультразвуковые изменения и присвоив после проведенного многофакторного статистического анализа каждому из выделенных критериев диагностический балл, заключили, что пациентам с суммой баллов менее 9 в качестве дополнительного обследования гепатикохоледоха перед холецистэктомией следует выполнять магнитно-резонансную холангиографию, а при сумме баллов более 9, т. е. при высоком риске обнаружения доброкачественной обструкции билиарного тракта, — ЭРХГ, которая в случае выявления этих изменений может дополняться папиллосфинктеротомией и литоэкстракцией.

В противоположность хирургам, рекомендуя в зависимости от разной вероятности

обнаружения патологии общего желчного протока выполнять различные по своей диагностической значимости и инвазивности дополнительные инструментальные исследования, Е. Buscarini и соавт. [20] считают, что всем пациентам с возможной доброкачественной обструкцией магистральных желчных протоков (клиничко-лабораторные и ультразвуковые данные) перед холецистэктомией необходимо проводить эндоскопическую ультрасонографию. Авторы объясняют свою позицию выполнением большого количества (27–50%) «напрасных» ЭРХГ, даже в так называемых группах с высокой вероятностью наличия холедохолитиаза, определяемой разными исследователями по совокупности клиничко-лабораторных и ультразвуковых критериев.

Таким образом, арсенал методов исследования желчных путей продолжает постепенно пополняться, а часть из них утрачивает практическую значимость. Многие врачи, не располагая достаточным запасом дооперационных методов обследования, переносят основной объем диагностики на интраоперационную ревизию гепатикохоледоха, а в некоторых наблюдениях вообще игнорируют этот этап диагностики, опираясь лишь на клиничко-лабораторные и ультразвуковые данные. Наглядна и неоднозначность трактовки выделяемых диагностических критериев. Противоречивые мнения нередко проявляются как в недооценке значимости первичных клиничко-лабораторных показателей, так и в неоправданном увлечении традиционными и новыми диагностическими технологиями. Вследствие неопределенности алгоритма диагностики при богатом арсенале доступных на сегодняшний день высокоточных диагностических методик частота постхолецистэктомического синдрома, и прежде всего резидуального холедохолитиаза у больных ЖКБ, продолжает оставаться на высоком уровне, составляя в среднем 7–15% [7, 8, 11]. С другой стороны, есть сообщения о том, что строгое соблюдение методических подходов в клиничко-инструментальной диагностике позволяет снизить количество подобных результатов до 1–3% [35]. Все это определяет необходимость дальнейших исследований в данном направлении с целью разработки более рациональных и объективных систем диагностики холедохолитиаза.

Список литературы

1. Борисов А.Е., Земляной В.П., Непомнящая С.Л., Мосягин В.Б. Малоинвазивные технологии в лечении желчнокаменной болезни, осложненной поражением внепеченочных желчных путей и большого сосочка двенадцатиперстной кишки // Анн. хир. гепатол. — 2004. — Т. 9, № 2. — С. 22–30.
2. Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Бардаков В.Г. Возможности современных методов диагностики и обоснование лечебной тактики при механической желтухе // Вестн. хир. гастроэнтерол. — 2008. — № 2. — С. 24–32.
3. Галлигер Ю.И., Хрусталева М.В. Эндоскопическая механическая литотрипсия в лечении холедохолитиаза: Метод. руководство для врачей эндоскопистов, хирургов, гастроэнтерологов. — М., 2006.
4. Гальперин Э.И., Дедерер Ю.М. Нестандартные ситуации при операциях на печени и желчных путях. — М.: Медицина, 1987. — 334 с.
5. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуто А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. — М., 2000. — 105 с.

6. Еременко В.П., Майстренко Н.А., Нечай А.И. и др. Гепатобилиарная хирургия. — СПб, 1999. — С. 113–171.
7. Ильченко А.А. Постхолецистэктомический синдром: клинические аспекты проблемы // Гастроэнтерология. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 18–27.
8. Клименко Г.А. Холедохолитиаз: диагностика и оперативное лечение. — М.: Медицина, 2000. — 223 с.
9. Кочуков В.П. Синдром Мириizzi — миф или реальность // Эндоскопическая хирургия: Материалы IX Всерос. съезда по эндоскоп. хирургии (Москва, 15–17 февраля 2006 г.). — 2006. — Т. 12, № 2. — С. 65.
10. Ланцов В.П., Карлова Н.А. Рентгенологическое исследование желчных путей. — Петрозаводск, 1988. — 103 с.
11. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. — М.: Гэотар-Медицина, 2001. — 264 с.
12. Нечай А.И., Стукалов В.В., Нечай И.А. Распознавание камней в нерасширенных желчных протоках // Хирургия. — 1998. — № 3. — С. 4–6.
13. Подымова С.А. Болезни печени: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1984. — 480 с.
14. Родионов В.В., Филимонов М.И., Могучев В.М. Калькулезный холецистит (осложненный механической желтухой). — М., 1991. — 320 с.
15. Руководство по хирургии желчных путей / Под ред. Э.И. Гальперина, П.С. Ветшева. — М., 2006. — 568 с.
16. Amouyal P., Amouyal G., Levy P. et al. Diagnosis of choledocholithiasis by endoscopic ultrasonography // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 106, N4. — P. 1062–1067.
17. Attasaranya S., Fogel E.L., Lehman G.A. Choledocholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis // Med. Clin. North Am. — 2008. — Vol. 92, N 4. — P. 925–960.
18. Barteau J.A., Castro D., Arregui M.E., Tetik C. A comparison of intraoperative ultrasound versus cholangiography in the evaluation of the common bile duct during laparoscopic cholecystectomy // Surg. Endosc. — 1995. — Vol. 9, N 5. — P. 490–496.
19. BIRTH M., Ehlers K.U., Delinikolas K., Weiser H.F. Prospective randomized comparison of laparoscopic ultrasonography using a flexible-tip ultrasound probe and intraoperative dynamic cholangiography during laparoscopic cholecystectomy // Surg. Endosc. — 1998. — Vol. 12, N 1. — P. 30–36.
20. Buscarini E., Tansini P., Vallisa D. et al. EUS for suspected choledocholithiasis: A prospective, controlled study // Gastrointest. Endosc. — 2003. — Vol. 57, N 4. — P. 510–518.
21. Cabada Gidas T., Sarria Octavio de Toledo L., Martinez-Berganza Asensio M.T. et al. Helical CT cholangiography in the evaluation of the biliary tract: application to the diagnosis of Choledocholithiasis // Abdom. Imaging. — 2002. — Vol. 27. — P. 61–70.
22. Canto M.I., Chak A., Stellato T., Sivak M.V. Endoscopic ultrasonography versus cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis // Gastrointest. Endosc. — 1998. — Vol. 47, N 6. — P. 439–448.
23. Chang L., Simon K.L., Stabile B.E. et al. Gallstone pancreatitis: A prospective study on the incidence of cholangitis and clinical predictors of retained common bile stones // Am. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 93, N 4. — P. 527–531.
24. Côté G.A., Ansstas M., Pawa R. et al. Difficult biliary cannulation: use of physician-controlled wire-guided cannulation over a pancreatic duct stent to reduce the rate of precut sphincterotomy // Gastrointest. Endosc. — 2010. — Vol. 71, N 2. — P. 275–279.
25. Cotton P.B., Garrow D.A., Gallagher J., Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years // Gastrointest. Endosc. — 2009. — Vol. 70, N 1. — P. 80–88.
26. Förster S., Klar E. Common bile duct stones. Diagnostic and therapeutic management // Chirurg. — 2008. — Vol. 79, N 9. — P. 881–892.
27. Gibson R.N., Vincent J.M., Speer T. et al. Accuracy of computed tomographic intravenous cholangiography (CT-IVC) with iotroxate in the detection of choledocholithiasis // Eur. Radiol. — 2005. — Vol. 15. — P. 1634–1642.
28. Horwood J., Akbar F., Davis K., Morgan R. Prospective evaluation of a selective approach to cholangiography for suspected common bile duct stones // Ann. R. Coll. Surg. Engl. — 2010. — Vol. 92, N 3. — P. 206–210.
29. Hugquier M., Bornet P., Charpak Y. Selective contraindications based on multivariate analysis for operative cholangiography in biliary lithiasis // Surg. Gynecol. Obstet. — 1991. — Vol. 172. — P. 470–474.
30. Kim H.J., Park D.I., Park J.H. et al. Multidetector computed tomography cholangiography with multiplanar reformation for the assessment of patients with biliary obstruction // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 22. — P. 400–405.
31. Ko C.W., Lee S.P. Epidemiology and natural history of common bile duct stones and prediction of disease // Gastrointest. Endosc. — 2002. — Vol. 56, N 6. — P. 165–169.
32. Lein-Ray Mo, Kuo-Kuan Chang, Chun-Hsiang Wang et al. Preoperative endoscopic sphincterotomy in the treatment of patients with cholecystocholedocholithiasis // HPB Surgery. — 2002. — Vol. 9. — P. 191–195.
33. Notash A.Y., Salimi J., Golfam F. et al. Preoperative clinical and paraclinical predictors of choledocholithiasis // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. — 2008. — Vol. 7, N 3. — P. 304–307.
34. Ohtani T., Kawai C., Shirai Y. et al. Intraoperative ultrasonography versus cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: a prospective comparative study // J. Am. Coll. Surg. — 1997. — Vol. 185. — P. 274–282.
35. Onken J.E., Brazer S.R., Eisen G.M. et al. Predicting the presence of choledocholithiasis in patients with symptomatic cholelithiasis // Am. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91, N 4. — P. 762–767.
36. Palazzo L. Wicht test for common bile duct stones? Endoscopic and intraductal ultrasonography // Endoscopy. — 1997. — Vol. 29. — P. 655–665.
37. Polkowski M., Palucki J., Regula J. et al. Helical computed tomographic cholangiography versus endosonography for suspected bile duct stones: a prospective blinded study in non-jaundiced patients // Gut. — 1999. — Vol. 45. — P. 744–749.
38. Prat F., Meduri B., Ducot B. et al. Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests // Ann. Surg. — 1999. — Vol. 229, N 3. — P. 362–368.
39. Rabago L., Guerra I., Moran M. et al. Is outpatient ERCP suitable, feasible, and safe? The experience of a Spanish community hospital // Surg. Endosc. — 2010. — Vol. 24, N 7. — P. 1701–1706.
40. Roston A.D., Jacobson I. Evaluation of the pattern liver tests and yield of cholangiography in symptomatic choledocholithiasis: a prospective study // Gastrointest. Endosc. — 1997. — Vol. 45, N 5. — P. 394–400.
41. Santucci L., Natalini G., Sarpi L. et al. Selective endoscopic retrograde cholangiography and preoperative bile duct stone removal in patients scheduled for laparoscopic cholecystectomy: a prospective study // Am. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91, N 7. — P. 1326–1331.
42. Scott I.R., Gibney R.G., Becker C.D. et al. The use of intravenous cholangiography in teaching hospitals: a survey // Gastrointest. Radiol. — 1989. — Vol. 14, N 2. — P. 148–150.
43. Sener M., Gelik G., Basak F. et al. A new scoring system to predict choledocholithiasis and the necessity for the ERCP // The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 5-th European Congress of the IHPBA. — May 28–31. — 2003. — Istanbul, Turkey.
44. Sgourakis G., Dedemadi G., Stamatelopoulos A. et al. Predictors of common bile duct lithiasis in laparoscopic

- era // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11, N 21. — P. 3267–3272.
45. *Sharma S.K., Larson K.A., Adler Z., Goldfarb M.A.* Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of suspected choledocholithiasis // Surg. Endosc. — 2003. — Vol. 17. — P. 868–871.
46. *Shiozawa S., Tsuchiya A., Kim D.H.* et al. Useful predictive factors of common bile duct stones prior to laparoscopic cholecystectomy for gallstones // Hepatogastroenterology. — 2005. — Vol. 52, N 66. — P. 1662–1665.
47. *Sugiyama M., Atomi Y.* Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: a prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography // Gastrointest. Endosc. — 1997. — Vol. 45, N 3. — P. 143–146.
48. *Taylor T.V., Armstrong C.P., Rimmer S.* et al. Prediction of choledocholithiasis using a pocket microcomputer // Br. J. Surg. — 1988. — Vol. 75. — P. 138–140.
49. *Tekin A., Saygili M., Hafta A., Oztan S.* Biliary stones and stenoses: diagnostic value of magnetic resonance cholangiography // Turk. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 13, N 3. — P. 139–145.
50. *Tham T.C.K., Collins J.S.A., Watson R.G.P.* et al. Diagnosis of common bile duct stones by intravenous cholangiography: prediction by ultrasound and liver function tests compared with endoscopic retrograde cholangiography // Gastrointest. Endosc. — 1996. — Vol. 44, N 2. — P. 158–165.
51. *Verma D., Kapadia A., Eisen G.M.* et al. EUS vs MRCP for detection of Choledocholithiasis // Gastrointest. Endosc. — 2006. — Vol. 64, N 2. — P. 248–254.

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-07

Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинико-эндоскопические, функциональные и морфофункциональные критерии

М.А. Осадчук¹, А.М. Осадчук², Д.В. Балашов¹, И.М. Кветной³¹Самарский военно-медицинский институт,²Самарский государственный медицинский университет,³Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии)

The refractory form of gastroesophageal reflux disease: clinical and endoscopic, functional and morphofunctional criteria

M.A. Osadchuk, A.M. Osadchuk, D.V. Balashov, I.M. Kvetnoy

Цель исследования. Оценить активность клеток диффузной эндокринной системы пищевода у больных с рефрактерной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материал и методы. Обследованы 23 пациента с рефрактерной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (РФГЭРБ), 100 больных ГЭРБ, у которых лечение было эффективным, в том числе 60 с неэрозивной формой эндоскопически позитивной ГЭРБ (НФГЭРБ) и 40 с эрозивной формой ГЭРБ (ЭФГЭРБ), и 14 пациентов с пищеводом Баррета (ПБ). Группы сравнения составили 30 пациентов с хроническим геликобактерным гастритом и 20 практически здоровых лиц. Иммуногистохимическим методом определялось содержание нейроэндокринных клеток слизистой оболочки пищевода, продуцирующих синтазу оксида азота, эндотелин-1, мелатонин, нейротензин и p53.

Результаты. В отличие от НФГЭРБ и ЭФГЭРБ при РФГЭРБ наблюдается более выраженная гиперплазия нейроэндокринных клеток пищевода, сек-

Aim of investigation. To estimate activity of cells of diffuse endocrine system of the esophagus at patients with refractory form of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Material and methods. Twenty three patients with the refractory form of gastroesophageal reflux disease (RFGERD), 100 patients of GERD who responded to treatment, including 60 of those with non-erosive form of endoscopically positive GERD (NFGERD), 40 — with erosive form of GERD (EFGERD) and 14 patients with Barret's esophagus (BE) were investigated. Groups of comparison included 30 patients with chronic *H. pylori*-associated gastritis and 20 generally healthy patients. Contents of nephro-endocrine cells in mucosa of the esophagus, producing nitric oxide synthase, endothelin-1, melatonin, neurotensin and p53 was determined by immunohistochemical method.

Results. In contrast to NFGERD and EFGERD, at RFGERD higher grade of hyperplasia of esophageal neuroendocrine cells secreting neurotensin, and esophageal epithelial cells expressing p53 was observed.

Осадчук Михаил Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой усовершенствования врачей Самарского военно-медицинского института. Контактная информация для переписки: osadchuk.mikhail@yandex.ru; 443099, г. Самара, улица Пионерская, 22

Осадчук Алексей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Самарского государственного медицинского университета. Контактная информация для переписки: maxlife2004@mail.ru; 443099, г. Самара, улица Чапаевская, 89

Балашов Дмитрий Владимирович — кандидат медицинских наук, докторант кафедр фтизиатрии Саратовского государственного медицинского университета и кафедры усовершенствования врачей Самарского военно-медицинского института. Контактная информация для переписки: d-balashov@yandex.ru; 410012, г. Саратов, улица Большая Казачья, 112

Кветной Игорь Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии. Контактная информация для переписки: kvetnoy48@mail.ru; 197110, г. Санкт-Петербург, Проспект Динамо, 3

ретирующих нейротензин, и эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53.

Выводы. Нарушения функциональной активности нейроэндокринных клеток слизистой оболочки пищевода, вырабатывающих нейротензин, и эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53, могут служить фактором, способствующим формированию рефрактерных форм ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диффузная нейроэндокринная система.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является важной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества [1, 6]. По данным различных авторов, 40–50% населения России и зарубежных европейских стран с различной частотой испытывают изжогу — основной симптом ГЭРБ, купируемый приемом антикислотных препаратов [4]. У ряда пациентов с ГЭРБ использование только одних ингибиторов секреции соляной кислоты не приводит к купированию симптомов изжоги, что послужило появлению термина «рефрактерная» ГЭРБ [7, 10].

Единого определения *рефрактерной формы ГЭРБ* (РФГЭРБ) не существует. Заслуживает внимания точка зрения, что к данной форме заболевания необходимо относить больных, у которых сохраняются клинические проявления рефлюкс-эзофагита при лечении *ингибиторами протонной помпы* (ИПП) в двойной дозе или их комбинацией с блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов, а при суточном мониторинге не удается достичь желаемого рН и купирования симптомов заболевания [5].

Особый интерес представляют данные о взаимосвязи и взаимозависимости РФГЭРБ с *пищеводом Баррета* (ПБ) и аденокарциномой пищевода [11].

По современным представлениям ГЭРБ формируется под воздействием многих факторов, но общепризнано, что пусковым механизмом является снижение тонуса *нижнего пищеводно-го сфинктера* (НПС). У большинства больных ГЭРБ несостоятельность НПС реализуется на фоне моторно-эвакуаторной дисфункции пищевода и желудка, генез которой связан с нарушением нейрогуморальной регуляции [2, 8, 12]. В связи с этим особый интерес представляет изучение роли *диффузной эндокринной системы* (ДЭС) в возникновении и прогрессировании ГЭРБ [9].

Целью настоящего исследования явилась разработка новых прогностических и диагностических критериев РФГЭРБ на основе анализа клинико-эндоскопических, функциональных и функционально-морфологических данных.

Conclusions. Disorders of functional activity of neuroendocrinal cells of esophageal mucosa, producing neurotensin, and epithelial cells of the esophagus expressing p53, can act as a factor promoting development of refractory forms of GERD.

Key words: gastroesophageal reflux disease, diffuse neuroendocrinal system.

Материал и методы исследования

Всего контингент обследованных включал 187 человек: 23 больных с РФГЭРБ, 100 пациентов с ГЭРБ, у которых лечение ИПП было эффективным (60 с *неэрозивной формой ГЭРБ* — НФГЭРБ, 40 с *эрозивной формой ГЭРБ* — ЭФГЭРБ) и 14 — с ПБ. Группа пациентов с НФГЭРБ была представлена больными с катаральными изменениями дистальной части пищевода. Группу сравнения составили 30 пациентов с *хроническим геликобактерным гастритом* (ХГГ), не ассоциированным с ГЭРБ. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц.

Диагностика ГЭРБ базировалась на классификационных критериях Европейской группы по изучению данной патологии в Генвале (Бельгия, 1997) и клинко-эндоскопической классификации ГЭРБ, принятой на IX Европейской гастроэнтерологической неделе (Амстердам, 2001). При детализации эрозивных изменений пищевода использовали Лос-Анджелесскую классификацию (1994). При классификации пищевода Баррета выделяли короткий и длинный сегменты ПБ, а также использовали Пражскую систему градации С&М (2004) по критериям С (распространенность метаплазии по окружности пищевода) и М (длина максимального участка метаплазии по длине пищевода).

Наблюдение за больными и здоровыми проводили по единой программе, включающей общеклиническое обследование, внутрипищеводную рН-метрию, *эзофагогастродуоденоскопию* (ЭГДС). При проведении ЭГДС использовался качественный метод оценки типа хлоргидрии — индикаторная хромогастроскопия с 0,3% водным раствором конго-рот. Для рН-метрии применялся автономный индикатор кислотности желудка АГМ-01 («Исток-система», г. Фрязино). Для диагностики ПБ, после заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки пищевода, выполняли хромоэндоскопию с 0,5% водным раствором метиленового синего с последующей биопсией участков с повышенной абсорбцией красителя.

Материал для гистологического исследования прицельно забирали при ЭГДС из слизистой оболочки дистального отдела пищевода на 3 см

выше условной циркулярной линии, соединяющей проксимальные концы складок желудка, и из антрального отдела — на расстоянии 1–2 см от пилорического канала передней или задней стенки нижней трети тела желудка.

Для гистологических исследований применяли окраску гематоксилином и эозином. Для идентификации гормонов в нейроэндокринных клетках пищевода использовали моноклональные мышиные антитела фирмы «Novocastra» против НО-синтазы (титр 1:1000), эндотелина-1 (титр 1:500), нейротензина (титр 1:500) и поликлональную кроличью антисыворотку против мелатонина фирмы «CID Research Inc» (титр 1:250). Эпителиоциты, вступившие в различные стадии клеточного цикла, изучали иммуногистохимическим методом с применением моноклональных мышиных антител к маркеру p53 (1:100, «Novocastra»). Подсчитывали общее количество изучаемых клеток в 5 полях зрения при увеличении $\times 320$ и цифровые данные пересчитывали на 1 мм² слизистой оболочки пищевода с помощью пакета прикладных морфометрических программ Videotest.

Исследования проводили в динамике при поступлении в стационар и спустя 2 мес после начала базового лечения. Все больные ГЭРБ получали антикислотную терапию омепразолом в суточной дозе 40 мг в сутки. В случае отсутствия эффекта пациентам в течение 5–7 дней назначалась двойная доза препарата (80 мг). При отрицательных результатах лечения омепразолом диагностировалась РФГЭРБ и дополнительно назначалась урсодезоксихолевая кислота на ночь в дозе 250 мг. При наличии геликобактерной инфекции в соответствии с Маастрихтским консенсусом III (омепразол 40 мг, кларитромицин 1000 мг и амоксициллин 2000 мг в сутки на протяжении 10 дней) осуществлялась эрадикационная терапия. Полнота эрадикации оценивалась спустя 2 мес.

Математическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистического пакета программ «EXCEL» и «STATISTICA 6,0».

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая картина РФГЭРБ существенно отличалась от традиционного, чувствительного к лечению ИПП, течения заболевания. Так, изжога (100%) у этих пациентов носила чрезвычайно упорный характер и в полной мере не купировалась антикислотными препаратами. У 16 (68%) больных она сочеталась с болью за грудиной (кардиалгия). У 18 (78,3%) изжога и боль за грудиной усиливались при физической нагрузке, сопровождались чувством страха смерти и значительным снижением качества жизни. Пациенты с РФГЭРБ молодого возраста были представлены в основном лицами астенического телосложения — 5 (71,4%)

из 7 человек, а больные среднего возраста имели избыточную массу тела — 9 (56,3%) из 16 человек.

Данные анамнеза свидетельствуют о незначительной продолжительности течения ГЭРБ в группе пациентов с РФГЭРБ. У 12 (52,2%) обследуемых давность заболевания не превышала 6 мес. Несмотря на обращение к врачу и терапию антикислотными препаратами, для данного контингента больных были характерны почти полное отсутствие ремиссии и нарастание клинической симптоматики. У 18 (78,3%) пациентов определялась грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Хронический гастрит выявлен у всех обследованных больных с РФГЭРБ. Среди сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта, наряду с хроническим гастритом, доминировала патология желчевыводящей системы — у 19 человек (82,6%). При этом хронический калькулезный холецистит встречался с частотой, определяемой в общей популяции жителей России. Дуоденогастральный рефлюкс обнаруживался у 23 (100%) больных, что, по нашему мнению, является дополнительным патогенетическим фактором ГЭРБ. Кариес выявлен у всех обследованных с РФГЭРБ — в 13 (56,5%) случаях с дефектом внутренней поверхности эмали, что рассматривается как внепищеводное проявление ГЭРБ. У 12 (52,2%) пациентов имела место гиперсаливация, сочетающаяся с ощущением горечи во рту.

Таким образом, анализ клинической картины заболевания позволяет сделать вывод о некоторых особенностях клиники РФГЭРБ, связанных с торпидностью проявлений и коротким анамнезом заболевания, отсутствием стойкой ремиссии и эффекта от проводимой антикислотной терапии, высокой частотой встречаемости кардиалгии.

В противоположность сказанному анализ клинической картины обычного течения ГЭРБ свидетельствует о том, что основной жалобой, заставляющей обратиться больного к врачу, является изжога, интенсивность которой коррелирует с тяжестью изменений в пищеводе. Предпринятая нами попытка выделить какие-либо патогномоничные симптомы или значимые диагностические критерии, позволяющие убедительно дифференцировать клинко-эндоскопические варианты ГЭРБ (неэрозивная и эрозивная формы), не увенчалась успехом. Разграничение достигалось только при использовании эндоскопических и морфологических методов исследования.

Пищевод Баррета проявляется клинической симптоматикой ГЭРБ. В то же время у 5 (35,7%) из 14 пациентов ПБ протекал бессимптомно, что определяет необходимость внимательной оценки дистальной части пищевода при проведении эндоскопического исследования по любым показаниям [3].

Таблица 1

Тип кислотопродуцирующей функции желудка
и pH дистального отдела пищевода у пациентов с ГЭРБ и пищеводом Баррета

Тип кислотообразования в желудке, pH пищевода	Больные, абс. число (%)			
	НФГЭРБ n=60	ЭФГЭРБ n=40	РФГЭРБ n=23	ПБ n=14
Тип кислотообразования:				
— нормохлоргидрия	26 (43,3)	12 (30,0)*	16 (69,6)**	6 (42,9)***
— гиперхлоргидрия с сохраненной ощелачивающей функцией антрального отдела желудка	23 (38,3)	25 (62,5)*	2 (8,7)**	2 (14,3)***
— гипохлоргидрия	11 (18,3)	3 (7,5)*	5 (21,7)**	6 (42,9)***
Среднее значение pH в дистальном отделе пищевода	3,53±0,37	2,81±0,12*	4,32±0,21*	4,45±0,42*

* Показатели в группах НФГЭРБ и ЭФГЭРБ; ** — в группах ЭФГЭРБ и РФГЭРБ; *** — в группах РФГЭРБ и ПБ имеют достоверные различия (p<0,05).

Таблица 2

Данные обсемененности
слизистой оболочки антрального отдела желудка у обследованных пациентов

Признак	Больные, абс. число (%)			
	НФГЭРБ n=60	ЭФГЭРБ n=40	РФГЭРБ n=23	ПБ n=14
Обсемененность <i>H. pylori</i> антрального отдела желудка:				
I степень	12 (20,0)	7 (17,5)*	7 (30,4)**	6 (42,9)***
II степень	33 (55,0)	17 (42,5)*	4 (17,4)**	1 (7,1)***
III степень	5 (8,3)	16 (40,0)*	—**	—**
нет	10 (16,7)	—*	12 (52,2)**	7 (50,0)**
Проба с мочевиной биоптата СОЖ:				
отрицательная	9 (15,0)	2 (5,0)*	14 (60,9)**	6 (42,9)***
положительная	51 (85,0)	38 (95,0)*	9 (39,1)**	8 (57,1)***

* Показатели в группах НФГЭРБ и ЭФГЭРБ; ** — в группах ЭФГЭРБ и РФГЭРБ; *** — в группах РФГЭРБ и ПБ имеют достоверные различия (p<0,05).

Среди пациентов с РФГЭРБ эрозивный эзофагит определялся только у 5 (21,7%) больных, у остальных 18 (78,3%) верифицировался катаральный эзофагит. У 6 (26,1%) пациентов с РФГЭРБ гастрит носил эрозивный характер. Эрозивный бульбит был обнаружен у 3 (13%) больных. У всех наблюдаемых нами лиц гастрит имел диффузный характер, явления атрофии выявлялись у 17 (73,9%) больных.

Результаты исследования pH в нижней части пищевода у больных с РФГЭРБ свидетельствуют о наличии изучаемых величин, превышающих 4,0 (табл. 1). В связи с этим можно высказать предположение о том, что в генезе РФГЭРБ имеет значение не столько уровень кислотности в нижней части пищевода, сколько, по-видимому, длительность и частота смешанных (кислотных и щелочных) рефлюксов в течение суток.

У всех пациентов морфологические изменения в слизистой оболочке нижней части пищевода сочетались с хроническим гастритом. В группе пациентов с РФГЭРБ достоверно чаще был

выявлен гастрит с умеренной атрофией желез. Активность гастрита, определяемая у больных с РФГЭРБ, была достоверно ниже, чем при НФГЭРБ и ЭФГЭРБ.

Цитологическое исследование мазков-отпечатков биоптатов из слизистой оболочки антрального отдела желудка и проба с мочевиной позволили выявить присутствие *H. pylori* только у 11 (47,8%) больных с РФГЭРБ (табл. 2).

Согласно собственным наблюдениям, ПБ развивался у пациентов с часто (два раза и более в год) рецидивирующим течением ГЭРБ, существующей более 5 лет (в среднем 7,65±0,42 года), чаще диагностировался у мужчин — у 8 (57,1%) из 14 больных, имеющих отягощенную наследственность по заболеваниям пищевода — у 5 (35,7%) из 14 человек.

На основании эндоскопического с применением хромоэндоскопии и морфологического исследования длинный сегмент ПБ был выявлен у 4 пациентов (17,4% от общего числа больных с РФГЭРБ), у 10 больных (43,0% от общего числа больных

с РФГЭРБ) обнаружен короткий сегмент ПБ. Необходимо отметить высокую чувствительность и специфичность хромоэндоскопии в диагностике ПБ. Так, при хромоэндоскопии с 0,5% раствором метиленового синего, выполненной 119 пациентам, ложноположительный результат отмечен только в 4 случаях (3,7%).

Изучение компонентов ДЭС позволило установить принципиальные различия нейроэндокринного статуса в зависимости от глубины поражения слизистой оболочки пищевода. НФГЭРБ ассоциирована с гиперплазией клеток пищевода, иммунопозитивных к синтазе оксида азота. При этом численность эндотелин-1, мелатонин- и нейротензин-иммунопозитивных эпителиоцитов пищевода у пациентов с НФГЭРБ не отличалась от таковой при хроническом гастрите.

ЭФГЭРБ характеризовалась более выраженными изменениями со стороны клеток, продуцирующих синтазу оксида азота. Ситуация усугублялась повышением числа клеток, продуцирующих эндотелин-1, нарушающих кровоснабжение слизистой пищевода с последующим развитием эрозий. Гиперплазия мелатонинсекретирующих клеток при данной форме ГЭРБ свидетельствует о напряженности процессов регенерации, обеспечивающих протекание репаративных процессов при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки пищевода (табл. 3). ЭФГЭРБ сопровождалась повышением числа нейроэндокринных клеток пищевода, продуцирующих нейротензин, что подтверждает данные литературы о важной роли последнего в формировании рефлюксных проявлений в пищеварительном тракте. Достоверная разница в количестве и функциональной активности нейроэндокринных клеток пищевода, секретирующих оксид азота, эндотелин-1 и нейротензин при НФГЭРБ и ЭФГЭРБ, подчеркивает как различия, так и наличие тесной патогенетической связи этих форм заболевания.

Анализ нейроэндокринных клеток пищевода при РФГЭРБ свидетельствует о наиболее важной роли нейротензина в становлении данной формы заболевания. Именно от выраженности гиперплазии эндокринных клеток пищевода, секретирующих нейротензин, зависит формирование РФГЭРБ и ПБ. Следует подчеркнуть наличие тесной корреляционной зависимости между количеством эндокринных клеток пищевода, продуцирующих нейротензин, и числом эпителиальных клеток, экспрессирующих p53 ($r=0,83$). Складывается впечатление, что канцерогенез при заболеваниях пищевода зависит не столько от кислотной или щелочной агрессии, степени бактериальной экспансии в желудке, сколько от выраженности моторно-эвакуаторных нарушений, обусловленных гиперпродукцией нейротензина и последующей стимуляцией эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53.

Отмечена прямая зависимость между тяжестью эзофагита и числом клеток пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1 и нейротензину ($r=0,745$, $r=0,683$, $r=0,823$) – рис. 1 и 2. В свою очередь, значения внутрипищеводного pH находились в обратной зависимости от количества NO-синтаз-, эндотелин-1- и нейротензин-иммунопозитивных клеток ($r=-0,621$, $r=-0,604$, $r=-0,783$). Показано, что глубина (выраженность) изменений слизистой оболочки пищевода при ЭФГЭРБ тесно связана с числом клеток пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе ($r=0,6370$), эндотелину-1 ($r=0,635$) и нейротензину ($r=0,725$).

При сопоставлении морфометрических показателей изучаемых клеток с данными анамнеза установлено, что частота рецидивирования ГЭРБ коррелирует с числом эндотелин-1 ($r=0,593$)-, NO-синтаз ($r=0,644$)- и нейротензин продуцирующих ($r=0,702$) клеток. При этом зависимости изучаемых показателей от длительности заболевания не отмечено. Можно полагать, что гиперпродукция эндотелина-1, оксида азота и главным образом нейротензина прямо или опосредованно

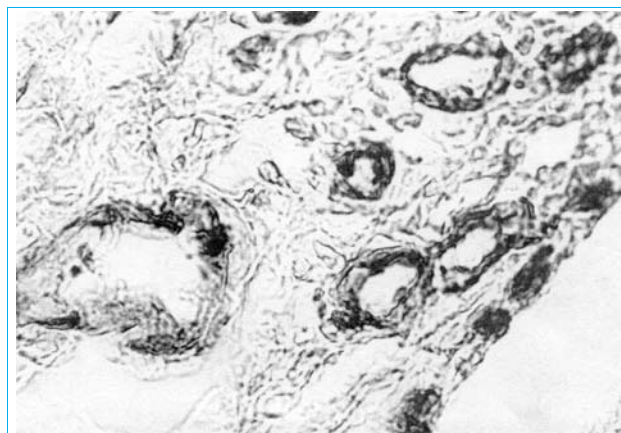


Рис. 1. Пищевод. Эрозивный эзофагит. Много «зияющих» сосудов с высокой эндотелин-иммунореактивностью в стенках. Иммуногистохимический метод, $\times 400$

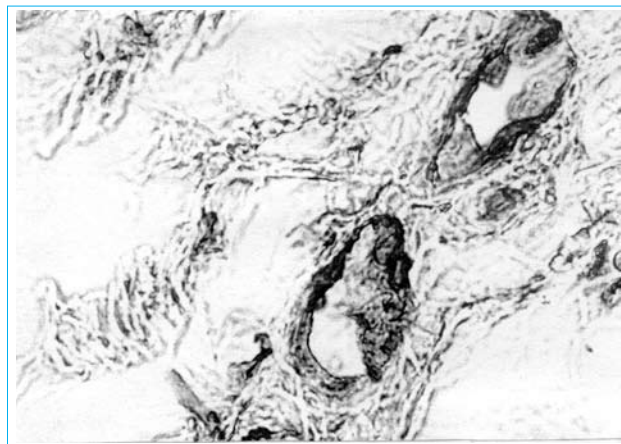


Рис. 2. Пищевод. Эрозивный эзофагит. Иммунореактивность NO-синтазы локализуется в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод, $\times 400$

Таблица 3

Количественная характеристика эпителиоцитов пищевода, иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе, нейротензину, мелатонину и p53, у больных ГЭРБ в фазе обострения

Показатель	Здоровые n=20	Больные				
		ХХГ n=30	НГЭРБ n=60	ЭГЭРБ n=40	РФГЭРБ n=23	ПБ n=14
Эндотелин-1-клетки	29,7±1,1	30,4±1,7	41,5±2,1**	54,2±2,4***	69,7±1,6****	74,9±1,8*****
NO-клетки	41,4±1,3	44,8±2,1	58,3±2,3**	92,7±1,8***	62,6±2,7****	121,6±3,2*****
N-клетки	51,8±1,8	54,2±2,2	62,0±2,0**	79,4±2,9***	93,4±3,2****	105,8±4,6*****
M-клетки	117,0±3,9	113,2±2,8	115,8±5,2	133,6±3,1***	142,5±3,4****	98,3±2,7*****
p53	5,9±0,5	8,9±0,4*	14,9±0,6**	18,7±0,8***	25,3±1,1****	34,6±1,3*****

Расчеты клеток приведены на 1 мм² слизистой оболочки пищевода

* Показатели имеют достоверные различия (p<0,05) со значениями в группе здоровых; ** — с соответствующими значениями при ХГГ; *** — при НФГЭРБ; **** — при ЭФГЭРБ; ***** — при РФГЭРБ.

Таблица 4

Количественная характеристика эпителиоцитов пищевода, иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе, нейротензину, мелатонину и p53, у больных ГЭРБ в фазе ремиссии (через 8 нед)

Показатель	Здоровые n=20	Больные				
		ХГГ n=30	НГЭРБ n=60	ЭГЭРБ n=40	РФГЭРБ n=23	ПБ n=14
Эндотелин-1-клетки	29,7±1,1	30,4±1,7	32,6±1,7	33,1±1,8	48,4±1,3****	49,8±2,7*
NO-клетки	41,4±1,3	44,8±2,1	45,3±1,6	66,2±2,7***	53,8±3,1****	76,9±282*****
N-клетки	51,8±1,8	55,2±2,2	54,5±2,2	69,4±3,1***	71,6±3,4	75,9±3,7
M-клетки	117,0±3,9	113,2±2,8	116,4±4,7	143,6±3,1***	147,4±3,8	118,4±4,1*****
p53	5,9±0,5	8,9±0,4*	11,6±0,5**	16,7±0,7***	25,2±1,2****	34,8±1,4*****

Расчеты клеток приведены на 1 мм² слизистой оболочки пищевода

* — Показатели имеют достоверные различия (p<0,05) со значениями в группе здоровых; ** — с соответствующими значениями при ХГГ; *** — при НФГЭРБ; **** — при ЭФГЭРБ; ***** — при РФГЭРБ.

способствует снижению тонуса НПС, дисфункции моторной деятельности верхних отделов пищеварительного тракта, усилению кислотно-пептической агрессии в пищеводе и дистрофическим изменениям его эпителия.

Повышение числа мелатонин-иммунопозитивных клеток пищевода при ЭФГЭРБ, вероятно, имеет протективное значение, направленное на ограничение индуцированного повреждения. Данные эффекты могут быть опосредованы через угнетение продукции NO-синтазы, о чем свидетельствует обратная корреляция между количественной плотностью мелатонин- и NO-синтаз-продуцирующих клеток ($r=-0,622$).

Для пациентов с ПБ типично повышение числа эпителиоцитов пищевода, иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе и нейротензину. Наиболее выраженное увеличение числа изучаемых клеток, особенно иммунопозитивных к p53, обнаружено у пациентов с ПБ при дисплазии эпителия (табл. 3 и 4).

Собственные данные свидетельствуют об активном участии клеток ДЭС пищевода и секретируемых ими гормонов, а также биологически активных веществ в эндогенных механизмах регуляции, пролиферации и клеточной гибели. Уменьшение

числа клеток пищевода, продуцирующих мелатонин, при ПБ можно расценивать как истощение процессов адаптации и компенсации нарушенных функций. Дефицит мелатонина, обладающего антипролиферативной активностью, стимулирует избыточную пролиферацию, ингибирует апоптоз, способствует повышенной экспрессии p53 в эпителии пищевода, что сопровождается формированием пищевода Баррета и нарастанием процессов канцерогенеза.

Проведенное через 8 нед от начала терапии исследование основных параметров ДЭС и клеточной пролиферации подтверждает, что только у больных с НФГЭРБ удается достичь нормализации числа и функциональной активности клеток, секретирующих нейротензин, мелатонин, NO-синтазу и эндотелин-1 (см. табл. 4). У остального контингента пациентов, особенно при РФГЭРБ и ПБ, сохраняются выраженные нарушения в системе ДЭС пищевода, что обуславливает наличие остаточной симптоматики и склонность к раннему рецидиву. Сохраняющаяся гиперплазия эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53 при всех формах ГЭРБ и ПБ, даже после двух месяцев терапии указывает на то, что нарушения клеточной пролиферации носят более длительный характер и

регулируются не только ДЭС, но и генетическим аппаратом больного. Это диктует необходимость не только длительной терапии пациентов с ГЭРБ, но и динамического морфологического контроля у лиц с высокими показателями эпителиальных клеток пищевода, экспрессирующих p53.

Использованная в работе методика регрессионного анализа позволила оценить клинико-диагностическое значение изученных показателей при различных формах ГЭРБ и ПБ.

Согласно полученным результатам, наиболее значимыми клиническими и инструментальными критериями в разграничении различных форм ГЭРБ и ПБ являются мужской пол, возраст старше 50 лет, наличие изжоги в анамнезе и уменьшение или отсутствие ее в настоящее время, длительность заболевания более 5 лет, частота рецидивирования ГЭРБ 2 раза и более в год, наследственная предрасположенность по заболеваниям пищевода, наличие эзофагита степени C–D, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Важная роль в возникновении и прогрессировании ГЭРБ и ПБ принадлежит ДЭС, в частности эндокринным клеткам слизистой оболочки пищевода, секретирующим NO-синтазу, эндотелин-1, нейротензин и мелатонин. Гиперплазия и гиперфункция указанных эндокринных клеток сопро-

вождаются высокой экспрессией эпителиальными клетками пищевода регуляторного пептида p53, что способствует формированию ПБ.

Выводы

1. Дифференциация различных форм ГЭРБ и ПБ может быть достигнута не только на основании традиционных клинико-эндоскопических и морфологических критериев, но и с учетом результатов иммуногистохимического исследования клеток ДЭС пищевода, продуцирующих синтазу оксида азота, эндотелин-1, мелатонин, нейротензин и p53.

2. В отличие от НФГЭРБ и ЭФГЭРБ при РФГЭРБ наблюдается более выраженная гиперплазия нейроэндокринных клеток пищевода, секретирующих нейротензин, и эпителиальных клеток, экспрессирующих p53.

3. В связи с рефрактерностью к проводимой антикислотной терапии, необходимостью выработки новой тактики лечения и высокой вероятностью процессов нарушения регенерации, ведущих к формированию ПБ, выделение РФГЭРБ становится обязательным элементом работы врача-гастроэнтеролога.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. — М., 2005. — 30 с.
2. Осадчук М.А., Калинин А.В., Липатова Т.Е. и др. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 3. — С. 35–39.
3. Abdel-Latif M.M., Duggan S., Reynolds J.V., Kelleher D. Inflammation and esophageal carcinogenesis // Curr. Opin. Pharmacol. — 2009. — Vol. 9, N 4. — P. 334–342.
4. Dent J., Armstrong D., Delaney D.C. Symptom evaluation in reflux disease: Proceedings of a workshop held in Marrakech, Morocco // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1–65.
5. Fujiwara Y., Higuchi K., Yamamori K. et al. Pathogenesis and treatment of refractory gastroesophageal reflux disease in Japanese patients // Nippon Rinsho. — 2004. — Vol. 62, N 8. — P. 1510–1515.
6. Lee K.M., Lee J.S., Jung H.S. et al. Late reactivation of sonic hedgehog by *Helicobacter pylori* results in population of gastric epithelial cells that are resistant to apoptosis: Implication for gastric carcinogenesis // Cancer Lett. — 2009. — Vol. 18. — P. 345–351.
7. Park W., Vaezi M.F. Esophageal impedance recording: clinical utility and limitations // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2005. — Vol. 7, N 3. — P. 182–189.
8. Richter J.E. Role of the gastric refluxate in gastroesophageal reflux disease: Acid, weak acid and bile // Am. J. Med. Sci. — 2009. — Vol. 8. — P. 63–69.
9. Solaymani-Dodaran M., Logan R.F.A., West J. et al. Risk of esophageal cancer in Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1070–1074.
10. Vaezi M.F. Refractory GERD: acid, nonacid, or not GERD? // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99, N 6. — P. 981–988.
11. Velasco M.J., Ortiz V., Ponce J. Gastroesophageal reflux disease refractory to esomeprazole // Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 28, N 2. — P. 65–77.
12. Wojtuś S., Gil J., Jatocha Ł. et al. Gastroesophageal reflux disease — diagnosis and management // Pol. Merkur. Lekarski. — 2009. — Vol. 155. — P. 512–516.

УДК: 579.1835.12-044:615.33.015.8

Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования

Н.Н. Дехнич¹, Е.А. Костякова¹, А.А. Пунин¹, А.В. Алимов²,
Н.В. Иванчик³, Р.С. Козлов³

¹Кафедра факультетской терапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации,

²ОГБУЗ клинической больницы № 1 г. Смоленск,

³НИИ антимикробной химиотерапии, ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации)

Antibiotic-resistance of *H. pylori*: results of microbiologic regional investigation

N.N. Dekhnich, E.A. Kostyakova, A.A. Punin, A.V. Alimov, N.V. Ivanchik, R.S. Kozlov

Цель исследования. Выработка рекомендаций по эмпирическому лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний на основе локальной картины антибиотикорезистентности.

Материал и методы. В исследование было включено 210 взрослых пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями с положительным быстрым уреазным тестом (Смоленск, 2009–2010 гг.). Определялась чувствительность *H. pylori* к амоксициллину, эритромицину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, тетрациклину и метронидазолу методом разведения в агаре.

Результаты. *H. pylori* был выделен у 64% ($n=135$) пациентов. Предшествующий прием антибактериальных лекарственных средств снижал частоту

Aim of investigation. Development of guidelines on empirical treatment of *H. pylori*-associated diseases on the basis of local pattern of antibiotic-resistance.

Material and methods. Overall 210 adult patients have been included in original study of *H. pylori*-associated diseases with positive rapid urease test (Smolensk, 2009–2010). Sensitivity of *H. pylori* to amoxicillin, erythromycin, levofloxacin, ciprofloxacin, tetracycline and metronidazole was determined by dilution method in agar.

Results. *H. pylori* has been detected in 64% ($n=135$) patients. Previous intake of antibacterial pharmaceuticals reduced frequency of *H. pylori* detection. Of 133 *H. pylori* strains 24 isolates (18%) were resistant to one antimicrobial agent, 4 strains (3%) were refractory

Дехнич Наталья Николаевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Контактная информация для переписки: n.dekhnich@mail.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28

Костякова Екатерина Александровна — врач-интерн кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Контактная информация для переписки: katalimova@yandex.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28

Пунин Александр Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Контактная информация для переписки: 001e316@mail.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28

Алимов Александр Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ОГБУЗ клинической больницы № 1 г. Смоленск. Контактная информация для переписки: alek-alimov@yandex.ru; 214018, г. Смоленск, ул. Фрунзе, 40

Иванчик Наталья Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Контактная информация для переписки: Natali.Ivanchik@antibiotic.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Кирова, 46а

Козлов Роман Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Контактная информация для переписки: roman.kozlov@antibiotic.ru; 214019, г. Смоленск, ул. Кирова, 46а

выделения *H. pylori*. Из 133 штаммов *H. pylori* к одному антимикробному препарату были резистентны 24 изолята (18%), к двум и более препаратам – 4 штамма (3%). Частота резистентности к макролидам составила 7,6% ($n=10$), к метронидазолу – 3,8% ($n=5$). Не выявлено резистентных штаммов к амоксициллину и тетрациклину. Уровень резистентности к ципрофлоксацину составил 12,8% ($n=17$), к левофлоксацину – 8,3% ($n=11$).

Заключение. В Смоленске обосновано использование стандартных эрадикационных схем первой и второй линии для лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Целесообразность применения хинолонов в качестве резервной терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний является сомнительной в связи с относительно высоким уровнем резистентности микроорганизма к данной группе антимикробных лекарственных средств.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, антибиотикорезистентность, макролиды, метронидазол, амоксициллин.

to two agents and more. Frequency of resistance to macrolides was 7.6% ($n=10$), to metronidazole – 3.8% ($n=5$). No strains resistant to amoxicillin and tetracycline were revealed. Ciprofloxacin resistance level was 12.8% ($n=17$), that of levofloxacin – 8.3% ($n=11$).

Conclusion. In Smolensk application of standard eradication modes of the first and second line for the treatment of *H. pylori*-associated diseases is proven. The expediency of application of quinolones as back-up treatment of *H. pylori*-associated diseases is doubtful in connection to rather high level of antimicrobial resistance.

Key words: *Helicobacter pylori*, antimicrobial resistance, macrolides, metronidazole, amoxicillin.

Вопрос о том, знаете ли вы уровень антибиотикорезистентности *H. pylori* в своем регионе, труден по сути, так как микробиологическое выделение *H. pylori* с определением чувствительности к антимикробным препаратам на сегодняшний день является малодоступным методом диагностики в широкой клинической практике, что связано с особенностями возбудителя.

Встречаемость устойчивости *H. pylori* к антибактериальным лекарственным средствам, используемым в лечении ассоциированных с ним заболеваний, имеет решающее значение в выборе терапии. Необходимость коррекции лечения на основе локальной картины антибиотикорезистентности подчеркивается в Маастрихтском консенсусе III, который является основополагающим международным руководством по диагностике и лечению *H. pylori*-инфекции. Терапия первой линии, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП) + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол, рекомендуется, если первичная резистентность к кларитромицину в регионе менее 15–20%, к метронидазолу менее 40% [7].

В настоящее время установлена возможность развития резистентности *H. pylori* ко всем группам антимикробных препаратов (АМП), что снижает эффективность терапии. Так, при лечении язвенной болезни, вызванной чувствительными к кларитромицину штаммами *H. pylori*, эрадикацию наблюдали у 80–90% пациентов, а при лечении инфекций, вызванных устойчивыми штаммами, показатель снижался до 20–30% [6].

Частота распространения среди населения устойчивых к макролидам штаммов *H. pylori* варьирует в различных регионах в достаточно широких пределах. Наибольшей она отмечается

в развивающихся странах – 20–40%. В европейских государствах в среднем составляет 9,9% со значительными различиями между Северной и Южной Европой (соответственно 9,3 и 18%) [3]. Самый низкий уровень резистентности *H. pylori* к макролидам отмечен в Великобритании (1,3%), самый высокий – в Италии (27,2%). По данным мониторинга антибиотикорезистентности, в США в период с 1998 по 2002 г. наблюдался рост устойчивости *H. pylori* к кларитромицину до 10–14% [10].

К сожалению, сведения по антибиотикорезистентности *H. pylori* к макролидам в России ограничены. Так, по сообщению Л.В. Кудрявцевой [2], в 1996 г. в Москве резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину не было выявлено. В 1999 г. уровень устойчивости к этому препарату составил 17,1%, в 2000 г. – 16,6%, в 2001 г. – 13,8%. В Казани в 2007 г. резистентные штаммы к кларитромицину определялись в 15% случаев [1]. Небольшое количество протестированных штаммов и ограниченная география исследования не позволяют сделать однозначные выводы о состоянии резистентности *H. pylori* к макролидам в России.

Многоцентровые исследования Европейской группы по изучению *H. pylori* показали, что средний уровень резистентности микроорганизма к нитроимидазолам составлял 33,1% при незначительных колебаниях на Севере и на Юге. Самый низкий уровень резистентности был отмечен в Бельгии – 18,9%, а самый высокий в Финляндии – 61,6% [4]. В Италии устойчивых к нитроимидазолам штаммов *H. pylori* выявлено 14,9%, в то время как в Бразилии – более 70%, а в Японии 9–12% [9]. В США частота обнаружения устойчи-

вых штаммов к метронидазолу колеблется от 20 до 40% [8]. В Москве на протяжении 1996–2001 гг. отмечалось повышение уровня резистентности *H. pylori* к метронидазолу от 5,9 до 55,5% [2], что значительно снижало эффективность эрадикационных схем. Кроме того, частое потребление метронидазола в популяции повышает риск развития резистентных штаммов *H. pylori*. При этом показатель вторичной резистентности к метронидазолу достигает 75% [5].

При высоком уровне резистентности микроорганизма к макролидам и нитроимидазолам Европейской группой по изучению *H. pylori* в качестве альтернативы рекомендуется использование схем на основе левофлоксацина. Однако имеются сообщения, указывающие на рост резистентности *H. pylori* к данному препарату в последние годы за счет большого потребления фторхинолонов. Так, в 1999 г. в Португалии зарегистрирован показатель устойчивости к левофлоксацину 20%. Уровень вторичной резистентности к последнему в Германии составил 9% [5].

Устойчивость *H. pylori* к амоксициллину на настоящий момент относительно низкая (<1%). При проведении многоцентрового исследования в Европе штаммы, устойчивые к данному препарату, были зарегистрированы только в Италии, Германии и Великобритании с частотой 8,2, 4,0 и 1,2% соответственно [4].

Цель исследования состояла в выработке рекомендаций по эмпирическому лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний на основе локальной картины антибиотикорезистентности.

Материал и методы исследования

В проспективное исследование включали амбулаторных и госпитализированных пациентов обоего пола с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями.

В процессе исследования каждый пациент осматривался врачом, собирались анамнестические данные, позволяющие определить нозологическую форму, характер предшествующей антибиотикотерапии.

Материалом для исследования являлись гастробиоптаты пациентов с положительным быстрым уреазным тестом — использовался ХЕЛПИЛ-тест (Ассоциация медицины и аналитики, Санкт-Петербург). Во время эзофагогастродуоденоскопии осуществляли забор двух биопсийных образцов из антрального отдела и двух из тела желудка для бактериологического исследования.

Четыре биоптата от каждого пациента немедленно помещали в транспортную среду. В случае если время от взятия материала до доставки в микробиологическую лабораторию не превышало 6 ч, использовался фосфатный буфер (Sigma, США). Если доставка образцов осуществлялась в течение

6–48 ч, в качестве транспортной среды применялся Portagerm pylori (BioMerieux, Франция).

Перед посевом биопсийный материал гомогенизировался в течение 1 мин в пробирке Эппендорфа с 0,5 мл стерильного физиологического раствора при помощи стерильной микробиологической петли. Затем по две капли гомогенизированного раствора помещали на поверхности чашек с питательными средами — селективную (Pylori agar, BioMerieux, Франция) и неселективную (кровяной агар: основа агар Мюллера–Хинтон, BBL, США + 5% бараньей крови).

Чашки с посевами немедленно помещали в анаэробстат-контейнер, где с помощью газогенерирующих пакетов (GENbox microaer, BioMerieux, Франция) создавалась микроаэрофильная атмосфера (O₂ 11%, CO₂ 9%, N₂ 80%). Посевы инкубировали в термостате при температуре +37 °C и влажности 95%. Учет результатов посева проводили через 3 сут. При отсутствии признаков роста инкубацию продлевали до 10 сут. На 3–5-е сутки на кровяном агаре и Pylori агаре *H. pylori* формировал мелкие, круглые, гладкие, прозрачные колонии диаметром 1–3 мм.

При получении роста колоний, сходных по морфологии с *H. pylori*, проводилась их идентификация, которая включала в себя окраску мазка по Граму и биохимические тесты — уреазный, каталазный и оксидазный.

Штаммы хранили в пробирках с триптиказо-соевым бульоном (BioMerieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре –70 °C.

Определение чувствительности

В соответствии с рекомендациями Института по клиническим и лабораторным стандартам США (CLSI) исследование чувствительности *H. pylori* с определением *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) проводили методом разведения в катион-сбалансированном агаре Мюллера–Хинтон (BBL, США) с добавлением 5% бараньей крови.

Для приготовления инокулюма использовали двухдневную культуру *H. pylori*, разведенную 3–5 мл стерильного физиологического раствора до достижения плотности, эквивалентной стандарту мутности 2 по McFarland (DEN-1 McFarland Densitometr, BIOSAN, Латвия) с непосредственной инокуляцией чашек и последовательными разведениями антимикробных препаратов с помощью Multipoint Inoculator (Mast Diagnostics, Великобритания). Инкубацию чашек проводили 72 ч в микроаэрофильных условиях (GEN box microaer) при температуре +37 °C. Для чашек с метронидазолом осуществляли предварительную инкубацию в течение 24 ч в анаэробных условиях.

Определялась чувствительность *H. pylori* к амоксициллину, эритромицину, левофлоксацину,

ципрофлоксацину, тетрациклину и метронидазолу. При тестировании использовали двойные серийные разведения химически чистых субстанций антибиотиков. Для контроля адекватности разведений АМП был использован *S. pneumoniae* ATCC 49619.

Применялся двойной ввод результатов в электронную базу данных на основе Microsoft SQL Server 2005 и Microsoft Access 2003. Статистический анализ проводился в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows 98).

Результаты исследования и их обсуждение

Общие и демографические данные

В исследование было включено 210 пациентов — 77 мужчин (36,7%) и 133 женщины (63,3%), средний возраст мужчин — $47 \pm 16,28$ года, женщин — $51 \pm 16,20$ года. Доля амбулаторных больных составила 63,8% ($n=134$), стационарных — 36,2% ($n=76$).

Характеристика нозологических форм

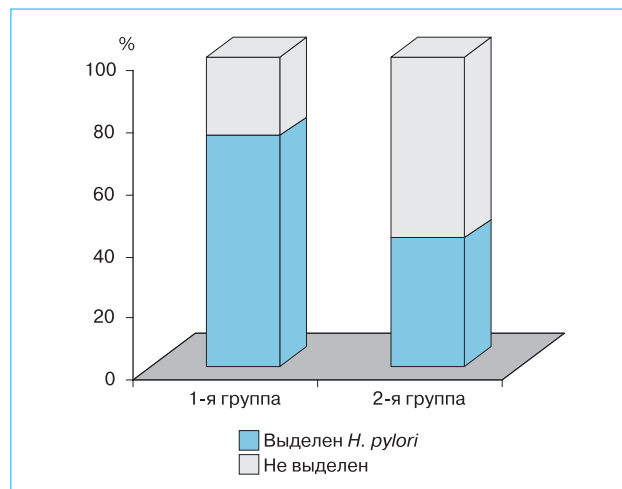
У обследованных диагностированы различные заболевания, ассоциированные с *H. pylori*. Наиболее частой нозологической формой явился хронический поверхностный гастрит — 48,5% ($n=102$). Диагноз эрозивный гастрит установлен у 20,9% ($n=44$) пациентов, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — у 15,2% ($n=32$), атрофический гастрит — у 10% ($n=21$), гиперпластический гастрит — у 3,8% ($n=8$) и язвенная болезнь желудка — у 1,4% ($n=3$).

Частота выделения *H. pylori*

Частота выделения *H. pylori* составила 64% ($n=135$). При этом рост его обнаружения отмечался у 68,8% ($n=22$) пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у 66% ($n=29$) — при эрозивном гастрите, у 65,6% ($n=67$) — при хроническом поверхностном гастрите, у 50% ($n=4$) — при гиперпластическом гастрите, у 47,6% ($n=10$) — при атрофическом гастрите. *H. pylori* был выделен у всех пациентов с язвенной болезнью желудка ($n=3$).

Предшествующий прием антибактериальных препаратов

Для анализа предшествующего лечения антибактериальными препаратами, включая антигеликобактерную терапию, пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу отнесены лица, не принимавшие АМП ($n=145$), что составило 69% от всех обследуемых. Среди больных, не принимающих антибиотики, рост выявляемости *H. pylori* отмечен в 74,5% ($n=108$) случаев, что статистиче-



Частота выделения *H. pylori* в исследуемых группах

ски значимо чаще ($p < 0,0001$), чем во 2-й группе, в которую были включены пациенты, принимавшие антимикробные лекарственные средства ($n=65$), что составило 31% от всех обследуемых. При этом *H. pylori* во 2-й группе был выделен лишь у 41,5% ($n=27$) больных (см. рисунок).

Среди антибактериальных препаратов, включающих антигеликобактерные режимы терапии, пациентами 2-й группы при выделении *H. pylori* использовались: цiproфлоксацин в 37% ($n=10$) случаев, амоксициллин в 26% ($n=7$), макролиды в 11% ($n=3$), метронидазол в 7,4% ($n=2$), гентамицин в 3,7% ($n=1$), цефазолин в 3,7% ($n=1$), ИПП + кларитромицин + метронидазол в 3,7% ($n=1$), неутонченная эрадикация отмечена в 7,4% ($n=2$). При обнаружении *H. pylori* в данной группе на применение предшествующей антимикробной терапии указали 38 (58,5%) пациентов: в числе используемых средств названы амоксициллин 23,6% ($n=9$), цефалоспорины 23,6% ($n=9$), азитромицин 10,6% ($n=4$), цiproфлоксацин 5,3% ($n=2$), метронидазол 5,3% ($n=2$), линкомицин 2,6% ($n=1$). Среди антигеликобактерных схем отмечены: ИПП + кларитромицин + амоксициллин — 10,6% ($n=4$), ИПП + метронидазол + амоксициллин — 5,3% ($n=2$), ИПП + кларитромицин + метронидазол — 5,3% ($n=2$), в 7,8% ($n=3$) случаев пациенты не могли указать названия всех препаратов эрадикационной схемы.

Результаты определения чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам

Общее число тестируемых штаммов *H. pylori* для определения чувствительности к АМП составило 133 (2 штамма погибли при хранении).

В качестве критериев оценки чувствительности использовались рекомендации CLSI (2010 г.), Британского общества по антимикробной химиотерапии (BSAC, 2009 г.) и Французского общества микробиологов (SFM, 2007 г.) в зависимости от препарата (табл. 1).

Таблица 1

Критерии оценки чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам

АМП	Критерии оценки, мг/л		
	Ч	УР	Р
Амоксициллин (BSAC)	≤1	—	>1
Эритромицин (SFM)	≤1	2	>4
Метронидазол (BSAC)	≤4	—	>4
Тетрациклин (BSAC)	≤2	—	>2
Левифлоксацин (SFM)	≤1	—	>1
Ципрофлоксацин (SFM)	≤1	—	>1

Примечание. «Ч» — чувствительные штаммы, «УР» — умеренно резистентные, «Р» — резистентные.

Таблица 2

Чувствительность *H. pylori* к антимикробным препаратам

АМП	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Ч		УР		Р	
			n	%	n	%	n	%
Эритромицин	0,125	0,5	123	92,4	—	—	10	7,6
Метронидазол	0,06	0,25	128	96,2	—	—	5	3,8
Ципрофлоксацин	0,5	4	116	87,2	—	—	17	12,8
Левифлоксацин	0,5	1	122	91,7	—	—	11	8,3
Амоксициллин	0,03	0,125	133	100,0	—	—	—	—
Тетрациклин	0,125	0,25	133	100,0	—	—	—	—

Из 133 штаммов *H. pylori* 24 (18%) были резистентны к одному антимикробному препарату (или одной группе антибиотиков), 4 штамма (3%) — к двум и более препаратам разных групп антимикробных лекарственных средств. Общее число пациентов, имеющих резистентные штаммы хотя бы к одному препарату, составило 28 (21%) от общего числа выделенных штаммов.

Резистентность к амоксициллину

Резистентных штаммов *H. pylori* к амоксициллину не выявлено (табл. 2). МПК₅₀ и МПК₉₀ составили 0,03 и 0,125 мг/мл соответственно.

Резистентность к метронидазолу

Отмечена низкая частота резистентности *H. pylori* к метронидазолу — 3,8% ($n=5$), МПК₉₀=0,25 мг/мл.

Резистентность к тетрациклину

Резистентных штаммов *H. pylori* к тетрациклину не обнаружено. МПК₅₀ и МПК₉₀ составили 0,125 и 0,25 мг/мл соответственно.

Таким образом, в отношении исследованных штаммов *H. pylori* выявлена высокая активность амоксициллина (100%), тетрациклина (100%) и метронидазола (96,2%).

Резистентность к макролидам

Несмотря на то, что эритромицин не применяется в клинической практике для лечения

H. pylori-инфекции, он может использоваться в качестве маркера устойчивости микроорганизма ко всем макролидам. Согласно полученным данным, частота резистентности к эритромицину составила 7,6% ($n=10$) при МПК₉₀ 0,5 мг/мл, что указывает на относительно низкий уровень устойчивости *H. pylori* к макролидам (см. табл. 2).

Резистентность к фторхинолонам

Зарегистрирован относительно высокий уровень резистентности *H. pylori* к ципрофлоксацину — 12,8% ($n=17$) при МПК₉₀ 4 мг/мл. Частота устойчивости к левифлоксацину составила 8,3% ($n=11$) при МПК₉₀ 1 мг/мл. Относительно высокий уровень резистентности к фторхинолонам, по-видимому, связан с частым использованием данных препаратов в терапии различных инфекций.

Предшествующая антибактериальная терапия у пациентов, у которых были выделены резистентные штаммы *H. pylori*

Из 28 пациентов, у которых были выделены резистентные штаммы *H. pylori*, на предшествующую антибактериальную терапию указали 28,6% ($n=8$). Среди антимикробных лекарственных средств использовались: ципрофлоксацин — 25% ($n=2$), цефазолин — 25% ($n=2$), амоксициллин — 12,5% ($n=1$), метронидазол — 12,5% ($n=1$), эрадикация *H. pylori* проводилась у 2 (25%) пациентов. Наиболее часто у этих пациентов обнаруживалась резистентность к фторхинолонам — 62,5% ($n=5$),

реже — к макролидам — 25% ($n=2$), а также к макролидам в сочетании с метронидазолом — 12,5% ($n=1$). Причем во всех случаях выделения резистентных к макролидам штаммов *H. pylori* пациенты отмечали предшествующую неутонченную эрадикационную терапию.

Предшествующая антибактериальная терапия у пациентов, у которых были выделены чувствительные к антибактериальным препаратам штаммы H. pylori

Среди 105 пациентов, имеющих чувствительные штаммы *H. pylori* к антибактериальным лекарственным средствам, на предшествующую антибактериальную терапию указали 16% ($n=17$). Из антимикробных лекарственных средств использовались: ципрофлоксацин — 41,1% ($n=7$), амоксициллин — 29,4% ($n=5$), азитромицин — 11,8% ($n=2$), метронидазол — 5,9% ($n=1$), гентамицин — 5,9% ($n=1$) и олететрин — 5,9% ($n=1$).

Учитывая небольшие группы сравнения, сказать с достоверностью, что предшествующий прием антибактериальных препаратов влияет на

частоту формирования резистентных штаммов *H. pylori*, по результатам данного исследования, не представляется возможным.

Выводы

1. На основе локальных данных антибиотико-резистентности *H. pylori* обосновано использование эрадикационных схем для лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний:

ИПП + кларитромицин + амоксициллин;

ИПП + кларитромицин + метронидазол;

ИПП + висмута субсалицилат + тетрациклин + метронидазол.

2. Целесообразность применения хинолонов в качестве резервной терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний является сомнительной в связи с относительно высоким уровнем резистентности *H. pylori* к данной группе антимикробных лекарственных средств.

3. Предшествующий прием антибактериальных препаратов достоверно снижает частоту выделения *H. pylori*.

Список литературы

1. Консолар М. Новые подходы к диагностике и элиминации *Helicobacter pylori* при язвенной патологии желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Казань, 2007.
2. Кудрявцева Л.В. Состояние антибиотикорезистентности *H. pylori* в России // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 4–5.
3. Boyanova L., Mentis A., Gubina M. et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Eastern Europe // Clin. Microbiol. Infect. — 2002. — Vol. 8. — P. 388–396.
4. Glupczynsky Y., Megraud F., Lopez Brea M., Andersen L.P. European multicentre survey of *in vitro* antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 20. — P. 820–823.
5. Heep M., Kist M., Strobel S. et al. Secondary resistance among 554 isolates of *Helicobacter pylori* after failure of therapy // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 19. — P. 538–541.
6. MacMahon B.J., Hennessy T.N., Bensler J.M. et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 139. — P. 463–469.
7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Guidelines for management of *Helicobacter pylori* infection // European gastroenterology review, 2005. — P. 59–62.
8. Osato M.S., Reddy R., Reddy S.G. et al. Pattern of primary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole or clarithromycin in the United States // Arch. Int. Med. — 2001. — Vol. 161. — P. 1217–1220.
9. Perez Aldana L., Kato M., Nakagawa S. et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance // Helicobacter. — 2002. — Vol. 7. — P. 306–309.
10. William M., Jeremy S., Pruckler J. et al. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori*-infected persons // United States. Emerg. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 10. — P. 1088–1099.

УДК 616.33-006.6-07

Скрининг и тактика ведения больных ранним раком желудка

С.В. Кашин, Р.О. Куваев, Е.А. Закревская, Д.В. Завьялов

(Ярославская государственная медицинская академия,
Ярославская областная клиническая онкологическая больница)

Endoscopic resection of mucosa and dissection of submucosal layer at early stomach cancer.

S.V. Kashin, R.O. Kuvayev, Ye.L. Zakrevskaya, D.V. Zav'yalov

Цель обзора. Рассмотреть современную тактику ведения больных ранним раком желудка.

Основные положения. В настоящее время рак желудка по-прежнему занимает одно из лидирующих позиций в структуре заболеваемости и смертности во всем мире. Основной путь к снижению его распространенности – это диагностика и своевременная терапия предопухолевой патологии, прежде всего хронического атрофического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*. Выявление рака желудка на ранних стадиях и его адекватное лечение улучшают прогноз.

Скрининг бессимптомного населения и обследование групп риска являются эффективными подходами в распознавании раннего рака желудка. Из всех методов диагностики высококвалифицированное эндоскопическое исследование считают наиболее эффективным.

Важным этапом ведения больных ранним раком желудка является эндоскопическая резекция опухоли. В последние годы в практику клиник во многих странах мира стала широко внедряться новая методика – эндоскопическая резекция с диссекцией подслизистого слоя.

Ключевые слова: рак желудка, скрининг, эндоскопическая резекция, эндоскопическая диссекция, гастроскопия, атрофический гастрит, кишечная метаплазия, *Helicobacter pylori*.

The aim of review. To present possible management approach for patients with early stomach cancer.

Original positions. Nowadays morbidity and mortality due to stomach cancer still occupies the leading positions all over the world. The main way to decrease its prevalence is diagnostics and well-timed treatment of preneoplastic states, first of all – chronic atrophic gastritis associated to *Helicobacter pylori* infection. Revealing of stomach cancer at early stages and adequate treatment of patients improve the prognosis.

Screening diagnostics of the asymptomatic population and investigation of risk groups are efficient approaches in detection of early stomach cancer. Of all diagnostic methods high quality endoscopic investigation is considered to be the most effective.

The important stage of management of patients with early stomach cancer is endoscopic resection of tumor. In the last years in practice of clinics in many countries of the world new procedure – endoscopic submucosal resection began to be introduced widely.

Key words: stomach cancer, screening diagnostics, endoscopic resection, endoscopic dissection, gastroscopy, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, *Helicobacter pylori*.

Кашин Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Ярославской государственной медицинской академии, заведующий отделением оперативной и диагностической эндоскопии Ярославской областной клинической онкологической больницы. Контактная информация для переписки: s_kashin@mail.ru; 150049, г. Ярославль, проспект Октября, д. 67

Куваев Роман Олегович – врач-гастроэнтеролог, врач-эндоскопист отделения оперативной и диагностической эндоскопии Ярославской областной клинической онкологической больницы. Контактная информация для переписки: kuvayev_roman@mail.ru; 150049, г. Ярославль, проспект Октября, д. 67

Несмотря на стабильное снижение заболеваемости и летальности, *рак желудка* (РЖ) продолжает оставаться актуальной проблемой. В мире ежегодно диагностируется около 1 млн новых случаев РЖ. Он занимает четвертое место среди самых распространенных онкозаболеваний и второе место среди причин смерти от онкопатологии. Прогноз зависит от стадии заболевания: 5-летняя выживаемость больных раком желудка составляет 25–30%, однако этот показатель у больных ранним раком желудка после оперативного лечения достигает 95%. К сожалению, более 40% всех случаев рака желудка диагностируется на IV стадии. Ранний рак составляет лишь 5–10% от общего числа больных РЖ в Европе, США и России, в то время как в Японии этот показатель достигает 50%.

В последние годы частота этого заболевания в развитых странах постепенно снижается. Согласно данным проекта GLOBOCAN 2008, результаты которого были представлены в 2010 г. Международным агентством исследований рака,

самая высокая заболеваемость и смертность по-прежнему регистрируются в странах Восточной Азии. В США и Западной Европе эти показатели заметно ниже. Россия в структуре мировой заболеваемости и смертности занимает промежуточное положение [6].

Диагностика и своевременная терапия предопухолевой патологии — основной путь к снижению заболеваемости и смертности, а выявление рака желудка на ранних стадиях и его адекватное лечение улучшают прогноз. Поскольку карциногенез является длительным процессом, это дает возможность выявить ранние формы рака с помощью скрининга. По определению ВОЗ, скрининг — это идентификация заболевания или дефекта с помощью тест-исследований, которые могут проводиться быстро и в массовом порядке.

Одна из самых известных программ скрининга рака желудка проводится в Японии. Она является общенациональной программой с 80-х годов прошлого столетия и состоит из нескольких этапов: крупнокадровая флюорография, эндоскопическое

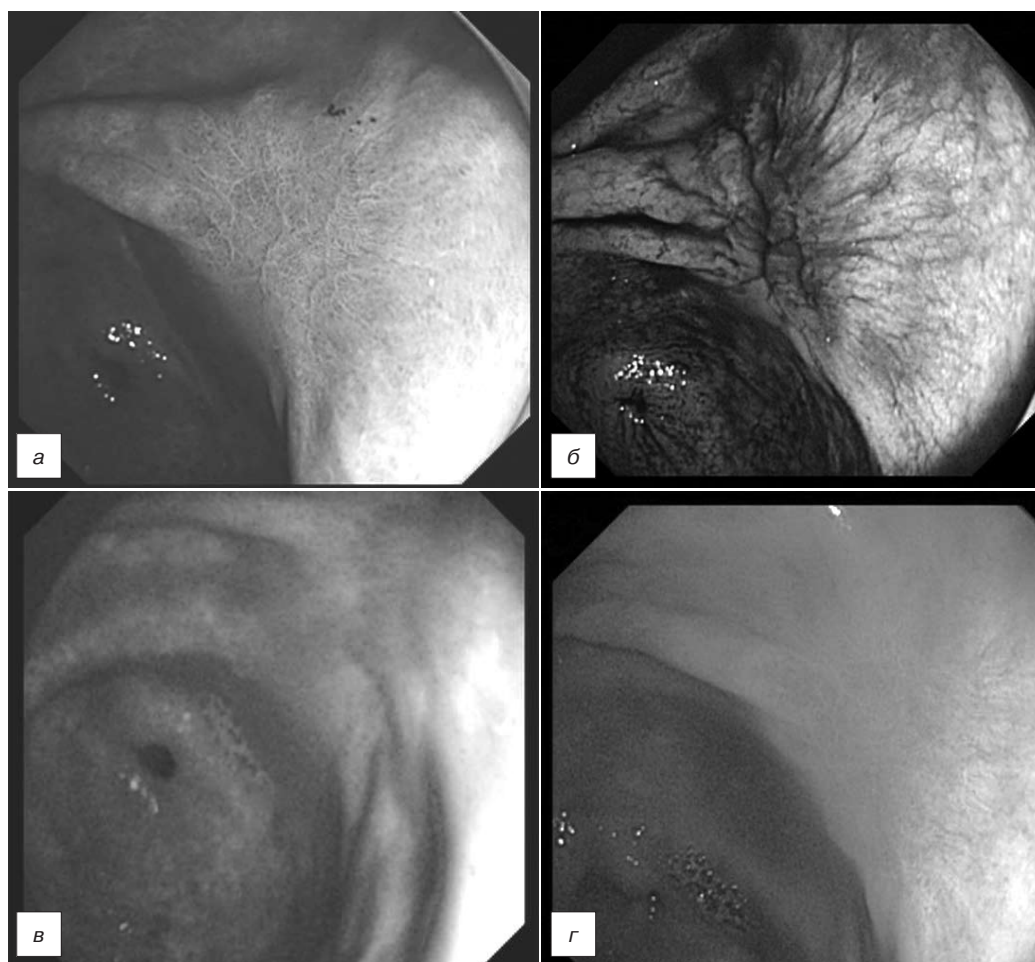


Рис. 1. Различные эндоскопические методики в диагностике раннего рака

а — обычная эндоскопия в белом цвете; *б* — хромоэндоскопия с индигокармином; *в* — аутофлуоресцентная эндоскопия; *г* — узкоспектральная эндоскопия

исследование, морфологическое исследование, установление диагноза, лечение больного или наблюдение за ним. Результаты этой программы впечатляют: 16 выявленных случаев рака желудка на 1000 бессимптомного населения, 65% из них — ранний рак [8]. В других странах с высокими показателями заболеваемости и смертности, прежде всего странах Азии, также используются различные программы скрининга.

Наиболее изученным методом скрининга рака желудка является фотофлюорография. Применение этого метода позволяет снизить смертность на 40–60%, в связи с чем он может быть рекомендован для популяционного скрининга. Выявляемость рака желудка при эндоскопическом исследовании в 2,7–4,6 раза выше по сравнению с флюорографией, а применение новых методик позволяет еще больше увеличить выявляемость рака. Однако нет достоверных данных по влиянию этого метода на смертность, поэтому гастроскопия может быть рекомендована только для индивидуального скрининга. Перспективным неинвазивным методом скрининга является исследование уровня сывороточных пепсиногенов. Он отдельно или в сочетании с определением антител к *H. pylori* может быть применим для выявления групп риска [4].

Аденокарцинома желудка всегда развивается в слизистой оболочке. «Золотым стандартом» диагностики структурных изменений последней является эндоскопическое исследование с биопсией. Согласно российским и американским рекомендациям по вторичной профилактике рака желудка, эндоскопическое исследование целесообразно проводить после 50 лет каждые 2–3 года в бессимптомной популяции в рамках индивидуального скрининга. При наблюдении пациентов с атрофией и кишечной метаплазией, так называемых «групп риска», оптимально ежегодное наблюдение. J.L. Whiting и соавт. в своем исследовании показали, что такое наблюдение позволяет выявить наибольшее количество новых случаев рака на ранней стадии и непосредственно улучшает выживаемость больных [13].

В клинической практике используются различные эндоскопические методики для поиска раннего рака желудка, уточняющей диагностики неопластических изменений, позволяющих определить их характер и границы, а также для оценки глубины поражения (рис. 1). Хромоскопия, окраска слизистой оболочки с помощью красителей — базовая методика распознавания предраковых изменений и раннего рака желудка. Хромоскопия с использованием 0,2% раствора индигокармина позволяет контрастировать рельеф и незначительные изменения слизистой оболочки и является эффективным и недорогим способом оценки границ патологических участков. Методика окраски 0,5% раствором метиленового синего основана на

абсорбции красителя в очагах кишечной метаплазии и дисплазии эпителия желудка [1].

Узкоспектральная эндоскопия (Narrow Band Imaging — NBI) — это новая оптическая диагностическая методика, основанная на использовании специальных оптических фильтров, суживающих спектр световой волны. Обычные эндоскопические системы используют практически весь видимый световой спектр от 400 до 800 нм. Новая система использует преимущества в основном двух световых волн длиной 415 и 445 нм в диагностике сосудистых структур слизистой оболочки *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), так как указанные световые волны хорошо поглощаются гемоглобином. Это позволяет получить детальное изображение сосудистого рисунка тканей, его изменений, характерных для патологических участков воспалительного генеза, а также для предраковых заболеваний и ранних форм рака. К тому же новая эндоскопическая система повышает контрастность изображения, что создает эффект «виртуальной хромоскопии», который может быть применим в точной оценке границ патологического образования [9].

С помощью увеличительной эндоскопии можно осмотреть патологический участок с более чем 100-кратным оптическим увеличением и детально оценить его структуру и точные границы. Совместное применение увеличительной и узкоспектральной эндоскопии дает возможность более подробно оценить ямочный и сосудистый рисунок исследуемого участка. Высокая специфичность и чувствительность этих методов в диагностике структурных изменений тканей при ранних формах рака и предраковых изменениях эпителия желудка позволяет считать эти методики «оптической биопсией» [9].

Новейшей перспективной методикой эндоскопической диагностики является аутофлуоресцентная эндоскопия (Autofluorescence Imaging — AFI), основанная на феномене естественной флуоресценции (аутофлуоресценции) эндогенных веществ — флуорофоров слизистой оболочки ЖКТ. Организм человека содержит большое число молекул, обладающих феноменом аутофлуоресценции. В аспекте применения этого феномена в эндоскопической диагностике опухолей пищеварительной системы наиболее важными представляются такие соединения, как коллаген, эластин, восстановленная форма никотинамидинуклеотидфосфата, флавинадениндинуклеотид-рибофлавин-51-аденозиндифосфат, порфирины.

При применении рассматриваемого метода в нормальной слизистой оболочке возбуждающий свет с короткой длиной волны достигает подслизистого слоя и вызывает естественное флуоресцентное свечение эндогенных флуорофоров (прежде всего коллагена, обладающего зеленым свечением), которое без значительного поглоще-

Влияние эрадикационной терапии на степень атрофии кишечной метаплазии

Исследование	Длительность наблюдения	Атрофия	Кишечная метаплазия
Satoh K. et al., 1998	12–33 мес	Регрессия не доказана	Регрессия не доказана
Salih B.A. et al., 2005	1 год	Регрессия не доказана	Регрессия не доказана
Sung J.J. et al., 2000	1 год	Предотвращение прогрессирования	Предотвращение прогрессирования
Lu B. et al., 2005	3 года	Регрессия	Предотвращение прогрессирования
Leung W. et al., 2004	5 лет	Предотвращение прогрессирования	Предотвращение прогрессирования
Ohkusa T. et al., 2001	1 год	Регрессия	Регрессия
Ito M. et al., 2002	5 лет	Регрессия	Регрессия
Rokkas T. et al., 2007	Мета-анализ	Регрессия	Регрессия не доказана

ния слизистой оболочкой воспринимается матрицей эндоскопа. Участки с утолщенной слизистой оболочкой, в первую очередь опухолевая ткань, в значительной степени поглощают естественную флуоресценцию, вследствие чего возникает пурпурная или фиолетовая окраска патологических участков (рис. 2) [12].

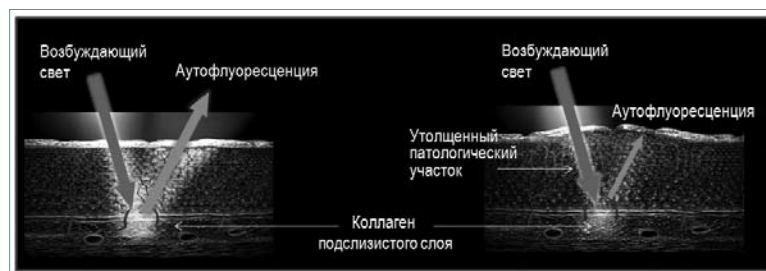


Рис. 2. Принцип получения изображения при осмотре в режиме аутофлуоресценции

Применение режима аутофлуоресценции возможно при использовании специальных эндоскопических систем, таких как «Лусега» фирмы «Olympus» (Япония). Осмотр в различных режимах позволяет получить всестороннюю оценку различных характеристик слизистой оболочки и служит удобным инструментом для эндоскопического скрининга рака желудка. Тримодальная эндоскопия дает возможность сочетать осмотр в белом свете для обычного исследования, аутофлуоресцентный режим — для поиска патологических очагов и узкоспектральный режим — для детального изучения найденных изменений.

Профилактика рака желудка может осуществляться на различных этапах и ключевым инструментом в ней является эрадикация *H. pylori*. Антигеликобактерная терапия важна как в рамках первичной профилактики — до развития атрофии и кишечной метаплазии, так и на этапе вторичной профилактики — для предотвращения перехода предопухолевой патологии в рак. Выделяют и

третичную профилактику — для предотвращения развития метасиндромного рака и рецидива опухоли после хирургического или эндоскопического лечения. В 2009 г. ведущими японскими специалистами были разработаны рекомендации по ведению пациентов с геликобактерной инфекцией, отличающиеся более радикальными подходами к эрадикации [3]. Согласно этим рекомендациям, эрадикационная терапия полезна не только для лечения и предотвращения развития *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, но и для предотвращения распространения этой инфекции.

В отношении влияния эрадикации *H. pylori* на атрофию и кишечную метаплазию опубликовано значительное количество работ (см. таблицу). Их результаты противоречивы, однако, как показывает мета-анализ данных до 2006 г., опубликованный Т. Rokkas и соавт., в большинстве исследований отмечается положительное влияние эрадикации на степень атрофии и остановку прогрессирования кишечной метаплазии [11]. Существуют также отдельные исследования, показывающие возможность регрессии кишечной метаплазии.

Исходя из приведенных данных, с помощью эрадикации *H. pylori* развитие рака желудка может быть остановлено. Именно поэтому, по мнению японских специалистов, эрадикационная терапия настоятельно рекомендуется пациентам с атрофическим гастритом. При развитии атрофии важным фактором успеха в лечении является не столько снижение кислотности, сколько нормализация процессов репарации и пролиферации.

Известный препарат *висмута трикалия дицитрат* — ВТД (Де-нол) обладает уникальным сочетанием антибактериального действия в отношении *H. pylori* и цитопротективных свойств, к тому же этот препарат не имеет прямого влияния на кислотность. Применение ВТД в схемах эрадикации, а также в период долечивания повышает

эффективность терапии. Указанные свойства ВТД делают его эффективным средством в лечении атрофического гастрита (средняя продолжительность применения должна составлять 4 нед, максимальная — 8 нед).

При развитии диспластических и неопластических изменений слизистой оболочки важным лечебно-диагностическим этапом ведения таких пациентов является эндоскопическая резекция патологического очага. В последние годы отмечается прогресс в развитии различных эндоскопических методик резекции слизистой оболочки ЖКТ [5].

Петлевая биопсия (strip biopsy) известна еще с 80-х годов прошлого столетия и выполняется с использованием двухканального эндоскопа. Как и при многих других методиках, в подслизистый слой предварительно вводится физиологический раствор с добавлением небольшого количества адреналина (1:1 000 000). Далее с помощью захвата, предварительно продетого через эндохирургическую петлю, приподнимается патологический участок, после чего петля затягивается под основание образования и осуществляется резекция.

Аспирационные методики стали развиваться в 90-х годах и приобрели очень большую популярность как в Японии, так и в странах Запада. К ним, в частности, относится методика резекции с помощью пластикового колпачка, фиксированного на дистальном конце эндоскопа, и петли, расположенной внутри колпачка (EMR-C). При использовании этой методики патологический участок аспирируется внутрь колпачка и захватывается у основания петлей с дальнейшей резекцией. Выделяют также методики лигирования с применением лигаторов, которые используются для лечения варикозно-расширенных вен, и специальных аспирационных мукосекторов. Особенностью этих методик является выполнение резекции патологического участка не по внутреннему диаметру аспирационного колпачка, а снаружи его.

С начала 2000-х годов в практику стала широко внедряться новая методика — резекция с диссекцией подслизистого слоя (ESD). Преимущество методики состоит прежде всего в том, что резекция выполняется единым блоком, даже в случае больших размеров и сложного месторасположения патологического участка. Это значительно повышает радикальность вмешательства. К тому же контролируются размер и форма резекции, возможно удаление очагов с изъязвлением. Но по сравнению с обычными методами резекции операция технически сложнее, по времени идет дольше, имеется также высокий риск осложнений, таких как перфорация и кровотечение.

Эндоскопическому удалению подлежат патологические участки, при которых риск лимфатического метастазирования незначителен. Согласно

японским рекомендациям, показаниями для резекции слизистой оболочки являются дифференцированный тип аденокарциномы, выступающий тип менее 30 мм в диаметре, углубленный тип менее 20 мм, без изъязвлений, признаков инвазии. При таких условиях риск метастазирования в лимфатические узлы минимальный. Однако при дальнейшем изучении более 5000 случаев рака желудка после гастрэктомии с расширенной лимфодиссекцией японскими учеными во главе с Т. Gotoda выявлено отсутствие метастазирования при более прогрессивных формах рака. В связи с этим появились так называемые расширенные показания к резекции с диссекцией подслизистого слоя: внутрислизистый рак без изъязвлений вне зависимости от размера, внутрислизистый рак с изъязвлением ≤ 30 мм, рак с минимальной подслизистой инвазией (< 500 мкм: sm1) ≤ 30 мм [7].

Резекция с диссекцией подслизистого слоя предусматривает следующие этапы (рис. 3).

1. Маркировка границ патологического образования с помощью аргонно-плазменной коагуляции.

2. Инъекция раствора гиалуроновой кислоты в подслизистый слой. Этот препарат в отличие от физиологического раствора долго поддерживает форму возникающей при инъекции «подушки», что очень важно при таких длительных операциях.

3. Циркулярный разрез. С помощью диатермического ножа выполняется сначала точечный разрез до подслизистого слоя, далее — циркулярный разрез снаружи от меток.

4. Диссекция, т. е. отслаивание с помощью диатермического ножа подслизистого слоя от мышечного.

В отделении эндоскопии Ярославской областной клинической онкологической больницы с 2002 по 2007 г. эндоскопическая резекция и диссекция подслизистого слоя выполнена у 90 больных по поводу раннего рака (72,2%) и дисплазии высокой степени (27,8%). У 78 пациентов (86,6%) выполнены 82 эндоскопические резекции слизистой оболочки (EMR), из них методикой петлевой биопсии в 59 случаях, резекцией с помощью колпачка — в 23, у 12 пациентов (13,4%) проведено 12 эндоскопических резекций с диссекцией подслизистого слоя (ESD). За время наблюдения (1–5 лет) рецидив выявлен в 3 случаях (3,3%), метастатический рак — в одном (1,1%).

Трех- и пятилетняя выживаемость при эндоскопической резекции раннего рака желудка, по различным данным, составляет 95–100%, при этом качество жизни во много раз выше, чем после радикального хирургического лечения. В настоящее время изучаются отдаленные результаты резекций с диссекцией подслизистого слоя: по уже имеющимся наблюдениям выживае-

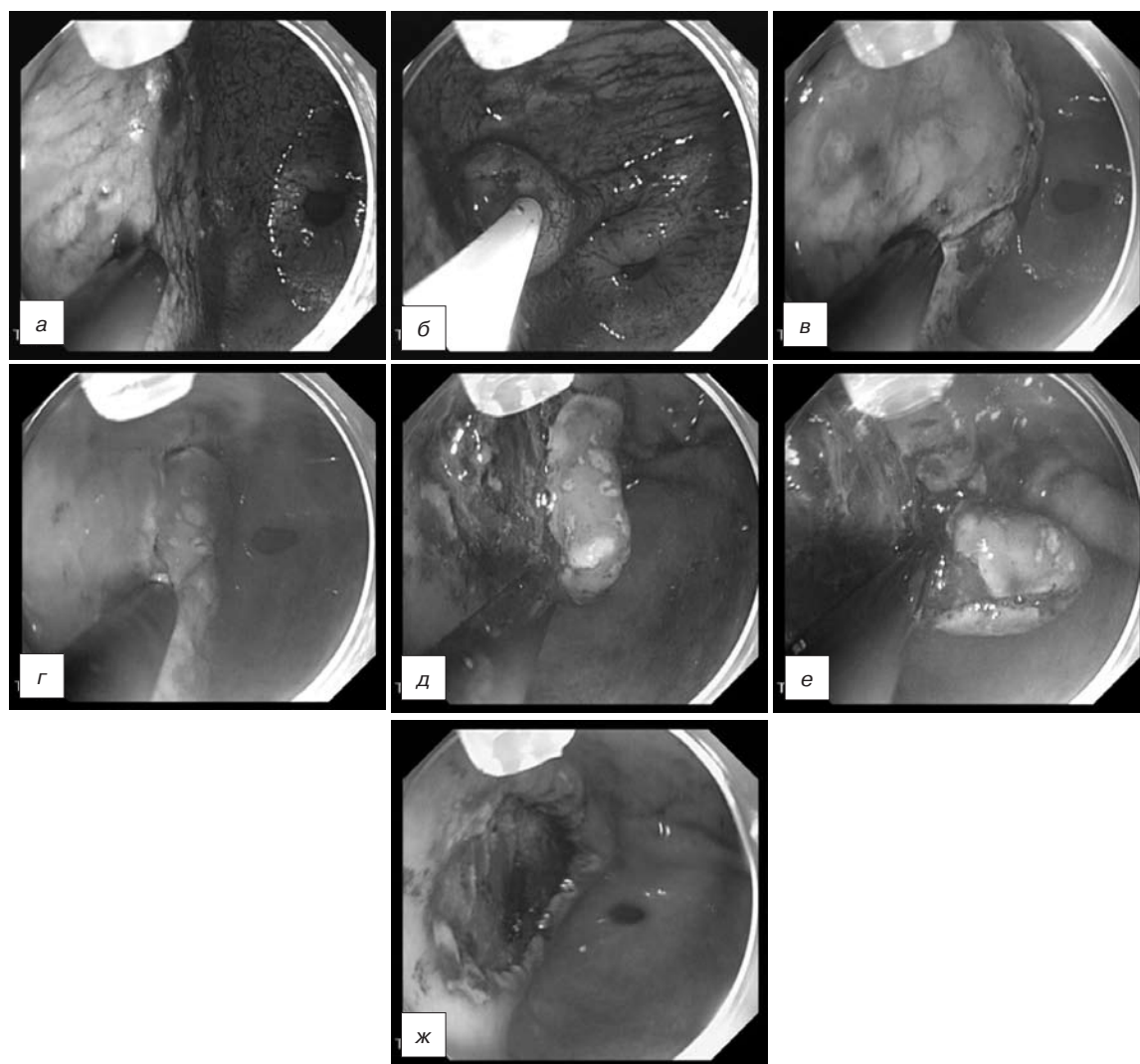


Рис. 3. Этапы резекции с диссекцией подслизистого слоя

а — маркировка границ патологического образования; б — инъекция раствора гиалуроновой кислоты в подслизистый слой; в, г — выполнение циркулярного разреза; д, е — диссекция подслизистого слоя; ж — пострезекционная язва

мость этих групп пациентов достигает 100%, что обусловлено большим процентом вмешательств, выполненных одним фрагментом.

После эндоскопической резекции сохраняются изменения слизистой оболочки окружающей зоны (атрофический гастрит, кишечная метаплазия), которые являются фоном для развития метасиндромного рака. Общая трехлетняя выявляемость метасиндромного рака составляет 5,9% после успешно выполненной операции. Поэтому рекомендовано ежегодное эндоскопическое наблюдение пациентов, перенесших эндоскопическую резекцию [10].

Важным фактором в развитии метасиндромного рака является наличие *H. pylori*. Согласно данным М. Asaka и соавт., при трехлетнем наблюдении после эндоскопической резекции метасиндромный

рак развивался в минимальном количестве случаев после успешной эрадикации по сравнению с *H. pylori*-позитивными пациентами [2]. Эрадикация *H. pylori* замедляет также развитие запущенных форм рака из раннего рака желудка. Более того было предположено потенциальное влияние эрадикации на так называемый «латентный» или скрытый рак (раковую опухоль минимального размера, которая не была выявлена при эндоскопическом обследовании) в виде снижения темпов, остановки или даже супрессии его роста [2]. Поэтому эрадикация *H. pylori* рекомендована для профилактики метасиндромного рака желудка после эндоскопической резекции раннего рака [3].

Таким образом, применение популяционного скрининга в странах с высокими показателями заболеваемости и смертности от рака желудка

и индивидуального скрининга в группах риска позволяет активно выявлять ранние формы рака, адекватное лечение которого улучшает прогноз заболевания. С другой стороны, своевременное

лечение предопухолевой патологии, ассоциированной с *H. pylori*, дает возможность остановить развитие неоплазии.

Список литературы:

1. Поддубный Б.К., Кувишинов Ю.П., Кашин С.В. и др. Современные эндоскопические методики диагностики и лечения предопухолевой патологии и раннего рака желудка // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 3. — С. 52–56.
2. Asaka M., Kato M., David Y., Graham D. Prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication // Intern. Med. — 2010. — Vol. 49. — P. 633–636.
3. Asaka M., Kato M., Takahashi S. et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition // Helicobacter. — 2010. — Vol. 15. — P. 1–20.
4. Chisato H., Daisuke S. The Japanese guidelines for gastric cancer screening // Jpn. J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 38, N 4. — P. 259–267.
5. Endoscopic mucosal resection / Ed. M. Conio. — Blackwell Publishing, 2008. — 222 p.
6. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of world-wide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. — 2010. — Vol. 27, N 12. — P. 2893–2917.
7. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer // Gastric Cancer. — 2007. — Vol. 10, N 1. — P. 1–11.
8. Hisamichi S., Fukao A. Epidemiological characteristics of cancer in Asia // Gan To Kagaku Ryoho. — 1993. — Vol. 20, N 15. — P. 2269–2275.
9. Kaise M. Diagnosis of gastric cancer by magnifying endoscopy with narrow-band imaging: Impact and clinical feasibility of narrow-band imaging for accomplishing // New Challenges in Gastrointestinal Endoscopy. — Springer, 2008. — P. 177–190.
10. Nasu J., Doi T., Endo H. et al. Characteristics of metachronous multiple early gastric cancers after endoscopic mucosal resection // Endoscopy. — 2005. — Vol. 37, N 10. — P. 990–993.
11. Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P. et al. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis // Helicobacter. — 2007. — Vol. 12 (suppl. 2). — P. 32–38.
12. Uedo N., Ishihara R., Iishi H. Autofluorescence imaging video-endoscopy system for diagnosis of superficial gastric neoplasia // New Challenges in Gastrointestinal Endoscopy. — Springer, 2008. — P. 191–199.
13. Whiting J.L., Sigurdsson A., Rowlands D.C. et al. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions // Gut. — 2002. — Vol. 50, N 3. — P. 378–381.

УДК 616.348-002.44-036.87

Рефрактерные и рецидивирующие формы колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*

А.А. Шептулин

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова)

Refractory and relapsing forms of *Clostridium difficile*-associated colitis

A.A. Sheptulin

Цель обзора. Рассмотреть факторы, способствующие возникновению рефрактерных и рецидивирующих форм колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*, изложить современные подходы к лечению больных с указанными вариантами течения заболевания.

Основные положения. Рецидивирующие формы колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*, отмечаются у 15–30% больных. Их возникновению способствуют пожилой возраст пациентов, значительная длительность диареи при первом обострении, прием ингибиторов протонной помпы. В лечении таких больных применяются курсы ванкомицина и метронидазола, дополняемые пробиотиками (*Sacharomyces boulardi*), адсорбентами (колестирамин, смекта) и рифаксимин.

Заключение. Проблема рефрактерных и рецидивирующих форм колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*, требует дальнейших исследований, направленных на повышение эффективности их лечения.

Ключевые слова: колит, ассоциированный с *Clostridium difficile*; рефрактерные и рецидивирующие формы.

The aim of review. To discuss the factors promoting development of refractory and relapsing forms of colitis, associated to *Clostridium difficile* infection, to present the state-of-the-art in management of patients with these variants of the course of disease.

Original positions. Relapsing forms of the *Clostridium difficile*-associated colitis, are seen in 15–30% of patients. Their development is promoted by elderly age of patients, significant duration of diarrhea at the first relapse, intake of proton pump inhibitors. In treatment of such patients courses of vancomycin and metronidazole, supplemented by probiotics (*Sacharomyces boulardi*), adsorbents (Colestyraminum, smecta) and rifaximin are applied.

Conclusion. The problem of refractory and relapsing forms of *Clostridium difficile*-associated colitis, requires the further studying to increase treatment efficacy.

Key words: *Clostridium difficile*-associated colitis; refractory and relapsing forms.

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

Наши представления о поражениях кишечника, связанных с инфекцией *Clostridium difficile* (*Cl. difficile*), в частности о псевдомембранозном колите, претерпели за последние 100 лет существенные изменения.

Впервые псевдомембранозный колит был описан в 1893 г. известным американским хирургом Дж. Финнеем (J. Finney), оставившим заметный след в хирургической гастроэнтерологии. Он оперировал молодую 22-летнюю пациентку с рубцово-язвенным стенозом привратника, которую ему направил знаменитый терапевт У. Ослер, охарактеризовав при этом больную как «несчастное создание, находящееся в ужасном физическом состоянии». Дж. Финней успешно выполнил резекцию желудка с наложением гастроэнтероанастомоза, но через несколько дней у больной развилась профузная диарея, от которой она скончалась на 15-й день после операции. На секции в толстой и тонкой кишке умершей были обнаружены пленки (псевдомембраны), напоминавшие дифтеритические.

Частота псевдомембранозного колита значительно возросла в 50–60 годы прошлого столетия — в эру начала широкого применения антибиотиков. Первое время развитие заболевания связывали с золотистым стафилококком, однако в 1978 г. было убедительно продемонстрировано, что подавляющее большинство случаев антибиотико-ассоциированного псевдомембранозного колита обусловлено инфекцией *Cl. difficile* [1].

Проведенные затем исследования позволили выделить различные варианты антибиотико-ассоциированной диареи, уточнить патогенез псевдомембранозного колита, изучить особенности его клиники и диагностики, разработать схему эффективного лечения. Так, было показано, что антибиотико-ассоциированная диарея может клинически манифестироваться в двух формах: в виде идиопатической диареи, протекающей без лихорадки и воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника, прекращающейся самопроизвольно после отмены антибиотиков, и в виде антибиотико-ассоциированного (в тяжелых случаях — псевдомембранозного) колита, характеризующегося высокой лихорадкой, частым жидким стулом с примесью крови, высоким лейкоцитозом, возможностью развития серьезных осложнений (электролитных нарушений, токсического мегаколона и др.).

При этом было отмечено, что *Cl. difficile* выступает в качестве этиологического фактора у 15–25% больных с идиопатической антибиотико-ассоциированной диареей, у 50–70% пациентов с антибиотико-ассоциированным колитом и у 90–100% больных с псевдомембранозным колитом. Столь частая связь различных форм антибиотико-ассоциированной диареи с микроорганизмами *Cl. difficile* обусловлена широкой распростра-

ненностью бессимптомного носительства данной инфекции, составляющей в среднем во взрослой популяции около 5%. При приеме антибиотиков (в первую очередь, клиндамицина, ампициллина, амоксициллина и цефалоспоринов), угнетающих рост штаммов кишечной палочки, которая в норме подавляет жизнедеятельность *Cl. difficile*, частота носительства возрастает до 15–40% [5]. Эти бактерии вызывают в стационарах типичную нозокомиальную инфекцию, распространяясь через грязные руки.

Было установлено, что в патогенезе псевдомембранозного колита важная роль принадлежит энтеротоксинам А и В, которые вырабатываются *Cl. difficile*. Эти токсины снижают резистентность слизистой оболочки кишечника, повышают ее проницаемость, вызывают дезагрегацию актина и непосредственное повреждение колоноцитов [13].

Достигнут также значительный прогресс в диагностике псевдомембранозного колита. Описана типичная эндоскопическая и гистологическая картина заболевания в виде характерных псевдомембран (налетов кремового цвета размерами 2–8 мм), состоящих из фибрина, слизи, некротизированных эпителиальных клеток и лейкоцитов.

Для обнаружения *Cl. difficile* в клинической практике широко применяются метод культуры тканей, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью и выявляющий токсин В микроорганизмов, а также иммуноферментный метод, позволяющий обнаружить токсины А и В и дающий положительные результаты уже через 2–4 ч.

Наконец, была оптимизирована схема лечения, позволявшая достичь положительного эффекта у 95–100% больных псевдомембранозным колитом. Указанная схема заключалась в пероральном приеме ванкомицина в дозе 125–500 мг 4 раза в сутки или метронидазола в дозе 250 мг 3 раза в сутки в течение 7–14 дней.

Однако наблюдения последних лет показали, что проблемы, связанные с колитом, ассоциированным с *Cl. difficile*, еще очень далеки от своего решения.

Прежде всего необходимо отметить все возрастающее эпидемиологическое значение инфекции *Cl. difficile*. Так, частота нозокомиальных случаев колита, ассоциированного с этой инфекцией, возросла начиная с 2000 г. в 4 раза. Если раньше группы риска этого заболевания ограничивались преимущественно госпитализированными или оперированными больными, получающими лечение антибиотиками или цитостатиками, то в настоящее время данные группы пополнились лицами, проживающими в общежитиях, амбулаторными пациентами с хроническими заболеваниями, протекающими с угнетением иммунитета, лицами, вернувшимися из тропических стран, больными

с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника [2, 14].

В последние годы в США и Канаде выделен новый штамм *Cl. difficile* (NAPI/027), который характеризуется более высокой вирулентностью, увеличенной продукцией токсинов А и В, устойчивостью к антибиотикам. Колит, вызванный этим штаммом, протекает с более высокими показателями летальности [16].

Накопленный опыт свидетельствует также о том, что применяющийся в диагностике иммуноферментный метод быстрого обнаружения токсинов А и В (метод ЕΙΑ) может давать ложноотрицательные результаты из-за способности некоторых штаммов вырабатывать мутантный токсин А. Поэтому при соответствующей клинической и эндоскопической картине, свойственной колиту, ассоциированному с *Cl. difficile*, эмпирическую терапию следует проводить даже при отсутствии положительных результатов данного исследования.

Наконец, последние публикации позволяют сделать вывод о снижении эффективности антибиотикотерапии у рассматриваемой категории больных. Особенно это относится к применению метронидазола при тяжелых формах заболевания. Если эффективность ванкомицина в таких случаях сохраняется на уровне 97%, то в отношении метронидазола она падает до 76% [17].

Кроме того, серьезной проблемой остается высокая частота рецидивов, составляющая в настоящее время, по разным данным, 15–30% [1, 2, 16]. После повторных курсов лечения она может возрасти до 50% [9]. Не являются редкостью больные с множественными (6 и более) рецидивами заболевания.

Причины развития рецидивов связаны со способностью *Cl. difficile* образовывать споры, которые после прекращения антибиотикотерапии вновь превращаются в вегетативные формы бактерий. Такое объяснение подтверждается экспериментальными исследованиями в условиях *in vitro*. Их результаты показали, что под влиянием ванкомицина погибают только вегетативные формы *Cl. difficile*, тогда как споры этих анаэробных бактерий сохраняют свою жизнеспособность [1].

Установлен ряд факторов, способствующих развитию рецидивов колита после прекращения лечения. К ним относятся: пожилой возраст (старше 70 лет), хронические заболевания почек, наличие сопутствующего сахарного диабета, значительная (более 2 нед) продолжительность диареи при первом обострении, перенесенные незадолго до начала заболевания оперативные вмешательства, назначение наряду с метронидазолом и ванкомицином антибиотиков, не действующих на *Cl. difficile* [6, 8, 9].

В последние годы появились работы (в том числе и метааналитические), свидетельствующие

о том, что прием ингибиторов протонной помпы способствует развитию колита, ассоциированного с *Cl. difficile*, и повышает риск развития его рецидивов [9, 15]. Так, по сообщениям Y.G. Kim и соавт. [8], в группе больных колитом, ассоциированным с *Cl. difficile*, принимавших ингибиторы протонной помпы, частота последующих рецидивов заболевания составила 47,6%, а у больных, которые не принимали эти препараты, — 4,8%. Полагают, что повышение риска развития анализируемой формы колита и частоты его рецидивов связано с исчезновением бактерицидных свойств соляной кислоты по отношению к бактериям и их спорам в условиях антисекреторной терапии [11]. Впрочем, по наблюдениям B.R. Dalton и соавт. [3], ингибиторы протонной помпы повышают вероятность возникновения колита, ассоциированного с *Cl. difficile*, очень незначительно и польза данных препаратов (в тех случаях, когда они действительно необходимы) значительно превышает риск развития этого заболевания.

Рецидивы колита, ассоциированного с *Cl. difficile*, возникают обычно спустя 3–10 дней после отмены ванкомицина или метронидазола. Их клинические симптомы бывают обычно идентичны первым обострениям заболевания, хотя выраженность рецидивов может отличаться от первых обострений как в большую, так и в меньшую сторону. В анализах кала в период рецидивов также определяется токсин *Cl. difficile* [1].

Лечение рецидивирующих форм колита, ассоциированного с *Cl. difficile*, как и при первых обострениях, проводится повторными курсами ванкомицина и метронидазола в стандартных дозах или бацитрацином (в дозе 25 000 ЕД 4 раза в день) в течение 10–14 дней, которое также нередко бывает успешным [1]. При этом было отмечено, что больные, у которых прием метронидазола оказывается неэффективным, в 90% случаев хорошо отвечают на прием ванкомицина [6].

В качестве альтернативы можно назначать пролонгированные (на протяжении 4–6 нед) курсы ванкомицина в дозе 125 мг 4 раза в день в комбинации с пробиотиками. Проведенный мета-анализ, охватывавший 25 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 3164 больных, показал, что только сахаромикеты (*Sacharomyces boulardi*) были эффективны при антибиотико-ассоциированном колите, связанном с *Cl. difficile* [10]. Препарат применяется обычно в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 4 нед.

В дополнение к ванкомицину могут назначаться также адсорбенты, связывающие токсины *Cl. difficile*: колестирамин или колестипол по 4 г 3–4 раза в сутки либо диоктаэдрический смектит (смекта) по 9–12 г/сут. Смекта, кроме того, оказывает цитопротективное действие, увеличивая толщину слоя и вязкость пристеночной слизи, нормализует кишечную проницаемость, оказывает

гемостатический эффект при геморрагиях в слизистую оболочку кишечника.

После стандартного курса ванкомицина хорошо зарекомендовало себя применение у таких пациентов рифаксимины в дозе 400–800 мг/сут в течение 2 нед, что может привести к прекращению рецидивирования диареи [4].

В качестве резервного способа лечения рецидивов колита, ассоциированного с *Cl. difficile*, рассматривается ректальная бактериотерапия — введение в толстую кишку (с помощью колоноскопии или так называемой ретенционной клизмы) взвеси фекальных масс, взятых от здоровых доноров или родственников 1-й степени родства. Несмотря на приводимые в литературе хорошие результаты (быстрый клинический и эндоскопический эффект, отсутствие рецидивов), значительный опыт применения данного способа лечения пока еще не накоплен [7, 12]. Осторожное отношение к этому методу — помимо эстетической стороны — определяется и возможностью передачи таким образом различных инфекций.

При тяжелом течении колита, ассоциированного с *Cl. difficile*, комбинируют пероральный прием ванкомицина (иногда применение через

назогастральный зонд или в клизме) с внутривенным введением метронидазола (500–750 мг 3 раза в сутки). Использование кортикостероидов у больных с тяжелой формой заболевания оказывается неэффективным. При развитии токсического мегаколона, сохранении высокого лейкоцитоза, повышении уровня креатинина в сыворотке крови ставится вопрос об оперативном лечении [16].

Заключение

Таким образом, современное течение колита, ассоциированного с *Cl. difficile*, характеризуется повышением частоты рефрактерных и рецидивирующих форм данного заболевания. Выделен ряд факторов, способствующих возникновению этих форм (пожилой возраст, значительная длительность диареи при первом обострении, дополнительный прием ингибиторов протонной помпы и др.). Лечение рефрактерных и рецидивирующих форм колита, ассоциированного с *Cl. difficile*, включает в себя повторные курсы ванкомицина и метронидазола, дополняемые в необходимых случаях рифаксимином и пробиотиками (*Sacharomyces boulardi*).

Список литературы

1. Barlett J.C. Pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea // Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease / Ed. M. Feldman et al. — 7th ed. — Philadelphia—London—Toronto—Montreal—Sydney—Tokyo, 2002. — P. 1914–1931.
2. Bauer T. Darminfektionen (*Clostridium difficile*, Norovirus) // XIII Gastroenterologie-Seminarwoche Titisee. — Freiburg, 2010. — S. 235–238.
3. Dalton B.R., Lye-Maccannell T., Henderson E.A. et al. Proton pump inhibitors increase significantly the risk of *Clostridium difficile* infection in a low-endemicity, non-outbreak hospital setting // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 29. — P. 626–634.
4. Johnson S., Schriever Ch., Galang M. Interruption of recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. Brief report // CID. — 2007. — Vol. 44. — P. 1–3.
5. Jumaa P., Wren B., Tabaqchali S. Epidemiology and typing of *Clostridium difficile* // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1996. — Vol. 8. — P. 1035–1040.
6. Jung K.S., Cheon J.H., Park J.J. et al. Risk factors of treatment failure and relapse after metronidazole or vancomycin treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a 10-year study in a single tertiary center in Korea // Gut. — 2009. — Vol. 58 (suppl. II). — P. 406.
7. Kassam Z., Rajveer H., Marshall K., Lee Ch.H. Fecal transplantation via retention enema is effective for recurrent or refractory *Clostridium difficile* associated diarrhea // DDW — New Orleans. — 2010. — Abstract. — P. 1223.
8. Kim Y.G., Jang B-I, Choi E.J. et al. Association of proton pump inhibitors with recurrent *Clostridium difficile* associated disease: a matched case-control analysis by using propensity score // DDW — New Orleans. — 2010. — Abstract. — P. 1231.
9. Koro N., Abdalla Y., Kanwal F. et al. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a retrospective case-control study // DDW — New Orleans. — 2010. — Abstract. — P. 1229.
10. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 812–822.
11. Morga M., Barr M., Mercogliano G., Kuntz C. Proton pump inhibitors increase risk of severe disease among patients hospitalized with *Clostridium difficile* associated diarrhea // DDW — New Orleans. — 2010. — Abstract. — P. 1225.
12. Naegels S., Ruytjens I., Terriere L. et al. Fecal transplantation for recurrent *Clostridium difficile* colitis, an underused treatment modality // Gut. — 2009. — Vol. 58 (suppl. II). — P. 407.
13. Pothoulakis Ch. Pathogenesis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1996. — Vol. 8. — P. 1041–1047.
14. Rodermann J.R., Dubberke E.R., Reske K.A. et al. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 5. — P. 339–344.
15. Shukla S., Shukla A., Guha S., Mehboob Sh. Use of proton pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a meta-analysis // DDW — New Orleans. — 2010. — Abstract. — P. 1230.
16. Surawicz Ch.M. Refractory and recurrent *C. difficile* colitis: what are the latest treatment options and what works // AGA spring postgraduate course. — New Orleans, 2010. — P. 153–176.
17. Zar F. et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 45. — P. 302–307.

УДК 616.34-006.5-056.7-06

Синдром Пейтца – Егерса: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения

В.О. Кайбышева, В.Т. Ивашкин, Е.К. Баранская, О.С. Шифрин,
К.В. Пюрвеева, А.Е. Леонович, О.А. Склянская, А.А. Шептулин

(ГОУ ВПО «1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»)

Peutz–Jeghers syndrome: review of the literature and clinical case presentation

V.O. Kaybysheva, V.T. Ivashkin, Ye.K. Baranskaya, O.S. Shifrin, K.V. Pyurveyeva,
A.Ye. Leonovich, O.A. Sklyanskaya, A.A. Sheptulin

Цель публикации. На примере собственного клинического наблюдения продемонстрировать сложности диагностики и лечения при наследственном множественном полипозе желудочно-кишечного тракта.

Особенности представленного наблюдения. У больного с синдромом Пейтца–Егерса, несмотря на своевременно установленный диагноз и проведение ежегодных скрининговых и лечебных мероприятий, не удалось избежать развития серьезных осложнений. Периодически возникающие кровотечения из полипов и кишечные инвагинации стали причиной четырех обширных резекций тонкой и толстой кишки, что привело к развитию синдрома короткой кишки и инвалидизации больного.

Заключение. В настоящее время не существует патогенетически обоснованной терапии синдрома Пейтца–Егерса. Основная тактика ведения пациентов заключается в динамическом наблюдении и предупреждении развития фатальных осложнений.

Ключевые слова: синдром Пейтца–Егерса, множественный полипоз желудочно-кишечного тракта.

The aim of publication. To show complexities of diagnostics and treatment at hereditary multiple gastro-intestinal polyposis by the example of clinical case.

Features of clinical case. At the patient with Peutz–Jeghers syndrome, despite of well-timed diagnosis, annual screening and treatment, it was not possible to avoid development of serious complications. Recurrent bleedings from polyps and intestinal obstruction became the cause of four extensive resections of the small and large intestine that resulted in development of short bowel syndrome and disability of the patient.

Conclusion. Now there is no pathogenically proved treatment of Peutz–Jeghers syndrome. The main management approach consists in dynamic observation and the prevention of fatal complications.

Key words: Peutz–Jeghers syndrome, multiple polyposis of gastro-intestinal tract.

Синдром Пейтца–Егерса — аутосомно-доминантно наследуемое заболевание, характеризующееся множественными гамартмами полипами в желудке, тонкой и толстой кишке, меланиновыми пигментными пятнами на

коже и слизистых оболочках, а также высоким риском развития злокачественных опухолей органов пищеварения и репродуктивной системы. По современной классификации множественных полипозов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ)

Баранская Елена Константиновна — доктор медицинских наук, профессор курса «Функциональная диагностика и фармакотерапия в гастроэнтерологии» при кафедре семейной медицины ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: ebaranskaya@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Кайбышева Валерия Олеговна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: valeriakai@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

синдром Пейтца—Егерса относится к наследственным гамартмным полипозам (табл. 1) [13].

Наследственные гамартмные полипозные синдромы — группа заболеваний, которые характеризуются двумя особенностями: множественными полипами в пищеварительной системе, имеющими относительно доброкачественную природу, и увеличенным риском развития злокачественных опухолей различных органов [8]. Следует подчеркнуть, что полипы, обнаруживаемые при данных синдромах, по своему гистологическому строению отличаются от часто встречающихся аденоматозных полипов. В гамартомах наблюдается чрезмерное развитие стромы, нарушение соотношения тканевых элементов при отсутствии активации пролиферативных процессов и клеточной атипии со стороны эпителиального пласта. Основу данных изменений составляет пролапс мышечного слоя собственной пластинки слизистой оболочки в строму полипа с древовидным разветвлением гладкомышечных волокон, что при морфологическом исследовании создает ложное впечатление инвазии эпителия в толщу кишечной стенки [8].

Таким образом, гамартмные кишечные полипы образуются из нормальных тканей стенки кишки в необычном их сочетании, тогда как в аденоматозных полипах патологический процесс облигатно затрагивает эпителий.

Эпидемиология

Распространенность заболевания точно не установлена. Частота рождения детей с синдромом Пейтца—Егерса ориентировочно оценивается в пределах от 1:25 000 до 1: 280 000 случаев в год [17]. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Не выявлено расовых или этнических различий в заболеваемости [13, 17].

Этиология и патогенез

Возникновение синдрома Пейтца—Егерса связано с генеративной мутацией гена STK11, локализованного на коротком плече 19 хромосомы в положении 13.3 (19p13.3). Описано 212 его мутаций с большим многообразием механизмов: нонсенс, миссенс, делеции, инсерции, сплайсинг и др.

[17]. Предполагается, что клиническая гетерогенность заболевания у разных пациентов (широкая вариабельность по числу и типу полипов, плотности меланиновой пигментации кожи и слизистых оболочек, возрасту манифестации заболевания, тяжести течения) обусловлена различной экспрессивностью гена, которая, в свою очередь, зависит от типа мутации [17]. Известно, что нонсенс-мутации, приводящие к появлению кодона-терминатора и остановке синтеза белка, фенотипически протекают более тяжело, чем миссенс-мутации, выражаясь в ранней манифестации заболевания и высокой частоте осложнений [3, 17].

Ген STK11 — ген-супрессор опухолей, кодирующий фермент серин-треониновую протеинкиназу 11. Мутация даже в одном аллеле гена приводит к синтезу функционально неполноценного белка-фермента. Известно, что серин-треониновая протеинкиназа 11 регулирует ориентировку клеток в пределах ткани за счет влияния на клеточную поляриность и участия в межмембранных белковых взаимодействиях [7, 17], ингибирует пролиферацию клеток и клеточный рост в фазе G1, взаимодействуя с белком p53, инициирует процессы апоптоза [15]. Благодаря вышеперечисленным механизмам серин-треониновая киназа 11 контролирует опухолевый рост, особенно в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, а также в гонадах, молочной железе и шейке матки. Потеря функциональной активности серин-треониновой протеинкиназы сопровождается ускорением роста и бесконтрольным делением клеток, что приводит к формированию полипов в ЖКТ [17].

Возникновение злокачественных опухолей при синдроме Пейтца—Егерса объясняется гипотезой о потере гетерозиготности, которая представляет собой дополнительную соматическую мутацию во второй копии гена STK11 в клетках определенных органов, возникающую в течение жизни больного. Предполагается, что данная комбинация генетических изменений ведет к полной потере онкосупрессорной активности фермента серин-треонин киназы и развитию рака [8]. Частое обнаружение соматических мутаций гена STK11 в клетках немелкоклеточного рака легкого, меланомы, некоторых форм рака поджелудочной железы у лиц, не страдающих синдромом Пейтца—Егерса,

Таблица 1

Классификация гастроинтестинальных полипозных синдромов [13]

Наследственные полипозные синдромы			Ненаследственные полипозные синдромы
аденомы	гамартомы	другие	
Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки	Синдром Пейтца—Егерса	Нейрофиброматоз, тип 1	Синдром Кронкхайта—Канада
Синдром Гарднера	Ювенильный полипозный синдром	Наследственный смешанный полипозный синдром	Лимфоматозный полипоз
Синдром Туркота	Болезнь Коудена	Множественная эндокринная неоплазия, тип 2	Гиперпластический полипоз

подтверждает, что потеря функциональной активности серин-треонин киназы ведет к бесконтрольному размножению генетически измененных клеток [17].

Синдром Пейтца–Егерса наследуется по ауто-сомно-доминантному типу: для развития болезни достаточно унаследовать мутантный аллель от одного из родителей. Около 50% больных не имеют семейного анамнеза — в этих случаях предполагают мутацию *de novo* гена STK11, возникшую в половых клетках. Дефектный аллель передается половине потомков больного независимо от их пола.

Патологическая анатомия

Гамартомные полипы при синдроме Пейтца–Егерса обнаруживаются на протяжении всего желудочно-кишечного тракта (от желудка до прямой кишки), причем чаще располагаются неравномерно: мелкие обычно локализуются в желудке, двенадцатиперстной и толстой кишке, а крупные — в тощей. **Макроскопически** полипы могут быть плоскими или высокими, различной величины (от нескольких миллиметров до 5 и более сантиметров), с гладкой либо дольчатой поверхностью, на широком основании и на ножке [8, 13, 14]. Располагаются гамартомы по одиночке или кластерами, порой выстилают всю поверхность слизистой, напоминая ковровое покрытие [8]. Примечательно, что у больных с синдромом Пейтца–Егерса наряду с гамартомными полипами в толстой кишке и желудке часто обнаруживаются аденоматозные полипы [17].

При **микроскопическом исследовании** эпителий в гамартомах представлен клетками, присутствующими в норме в слизистой оболочке пищеварительного тракта, без признаков атипии и пролиферации. В зависимости от локализации полипа наблюдают определенные различия в клеточном составе эпителиального компонента [8]. Во множественных полипах тонкой кишки обнаруживают энтероциты, клетки Панета и бокаловидные клетки, формирующие типичные тубулярные железы и криптосподобные структуры в стромах. Желудочные полипы также представлены клетками, характерными для слизистой данного отдела. Полипы в толстой кишке имеют особенности: содержат удлиненные ветвящиеся крипты с большим количеством бокаловидных клеток, характерно появление участков аденоматоза, в связи с чем они должны рассматриваться как потенциально злокачественные [8, 13]. Строма полипов представляет собой древовидно ветвящиеся пучки гладких мышц, исходящие из собственной мышечной пластинки слизистой оболочки. Из-за большого содержания мышечных волокон полипы довольно плотные [13].

Клиническая картина

Широкая вариабельность числа, размеров и гистологических типов полипов отражается в гетерогенности клинической симптоматики. В некоторых случаях множественный полипоз ЖКТ долгое время ничем себя не проявляет, манифестирует в зрелом возрасте. Описаны случаи обнаружения полипов при отсутствии какой-либо симптоматики во время обследования пациентов по поводу других заболеваний [2, 8]. Однако чаще множественный гамартомный полипоз становится причиной явных желудочно-кишечных кровотечений (гематемезис, мелена), а также приводит к оккультным кровотечениям и хронической анемии [2]. Кроме того, под влиянием перистальтики кишечника крупные плотные полипы могут тянуть за собой слизистую оболочку кишки, смещаясь на десятки сантиметров, вызывая кишечную инвагинацию с клинической картиной кишечной непроходимости. При инвагинации сокращенный участок кишки вместе со своей брыжейкой по продольной оси затягивается в дистальный отдел кишки с нормальным просветом: развивается отек, постепенно возникают нарушения кровообращения и некроз кишечной стенки [4, 14]. Средний возраст манифестации заболевания, по данным различных авторов, колеблется от 10 до 12,5 лет, однако в некоторых случаях симптомы развиваются у детей в течение первых лет жизни [3, 9, 17].

Внекишечные проявления заболевания

У больных с наследственными полипозами нередко встречаются различные внекишечные проявления заболевания, которые уже при внешнем осмотре позволяют заподозрить наличие полипов в желудочно-кишечном тракте. При синдроме Пейтца–Егерса характерным внекишечным симптомом служит меланиновая пигментация кожи и слизистых оболочек. Меланиновые пятна (лентиги) начинают появляться в детском возрасте и наиболее часто локализуются на губах и слизистой оболочке щек, возможно также поражение ладоней, стоп, пальцев, периорбитальной и перианальной областей. Пятна на красной кайме губ отличаются большей плотностью, чем на коже. Они не вызывают болезненных ощущений, имеют небольшой размер, овальную форму, коричневый цвет, не темнеют при длительном пребывании на солнце, не малигнизируются. В отличие от пигментных пятен на коже, которые с возрастом бледнеют и могут исчезнуть, пятна в полости рта сохраняются на всю жизнь. При гистологическом исследовании отмечают повышенное содержание пигмента в клетках базального слоя и собственной пластинки слизистой оболочки. Пятна имеют доброкачественную природу и не требуют лечения. Однако их клиническое значение заключается в том, что они указывают на повышенный риск

развития рака органов пищеварительной и репродуктивной системы [1, 2, 13, 17].

Малигнизация

Гамартомы обычно не склонны к озлокачествлению, но у больных с синдромом Пейтца—Егерса чаще, чем в общей популяции, развиваются опухоли различных органов (колоректальный рак, рак желудка, поджелудочной железы, молочных желез, опухоли яичек и яичников, рак матки и злокачественная аденома шейки матки).

По данным разных авторов, больные с синдромом Пейтца—Егерса страдают злокачественными опухолями в 9,9–11,1 раза чаще, чем в целом в популяции. Наибольшему риску малигнизации подвержены органы ЖКТ (относительный риск=151) и молочная железа (относительный риск=20,3). Характерно развитие злокачественных опухолей начиная уже с молодого возраста: к 20 годам рак выявляется у 1% больных, к 40 годам — у 17–19%, к 60 годам — у 60–63%, к 70 годам — у 81–85% [6, 9, 12, 16]. Рак желудка и толстой кишки выявляется к 50 годам у 15% пациентов, к 70 годам — у 57%. Риск развития рака поджелудочной железы возрастает во много раз — к 70 годам он диагностируется у 17% больных [12]. Рак органов репродуктивной системы также развивается в относительно молодом возрасте: у 8% женщин с синдромом Пейтца—Егерса к 40 годам возникает рак молочной железы [16].

Диагностика

Диагностика синдрома Пейтца—Егерса базируется на клинических особенностях заболевания и при необходимости подтверждается молекулярно-генетическим тестированием с обнаружением мутации в гене STK11 [17]. Диагноз считается достоверным при наличии хотя бы одного из перечисленных далее признаков [5]:

- два или более гистологически подтвержденных гамартомных полипов;
- любое число гамартомных полипов у пациента, имеющего наследственный анамнез;
- характерная пигментация кожи и слизистых оболочек при наличии отягощенного наследственного анамнеза по синдрому Пейтца—Егерса;
- любое число гамартомных полипов у пациента с характерной меланиновой пигментацией.

Следует помнить, что у больных с синдромом Пейтца—Егерса часто обнаруживаются другие гистологические типы полипов, в частности аденоматозные изменения в толстой кишке, обнаружение которых может стать причиной ошибочного диагноза [5].

Лечение и динамическое наблюдение

В 2006 г. Giardiello и Trimbath опубликовали рекомендации по скринингу больных с синдромом Пейтца—Егерса (табл. 2) [11].

При обнаружении полипов рекомендована следующая тактика.

- Полипы менее 1,5 см: эндоскопическая полипэктомия при локализации образований в желудке и двенадцатиперстной кишке, интраоперационная энтероскопия с полипэктомией при обнаружении в тонкой кишке. Удаление полипов, находящихся в дистальных отделах тонкой кишки, возможно также методом двойной баллонной энтероскопии. Данная тактика уменьшает частоту экстренных лапаротомий и резекций кишки по поводу инвагинаций [10, 18].
- Полипы более 1,5 см: лапаротомия и интраоперационная эндоскопия с полипэктомией.
- При выявлении злокачественных опухолей и инвагинаций рекомендована традиционная тактика.

Приводим собственное клиническое наблюдение больного с синдромом Пейтца—Егерса, которое заслуживает внимания в силу тяжелого течения заболевания.

Таблица 2

Частота проведения контрольных исследований у больных с синдромом Пейтца—Егерса [11]

Орган	Метод исследования	Возраст начала скрининга, лет	Интервал, годы
Желудок	Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)	8	2–3
Тонкая кишка	Капсульная эндоскопия или МР энтерография	8	2–3
Толстая кишка	Колоноскопия	18	2–3
Молочная железа	Ручное обследование груди	25	Ежемесячно
	Маммография	25	1
Яичники	Трансвагинальное УЗИ, сывороточный онкомаркер СА 125	25	1
Матка и шейка матки	Ручное исследование органов малого таза, цитологический мазок	18	1
Поджелудочная железа	Магнитно-резонансная томография, УЗИ, сывороточный онкомаркер СА 19-9	25	1–2
Яички	Пальпация и УЗИ яичек	С рождения	1

Больной М., 20 лет, при поступлении в клинику жаловался на жидкий стул до 5–7 раз в сутки с включениями непереваренной пищи, вздутие и распирающие боли в животе, похудание на 26 кг за 5 мес, постоянное чувство голода, общую слабость. Из анамнеза известно (со слов отца), что в 4-летнем возрасте на фоне полного здоровья появились рвота с кровью, жидкий стул с примесью крови, боли в животе.

С помощью общепринятых методов обследования диагноз установить не удалось, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, в связи с чем была выполнена диагностическая лапаротомия. Обнаружены тонкокишечная инвагинация и полипы в тонкой кишке, проведена резекция тонкой кишки с анастомозом конец в конец. После операции ребенок быстро пошел на поправку. Вскоре родители заметили появление пигментных пятен на губах мальчика, однако значения этому не придали.

В последующем на протяжении около 7 лет жалобы не беспокоили, ребенок рос и развивался соответственно возрасту, не обследовался. В возрасте 11 лет вновь возникли резкая боль в животе, рвота, мелена, мальчик был госпитализирован в стационар, где на фоне инфузионной и спазмолитической терапии боли несколько уменьшились, однако состояние оставалось тяжелым, диагноз в течение недели установлен не был. По настоянию отца хирургами было принято решение о проведении лапаротомии, при которой выявлены полипы в тонкой кишке, хроническая тонкокишечная инвагинация. Выполнены полипэктомия и резекция тонкой кишки с анастомозом конец в бок. После проведения морфологического исследования операционного материала установлен диагноз: синдром Пейтца–Егерса. Больному рекомендовано ежегодное эндоскопическое обследование с целью выявления новых полипов.

Необходимо отметить, что случаев множественного полипоза в семье больного нет: родители и два младших брата здоровы. В дальнейшем в течение 7 лет пациенту ежегодно проводилась эндоскопическая электроэксцизия полипов как в плановом порядке – при выявлении крупных полипов, так и при появлении кровотечений из желудочно-кишечного тракта. Самочувствие в этот период оставалось удовлетворительным: продолжал обучение в школе, активно занимался спортом.

В 2010 г. при плановой эндоскопии обнаружены полипы желудка, рекомендовано их удаление, в связи с чем больной был госпитализирован в хирургическое отделение Сургутской окружной больницы, где 15.06.2010 г. была выполнена эндоскопическая полипэктомия, однако через 4 дня утром повысилась температура тела, возникли резкая боль в животе, однократно – рвота, стула не было. При рентгенологическом исследовании брюшной полости диагностированы кишеч-

ная непроходимость, илеоцекальная инвагинация. Проведена экстренная операция – правосторонняя гемиколэктомия.

После операции самочувствие больного значительно ухудшилось: стали беспокоить водянистый стул 5–7 раз в сутки, вздутие и постоянные распирающие боли в животе, слабость, похудание, значительное снижение качества жизни, депрессия. Юноша прекратил обучение, был признан инвалидом 2-й группы. После выписки из хирургического отделения он в течение 4,5 мес непрерывно находился на лечении в различных стационарах терапевтического профиля с диагнозом «синдром короткой кишки, синдром мальабсорбции». Несмотря на проводимую терапию антибактериальными, ферментными, антидиарейными препаратами, парентеральное и энтеральное питание состояние прогрессивно ухудшалось: жидкий стул и боли в животе сохранялись и даже нарастали, потеря массы тела составила 26 кг. С данными жалобами в октябре 2010 г. больной поступил в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко при 1-м МГМУ им. И.М. Сеченова.

При поступлении: состояние тяжелое, сознание ясное. Телосложение астеническое, воронкообразная форма грудной клетки (рис.1). Рост 175 см, масса тела 49 кг, ИМТ 14 кг/м². Кожные покровы бледные, сухие, тургор кожи снижен, волосы тусклые, ломкие. На красной кайме нижней и верхней губы множественные пятна (лентиги) коричневого цвета, овальной формы, размером 1–3 мм. На слизистой оболочке щек пятна неправильной формы, размером до 5 мм (рис. 2). По средней линии живота послеоперационный рубец, по ходу рубца участки грануляций без признаков гнойного воспаления. Над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет, число дыханий 17 в минуту.



Рис. 1. Больной М. с синдромом Пейтца – Егерса

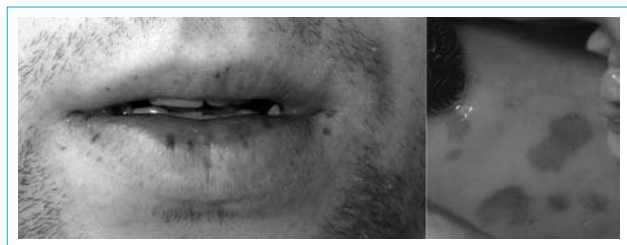


Рис. 2. Меланиновая пигментация губ и слизистой оболочки щек

Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 82 в минуту, АД 100/70 мм рт. ст. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот участвует в акте дыхания, вздут, при пальпации несколько напряжен, болезненный, при аускультации выслушивается вялая перистальтика. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Отеков нет.

Данные лабораторных исследований: в анализе кала бензидиновая проба на скрытую кровь положительная, выявляется слизь, амилорея, креаторея; в анализе мочи — следы белка, кетонурия; в анализе крови — гипохромная анемия (Hb 97 г/л), относительный лимфоцитоз (46%); в биохимическом анализе крови — гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, снижение уровня сывороточного железа, что свидетельствует о наличии синдрома мальабсорбции.

При рентгенологическом исследовании органов брюшной полости выявлены признаки кишечной непроходимости: в петлях кишечника множественные тонкокишечные и немногочисленные толстокишечные горизонтальные уровни жидкости, петли толстой кишки малопневматизированы (рис. 3).

При УЗИ органов брюшной полости печень, поджелудочная железа, селезенка без особенностей, в желчном пузыре определяются мелкие конкременты и уплотнение стенок до 2,7 мм.

По данным ЭГДС (рис. 4): в нижней трети тела желудка и антруме видны множественные полушаровидной формы полипы размером до 0,4 см, там же множественные красные плоские эрозии. В луковице и остальных отделах двенадцатиперстной кишки множественные полипы полушаровидной формы до 0,4 см. Тест на инфекцию *H. pylori* положителен. Биопсия из полипа: гистологическая картина тубуло-ворсинчатой аденомы с древовидным врастанием мышечных волокон и участками некроза. Картина не противоречит синдрому Пейтца—Егерса (рис. 7).

При компьютерной томографии органов брюшной полости: петли тощей кишки (рис. 5) расширены до 5,5 см в диаметре, толщина ее стенок не превышает 3 мм, складки утолщены, отечны. В просвете кишки определяются множественные пристеночные дефекты наполнения округлой



Рис. 3. Обзорная рентгенограмма брюшной полости больного М.: горизонтальные уровни жидкости

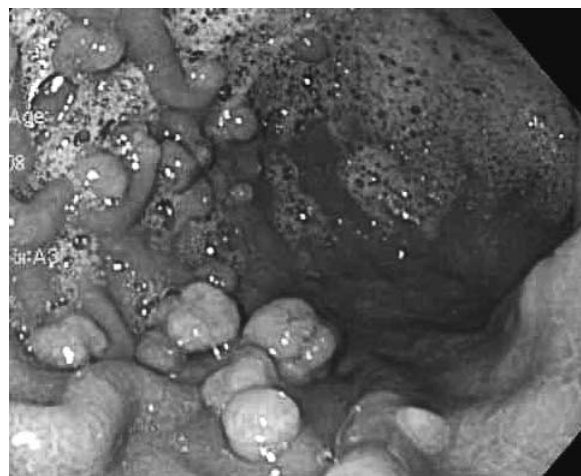


Рис. 4. ЭГДС: множественные полипы в желудке

формы, размером от 0,5 до 2,5 см с четкими неровными контурами (полипы). Стенки подвздошной кишки (рис. 6) диффузно утолщены до 6–8 мм, однородной структуры. Регионарные лимфоузлы размером до 10 мм.

Согласно консультации генетика, у больного диагностирован синдром Пейтца—Егерса — моногенное наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. В связи с отсутствием наследственного анамнеза скорее всего имеет место новая мутация (спорадический случай), что характерно для заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования.

На основании жалоб, данных анамнеза, объективного обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования был установлен следующий клинический диагноз. Синдром Пейтца—Егерса: множественный полипоз желудка, тонкой кишки, толстой кишки, ослож-

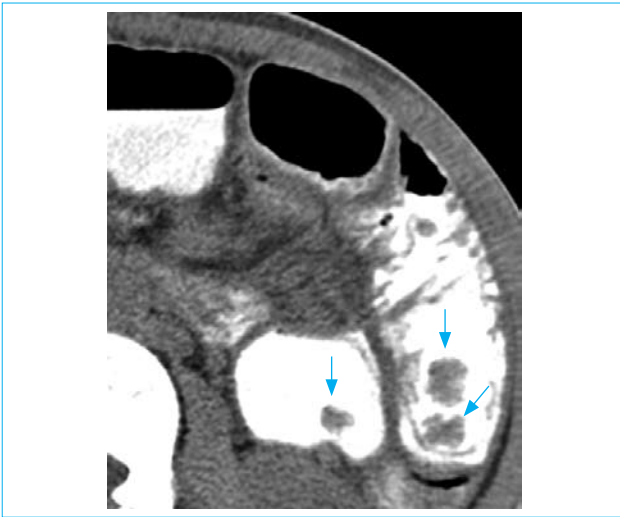


Рис. 5. Компьютерная томография тощей кишки: расширение петель до 5,5 см, толщина стенок не превышает 2–3 мм, керкринговы складки утолщены, множественные полипы диаметром от 0,5 до 2,5 см



Рис. 6. Компьютерная томография подвздошной кишки: утолщение стенок

ненное течение. Резекции тонкой кишки по поводу кишечной непроходимости (1994, 2001 гг.). Видеоэндоскопические электроэксцизии полипов (2003, 2004, 2005, 2007, 2010 гг.). Правосторонняя гемиколэктомия по поводу кишечной непроходимости (20.06.2010 г.). Синдром короткой толстой кишки. Синдром недостаточности всасывания — нарушение всасывания белков, железа. Трофологическая недостаточность, промежуточная форма (маразм-квашиаркор) III степени. Желчнокаменная болезнь. Холециститиаз.

В соответствии с современными принципами терапии синдрома короткой кишки [1] больному назначено лечение: функциональный покой кишки 5 дней, парентеральное питание и инфузионная терапия — нутрифлекс липид 40/80 1875 мл, аминоклазмаль 5% — 500 мл, глюкоза 5% — 400 мл, альбумин 10% — 100 мл, трисоль 400 мл, церневит 5 мл, энтеральное питание — нутрикомп гепа лик-

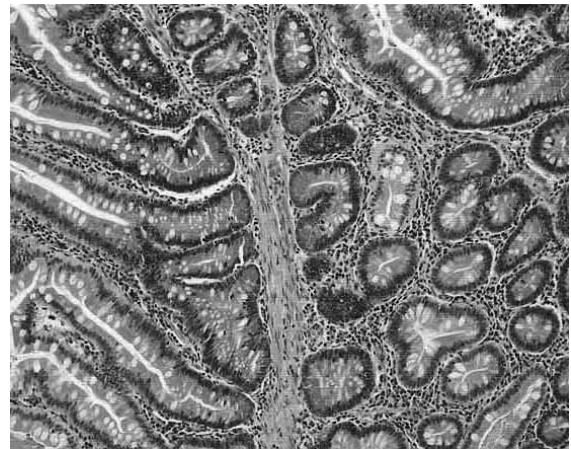


Рис. 7. Биоптат полипа тонкой кишки, окраска гематоксилином и эозином $\times 200$: крипты и ворсинки различной длины, разделенные ветвями гладких мышц, в эпителии клетки, характерные для слизистой оболочки тонкой кишки, — клетки Панета, энтероциты, бокаловидные клетки [13]

вид (1 ккал/мл, бутылка 0,5 л), антибиотикотерапия — метрогил 100 мл (500 мг) 2 раза в сутки, цефотаксим 1 г 2 раза в сутки, альфа-нормикс 200 мг 2 раза в сутки, антисекреторная терапия — омез 20 мг 2 раза в сутки.

На фоне проводимой терапии состояние больного значительно улучшилось: практически не беспокоили боли и вздутие живота, масса тела возросла с 49 до 51 кг, частота стула снизилась до 2–3 раз в сутки. Однако на 13-й день лечения стали беспокоить сильное вздутие, распирающие боли в животе. При объективном обследовании: живот вздут, напряжен при пальпации, слышны громкие дистанционные кишечные шумы, глазом видна перистальтика кишечника. Проведены лабораторные исследования крови — выявлен лейкоцитоз ($13 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез 77%, палочкоядерные нейтрофилы, в анализе мочи — протеинурия, цилиндрурия, глюкозурия. На обзорной рентгенограмме брюшной полости определялись горизонтальные уровни жидкости в тонкой кишке.

В связи с возникшими признаками кишечной непроходимости, наличием острофазовых изменений в лабораторных показателях, значительным ухудшением самочувствия пациент был переведен в отделение реанимации клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко, где было продолжено обследование, проведена энтерография. В результате исследования обнаружены расширенные петли тонкой кишки (до 6 см) и укорочение тонкой кишки, наличие двух участков сужения с нитевидным просветом на протяжении 1 см в ее дистальных отделах. Учитывая стойкое выраженное сужение просвета тонкой кишки в дистальных отделах и, следовательно, невозможность с помощью консервативных методов улучшения пассажа содержимого по ней была выполнена операция:

лапаротомия, рассечение спаек, резекция терминального отдела тонкой кишки, формирование илеотрансверзоанастомоза, энтеротомия, удаление полипов тощей кишки.

Протокол операции: в брюшной полости выраженный спаечный процесс, петли тонкой кишки расширены до 7 см, стенки гипертрофированы, отечны. Рубцово-спаечный процесс наиболее выражен в малом тазу, где определяется конгломерат петель тонкой и сигмовидной кишки. Спайки и сращения были разделены. Восходящая кишка сохранена, с ней анастомозирована подвздошная кишка. Длина тонкой кишки около полутора метров, на ее стенке в разных местах определяются лигатуры после ранее выполненных энтеротомий; в середине кишки определяется энтеро-энтероанастомоз по типу конец в бок, проходим; в просвете пальпируются множественные подвижные полипы до 4 см в диаметре. Выполнена энтеротомия, удалены три полипа 35, 35 и 40 мм в диаметре. Далее тонкая кишка на протяжении 30 см сужена и спаяна в виде двухстволок. В проксимальной части измененного участка отмечается стриктура до 0,5 см с перекрутом кишки по оси, в области илео-асцендоанастомоза также определяется стриктура до 0,5 см, просвет кишки на этих уровнях критически узок. Выше измененного участка тонкая кишка расширена, толстая кишка

в спавшемся состоянии. Выполнена резекция терминального участка тонкой кишки длиной 30 см. Сформирован илео-трансверзоанастомоз по типу бок в бок.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной был выписан на 10-е сутки после операции.

Особенностью представленного наблюдения больного с синдромом Пейтца—Егерса явилась ранняя клиническая манифестация и осложненное течение заболевания. К 20 годам, несмотря на своевременно установленный диагноз и ежегодную диспансеризацию, пациент перенес три резекции тонкой кишки и гемиколэктомию в связи с осложнениями заболевания (инвагинация и некроз кишечной стенки). В результате обширных оперативных вмешательств и удаления значительной части кишечника у больного развились некорректируемые синдромы нарушения кишечного пищеварения и всасывания, которые привели к тяжелой трофологической недостаточности и, как следствие, к инвалидизации.

Приведенное наблюдение еще раз показывает, что синдром Пейтца—Егерса часто имеет осложненное течение, и больные, страдающие данным заболеванием, должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением гастроэнтеролога, колопроктолога, онколога.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Баранская Е.К. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. — М.: Литтерра, 2006. — 552 с.
2. Комаров Ф.И., Гребенев А.Л., Бурков С.Г. и др. Болезни поджелудочной железы, кишечника, системные заболевания с нарушением функций пищеварительного тракта. — М.: Медицина, 1996. — С. 572–605.
3. Amos C.I., Keitheri-Cheteri M.B., Sabripour M. et al. Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers'syndrome // J. Med. Genet. — 2004. — Vol. 41. — P. 327–360.
4. Basak F., Kinaci E., Aksoy S. et al. Multiple intestinal intussusceptions in Peutz-Jeghers'syndrome: a case report. // Acta Chir. Belg. — 2010. — Vol. 110, N 1. — P. 93–94.
5. Beggs A.D., Latchford A.R., Vasen H.F. et al. Peutz-Jeghers'syndrome: a systematic review and recommendations for management // Gut. — 2010. — Vol. 59. — P. 975–986.
6. Boardman L.A., Thibodeau S.N., Schaid D.J. et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers'syndrome // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 128. — P. 896–905.
7. Boudeau J., Sapkota G., Alessi D.R. LKB1, a protein kinase regulating cell proliferation and polarity // FEBS Lett. — 2003. — Vol. 546. — P. 159–165.
8. Calva D. et al. Hamartomatous polyposis syndromes // Surg. Clin. North Am. — 2008. — Vol. 88. — P. 779–817.
9. Choi H.S., Park Y.J., Youk E.G. et al. Clinical characteristics of Peutz-Jeghers'syndrome in Korean polyposis patients // Int. J. Colorectal. Dis. — 2000. — Vol. 15. — P. 35–43.
10. Gao H., van Lier M.G., Poley J.W. et al. Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers'syndrome // Gastrointest. Endosc. — 2010. — Vol. 71. — P. 768–773.
11. Giardiello F.M., Trimath J.D. Peutz-Jeghers'syndrome and management recommendations // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 4. — P. 408–423.
12. Hearle N., Schumacher V., Menko F.H. et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers'syndrome // Clin. Cancer Res. — 2006. — Vol. 12. — P. 3209–3215.
13. Iacobuzio-Donahue C.A., Montgomery E.A. Gastrointestinal and liver pathology: A volume in the foundations in diagnostic pathology series, expert consult. — Elsevier, 2006.
14. Jansen M., Leng W., Baas A.F. et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz-Jeghers polyposis // International journal of gastroenterology and hepatology // Gut. — 2006. — Vol. 55. — P. 1–5.
15. Karuman P., Gozani O., Odze R.D. et al. The Peutz-Jegher gene product LKB1 is a mediator of p53-dependent cell death // Mol. Cell. — 2001. — Vol. 7. — P. 1307–1319.
16. Lim W., Olschwang S., Keller J.J. et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126. — P. 1788–1794.
17. <http://www.ncbi.nih.gov/books/NBK1266/>
18. Pennazio M., Rossini F.P. Small bowel polyps in Peutz-Jeghers'syndrome: management by combined push enteroscopy and intraoperative enteroscopy // Gastrointest. Endosc. — 2000. — Vol. 51. — P. 304–312.]

УДК 616.16-007.64-056.7-07:[616.24+616.36]-091

Сосудистые мальформации легких и печени у больного с наследственной геморрагической телеангиэктазией

М.С. Жаркова, А.В. Лапшин, Е.Н. Герман, М.В. Маевская,
И.А. Соколова, В.Т. Ивашкин

*(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко
1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова)*

Vascular malformations of the lungs and the liver at patient with hereditary hemorrhagic teleangiectasia

M.S. Zharkova, A.V. Lapshin, Ye.N. German, M.V. Mayevskaya, I.A. Sokolina, V.T. Ivashkin

Цель публикации. Продемонстрировать редкий случай развития сосудистых мальформаций легких и печени, рассмотреть патофизиологические механизмы выявленных изменений и клинические проявления заболевания.

Особенности клинического случая. Заболевание у молодого пациента манифестировало носовыми кровотечениями, к которым впоследствии присоединились проявления тяжелой дыхательной недостаточности и портальной гипертензии. В основе клинических проявлений лежат телеангиэктазии кожи и слизистых оболочек, диффузные мелкие сосудистые мальформации печени и легких с наличием сброса крови справа налево. Трудность выбора лечебной тактики определялась невозможностью проведения консервативной терапии, сосудистой эмболизации или органосохраняющей резекции доли органа. Больной был направлен на постановку в Лист ожидания трансплантации легких и печени.

Заключение. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия – редкое генетическое заболевание, характеризующееся аномалией развития сосудов и разнообразием клинических проявлений. Несмотря на лучшее понимание механизмов болезни и внедрение новых методов ее диагностики, наследственная геморрагическая телеангиэктазия не до конца оценивается клиницистами, часто оставаясь нераспознанной, вплоть до появления тяжелых, порой жизнеугрожающих состояний.

The aim of publication. To show a rare case of pulmonary and hepatic vascular malformations development, to discuss pathophysiological mechanisms of revealed changes and clinical symptoms of disease.

Features of clinical case. At the young patient disease manifested by nasal bleedings, that was subsequently accompanied by severe respiratory failure and portal hypertension. Clinical signs were related to skin and mucosae teleangiectasias, diffuse small vascular malformations of the liver and lungs with left-to-right shunting of the blood. Difficulty of medical tactics choice was determined by impossibility of conservative treatment, vascular embolization or organ-preserving resection of lobe of the organ. Patient has been referred to inclusion to the Waiting list for the lungs and liver transplantation.

Conclusion. Hereditary hemorrhagic teleangiectasia is infrequent genetic disease described by anomaly of vascular development and diversity of clinical symptoms. Despite of the better comprehension of mechanisms of disease and introduction of new methods of its diagnostics, hereditary hemorrhagic teleangiectasia is not completely estimated by clinicians, frequently remaining unrecognised, up to development of severe, sometimes — life-threatening states.

Key words: hereditary hemorrhagic teleangiectasia, diffuse arteriovenous malformations of the lungs and the liver, portal hypertension, respiratory failure, left-to-right shunt of the blood.

Жаркова Мария Сергеевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация для переписки: zharkovamaria@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Ключевые слова: наследственная геморрагическая телеангиэктазия, диффузные артериовенозные мальформации легких и печени, портальная гипертензия, дыхательная недостаточность, сброс крови справа налево.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ), или болезнь Рандю—Ослера—Вебера, — генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, характеризующееся аномалией развития сосудов в виде телеангиэктазий, аневризм, артериовенозных мальформаций в коже, слизистых оболочках, внутренних органах. Телеангиэктазии представляют собой фокальные расширения посткапиллярных венул, а артериовенозные соустья — сообщения между дилатированными питающими артериолами и дренирующими венулами с шунтированием крови в обход капиллярного ложа.

Заболевание имеет разную географическую распространенность, варьируя с частотой 1—2 случая на 10 000—100 000 человек. Оно может проявляться гематологическими, неврологическими, легочными, кожными изменениями, затрагивать *желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ). Во многих случаях клиника ограничивается лишь рецидивирующими носовыми кровотечениями.

В данной статье мы представляем редкий случай тяжелого течения болезни Рандю—Ослера с наличием сосудистых мальформаций в легких и печени, обсуждаем патогенетические механизмы клинических проявлений и, отталкиваясь от них, рассматриваем возможные подходы к лечению.

Клиническое наблюдение

Больной Б., 19 лет, поступил в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на одышку при минимальной физической активности, общую слабость, быструю утомляемость, рецидивирующие носовые кровотечения. Известно, что родился в срок от второй беременности, рос и развивался соответственно возрасту. Периодически беспокоили носовые кровотечения, возникавшие преимущественно на фоне эмоциональных и физических перегрузок. В 13 лет впервые появились и стали нарастать общая слабость, повышенная утомляемость, одышка при умеренной физической нагрузке, которые ограничивали подростка в его повседневной активности. В возрасте 14 лет диагностирован туберкулезный процесс по результатам положительной реакции на пробу Манту (со слов матери медицинской документации не предоставлено). Проводилось лечение противотуберкулезными препаратами в течение 3 мес.

В последующие годы вышеперечисленные жалобы усиливались и в 17 лет для обследования пациент был направлен в Российскую детскую клиническую больницу г. Москвы. Обнаруженные в анализах крови повышение уровня гемоглобина (173 г/л), выраженная тромбоцитопения (43 тыс.), лейкоцитопения (2,9 тыс.) наталкивали на мысль о гематологическом заболевании, однако при исследовании костного мозга все ростки кроветворения сохранены, без нарушения созревания, лишь наблюдалось усиление пролиферации эритропоэза. Причиной двухростковой цитопении могла служить спленомегалия, которая наряду с впервые выявленными варикозным расширением вен пищевода до 2 мм и расширением селезеночной и воротной вен укладывалась в рамки портальной гипертензии. Генез ее был не до конца ясен, так как изменений архитектоники печени в сторону узелковой гиперплазии обнаружено не было.

При *компьютерно-томографическом* (КТ) исследовании брюшной полости возникло подозрение на мелкие артериовенозные шунты в нижних отделах 6-го сегмента правой доли печени. С целью объяснения дыхательной недостаточности, кроме рутинного рентгенологического исследования, была проведена КТ-ангиография аорты и легочных артерий, которая показала следующую картину. В заднем средостении вокруг пищевода, трахеи, главных бронхов и нисходящей аорты определялись несколько расширенные сосуды — коллатеральные, ход которых проследить не представлялось возможным из-за технических параметров аппарата и тяжести состояния пациента (невозможность длительной задержки дыхания). Отмечалось также некоторое расширение легочных вен, с мелкими «точечными» структурами по периферии легких. Указанные изменения заставили предположить наличие диффузных артериовенозных шунтов в легких.

Учитывая невозможность проведения хирургического лечения, была назначена терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут, на фоне которой положительной динамики в состоянии больного не наблюдалось. По данным повторных госпитализаций по месту жительства в Тамбовской области, в клинической картине нарастали дыхательная недостаточность, проявлявшаяся одышкой и диффузным цианозом, астенический синдром, синдром портальной гипертензии, подтверждавшийся увеличением размеров селезенки, варикозных вен пищевода (до 4 мм). Пациент был направ-

лен в клинику им. В.Х. Василенко 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.

Данные анамнеза жизни не могли дать нам информацию, объясняющую происхождение развившихся у больного клинических проявлений. Вредные привычки, в том числе курение, злоупотребление алкоголем, он отрицал.



Рис. 1. Вид ногтей у больного Б.

Аллергологический анамнез не отягощен. Схожей клинической картины у близких родственников (родители, сестра) не отмечалось.

При объективном обследовании обращали внимание пониженный трофологический статус (индекс массы тела $18,5 \text{ кг/м}^2$), диффузный цианоз кожи, слизистых оболочек. На коже лица множество акне разной степени развития. На слизистой ротовой полости, красной кайме губ, мочках ушей телеангиэктазии, на коже верхней половины туловища точечные высыпания краснокоричневого цвета, не зудящие, исчезающие при надавливании. Ногти изменены по типу «часовых стекол» (рис. 1). Отмечалась деформация грудной клетки в виде кифосколиоза и сердечного горба. В покое выявлялось умеренное тахипноэ до 18 в минуту, дыхание жесткое, хрипы не выслушивались. Сердечные тоны при аускультации приглушены, мягкий систолический шум на верхушке, тенденция к тахикардии до 90–100 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Селезенка при пальпации увеличена.

Выявленные объективные изменения могли укладываться в рамки синдрома легочной и внепеченочной портальной гипертензии. Дифференциальный диагноз необходимо было проводить между врожденной аномалией сосудистого русла, циррозом печени с дилатацией прекапиллярных сосудов и нарушением оксигенации крови (гепатопульмональный синдром), врожденными цианотическими пороками сердца, кишечным шисто-

сомозом с развитием перипортального фиброза и легочных артериовенозных фистул.

В анализах крови отмечались эритроцитоз ($5,6 \times 10^{12}/\text{л}$), повышение уровня гемоглобина до 184 г/л , тромбоцитопения (27 тыс.), лейкопения (2 тыс), умеренное увеличение содержания общего билирубина и щелочной фосфатазы, несущественное снижение протромбинового индекса до 79%. Маркёры вирусных гепатитов, ВИЧ, RW не выявлялись.

Цианоз у наблюдавшегося больного лабораторно подтверждался выраженной гипоксемией (pO_2 36 мм рт. ст.) и гипоканией (pCO_2 32 мм рт. ст.) по результатам исследования кислотно-щелочного состояния венозной крови. Сатурация кислорода резко снижена: в покое — 71%, при умеренной физической нагрузке (спуск на два лестничных проема) — 34%.

Характер гипоксемии требовал уточнения. Известны различные механизмы последней, однако в клинической практике наиболее часто встречаются следующие: снижение pO_2 во вдыхаемом воздухе, гиповентиляция, сброс крови справа налево, неравномерность соотношения альвеолярной вентиляции к перфузии (табл. 1) [7]. Одним из диагностических тестов, позволяющих дифференцировать разные типы гипоксемии, является проба с ингаляцией кислорода с последующей оценкой уровня pO_2 артериальной крови. У больного данная проба оказалась отрицательной, т. е. после ингаляции 100% кислорода под давлением 10 л/мин в течение 15 мин регистрировалось лишь незначительное повышение pO_2 — с 36 до 45 мм рт. ст. Это свидетельствовало в пользу гипоксемии, обусловленной сбросом крови справа налево. Подтвердить это удалось и результатами радиоизотопного исследования перфузии легких. При исследовании в режиме «всего тела» был зафиксирован право-левый сброс крови, который при количественной обработке составил более 65%.

Чтобы провести разграничение между внутрileгочным и внутрисердечным сбросом, необходимо было исключить пороки сердца. При Эхо-КГ выявлены митральная, аортальная, трикуспидальная регургитация 1 степени, умеренно выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка, незначительное расширение левого предсердия ($4,4 \times 5,5 \text{ см}$), левого желудочка ($3,0 \times 5,8 \text{ см}$). Давление в легочной артерии было в пределах нормы. Такие изменения не могли объяснить клиническую картину, развились они, скорее всего, вторично на фоне уже существующего заболевания. При КТ-исследовании грудной клетки установлено: строение трахеобронхиального дерева правильное, просветы бронхов до субсегментарного уровня свободны. После внутривенного введения контрастного вещества: легочные вены расширены на всем протяжении,

Таблица 1

Дифференциальный диагноз различных типов гипоксемии

Механизм гипоксемии	Диагностика	Причины
Снижение pO_2 во вдыхаемом воздухе	$p_{(A-a)}O_2$ не повышено	Пребывание на высоте, концентрация O_2 в воздухе $<21\%$
Гиповентиляция	Повышение pCO_2	Угнетение дыхательного центра, нервно-мышечные заболевания
Сброс крови справа налево	Отсутствие повышения pO_2 при ингаляции O_2	1. Внутрисердечный тип (врожденные цианотические пороки сердца) 2. Внутрилегочный тип: • поражение альвеол (ателектаз, отек легких) • артериовенозные свищи
Неравномерность альвеолярной вентиляции/перфузии	Устранение гипоксемии при ингаляции O_2	Бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания легких, интерстициальные заболевания легких, пневмония

извиты. Отмечалось практически одномоментное контрастирование легочных артериальных сосудов, аорты и бронхиальных артерий, легочных вен, что позволяло предположить развитие артериовенозных мальформаций.

Следующим ключом к постановке диагноза было понимание причины портальной гипертензии. КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием показало наличие спленомегалии, спленогастральных анастомозов, расширение печеночных вен, внутривенных портальных сосудов. Воротная вена (18 мм), селезеночная вена (14 мм) имели извитой ход. На основании полученных данных можно было заподозрить сосудистые шунты со сбросом крови в вены портальной системы.

Возвращаясь к обсуждению заболеваний, входящих в круг дифференциального диагноза, можно было с достоверностью опровергнуть наличие у больного пороков сердца. Сохраненная синтетическая функция печени, отсутствие изменений ее архитектоники (по результатам КТ-исследования) свидетельствовали против цирро-

за печени с гепатопульмональным синдромом. В литературе описаны случаи развития легочных артериовенозных фистул на фоне шистосомоза, однако последний чаще возникает в эндемических очагах, обычно сопровождается эозинофилией и перипортальным фиброзом печени [3].

Таким образом, наиболее вероятной причиной описанных симптомов могло стать наличие у больного врожденных сосудистых аномалий. Был сформулирован диагноз: болезнь Рандю–Ослера с наличием артериовенозных мальформаций в легких, печени. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 2-й степени, спленомегалия. Двухростковая цитопения: лейкопения, тромбоцитопения. Вторичный эритроцитоз на фоне дыхательной недостаточности II степени.

Диагноз наследственной геморрагической телеангиэктазии считается достоверным, если имеется не менее 3 основных диагностических критериев (табл. 2): эпистаксис, обычно проявляющийся с детства, телеангиэктазии на коже или слизистых оболочках, поражение внутренних органов

Таблица 2

Диагностические критерии наследственной геморрагической телеангиэктазии

Критерии	Определение
Клинические: • эпистаксис • телеангиэктазии • поражение внутренних органов • семейный анамнез	Спонтанные рецидивирующие носовые кровотечения Характерное месторасположение (губы, ротовая полость, нос, пальцы) Сосудистые мальформации в легких, печени, головном и спинном мозге, ЖКТ Заболевание у близкого родственника
Диагностические: • достоверный диагноз • вероятный диагноз • сомнительный диагноз	3 и более критериев 2 критерия 1 критерий

(легкие, центральная нервная система, ЖКТ или печень) и наличие заболевания в семье [13]. У наблюдавшегося больного можно с достоверностью говорить о наличии 3 признаков — рецидивирующие носовые кровотечения, телеангиэктазии на губах, слизистых оболочках ротовой и носовой полостей, сосудистые мальформации в легких и печени.

В большинстве случаев НГТ вызвана мутациями одного из двух разных генов, в связи с чем болезнь Рандю—Ослера подразделяют на тип 1 и тип 2 [12]. Оба гена кодируют синтез трансмембранных белков, которые экспрессируются преимущественно на эндотелии сосудов. В случае НГТ 1-го типа мутация затрагивает 12-ю хромосому гена, кодирующего образование мембранного гликопротеина эндоглина. При НГТ 2-го типа мутация располагается на 12-й хромосоме гена, ответственного за синтез фермента ALK-1 (activin receptor-like kinase type 1).

Клинические проявления заболевания различаются в зависимости от генотипа [8]. Мутации в рамках 1-го типа НГТ ассоциируются с более частым возникновением легочных артериовенозных мальформаций, в то время как при НГТ 2-го типа велика вероятность поражения печени. Имеются также семьи, где фенотип НГТ не был связан ни с одной из этих мутаций, что наводит на мысль о существовании мутации третьего гена. Однако наследственный характер болезни согласно родословной можно выявить не всегда (у 85% больных). Обследуемый нами пациент, вероятнее всего, попал в ту группу больных, у которых возникают спорадические мутации, не обнаруживаемые ранее у близких родственников.

Первым симптомом заболевания в представленном клиническом примере стали носовые кровотечения, которые, согласно данным литературы, служат самой частой манифестацией болезни Рандю—Ослера [11]. Причиной спонтанного рецидивирующего эпистаксиса являются телеангиэктазии слизистой оболочки носа, образующиеся более чем у 90% больных. Степень тяжести может варьировать от легкой, не требующей лечения, до тяжелой, когда пациенты нуждаются в повторных переливаниях крови. Чаше носовые кровотечения появляются в раннем детстве, становясь более частыми и продолжительными в последующие годы жизни.

Особенностью нашего наблюдения является наличие диффузных мельчайших артериовенозных шунтов в легких, клинически дебютировавших уже в молодом возрасте одышкой, цианозом, изменением ногтевого ложа по типу «часовых стекол». Сосудистые мальформации в легких выявляются у 15–35% пациентов с болезнью Рандю—Ослера, чаще после 30 лет [6]. Клинически они могут протекать бессимптомно в случае шунтирования через них менее 25%

венозной крови. Более крупные артериовенозные мальформации могут манифестировать резким снижением толерантности к физическим нагрузкам, дыхательной недостаточностью, вторичной полицитемией и даже легочным кровотечением. Но может ли сосудистая дисплазия быть вызвана другими заболеваниями?

Сосудистые мальформации в легких могут быть врожденными (около 70%) и приобретенными. Причиной врожденных легочных артериовенозных мальформаций является НГТ. Приобретенные аномалии сообщения сосудов возникают чаще всего в результате хронических воспалительных процессов в легких или травмы грудной клетки. Туберкулез легких, актиномикоз, шистосомоз представляют собой наиболее частые причины вторичных легочных артериовенозных мальформаций со сбросом крови справа налево [2]. Основной патогенетический механизм при этом — хроническое воспаление и ишемия.

Легочные артериовенозные шунты могут развиваться также как позднее осложнение нарушения функции печени. Возникающий при этом *гепатопульмональный синдром* (ГПС) определяется как клиническая триада: цирроз печени, снижение оксигенации артериальной крови и расширение легочного сосудистого ложа [1]. Самые распространенные клинические симптомы, связанные с ГПС, — одышка, ортодоксия (снижение оксигенации артериальной крови в положении стоя), платипноэ (усиление одышки при переходе из горизонтального положения в вертикальное) и нарушение толерантности к физическим нагрузкам. Отвергнув инфекционно-воспалительную природу сосудистых мальформаций в легких, цирроз печени, мы возвращаемся к концепции сосудистой дисплазии в рамках наследственной геморрагической телеангиэктазии.

Следует отметить, что сосудистые мальформации в легких могут осложняться не только дыхательной недостаточностью, но и рядом неврологических последствий. Известно, что легочные капилляры в физиологических условиях действуют как фильтр для венозной крови. При наличии артериовенозных шунтов мелкие тромбы и эмболы, минуя фильтрующий барьер, с током крови могут попадать в головной мозг и вызывать проходящие нарушения мозгового кровообращения, абсцессы [9]. Такие осложнения у некоторых больных могут знаменовать собой начало заболевания.

Осталось ответить на вопрос: может ли портальная гипертензия укладываться в рамки болезни Рандю—Ослера? По данным одного из крупных проспективных исследований с применением мультиспиральной компьютерной томографии, поражение печени при болезни Рандю—Ослера встречается у 41–78% больных [10]. У большинства пациентов при этом нет клиничес-

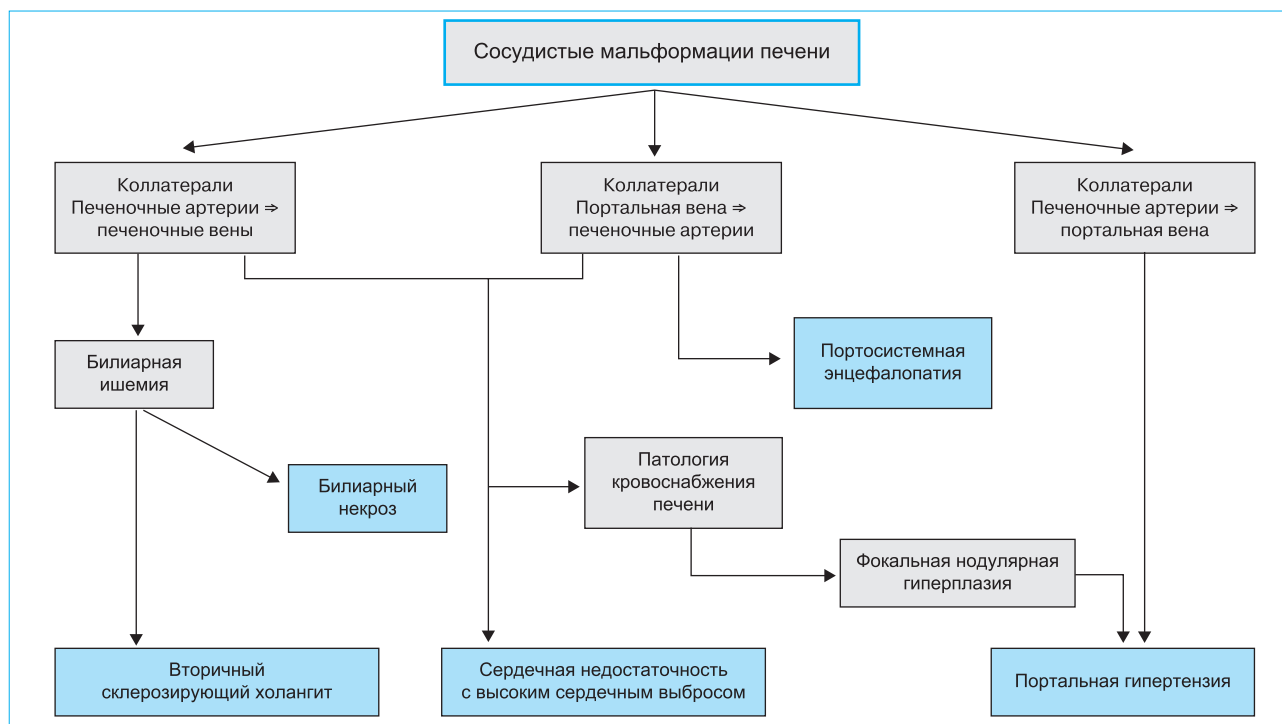


Рис. 2. Патогенез клинических проявлений при наличии сосудистых мальформаций в печени

кой картины заболевания. НГТ характеризуется распространенными диффузными сосудистыми мальформациями, которые дают начало 3 типам шунтирования в печени: артериовенозное (печеночные артерии — печеночные вены), артериопортальное (печеночные артерии — воротная вена) и портоинознозное (воротная вена — печеночные вены) [4].

Аномалии сосудов в печени могут значительно различаться в размерах. Крупные сосудистые мальформации могут быть видны с помощью обычных рентгенологических методов визуализации, в то время как микроскопические аномальные сообщения между артериолами и расширенными синусоидами (артериовенозные шунты) и между венами портальной системы и расширенными синусоидами (портоинозные шунты) могут быть подтверждены только гистологически [5]. Клиническая картина будет зависеть от преобладания сброса крови по тем или иным шунтам (рис. 2). В нашем случае манифестацией заболевания стали проявления портальной гипертензии (спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода). Как видно из представленной схемы, в основе портальной гипертензии при НГТ могут лежать 2 механизма, основной из которых — сброс крови из печеночных артерий в систему воротной вены, что скорее всего имеет место у наблюдаемого больного. Подтвердить достоверно этот механизм может только артериография печеночной артерии.

Выбор метода лечения при наследственной геморрагической телеангиэктазии определяется,

в первую очередь, локализацией и размерами сосудистых мальформаций, а также наличием клинических проявлений. В случае крупных артериовенозных шунтов с диаметром питающей артерии более 3 мм возможна эмболизация данной артерии. Если мальформации множественные, но локализованы преимущественно в одном сегменте или доле органа, то применим способ хирургической резекции этой части пораженного органа. При наличии диффузных мельчайших гемодинамически значимых мальформаций проведение хирургического лечения невозможно.

Существуют консервативные методы лечения, такие как кислородотерапия, профилактика инфекционных осложнений, медикаментозная терапия проявлений портальной гипертензии. Однако существенно уменьшить тяжесть течения заболевания они не могут. К тому же применение некоторых из этих методов необоснованно, например, оксигенотерапия в рассматриваемом случае будет неэффективной, учитывая наличие гипоксемии по механизму сброса крови справа налево. Единственным возможным, на наш взгляд, способом помочь пациенту является трансплантация легких и печени.

Заключение

Нами приведено редкое клиническое наблюдение тяжелой формы болезни Рандю—Ослера с наличием телеангиэктазий кожи и слизистых оболочек, сосудистых мальформаций в легких и печени у молодого пациента. Заболевание мани-

фестировало носовыми кровотечениями, к которым впоследствии присоединились проявления тяжелой дыхательной недостаточности и портальной гипертензии.

Несмотря на лучшее понимание механизмов болезни и внедрение новых методов ее диагностики, наследственная геморрагическая телеангиэктазия не до конца оценивается клиницистами, часто оставаясь нераспознанной вплоть до появления тяжелых, порой жизнеугрожающих состояний. В то же время не всегда ранняя диагностика способствует улучшению исхода данного заболевания. Наблюдавшиеся у нашего больного

диффузные мелкие артериовенозные мальформации внутренних органов ассоциированы с высокой летальностью, что, в свою очередь, связано с невозможностью проведения консервативного лечения, применения щадящих хирургических методов с резекцией доли органа или сосудистой эмболизацией. Трагизм рассматриваемого клинического случая заключается не только в тяжелом течении болезни и сложности лечебной тактики, но и в удрученном психоэмоциональном состоянии молодого человека, которому трудно принять и в полной мере оценить свою физическую неполноценность.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 2. — С. 12–17.
2. Ливандовский Ю.А., Антонова М.А. Особенности клинического течения наследственной геморрагической телеангиэктазии // Журн. «Трудный пациент». — 2007. — № 4.
3. De Faria J.L., Czapski J., Ribierto M.O. et al. Cyanosis in Manson's schistosomiasis: role of pulmonary schistosomatic arteriovenous fistulas // Am. Heart J. — 1957. — Vol. 54. — P. 196–204.
4. Garcia-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 46. — P. 499–507.
5. Garcia-Tsao G. et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 931–936.
6. Gossage J.R., Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 158. — P. 643–661.
7. Harrison's principles of internal medicine, 17th Edition, 2008. — P. 747–753.
8. Letteboer T.G., Mager H.J., Snijder R.J. et al. Genotype-phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia // Am. J. Med. Genet. A. — 2008. — Vol. 146A. — P. 2733–2739.
9. Manawadu D., Vethanayagam D., Ahmed S.N. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: transient ischemic attacks // CMAJ. — 2009. — Vol. 180. — P. 836–837.
10. Memeo M., Stabile Ianora A.A., Scardapane A. et al. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: CT findings // Abdom. Imaging. — 2004. — Vol. 29. — P. 211–220.
11. Nada S., Bhatt S.P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: epistaxis and hemoptysis // CMAJ. — 2009. — Vol. 180. — P. 838.
12. Prigoda N.L., Savas S., Abdalla S.A. et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: mutation detection, test sensitivity and novel mutations // J. Med. Genet. — 2006. — Vol. 43. — P. 722–728.
13. Shovlin C.L., Guttmacher A.E., Buscarini E. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu–Osler–Weber syndrome) // Am. J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 91. — P. 66–67.

УДК 616.34-009.11-053.9

Запоры у пациентов пожилого возраста: диагностика и подходы к лечению

Ю.О. Шульпекова

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко
1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова)

Constipations in elderly: diagnostics and treatment approach

Yu.O. Shulpekova

Цель обзора. Осветить основные причины и особенности проявлений запора у пациентов пожилого возраста, представить общий план обследования и лечения.

Основные положения. В экономически развитых странах примерно треть населения в возрасте старше 65 лет страдает запором. Одна из существенных проблем, связанных с этим, – снижение качества жизни и социальной активности пациентов. Основную роль в нарушении функций кишечника играют не столько возрастные изменения желудочно-кишечного тракта, сколько значительная частота системных фоновых заболеваний, характерных для лиц старших возрастных категорий. В части случаев встречаются запоры функционального характера. При обследовании пациента особенно важно оценить лекарственный анамнез, уделить особое внимание выявлению скрытой депрессии и тревоги, признаков системных и неврологических заболеваний и так называемых «красных флагов». Запор с замедленным транзитом и мегаректум несут опасность калового завала, сдавления мочевых путей и развития стеркорального колита, осложняющегося перфорацией кишечника, кровотечением, нагноительным процессом.

При назначении лечения следует учитывать происхождение запора, особенности клинической картины, состояние кишечного транзита, эпизодический или постоянный характер он носит. Важнейшее значение имеет правильное питание, режим двигательной активности, коррекция когнитивных расстройств, уход за пациентом. Приводятся алгоритмы поэтапного лечения запора с нормальным и замедленным транзитом.

The aim of review. To illuminate principal causes and features of manifestations of constipation at elderly patients, to present a general investigation and treatment plan.

Original positions. In economically developed countries about one third of population over 65 years of age has constipation. One of the vital issues related to it, is decrease of quality of life and social activity of patients. The basic role in intestinal function disorders is played not so much by age-related changes of gastro-intestinal tract, but rather by systemic background disease, characteristic for persons of the senior age. In some cases functional constipation is present. At investigation of the patient it is especially important to estimate history of drug intake, to pay the special attention to signs of obscure depression and anxiety, systemic and neurologic diseases and so-called «red flags». Constipation with delayed transit and megarectum are associated to the risk of fecal impaction, compression of urinary tract and stercoral colitis development, with intestinal perforation, bleeding and suppuration.

At treatment prescription it is necessary to take into account nature of constipation, features of clinical pattern, intestinal transit, incidental or persistent course. Adequate nutrition, physical motions, treatment of cognitive disorders and care for the patient have major value. Algorithms of stage-by-stage treatment of constipation with normal and delayed transit are presented.

Conclusion. Disorder of emptying of intestine in elderly age is a common problem which can significantly aggravate general state of the patient and sometimes result in lethal complications. Medical staff should pay

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, зав. отделением общей терапии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова.
Контактная информация для переписки: Juliash@mail333.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Заключение. Нарушение опорожнения кишечника в пожилом возрасте представляет собой распространенную проблему, которая может существенно отягощать общее состояние пациента и подчас приводить к смертельно опасным осложнениям. Медицинские работники при уходе за больным должны уделять особое внимание оценке функций кишечника и понимать принципы поэтапного лечения запора.

Ключевые слова: запор, замедленный транзит, стеркоральный колит, слабительные средства.

special attention to evaluation of intestinal functions and comprehend stage-by-stage constipation treatment.

Key words: constipation, delayed transit, stercoral colitis, laxatives.

По данным American Family Physician (1998), в возрасте старше 65 лет запор встречается у 26% мужчин и 34% женщин. До 30% пожилых лиц общей популяции и до 75% пожилых пациентов стационаров регулярно прибегают к приему слабительных. Одна из самых существенных проблем, связанных с запором у пожилых, — снижение качества жизни пациентов, преимущественно их социальной активности [12, 14, 22, 29, 32].

Чем обусловлена столь высокая частота запора у пожилых? Ее нельзя было бы объяснить естественными процессами старения. К закономерным возрастным изменениям относятся некоторое снижение чувствительности прямой кишки к растяжению (так называемого «ректального комплайенса»), уменьшение давления в анальном сфинктере и, как следствие, предрасположенность к недержанию кала, некоторое замедление транзита в области ректосигмоидного перехода, слабость мышц живота и склонность к опущению тазового дна. Но все эти факторы, по всей видимости, существенно не влияют на распространенность запора у пожилых, основное значение имеет высокая частота системных фоновых заболеваний, а также спектр болезней, характерных именно для лиц старших возрастных категорий [4, 9]. Как известно, запор по происхождению подразделяют на первичный (функциональный) и вторичный (обусловленный основным заболеванием кишечника или патологией системного характера).

Основные причины вторичного запора у пожилых

1. *Колоректальный рак.* За последние 40 лет заболеваемость колоректальным раком возросла в 3 раза, и сегодня он занимает по частоте 3–4-е место среди всех онкологических заболеваний [2].

2. *Дивертикулез толстой кишки,* патогенез которого тесно связан с запором. По некоторым данным, дивертикулы толстой кишки выявляются у 50% обследованных старше 60 лет [30].

3. *Системные заболевания,* среди которых наиболее частыми причинами запора выступают гипотиреоз и сахарный диабет, осложненный диабетической полинейропатией. Необходимо обра-

щать внимание и на состояние электролитного баланса: развитие запора может наблюдаться после массивной диареи или массивного диуреза с потерей натрия и калия, магния, а также при гипо- или гиперкальциемии [16].

4. *Психоневрологические заболевания:* болезнь Паркинсона, поражения спинного мозга, инсульт, деменция, рассеянный склероз, депрессия и др. Непосредственными причинами запора в этих случаях могут быть расстройство вегетативной регуляции функции кишечника, нарушение иннервации прямой кишки, вынужденное снижение двигательной активности и изменение качества питания, прием нейротропных препаратов [28].

5. *Нежелательное действие лекарственных средств* — одна из наиболее частых причин запора у пожилых, во многом обусловленная необходимостью назначения сразу нескольких препаратов [37]. Группы медикаментов, наиболее часто вызывающих запор:

- а — антациды на основе алюминия и кальция карбоната,
- б — препараты висмута и железа,
- в — *нестероидные противовоспалительные средства* (НПВС),
- г — препараты, обладающие свойствами холиноблокаторов или симпатомиметиков, в том числе антипаркинсонические средства, трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы, антипсихотические препараты и транквилизаторы,
- д — антидиарейные препараты,
- е — мочегонные,
- ж — слабительные средства — при неконтролируемом применении,
- з — блокаторы кальциевых каналов (в особенности верапамил),
- е — опиоиды.

6. *Аноректальные, или проктогенные, расстройства,* частота которых у пожилых обусловлена опущением мышц тазового дна, слабостью мышц брюшной стенки, невропатией *nervus pudendus*. Среди них особо выделяются два типа:

- а — ректоцеле,
- б — диссинергия мышц тазового дна (или

анизмус), основная причина которого состоит в нарушении расслабления лобково-прямокишечной мышцы.

7. Изменения образа жизни:

- а — постельный режим,
- б — нарушение пережевывания пищи,
- в — отсутствие должного внимания и ухода со стороны родных и медперсонала.

Следует помнить, что у пожилых запор может выступать как проявление *ишемического колита*, для которого характерно появление боли в животе после приема пищи, чередование запора и диареи, выраженный и трудно поддающийся лечению метеоризм, возможна примесь крови в кале.

Редкими **причинами первичного запора** (по Римским критериям III, 2006 г.) у пожилых лиц могут быть функциональные заболевания кишечника: собственно функциональный запор с нормальным или замедленным транзитом (С3) или синдром раздраженного кишечника с запором (С1). Эти состояния могут сочетаться с диссинергией мышц тазового дна (F3) [9, 35]. По данным австралийских авторов, частота функционального запора и синдрома раздраженного кишечника с запором среди всех причин рассматриваемой патологии у пожилых составляет порядка 12% [36]. Диагноз первичного (функционального) запора должен подразумевать надежное исключение вторичного.

Субъективно около 50% пожилых пациентов характеризуют запор как редкую дефекацию, 20% — как необходимость длительного натуживания и чувство неполного опорожнения прямой кишки, 30% — как смешанные нарушения. Распространенными сопутствующими жалобами служат дискомфорт в животе, отсутствие аппетита, тошнота, снижение работоспособности. Для замедления перистальтики в ректосигмоидном отделе характерны потребность в длительном натуживании и выделение плотного кала в небольших количествах [4].

Диагностика

Приступая к обследованию пациента, в первую очередь следует задать вопрос, что сам он подразумевает под нормальным стулом? По данным популяционных исследований, иногда больные неверно оценивают функцию кишечника и принимают слабительные даже в отсутствие запора [36].

При расспросе и осмотре пациента необходимо оценить лекарственный анамнез, уделить особое внимание скрытой депрессии и тревоги, симптомам системных и неврологических заболеваний и выявлению так называемых «красных флагов», указывающих на вероятность органического поражения кишечника (признаки анемии, повышение температуры тела, наличие примеси крови в

каловых массах, похудание, пальпируемые образования в животе и др.). Обязательно требуется исследование перианальной области и *per rectum*. При этом можно обнаружить местные патологические процессы, о наличии которых судить лишь на основании жалоб не всегда представляется возможным, тем более у пациентов с когнитивными расстройствами.

Лабораторные исследования должны включать общий анализ крови (исключение анемии, лейкоцитоза, оценка СОЭ), биохимический анализ (определение уровня электролитов, глюкозы), исследование гормонов щитовидной железы, анализ кала на скрытую кровь.

Пожилым пациентам показано проведение обзорной рентгенографии брюшной полости, целью которой служит исключение признаков кишечной непроходимости, калового завала и наличия свободного газа (признак перфорации при стеркоральном колите). В части случаев выполняется компьютерная томография, позволяющая оценить состояние кишечной стенки (исключить воспалительные изменения), выявить возможную перфорацию, а также определить состояние мочевых путей.

Колоноскопия или ирригоскопия, дополненная сигмоскопией, показаны для исключения опухолей толстой кишки, признаков ишемического колита [4].

Иногда возникает необходимость оценки кишечного транзита — в таких случаях проводится исследование с рентгенопозитивными метками и/или скintiграфия кишечника. Методика первого исследования подразумевает проглатывание капсулы, содержащей рентгенопозитивные метки. Спустя 5–6 дней выполняется обзорная рентгенография брюшной полости и оценивается распределение меток по ходу толстой кишки. Задержка выведения меток с их распределением по ходу всей толстой кишки или преимущественно в правых отделах свидетельствует о замедленном транзите, скопление меток в области ректосигмоидного перехода — о преобладании аноректальных нарушений. Для оценки транзита методом скintiграфии пациент проглатывает капсулу, содержащую радиофармпрепарат, меченный радиоактивным изотопом. Оболочка капсулы растворяется в начальных отделах толстой кишки, и в течение последующего времени оценивается время продвижения препарата.

Крайний вариант замедления кишечного транзита обозначают термином «инертная толстая кишка». При этом нарушение перистальтики может быть диффузным, более выраженным в правых отделах толстой кишки или на уровне ректосигмоидного перехода.

Резкое диффузное снижение пропульсивной функции кишечника может наблюдаться при вегетативной нейропатии, грубом расстройстве

электролитного обмена, в некоторых случаях имеется связь с приемом лекарств (особенно опиоидов), а также с повреждением нервно-мышечных структур кишечника при бесконтрольном приеме слабительных. [9]. Однако нередко происхождение «инертной толстой кишки» трудно объяснить, и она рассматривается как следствие поражения интерстициальных клеток Кахала и нарушения обмена медиаторов перистальтики идиопатического происхождения. [1, 11]. Недостаточная энергетическая ценность пищи также способствует развитию запора [27].

«Инертная толстая кишка» предрасполагает к уплотнению каловых масс, резким изменениям состава кишечной микрофлоры (синдрому избыточного бактериального роста в кишечнике) и развитию стеркорального колита.

Проктогенный характер запора могут подтвердить физикальное исследование перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки с натуживанием, которое в ряде случаев помогает выявить нарушение расслабления лобково-прямокишечной мышцы, ректальная манометрия и электрография, тест экспульсии баллончика и дефекография.

При ректальной манометрии анализируют изменение давления в баллончике, введенном в прямую кишку, в момент «дефекации» и при провокационных пробах. Метод помогает обнаружить диссинергию мышц тазового дна.

Тест экспульсии баллончика подразумевает оценку времени, которое затрачивает пациент на «освобождение» прямой кишки от введенной туда емкости, заполненной теплой водой (50 мл). В норме оно составляет не более 5 мин.

Дефекография, которую проводят с помощью рентгенологического исследования с барием или магнитно-резонансной методики, позволяет на серии снимков проанализировать процесс расслабления лобково-прямокишечной мышцы, положение мышц тазового дна во время эвакуации контраста при «дефекации» [31].

У пожилых пациентов запор подчас несет риск опасных осложнений. При избыточном натуживании во время дефекации могут отмечаться нарушения кровотока: обмороки, эпизоды ишемии миокарда и головного мозга. Выраженный метеоризм и высокое стояние диафрагмы способствуют появлению одышки и могут провоцировать аритмии [4].

На сегодняшний день нельзя исключить, что хронический запор несет дополнительный риск колоректального рака и протокового рака молочной железы, что связывают с изменением биотрансформации желчных кислот и эстрогенов [23].

Запор у пожилых пациентов сопровождается снижением качества жизни, особенно страдает повседневная социальная активность.

Местные осложнения при хроническом запоре включают: расширение вен геморроидального сплетения, образование анальных трещин, пролапс (выпадение слизистой оболочки) и прогрессирующее снижение чувствительности слизистой оболочки прямой кишки, ее растяжение и формирование мегаректума. На этом фоне наблюдаются растяжение внутреннего анального сфинктера и развитие парадоксального недержания кала — подтекание жидких каловых масс.

Запор с замедленным транзитом, а также мегаректум несут опасность появления калового завала и кишечной непроходимости. Риск формирования завала возрастает при высоком уровне потребления пищевых волокон у пациентов с когнитивными расстройствами, не способных адекватно контролировать функцию кишечника, особенно при отсутствии необходимого внимания со стороны родных и медперсонала. Описаны случаи возникновения гигантских «фекалом» — завалов, распространяющихся до уровня тонкой кишки и сопровождающихся высокой кишечной непроходимостью [6].

Другая опасность, обусловленная формированием копролитов, — развитие стеркорального колита. Изменения кишечной стенки при стеркоральном колите характеризуются появлением пролежней и изъязвлений, вызванных компрессией каловыми камнями.

В ряде случаев признаком стеркорального колита могут быть единичные язвы, обнаруженные в прямой кишке. Язвенные изменения стенки толстой кишки при стеркоральном колите приходится дифференцировать с проявлениями воспалительных заболеваний, нежелательного действия НПВС, ишемического колита, онкологического процесса [8].

Стеркоральный колит несет риск перфорации, кровотечения, флегмонозных изменений кишечной стенки, сепсиса. Частота смертельных исходов при таких осложнениях достигает 30–50% [15, 18].

Каловый завал в области прямой кишки и ректосигмоидного перехода может вызывать смещение и сдавление мочевых путей, приводя к задержке мочи, развитию гидронефроза и мочевой инфекции [21].

Хроническая обструкция плотными каловыми массами (как правило, на уровне прямой кишки и ректосигмоидного перехода) может приводить к перерастяжению проксимальных отделов толстой кишки газами и содержимым — формированию так называемой «нетоксической мегаколон» [10]. Растяжение толстой кишки газами повышает риск заворота сигмовидной кишки [24].

Возникновение калового завала наиболее вероятно у больных с когнитивными расстройствами. Врачу следует заподозрить его образование при длительном отсутствии стула у пациента, «необъяснимой» диарее или подтекании жидкого кала,

присоединении задержки мочи и мочевого инфекции.

Запор — один из независимых факторов риска развития недержания мочи с императивными позывами у пожилых женщин [39].

Лечение

Общие рекомендации для пациентов, страдающих запорами, включают:

- исключение употребления кофеинсодержащих напитков и алкоголя, которые усиливают дегидратацию каловых масс;

- увеличение потребления пищевых волокон в виде отрубей (от 1–2 до 6–8 столовых ложек в день), овощей и фруктов. Богаты пищевыми волокнами морская капуста, агар-агар, семя льна, бобы, горох, мука грубого помола, соя, овсяные хлопья, миндаль, шиповник, лесные орехи, малина. Высокое содержание пищевых волокон способствует раздражению механорецепторов кишечника, нарастанию популяции молочнокислых микроорганизмов и продукции карбоновых кислот, обладающих послабляющим действием. Оптимальное содержание пищевых волокон в суточном рационе составляет 20–30 г. В части случаев высокое содержание пищевых волокон в пище противопоказано;

- увеличение потребления жидкости до 1,5–2 л в день;

- поддержание двигательной активности (ходьба не менее 20–30 мин в день);

- обучение правильному «ритуалу дефекации», что, в частности, подразумевает полноценный завтрак (стимулирует гастроколитический рефлекс) и выделение достаточного времени для посещения туалета в утренние часы.

Если в силу каких-то причин пациент не придерживается лечебной диеты, целесообразно прибегнуть к назначению лекарственных препаратов на основе растений, богатых пищевыми волокнами (псиллиума, подорожника, испагулы, сливы), или на основе синтетических волокон (метилцеллюлозы, поликарбофила).

Предполагается, что дефицит витамина B_{12} — достаточно распространенная проблема в пожилом возрасте — связана с расстройствами кишечной моторики и снижением биодоступности витамина. Коррекции он поддается при назначении пищевых волокон, в частности отрубей [34]. Большую проблему представляет то, что многие пациенты пожилого возраста не соглашаются изменить свои пищевые привычки [26].

При запорах с замедленным транзитом успешно применяются продукты функционального питания, содержащие *Lactobacteria*, *Bifidumbacterium infantis*, *longum*, *animalis* DN–173 010 [3].

Если установлен вторичный характер запора, необходимо проводить лечение основного заболевания, послужившего причиной его развития.

При первичном и вторичном запорах с замедленным или нормальным транзитом предложены алгоритмы лечения (рис. 1 и 2), разработанные на основании накопленных данных по эффективности и безопасности различных немедикаментозных подходов и слабительных средств.

Средства, рекомендованные для длительного лечения запоров, представлены *осмотическими слабительными* — препаратами полиэтиленгликоля (макроголя), лактулозы и магния гидроксидом («магнезиальным молочком»). В последние годы получены результаты многочисленных исследований, в которых убедительно показаны их эффек-

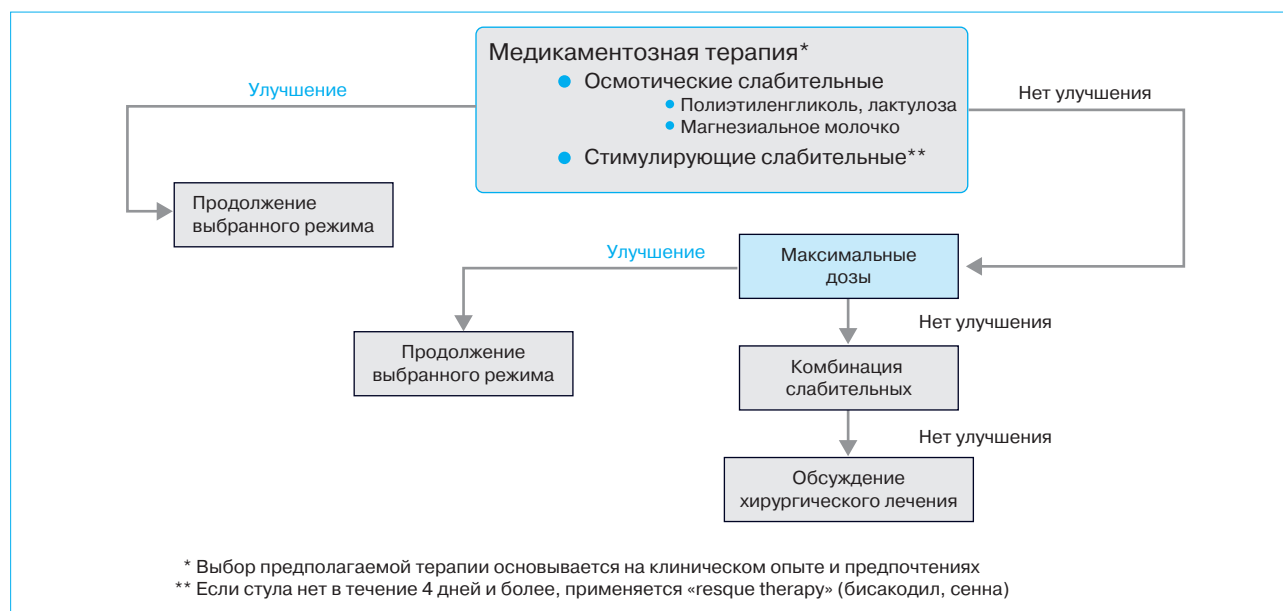


Рис. 1. Алгоритм лечения запора с замедленным транзитом [7]

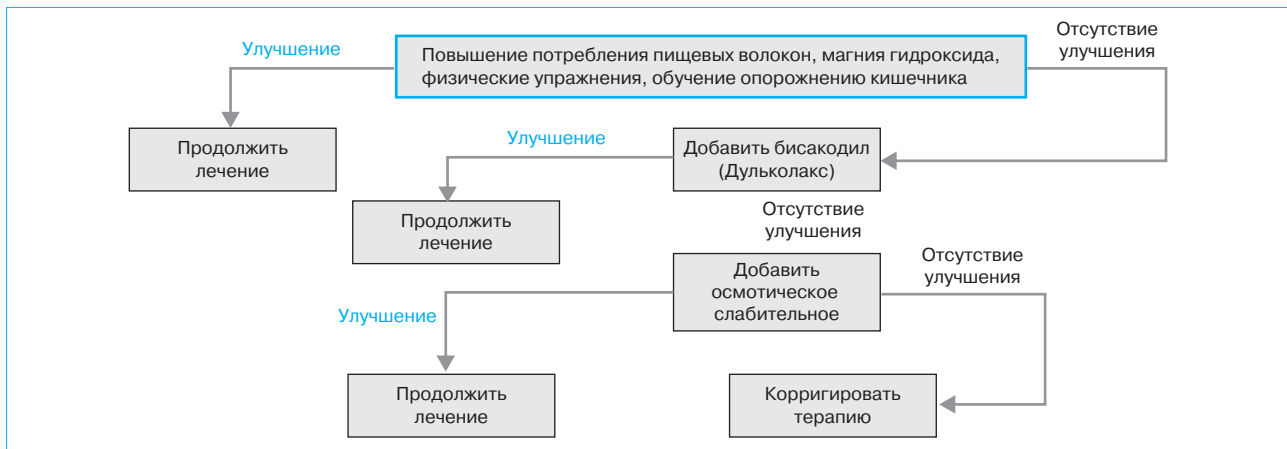


Рис. 2. Алгоритм лечения запора с нормальным транзитом [17]

тивность и высокая безопасность при длительном приеме. В случае неэффективности осмотических слабительных их можно комбинировать с прокинетиками, желчегонными средствами, минеральными водами, содержащими магний, и лишь эпизодически — с мягчительными средствами (например, глицерином).

Если у пациента наблюдается длительная задержка стула (более 4 дней), к лечению осмотическими слабительными целесообразно присоединять эпизодический или курсовой прием *стимулирующих слабительных* — бисакодила или сенны. Принцип их действия заключается в раздражении хеморецепторов слизистой оболочки кишечника, что приводит к повышению секреции воды и электролитов и усилению перистальтической активности.

Современная лекарственная форма бисакодила (Дульколак) для приема внутрь представлена таблетками, покрытыми специальной pH-чувствительной оболочкой на основе полимеров Eudragit, которая обеспечивает высвобождение действующего вещества в начальных отделах толстой кишки (при pH около 7,5). Это позволяет избежать действия бисакодила на тонкую кишку и вмешательства в процессы пищеварения. Бисакодил в таблетках, покрытых pH-чувствительной оболочкой, или в виде ректальных свечей можно назначать эпизодически или курсами продолжительностью до 14 дней. Курсовое лечение может оказывать своеобразное «обучающее действие» на кишечник, когда уже после отмены препарата сохраняется регулярный самостоятельный стул. Крупные рандомизированные исследования по изучению эффективности и безопасности бисакодила при курсовом назначении проводились именно с привлечением лекарственной формы с pH-чувствительной оболочкой или ректальных суппозиториях [13, 19, 20, 25, 38, 40].

Бисакодил в свечах и таблетках, покрытых специальной защитной оболочкой (Дульколак),

одобрен FDA как безрецептурный препарат высокой степени безопасности. Показано отсутствие у него генотоксичности [33]. Слабительный эффект таблетированных форм проявляется спустя 8–12 ч; таблетки следует назначать на ночь, для того чтобы их действие совпало с естественными пропульсивными сокращениями толстой кишки в утренние часы. Аналогичные свойства Дульколакса в свечах проявляются спустя 1–2 ч.

При нарушениях дефекации (аноректальных расстройствах) следует с большой осторожностью относиться к рекомендации высокого содержания пищевых волокон в рационе питания, так как большой объем каловых масс способствует формированию каловых завалов. План лечения обсуждается индивидуально. Подобным больным приходится порой практически постоянно применять те или иные слабительные (например, осмотические) с периодическим добавлением бисакодила в свечах или мягчительных средств. При анатомических изменениях (например, ректоцеле) показано хирургическое вмешательство. В случае диссинергии мышц тазового дна оптимальным является проведение biofeedback-терапии, позволяющей устранить это функциональное расстройство с помощью специальной техники обучения. Один из способов, предложенных для стимуляции моторики толстой кишки и коррекции диссинергии мышц тазового дна у пациентов с болезнью Паркинсона, — функциональная магнитная стимуляция. [5, 17].

При подозрении на формирование калового завала, а также при выраженном метеоризме следует рекомендовать больному беспшлаковую диету. При отсутствии подозрений на опасные осложнения, требующие хирургического вмешательства, целесообразно начать лечение с очистительных клизм и в дальнейшем рекомендовать длительный прием осмотических средств (полиэтиленгликоля) с постепенной коррекцией диеты.

Список литературы:

1. Пасечников В.Д. Функциональный запор, обусловленный замедленным транзитом кишечного содержимого // Фармакека. — 2003. — № 10. — С. 16–23.
2. Рак толстой кишки. — http://www.endocentre.ru/17_z.html (2010, 4 апр.)
3. An H.M., Baek E.H., Jang S. et al. Efficacy of Lactic Acid Bacteria (LAB) supplement in management of constipation among nursing home residents // Nutr. J. — 2010. — Vol. 5, N 9. — P. 5.
4. Beers M.H., ed. The Merck Manual of Geriatrics. Copyright © 2009–2010 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
5. Chiu C.M., Wang C.P., Sung W.H. et al. Functional magnetic stimulation in constipation associated with Parkinson's disease // J. Rehabil. Med. — 2009. — Vol. 41, N 13. — P. 1085–1089.
6. Cid A.A., Pietruk T., Bidari C.Z., Ehrinpreis M.N. Cecal fecaloma mimicking colonic neoplasm // Dig. Dis. Sci. — 1981. — Vol. 26, N 12. — P. 1134–1137.
7. Di Palma J.A., Halpert A. Guideline - 2008. Managing: Chronic Constipation. Version 1.0. International Guidelines Center. — www.guidelines@GuidelinesCenter.com
8. Edden Y., Shih S.S., Wexner S.D. Solitary rectal ulcer syndrome and stercoral ulcers // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2009. — Vol. 38, N 3. — P. 541–545.
9. Evans J.M., Fleming K.C., Talley N.J. et al. Relation of colonic transit to functional bowel disease in older people: a population-based study // J. Am. Geriatr. Soc. — 1998. — Vol. 46, N 1. — P. 83–87.
10. Gau J., Acharya U., Marx T. et al. Megacolon and stercoral proctitis after frequent fecal impactions: Report of an unusual case and review of the literature // J. Am. Med. Directors Assoc. — 2007. — Vol. 8, N 5. — P. 338–341.
11. Geramizadeh B., Hayati K., Rahsaz M., Hosseini S.V. Assessing the interstitial cells of Cajal, cells of enteric nervous system and neurotransmitters in slow transit constipation, using immunohistochemistry for CD117, PGP9.5 and serotonin // Hepatogastroenterology. — 2009. — Vol. 56, N 96. — P. 1670–1674.
12. Glia A., Lindberg G. Quality of life in patients with different types of functional constipation // Scand. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 32. — P. 1083–1089.
13. Hamid S.A., Di Lorenzo C., Reddy S.N. et al. Bisacodyl and high-amplitude-propagating colonic contractions in children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1998. — Vol. 27, N 4. — P. 398–402.
14. Harari D., Gurwitz J.H., Minaker K.L. Constipation in the elderly // J. Am. Geriatr. Soc. — 1993. — Vol. 41. — P. 130–140.
15. Heffernan C., Pachter H.L., Megibow A.J., Macari M. Stercoral colitis leading to fatal peritonitis: CT findings // AJR. — 2005. — Vol. 184. — P. 1189–1193.
16. Holson D.A. Constipation. — <http://emedicine.medscape.com/article/774726> (2010, 4 апр.)
17. Hsieh C. Treatment of constipation in older adults // Am. Fam. Physician. — 2005. — Vol. 72, N 11. — P. 2277–2284.
18. Joung H., Han K., Cho M. et al. Clinical outcomes of stercoral colitis: single center experience in South Korea // Gastro. — 2009. — UEGW/WCOG, Abstract. — P. 1713.
19. Kienzle-Horn S., Vix J.M., Schuijt C. et al. Comparison of bisacodyl and sodium picosulphate in the treatment of chronic constipation // Curr. Med. Res. Opin. — 2007. — Vol. 23, N 4. — P. 691–699.
20. Kienzle-Horn S., Vix J.M., Schuijt C. et al. Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23, N 10. — P. 1479–1488.
21. Knobel B., Rosman P., Gewurtz G. Bilateral hydronephrosis due to fecaloma in an elderly woman // J. Clin. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 30, N 3. — P. 311–313.
22. Koch T., Hoffmeyer A., Hudson S. Exploring constipation and prescribed and over the counter laxative use among older adults. Royal district nursing service research unit: Adelaide, 1998. — P. 1–6.
23. Lewis S.J., Heaton K.W. The metabolic consequences of slow colonic transit // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 2010–2016.
24. Madiba T.E., Thompson S.R. The management of sigmoid volvulus // J. R. Coll. Surg. Edinb. — 2000. — Vol. 45. — P. 74–80.
25. Manabe N., Cremonini F., Camilleri M. et al. Effects of bisacodyl on ascending colon emptying and overall colonic transit in healthy volunteers // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 30, N 9. — P. 930–936.
26. McLennan W., Podger A. 1995 National nutrition survey // Selected highlights. — Canberra: Australian Bureau of Statistics, 1997. — P. 17.
27. Nicolas A.S., Faisant C., Nourhashemi F. et al. The nutritional intake of a free-living healthy French population: a four-year follow-up // J. Nutr. Health Aging. — 2000. — Vol. 4. — P. 77–80.
28. Norton C., Chelvanayagam S. Bowel problems and coping strategies in people with multiple sclerosis // Br. J. Nurs. — 2010. — Vol. 19, N 4. — P. 220–226.
29. Ostaszkievicz J., Hornby L., Millar L., Ockerby C. The effects of conservative treatment for constipation on symptom severity and quality of life in community-dwelling adults // J. Wound Ostomy Continence Nurs. — 2010. — Vol. 37, N 2. — P. 193–198.
30. Qasabian R., Meagher A., Lee R. et al. Severe diverticulitis after heart, lung, and heart–lung transplantation // J. Heart Lung Transplant. — Vol. 23, N 7. — P. 845–849.
31. Remes-Troche J.M. Constipation: Initial evaluation and diagnostic approach // Rev. Gastroenterol. Mex. — 2005. — Vol. 70, N 3. — P. 312–322.
32. Schaefer D.C., Cheskin L.J. Constipation in the elderly // Am. Fam. Physician. — 1998. — Vol. 58, N 4. — P. 907–914.
33. Stoll R.E., Blanchard K.T., Stoltz J.H. et al. Phenolphthalein and bisacodyl: assessment of genotoxic and carcinogenic responses in heterozygous p53 (+/-) mice and syrian hamster embryo (SHE) assay // Toxicol. Sci. — 2006. — Vol. 90, N 2. — P. 440–450.
34. Sturtzel B., Dietrich A., Wagner K.H. et al. The status of vitamins B₆, B₁₂, folate, and of homocysteine in geriatric home residents receiving laxatives or dietary fiber // J. Nutr. Health Aging. — 2010. — Vol. 14, N 3. — P. 219–223.
35. Suttor V.P., Prott G.M., Hansen R.D. et al. Evidence for pelvic floor dyssynergia in patients with irritable bowel syndrome // Dis. Colon Rectum. — 2010. — Vol. 53, N 2. — P. 156–160.
36. Talley N.J. Constipation and diet in a community sample of older Australians (Original Research) // Nutrition & Dietetics: The Journal Dietitians Association Australia. December 1, 2002.
37. Triantafyllou K., Vlachogiannakos J., Ladas S.D. Gastrointestinal and liver side effects of drugs in elderly patients // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 24, N 2. — P. 203–215.
38. Wiriyaakosol S., Kongdan Y., Euanorasetr C. et al. Randomized controlled trial of bisacodyl suppository versus placebo for postoperative ileus after elective colectomy for colon cancer // Asian J. Surg. — 2007. — Vol. 30, N 3. — P. 167–172.
39. Zhu L., Lang J., Liu C. et al. Epidemiological study of urge urinary incontinence and risk factors in China // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. — 2010. — Vol. 21, N 5. — P. 589–593.
40. Zingg U., Miskovic D., Pasternak I. et al. Effect of bisacodyl on postoperative bowel motility in elective colorectal surgery: a prospective, randomized trial // Int. J. Colorectal Dis. — 2008. — Vol. 23, N 12. — P. 1175–1183.

УДК 616.345-072.1

Подготовка больных к проведению эндоскопических исследований и хирургических вмешательств на толстой кишке

Б.Н. Башанкаев, А.Г. Йулдашев, Д.Ф. Ермаков, П.В. Царьков

(Отделение колопроктологии и хирургии тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН)

Preparation of patients for endoscopic investigations and surgery of the large intestine

B.N. Bashankaev, A.G. Yuldashev, D.F. Yermakov, P.V. Tsarkov

Цель обзора. Осветить современную тактику подготовки больных к эндоскопическим исследованиям и проведению хирургических вмешательств на толстой кишке.

Основные положения. Благодаря использованию полиэтиленгликоля (ПЭГ) обязательная очистка толстой кишки стала возможной без применения очистительных клизм. ПЭГ является высокомолекулярным линейным полимером, связывающим воду, что увеличивает объем содержащейся в кишечнике жидкости и стимулирует механорецепторы. В качестве альтернативного способа применяются препараты фосфатов натрия. Ограничивает их применение возможное развитие гиперфосфатемии у некоторых категорий больных. Подготовка толстой кишки к эндоскопическим исследованиям для обеспечения информативности процедуры требует отличного очищения просвета кишки. Перед плановыми вмешательствами подготовка необходима при лапароскопической хирургии и операциях на прямой кишке. Представлен собственный опыт ведения колоректальных больных в предоперационном периоде.

Заключение. Применение препаратов ПЭГ позволяет относительно безопасно достичь качествен-

The aim of review. To demonstrate modern approach to preparation of patients for endoscopy and colon and rectal surgery.

Original positions. Due to application of *polyethylene glycol* (PEG) obligatory cleaning of the large intestine became possible without application of flush enemas. PEG is high molecular weight linear polymer retaining water that increases fluid volume in the bowel and stimulates mechanoreceptors. Application of sodium phosphates is an alternative preparation method. Risk of hyperphosphatemia that develops in some groups of patients limits their application. Preparation with excellent cleaning of large intestinal lumen is necessary for conclusive endoscopic investigation. Preparation is required as well before elective laparoscopic and rectal surgery. Authors' experience of preoperative management of colorectal patients is presented.

Conclusion. Application of PEG agents allows to obtain safely high-quality preparation for surgical and endoscopic colorectal interventions with the least number of relative and absolute contraindications.

Key words: colorectal surgery, coloproctology, bowel preparation, endoscopy.

Башанкаев Бадма Николаевич — научный сотрудник отделения колопроктологии и хирургии тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН. Контактная информация для переписки: bashankaev@proctosite.ru; 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

Йулдашев Анвар Гафурович — аспирант отделения колопроктологии и хирургии тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН. Контактная информация для переписки: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

Ермаков Дмитрий Федорович — аспирант отделения колопроктологии и хирургии тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН. Контактная информация для переписки: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением колопроктологии и хирургии тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН. Контактная информация для переписки: tsarkov@proctosite.ru; 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

ной подготовки к хирургическим и эндоскопическим вмешательствам на толстой и прямой кишке с наименьшим количеством относительных и абсолютных противопоказаний.

Ключевые слова: колоректальная хирургия, колопроктология, подготовка толстой кишки, эндоскопия.

Наличие каловых масс в просвете толстой кишки во время эндоскопического исследования или хирургического вмешательства может значительно повлиять на ход исследования или операции. Вынужденное повторное назначение колоноскопии связано не только с неприятными переживаниями пациента в связи с еще одним сеансом подготовки к исследованию, но и с задержкой диагностики и лечения. Повторная колоноскопия несет дополнительные ощутимые экономические траты и увеличивает риск осложнений, связанных с процедурой. В хирургическом лечении плохая подготовка просвета кишки может кардинально изменить интраоперационные решения хирурга и запланированный ход операции и привести к формированию колостомы или илеостомы в ситуациях, когда при хорошей подготовке этого можно было избежать.

Конец XX—начало XXI века охарактеризованы стремительным развитием эндоскопических методов диагностики и лечения доброкачественных и злокачественных заболеваний толстой кишки. Если визуальное исследование просвета нижележащих отделов толстой кишки, трансанальные иссечения образований прямой кишки были доступны и широко практиковались задолго до середины прошлого века, то пионерские работы W.I. Wolff и H. Shinya в 70-е годы позволили проводить эндоскопическое изучение просвета всей длины толстой кишки. Стала возможна активная профилактика развития *колоректального рака* (КРР) с помощью лечебно-диагностических манипуляций [39].

В результате стремительного развития колоноскопии сегодня является стандартным и основным методом диагностики КРР и многих других заболеваний толстой кишки (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и т. д.). Положительные находки во время проведения теста на наличие скрытой крови в кале, при ирригоскопии или виртуальной колоноскопии предполагают применение эндоскопического метода диагностики — колоноскопии, который позволяет точно установить диагноз [23]. Только в США ежегодная потребность в диагностической колоноскопии варьирует от 2,21 до 7,96 млн [36], а общее количество выполненных процедур может достигать 14 млн в год [30].

Несмотря на то что изначально методы подготовки просвета толстой кишки, используемые для эндоскопии, развились из методов подготовки для

радиологических колоректальных исследований и хирургических операций в этой зоне, между ними существуют принципиальные различия [38]. Если при ирригоскопии наличие пристеночного резидуального стула или жидкого содержимого может лишь незначительно повлиять на качество исследования, то при использовании эндоскопического метода эти находки могут послужить причиной осложнений и/или проведения повторного исследования [6].

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения КРР и многих других заболеваний толстой кишки. По данным ВОЗ, во всем мире ежегодно диагностируется около 1 млн новых случаев КРР [40] и погибает более 639 тыс. таких больных [41]. В России отмечается постоянный прирост заболеваемости КРР. Так в 2006 г. было зарегистрировано свыше 50 тыс. новых случаев болезни [1]. Несмотря на прогресс в диагностике новообразований, относительное снижение заболеваемости и смертности от них в развитых странах, параллельно с улучшением общей выживаемости всех больных раком летальность от злокачественных опухолей в популяции пациентов до 85 лет превышает таковую от заболеваний сердца [20].

В настоящее время общепринятым стандартом подготовки больных перед проведением колоректальных операций является механическая ортоградная подготовка просвета толстой кишки (*mechanical bowel preparation*) [26]. При этом ставятся следующие задачи:

- снижение частоты послеоперационных инфекционных осложнений;
- уменьшение бактериальной нагрузки;
- обеспечение интраоперационной пальпаторной идентификации опухолей;
- возможность интраоперационной колоноскопии в случаях со сложной идентификацией образований толстой кишки [31].

Очистка и подготовка просвета толстой кишки — настоятельное требование хирургов, выполнение которого позволяет избежать потенциальной контаминации брюшной полости во время колоректальных операций или других манипуляций, связанных с вскрытием просвета кишки. Существующие опасения оправданы, так как имеются ретроспективные данные о 20% летальных исходов после колоректальных операций начала XX века, которые напрямую были связаны с септическими осложнениями [43]. Так, до середины

прошлого века во многих хирургических центрах сигмоидэктомия редко обходилась без наложения протективной колостомы [9].

Выделяют две основные группы пациентов, которым необходима подготовка просвета толстой кишки. Первую группу составляют лица, которым требуется проведение лечебно-диагностических эндоскопических процедур (колоноскопия, эндоскопическая полипэктомия, биопсии и др.), во вторую входят больные с уже диагностированными во время подготовки к операции заболеваниями толстой и прямой кишки.

После проведения эндоскопической процедуры и диагностики патологических изменений пациенты из первой группы могут переходить во вторую, что вызывает дополнительные требования к безопасности препаратов, принимаемых повторно для очистки кишки за короткий промежуток времени.

Значительный технический прогресс эндоскопии, развитие инвазивных внутриспросветных манипуляций, повышение требований к степени чистоты просвета кишки, стремление облегчить процесс подготовки подстегнули развитие фармацевтической промышленности к разработке оптимального средства для механической подготовки и очистки исследуемой зоны. «Идеальный» препарат в этом отношении должен обладать следующими характеристиками:

- быстрое действие;
- безопасность
 - минимальные изменения гомеостаза;
- эффективность;
- удобство в назначении
 - амбулаторном,
 - внутрибольничном;
- хорошая переносимость;
- доступность по цене.

Несмотря на то что ведется постоянный поиск и разработка новых средств, их сочетаний и новых схем приема, которые соответствовали бы всем указанным критериям, приходится констатировать, что «идеального» препарата пока не существует. При этом за последние 30 лет произошла значительная эволюция очистительных средств и методик их применения, которая позволила существенно изменить характер, степень участия и необходимость присутствия медицинского персонала в процессе подготовки больного для эндоскопических исследований и хирургических операций.

До 80 годов XX века традиционно использовалась схема с применением жидкой диеты, назначением слабительных (касторовое масло, раствор сернокислой магнезии и т. д.) и серии изнурительных как для больного, так и медицинского персонала очистительных клизм с холодной водой. Такой метод требует 2–3 дней подготовки перед исследованием или операций и имеет ряд недостатков. Они заключались в трудоемком и дискомфортном промывании желудочного трак-

та (лаваже), проводимом через назогастральный зонд пациенту, сидящему на специальном кресле. Несмотря на хорошую очистку толстой кишки, введение 6–12 л изотонического раствора лаважной жидкости вызывало выраженные электролитные нарушения и отек тканей. Определенная часть больных не могла закончить процедуру ввиду значительного дискомфорта. Указанные недостатки подтолкнули к разработке других методов. В частности, после широкого внедрения электрокоагуляции во время эндоскопических вмешательств резко снизилась частота применения 10% раствора маннитола для подготовки толстой кишки. Причиной послужил риск «взрыва» смеси метана и водорода, продуктов ферментации маннитола кишечной флорой.

Сообщество пациентов и врачей позитивно оценило внедрение в практику соединений *полиэтиленгликоля*, или макрогола (ПЭГ), предложенных G.R. Davis в 1980 г. [11]. Названный метод ортоградного кишечного лаважа во многом изменил практику подготовки кишечника к эндоскопическим исследованиям у амбулаторных и госпитальных больных. Благодаря использованию ПЭГ очистка толстой кишки стала возможной без применения очистительных клизм. Первоначальная формула этого осмотически активного средства подверглась изменениям с целью улучшения органолептических свойств. Сегодня на российском рынке представлен препарат Фортранс® («Ipsen Pharma», Франция) — это ПЭГ с молекулярной массой 4000 г/моль, который является высокомолекулярным линейным полимером, связывающим воду, что увеличивает объем содержащейся в кишечнике жидкости, стимуляцию механорецепторов и вызывает слабительный эффект [2–5].

В качестве электролитов, препятствующих нарушению водно-электролитного баланса организма, в обоих препаратах содержатся соли натрия и калия. Именно присутствие этих солей отвечает за специфический вкус применяемого средства. Часто рекомендуется принимать препараты в охлажденном виде и в сочетании с добавлением свежесжатого сока лимона, что позволяет снизить неприятные органолептические характеристики. Назначаемая доза — 1 пакетик препарата, разведенного в 1 л негазированной воды на 15–25 кг массы тела, что соответствует 3–4 л окончательного раствора. Особое внимание уделяется скорости приема ПЭГ — перорально 200 мл каждые 15 мин. Для утреннего исследования и плановой операции принята вечерняя схема приема в день накануне процедуры, которая начинается с 15–16 ч и заканчивается около 19–20 ч. Действие ПЭГ проявляется через 1–1,5 ч и длительность очищения кишки может достигать 6 ч, заканчиваясь через 1,5–2 ч после приема последней дозы.

Длительность приема, большой объем принимаемой жидкости, специфические органолептические

свойства являются факторами, стимулирующими развитие новых средств, и уже в 1990 г. S.J. Vanner предложил использовать препараты *фосфатов натрия* (ФН) в качестве альтернативного способа подготовки толстой кишки [35]. Первоначальный энтузиазм был вызван значительным снижением принимаемого объема — до 1,5–2 л любой прозрачной жидкости. Однако при этом исследователи обращают внимание на ограничения, распространяющиеся на определенные группы пациентов при назначении ФН. Установлено, что профиль их безопасности отличается от такового у препаратов, созданных на основе ПЭГ: отмечается, в частности, возможность развития гиперфосфатемии. Последняя протекает бессимптомно и зарегистрирована у 40% здоровых лиц, получивших курс ФН. Данное побочное явление может быть существенным у больных с нарушением функции почек. У 20% пациентов, применяющих ФН, может развиваться также гипокалиемия. Кроме того, прием ФН способствует повышению уровня азота мочевины крови, снижению способности к физическим нагрузкам, повышению осмоляльности плазмы, гипокальциемии и значительной гипонатриемии, появлению судорог. В редких случаях при применении ФН перед колоноскопией, особенно у пациентов с гипертензией, принимающих ингибиторы АПФ или *блокаторы рецепторов ангиотензина* (БРА), развивались такие побочные реакции, как нефрокальциноз, сопровождающийся острой почечной недостаточностью. Группы риска развития острой фосфатной нефропатии включают следующие категории: пожилые лица, пациенты с заболеваниями почек или понижением объема внутрисосудистой жидкости, больные, получающие препараты, влияющие на перфузию и функцию почек, — диуретики, ингибиторы АПФ, БРА и, возможно, нестероидные противовоспалительные средства [38].

В настоящее время в США препараты ФН назначаются строго по рецепту врача. Такие предосторожности были вызваны несколькими смертельными исходами от острой фосфатной нефропатии [13].

В случае необходимости повторения подготовки в течение 24 ч настоятельно не рекомендуется повторный прием ФН. Возможно повторное использование ПЭГ или добавление другого слабительного средства (магния, бисакодил, препараты сенны) [38]. Для выполнения экстренной колоноскопии при кровотечении из нижележащих отделов толстой кишки ПЭГ применяется после стабилизации гемодинамики. ПЭГ может безопасно использоваться у больных с асцитом, сердечной недостаточностью (кроме тяжелой формы), почечной недостаточностью. При наличии значительных расстройств выделительной функции почек, аллергических реакций на препараты, а также у больных старческого возраста

со значительными электролитными нарушениями, выраженной сердечно-сосудистой недостаточностью, острыми эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта рекомендуется использовать сочетание бесшлаковой диеты и серии очистительных клизм.

Каждое из перечисленных средств имеет свои показания, особенности приема и определенный риск развития осложнений. Следует оценивать состояние больного, возраст, сопутствующие заболевания и назначать безопасный и адекватный способ подготовки толстой кишки. Одновременно с этим необходимо учитывать другие факторы, влияющие на качество подготовки. По данным некоторых авторов, неудовлетворительная подготовка к колоноскопии отмечается в среднем у 25% пациентов [8, 17, 22, 25]. Стоит сказать, что несмотря на кажущуюся простоту вложенных в упаковку инструкций 18% больных не смогли в полной мере следовать предписанным рекомендациям по приему препаратов [25]. Независимым фактором плохой подготовки отдельно было выделено внутрибольничное назначение препаратов, что напрямую свидетельствует об отсутствии должного контакта врача с больным и необходимых объяснений относительно особенностей приема препарата.

В ряде исследований изучена возможность модификации первоначально рекомендованного режима дозирования и комбинированного использования различных групп слабительных средств. Например, в 1987 г. был предложен раздельный прием ПЭГ. В работе Т. Rosch и соавт. было убедительно показано, что прием 3 л приготовленного раствора вечером накануне и 1 л утром в день процедуры является приемлемой альтернативой стандартной схеме [28].

Дополнительное назначение бисакодила и сернокислой магнезии позволяет снизить объем принимаемого раствора ПЭГ, однако этот метод мало используется в российской практике.

При необходимости проведения традиционной колоноскопии и/или эндоскопической полипэктомии в тот же день после виртуальной колоноскопии или КТ-колонографии в подготовку кишечника вносят коррективы. Так, в исследовании Е.М. Lawrence и Р. J. Pickhardt были проанализированы результаты подготовки больных к виртуальной колоноскопии, которым потребовалось последующее проведение традиционной процедуры. Специальная подготовка толстой кишки с удовлетворительными результатами была выполнена 300 пациентам малыми объемами по схеме 45 мл ФН или 296 мл магнезии цитрата совместно с 250 мл 2% раствора бария и 60 мл водорастворимого йодсодержащего контраста с приемом 1 л жидкости [21].

Если для подготовки к эндоскопическим исследованиям важна их визуальная информативность,

что требует адекватной чистоты просвета кишки, то в последнее время факт подготовки кишки к хирургическим вмешательствам стал предметом жарких дебатов. Так, в протоколах подготовки к абдоминальным операциям в некоторых странах стали намечаться изменения. В последнее время появились данные, которые позволили некоторым национальным руководствам ограничить подготовку перед плановым колоректальным вмешательством только до случаев, когда имеются технические проблемы, связанные с наличием содержимого в просвете кишки (лапароскопическая хирургия, хирургия прямой кишки) [10]. В остальных ситуациях подготовительные мероприятия могут быть безопасно исключены из протокола подготовки к операции. При лапароскопической хирургии кишка не должна быть расширенной, что облегчает манипуляции с ней и снижает риск повреждения; чистота подготовки исключает контаминацию брюшной полости кишечным содержимым. Результаты хирургии прямой кишки напрямую зависят от чистоты ее просвета, присутствие остаточных фрагментов каловых масс негативно влияет на частоту несостоятельности анастомоза.

Пересмотр общепринятых хирургических стандартов в подготовке просвета толстой кишки был вызван анализом материала, полученного в серии работ, посвященных сравнению групп пациентов с предоперационной подготовкой и отсутствием таковой при выполнении плановых колоректальных операций [12, 14, 19, 24, 29, 33, 34, 37, 42]. В первой публикации на эту тему E.S. Hughes была получена одинаковая частота развития инфекционных осложнений у 46 больных с подготовкой и 51 больного без нее [18]. Авторами более современных исследований отмечено либо отсутствие различий в частоте инфекционных осложнений и несостоятельности анастомозов, либо статистически достоверное их увеличение в группе пациентов с подготовкой толстой кишки. Систематические обзоры и мета-анализы последних лет рекомендуют пересмотреть показания к назначению или отказу от применения механической подготовки просвета толстой кишки перед плановыми колоректальными операциями [7, 15, 16, 27, 32]. С появлением большого количества качественных рандомизированных работ, сравнивающих различные аспекты состояния здоровья и результаты лечения больных с подготовкой толстой кишки и без нее, следует ожидать более детальных общих рекомендаций от ведущих хирургических сообществ мира. Вероятно, стоит согласиться и с метким замечанием авторов Кокрейновского систематического обзора: «Отмена применения клизм и подготовки толстой кишки будет радостно воспринята медицинскими сестрами и пациентами» [16].

За последние годы в практике нашего отделения изменилось отношение к предоперационной подготовке просвета толстой кишки. Обязательно она проводится больным двух групп: с заболеваниями прямой кишки, которым планируется формирование прямокишечного анастомоза с вышележащими отделами толстой кишки, и пациентам, запланированным на лапароскопические резекции. В обоих случаях рутинная подготовка с помощью препаратов ПЭГ или ФН, или клизм позволяет избежать или минимизировать наличие каловых масс в просвете прямой кишки во время выполнения хирургического вмешательства, что повышает качество и надежность механического циркулярного степлерного шва и снижает риск несостоятельности анастомоза. Выбор и назначение того или иного метода зависит от возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний и истории приема медикаментов.

Традиционно не проводится подготовка больных с образованиями правой половины толстой кишки. Механическая подготовка последней не обязательна также при нестенозирующих образованиях поперечной ободочной и левой половины толстой кишки и может быть заменена соблюдением беспшлаковой диеты за 3 дня до операции. В отделении накоплен опыт лечения 12 больных раком левой половины толстой кишки без механической подготовки. Проведен сравнительный анализ результатов лечения этой группы пациентов с группой больных, прошедших подготовку с применением ПЭГ и аналогичной по возрасту, полу, шкале анестезиологического риска, диагнозу и объему оперативного вмешательства. Статистически значимых различий по частоте послеоперационных септических осложнений и раневой инфекции в группах не отмечено.

Заключение

За последние 15 лет в отечественной медицине произошел отчетливый сдвиг от применения очистительных клизм, комбинации диет, использования сернокислой магнезии и/или минеральных масел в сторону современных средств. Применение препаратов ПЭГ позволяет относительно безопасно достичь качественной подготовки для хирургических и эндоскопических вмешательств на толстой и прямой кишке с наименьшим количеством относительных и абсолютных противопоказаний. Место механической предоперационной подготовки просвета толстой кишки в хирургии должно быть более точно определено после анализа результатов больших проспективных рандомизированных исследований с обязательным участием отечественных медицинских центров.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестн. рос. онкол. науч. центра им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2008. — Т. 19, № 2 (suppl. 1). — С. 154.
2. Кашин С.В. и др. Новые методики эндоскопического скрининга предопухолевой патологии и колоректального рака и необходимые условия их эффективного применения в клинической практике // Клини. эндоскопия. — 2009. — Т. 3, № 20. — С. 7–13.
3. Никифоров П.А. и др. Успешный десятилетний опыт применения препарата «Фортранс®» в клинической практике для подготовки к колоноскопии // Вестн. хир. гастроэнтерол. — 2008. — Т. 2. — С. 62–66.
4. Никифоров П.А., Голубева С., Базарова М.А., Гранков С.С. Использование препарата фортранс в подготовке к колофиброскопии и эндоскопической полипэктомии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктот. — 1999. — Т. 19, № 5. — С. 1–4.
5. Самедов Б.Х. Подготовка больных к инструментальным исследованиям кишечника и забрюшинного пространства: многолетний клинический опыт применения Фортранса // Клини. эндоскопия. — 2009. — Т. 4, № 21. — С. 18–24.
6. Brown A.R., DiPalma J.A. Bowel preparation for gastrointestinal procedures // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2004. — Vol. 6, N 5. — P. 395–401.
7. Bucher P., Mermillod B., Gervaz P., Morel P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a meta-analysis // Arch. Surg. — 2004. — Vol. 139, N 12. — P. 1359–1364; discussion 1365.
8. Chung Y.W. et al. Patient factors predictive of inadequate bowel preparation using polyethylene glycol: a prospective study in Korea // J. Clin. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 43, N 5. — P. 448–452.
9. Carcinoma of the Colon / Ed. M.L. Corman // Colon and rectal surgery. — Philadelphia: Lippincott, 2005. — P. 22. — 978-0-7817-4043-2 — P. 767–903.
10. <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp106/cp106divided.htm>, chapter 10.
11. Davis G.R., Santa Ana C.A., Morawski S.G., Fordtran J.S. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion // Gastroenterology. — 1980. — Vol. 78, N 5 (Pt. 1). — P. 991–995.
12. Duthie G.S., Foster M.E., Price-Thomas J.M., Leaper D.J. Bowel preparation or not for elective colorectal surgery // J. R. Coll. Surg. Edinb. — 1990. — Vol. 35, N 3. — P. 169–171.
13. FDA Oral Sodium Phosphate (OSP) Products for Bowel Cleansing (marketed as Visicol and OsmoPrep, and oral sodium phosphate products available without a prescription) [Online]. — <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/ucm103354.htm>.
14. Feres O., Monteiro dos Santos Jr. J.C., Andrade J.I. The role of mechanical bowel preparation for colonic resection and anastomosis: an experimental study // Int. J. Colorectal Dis. — 2001. — Vol. 16, N 6. — P. 353–356.
15. Gravante G., Caruso R., Andreani S.M., Giordano P. Mechanical bowel preparation for colorectal surgery: a meta-analysis on abdominal and systemic complications on almost 5,000 patients // Int. J. Colorectal Dis. — 2008. — Vol. 23, N 12. — P. 1145–1150.
16. Guenaga K.K., Matos D., Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery // Cochrane Database Syst. Rev. — 2009. — N 1. — P. CD001544.
17. Harewood G.C., Sharma V.K., de Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia // Gastrointest. Endosc. — 2003. — Vol. 58, N 1. — P. 76–79.
18. Hughes E.S. Asepsis in large-bowel surgery // Ann. R. Coll. Surg. Engl. — 1972. — Vol. 51, N 6. — P. 347–356.
19. Irving A.D., Scrimgeour D. Mechanical bowel preparation for colonic resection and anastomosis // Br. J. Surg. — 1987. — Vol. 74, N 7. — P. 580–581.
20. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010 // CA Cancer J. Clin. — 2010. — Vol. 60, N 5. — P. 277–300.
21. Lawrence E.M., Pickhardt P.J. Low-volume hybrid bowel preparation combining saline laxatives with oral contrast agents versus standard polyethylene glycol lavage for colonoscopy // Dis. Colon Rectum. — 2010. — Vol. 53, N 8. — P. 1176–1181.
22. Lebwohl B., Wang T.C., Neugut A.I. Socioeconomic and other predictors of colonoscopy preparation quality // Dig. Dis. Sci. — 2010. — Vol. 55, N 7. — P. 2014–2020.
23. Levin B. et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134, N 5. — P. 1570–1595.
24. Miettinen R.P., Laitinen S.T., Makela J.T., Paakkonen M.E. Bowel preparation with oral polyethylene glycol electrolyte solution vs. no preparation in elective open colorectal surgery: prospective, randomized study // Dis. Colon Rectum. — 2000. — Vol. 43, N 5. — P. 669–675; discussion 675–667.
25. Ness R.M., Manam R., Hoen H., Chalasani N. Predictors of inadequate bowel preparation for colonoscopy // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96, N 6. — P. 1797–1802.
26. Otchy D. et al. Practice parameters for colon cancer // Dis. Colon Rectum. — 2004. — Vol. 47, N 8. — P. 1269–1284.
27. Pineda C.E. et al. Mechanical bowel preparation in intestinal surgery: a meta-analysis and review of the literature // J. Gastrointest. Surg. — 2008. — Vol. 12, N 11. — P. 2037–2044.
28. Rosch T., Classen M. Fractional cleansing of the large bowel with «Golytely» for colonoscopic preparation: a controlled trial // Endoscopy. — 1987. — Vol. 19, N 5. — P. 198–200.
29. Schein M., Assalia A., Eldar S., Wittmann D.H. Is mechanical bowel preparation necessary before primary colonic anastomosis? An experimental study // Dis. Colon Rectum. — 1995. — Vol. 38, N 7. — P. 749–752; discussion 752–744.
30. Seeff L.C. et al. How many endoscopies are performed for colorectal cancer screening? Results from CDC's survey of endoscopic capacity // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 127, N 6. — P. 1670–1677.
31. Shawki S., Wexner S.D. Oral colorectal cleansing preparations in adults // Drugs. — 2008. — Vol. 68, N 4. — P. 417–437.
32. Slim K. et al. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery // Ann. Surg. — 2009. — Vol. 249, N 2. — P. 203–209.
33. van Geldere D. et al. Complications after colorectal surgery without mechanical bowel preparation // J. Am. Coll. Surg. — 2002. — Vol. 194, N 1. — P. 40–47.
34. Van't Sant H.P. et al. The influence of mechanical bowel preparation in elective lower colorectal surgery // Ann. Surg. — 2010. — Vol. 251, N 1. — P. 59–63.
35. Vanner S.J. et al. A randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standard polyethylene glycol-based lavage solution (Golytely) in the preparation of patients for colonoscopy // Am. J. Gastroenterol. — 1990. — Vol. 85, N 4. — P. 422–427.
36. Vijan S. et al. Projections of demand and capacity for colonoscopy related to increasing rates of colorectal cancer screening in the United States // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20, N 5. — P. 507–515.
37. Watanabe M. et al. Randomized clinical trial of the influence of mechanical bowel preparation on faecal microflora in patients undergoing colonic cancer resection // Br. J. Surg. — 2010.

38. *Wexner S.D.* et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) // *Dis. Colon Rectum.* — 2006. — Vol. 49, N 6. — P. 792–809.
39. *Wolff W.I., Shinya H.* Colonofiberoscopy // *JAMA.* — 1971. — Vol. 217, N 11. — P. 1509–1512.
40. World Health Organization Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020 [Online]. — 12/09, 2010. — <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/>.
41. World Health Organization Cancer [Online]. — 12/09, 2010. — <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>.
42. *Zmora O.* et al. Colon and rectal surgery without mechanical bowel preparation: a randomized prospective trial // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 237, N 3. — P. 363–367.
43. *Zmora O., Pikarsky A.J., Wexner S.D.* Bowel preparation for colorectal surgery // *Dis. Colon Rectum.* — 2001. — Vol. 44, N 10. — P. 1537–1549.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

И.В. Александрова — **Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении печеночной недостаточности.**

I.V. Aleksandrova — **Extracorporeal hemocorrection in the complex treatment of liver failure**

(The theses for PhD degree)

Цель исследования — улучшение результатов лечения *печеночной недостаточности* (ПН) путем включения в комплексную терапию экстракорпоральных методов гемокоррекции.

Проведен анализ комплексного клиничко-лабораторного обследования и лечения 180 мужчин (54%) и 156 женщин (46%) с острой и хронической ПН.

Все обследованные как с острой, так и с декомпенсированной хронической ПН относились к трудоспособному возрасту и являлись потенциальными кандидатами для постановки в Лист ожидания трансплантации печени. Группу декомпенсированной хронической ПН составили 276 пациентов с *циррозом печени* (ЦП) различной этиологии. Наиболее частой причиной развития цирроза явилось вирусное поражение: вирусом гепатита С было инфицировано 54 пациента, вирусом гепатита В — 22 и комбинация HBV + HDV выявлена у 18.

У 93 человек старшей возрастной группы имелся алкогольный ЦП. Аутоиммунный ЦП обнаружен у 2 мужчин и 16 женщин, преимущественно молодого возраста. Первичный *билиарный цирроз печени* (ПБЦ) и *первичный склерозирующий холангит* (ПСХ) диагностированы у 23 и 16 пациентов соответственно. Группу ПБЦ составили женщины среднего возраста ($47,5 \pm 6,7$ года), из 16 пациентов с ПСХ было 10 мужчин (62,5%) и 6 женщин (37,5%) среднего возраста ($35,45 \pm 10,76$ года). Трое мужчин и 14 женщин составили группу пациентов с криптогенным ЦП. Самый молодой возраст ($27,42 \pm 6,54$ года) был у 5 мужчин и 10 женщин с болезнью Вильсона—Коновалова.

Определение степени тяжести ЦП проводилось в соответствии с классификацией Child—Pugh и по шкале MELD — математической модели конечной

стадии заболеваний печени, включающей оценку билиарной системы, функции почек и свертывающей системы крови. Степень тяжести органной дисфункции оценивали по шкале SOFA, степень энцефалопатии — по критериям West Haven. У 38 пациентов зарегистрирована степень тяжести, соответствующая классу А, у 110 — классу В и у 128 — классу С.

Таким образом, 86% обследованных пациентов имели длительно протекающее субкомпенсированное или декомпенсированное диффузное заболевание печени (первая группа) и рассматривались как потенциальные реципиенты на пересадку печени. Степень тяжести по шкале MELD составляла в среднем $21,4 \pm 6,1$ балла, органная недостаточность по шкале SOFA — $7,58 \pm 2,79$ балла. Вторую группу составили 60 пациентов с *острой печеночной недостаточностью* (ОПН) и дисфункцией печеночного трансплантата. ОПН различной этиологии, в том числе с фульминантным течением, отмечалась у 24 мужчин и 22 женщин.

Наиболее частой причиной развития ОПН явился острый алкогольный гепатит — 37% случаев ($n=17$). На втором месте по частоте встречаемости было острое лекарственное поражение печени — 24% ($n=11$). Из 11 больных с острыми отравлениями у 8 отмечалось отравление грибами и у 3 — хлорированными углеводами. Дебют болезни Вильсона—Коновалова в виде развития фульминантной ПН выявлен у 2 пациенток, им была выполнена *ортотопическая трансплантация печени* (ОТП) по экстренным показаниям. Наблюдались одна пациентка с фульминантным течением острого вирусного гепатита В, один пациент — после массивной резекции печени, у одного ОПН возникла вследствие сепсиса, у

одного — после массивного гемолиза эритроцитов и у одного этиология осталась неизвестной.

Степень органной дисфункции по шкале SOFA составляла в среднем $8,5 \pm 3,6$ балла.

ОПН в результате дисфункции трансплантата после перенесенной ОТП возникла у 8 мужчин и 6 женщин. Первичная дисфункция трансплантата имела место у 6 пациентов, хроническая — у 8. Степень тяжести по шкале MELD составила $18,2 \pm 2,6$ балла, по шкале SOFA — $7,6 \pm 5,3$ балла.

На момент завершения работы в Центре трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского было выполнено 78 операций пересадки печени; 59 реципиентов из 78 проходили обследование перед постановкой в Лист ожидания ОТП и получали поддерживающую терапию в отделении лечения острых эндотоксикозов. Из 78 выполненных трансплантаций через 4, 6, 10 и 12 мес после первой операции осуществлены 4 ретрансплантации в связи с развитием тяжелой ПН вследствие дисфункции трансплантата.

Диагноз острой или хронической ПН и оценка тяжести состояния и эффективности проводимой терапии в динамике основывались на результатах комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования, выполнявшегося по единому плану при поступлении в стационар, до и после экстракорпоральной гемокоррекции. Осуществлялись исследование свертывающей системы крови, оценка иммунной системы, включавшая определение количественного и функционального состояния клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев.

Основным инструментальным методом верификации диагноза, динамического контроля течения заболевания и эффективности проводимой терапии являлась лучевая диагностика, предусматривавшая рентгенографическое, ультразвуковое и радионуклидное исследования. У 16 пациентов выполнено склерозирование и у 5 — лигирование варикозно-расширенных вен пищевода.

Лечение печеночной недостаточности определялось этиологией, активностью воспалительного или некротического процесса, осложнениями и сопутствующими заболеваниями. Печеночно-клеточная недостаточность, угроза кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, а также отечно-асцитический синдром служили показаниями к проведению комплексной терапии, включавшей методы экстракорпоральной гемокоррекции.

Консервативная терапия проводилась с момента поступления пациента в стационар и продолжалась на фоне применения экстракорпоральной гемокоррекции.

При сохраненной мочевыделительной функции почек с целью выведения из организма низкомолекулярных и водорастворимых токсических мета-

болитов и для коррекции водно-электролитных нарушений, гипопротемии, факторов плазменного гемостаза проводили инфузионно-трансфузионную терапию и форсированный диурез по общепринятой методике.

При установке катетера в центральную вену для проведения инфузионно-трансфузионной терапии и обеспечения сосудистого доступа при экстракорпоральной гемокоррекции, а также для уменьшения образования токсинов и аммиака в толстой кишке назначались антибиотики. Препаратами выбора являлись цефалоспорины III поколения, ципрофлоксацин, ванкомицин. Антибиотикотерапия всегда проводилась при потенциальном риске развития у пациента гнойно-септических осложнений (резистентный асцит, гидроторакс, состоявшееся кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода).

Для снижения содержания в кишечнике аммиака и других токсических веществ белкового происхождения, с целью усиления перистальтики и ускоренного выведения из организма токсических веществ назначали раствор лактулозы (дюфалак, нормазе) внутрь по 30–50 мл ежедневно.

При выраженных клинических проявлениях печеночной энцефалопатии наряду с препаратами лактулозы, вводимыми *per rectum* (300 мл на 700 мл воды), внутривенно вводили препарат «Гепамерц» с последующим переходом на пероральный прием.

Для связывания в желудочно-кишечном тракте эндотоксинов и коррекции явлений дисбиоза кишечника при повышении титров антител к условно-патогенной флоре проводилось лечение энтеросорбентами с последующим назначением эубиотиков. Для восстановления и сохранения структуры гепатоцитов и клеточных мембран, нормализации внутриклеточного метаболизма применяли антиоксидантную и мембраностабилизирующую терапию с использованием α -токоферола, витаминов группы В, С, гентра, эссенциальных фосфолипидов.

С целью профилактики развития эрозивного поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта назначались блокаторы протонной помпы, антацидные препараты.

Лечение отечно-асцитического синдрома включало ограничение потребления натрия и жидкости, диуретическую терапию, сочетающую спиронолактон и салуретики, при неэффективности которых требовалось проведение абдоминального парацентеза с одновременной инфузией 10% раствора альбумина.

В случае кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода предусматривалось медикаментозное снижение давления в портальной системе (β -блокаторы, нитраты, вазопрессин, соматостатин или его аналог октреатид) и проведение облитерации варикозных узлов. При остром кровотечении

использовали прямую тампонаду кровоточащих сосудов путем постановки зонда Блекмора.

Коррекция гемостаза осуществлялась введением свежезамороженной плазмы, трансфузией отмытых эритроцитов, криопреципитата, раствором аминокислотной кислоты.

У всех пациентов проводилась коррекция нарушений белкового обмена, гипопроотеинемии и аминокислотного дисбаланса. Использовали сбалансированные аминокислотные растворы с преобладанием аминокислот с разветвленной цепью (аминоплазмаль-гепа, гепасол А, аминокислот-гепа).

Пациентам с выраженным холестатическим синдромом в комплексную терапию включали холеретические препараты (урсофальк, урсосан).

Для коррекции анемии применялся препарат железа венофер в комплексе с эритропоэтином и витамином В₁₂. При неэффективности стандартной медикаментозной терапии в комплексное лечение включали методы экстракорпоральной гемокоррекции: *плазмаферез (ПА), продленную вено-венозную гемофильтрацию (ПВВГФ) и альбуминовый диализ (АлД) с использованием молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС)*. Для осуществления адекватного кровотока во время проведения экстракорпоральной гемокоррекции использовался двухпросветный рентгеноконтрастный катетер 11 Fg, устанавливаемый по методу Сельдингера в центральной вене (внутренней яремной, подключичной или бедренной).

Ультразвуковая доплерография при ОПН уже на 1-й неделе заболевания выявляет признаки портальной гипертензии: снижение объемного кровотока по воротной вене, увеличение размеров селезенки с дилатацией внутриселезеночного венозного рисунка. По данным радионуклидных методов, ранним признаком портальной гипертензии являются преобладание радиоколлоида в селезенке (12–30% захвата) и визуализация костного мозга (3–7% захвата).

У пациентов с ЦП класса А по Child–Pugh состояние клеточного звена иммунитета соответствует значениям физиологической нормы, изменения гуморального звена обусловлены нарушением метаболической функции печени. По мере прогрессирования заболевания и перехода пациентов из класса В в класс С к нарушениям гуморальной составляющей присоединяется недостаточность клеточного звена иммунной системы.

Дезинтоксикационный эффект ПА при печеночной недостаточности сопровождается нормализацией пигментного обмена печени, уменьшением проявлений синдромов цитолиза гепатоцитов и внутрипеченочного холестаза, выраженным

иммунокорригирующим действием на параметры гуморального звена иммунитета за счет элиминации из плазмы циркулирующих иммунных комплексов и избытка функционально неполноценных иммуноглобулинов. Плазмаферез позволяет быстро и эффективно осуществлять коррекцию нарушений свертывающей и противосвертывающей систем крови, уменьшая риск геморрагических осложнений.

ПВВГФ у пациентов с ПН и гепаторенальным синдромом улучшает центральную и внутрипочечную гемодинамику, нормализует водно-электролитный баланс, снижает уровень азотистых шлаков, увеличивает скорость клубочковой фильтрации, что способствует коррекции гепаторенального синдрома.

АлД с использованием МАРС является патогенетически обоснованной системой поддержки печени, способной высокоэффективно удалять из плазмы водорастворимые и альбуминсвязанные токсины, способствуя уменьшению выраженности синдромов цитолиза и воспаления, улучшению синтетической функции печени, что приводит к регрессу энцефалопатии и купированию органной дисфункции.

Использование АлД в комплексной терапии первичной дисфункции трансплантата с 1–2-х суток послеоперационного периода способствует восстановлению его функции и препятствует развитию полиорганной недостаточности. При хронической дисфункции трансплантата позволяет стабилизировать функцию либо подготовить пациента к ретрансплантации печени.

Предложенный алгоритм комплексного применения методов экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с ПН способствует восстановлению или временной стабилизации основных функций печени, коррекции органных нарушений, увеличивая время выживания пациентов в период ожидания донорского органа для трансплантации, что в конечном итоге приводит к снижению летальности.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в Научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы.

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **Е.А. Евдокимов**; член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор **А.С. Ермолов**.

Дата защиты: 10.09.2009 на заседании диссертационного совета Д 850.010.01 при Научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

О.В. Добровольский — Фармакокинетика и возможности эндоскопической оценки фармакодинамики эзомепразола.**O.V.Dobrovolsky — Pharmacokinetics and potentials of endoscopic evaluation of esomeprazole pharmacodynamics***(The theses for MD degree)*

Цель исследования — изучить фармакокинетику эзомепразола при язвенной болезни (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) и выделить оптимальные эндоскопические критерии для объективной сравнительной топографической оценки основного фармакодинамического эффекта этого препарата.

Обследовано 512 пациентов. Фармакокинетику эзомепразола (Нексиум, «ASTRAZENECA», Великобритания) изучали у здоровых добровольцев (8 мужчин, 2 женщины в возрасте $32,9 \pm 6,9$ года) и 10 пациентов (8 мужчин и 2 женщины в возрасте $30,7 \pm 6,9$ года) с неполной ремиссией ЯБ (стадия «красного рубца», сроки с момента обнаружения язв до включения больных в исследование ≤ 2 мес, противоязвенная терапия прекращена ≥ 2 нед до исследования). Концентрации эзомепразола в плазме измерялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-спектрофотометрическим детектированием. Образцы крови отбирали до и через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6 и 8 ч после однократного приема 20 мг препарата. Данные анализировали с помощью программы M-IND, рассчитывались модельно-независимые параметры: максимальная концентрация $C_{\max}$, время достижения максимальной концентрации $T_{\max}$, площадь под фармакокинетической кривой AUC, общий клиренс Cl_t , среднее время удержания препарата в организме MRT, период полуэлиминации $T_{1/2}$, объем распределения V_d . Рассчитывались $C_{\max}/AUC_{0-\infty}$, относительная биодоступность (f , f^I), относительная степень всасывания (f^H) препарата у больных ЯБ по сравнению со здоровыми лицами (по средним значениям $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , $C_{\max}$ соответственно). Одновременно измерялись значения pH в желудке с помощью телерадио-pH-метра («Телефункен», Германия) и радиокапсул «Heidelberger».

Изучалась возможность применения эндоскопической pH-метрии в сравнительной топографической оценке основного фармакодинамического эффекта эзомепразола. Микропроцессорным ацидогастрометром АГМ-03 (НПП «Исток-Система», Россия) измерялся pH в контрольных точках по В.И. Садовникову и В.Н. Сотникову у 38 больных эрозивным эзофагитом (12 женщин и 26 мужчин в возрасте $34,2 \pm 8,6$ года), не принимавших блокаторы кислотопродукции. При выполнении измерений по рекомендованной методике (<http://www.i-s.ru/>) накладывали накожный электрод и вводили pH-зонд в инструментальный канал до

эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), измеряли pH в пищеводе до осмотра желудка, что сокращало время исследования, устраняло необходимость промывания конца зонда в «озерце», повышало достоверность измеряемых значений pH в пищеводе (снижение рефлексорного заброса и переноса содержимого желудка при возвратных движениях эндоскопа). pH измеряли в точках, предложенных обоими исследователями (+ в теле желудка по большой кривизне); отмечались участки с минимальным значением pH ($pH_{\min}$), а также с $pH_{\min} \leq pH \leq pH_{\min+0,2}$. Таким образом, были получены сведения об индивидуальной локализации максимально закисленных участков слизистой оболочки желудка. Активность образования HCl оценивали по pH в теле и своде желудка: $pH > 5,0$ — анацидность; $pH = 5,0 - 2,1$ — гипоацидность; $pH = 1,2 - 2,0$ — нормацидность; $pH < 1,2$ — гиперацидность. Ощелачивающая функция антрума сохранена при $pH > 4$. Закисление ДПК — $pH < 5,0$, пищевода — $pH < 5,0$.

Влияние эзомепразола (20 мг/сут) на динамику желудочного pH при гиперацидности в желудке изучено у больных с морфологически подтвержденным гастритом (12 мужчин и 18 женщин в возрасте $34,1 \pm 9,3$ года с жалобами на боли, диспептические расстройства), обострением ЯБ ДПК (17 мужчин и 13 женщин; возраст $38,9 \pm 7,7$ года) и эрозивным эзофагитом (20 мужчин и 10 женщин; возраст $33,7 \pm 9,4$ года). Исходные значения pH в средней и нижней $1/3$ пищевода, в теле и антруме желудка, в ДПК сравнивали с данными 30 пациентов при наличии у них высокой интенсивности желудочной кислотопродукции, не имевших признаков воспаления и дефектов слизистых оболочек (условно здоровые: 8 мужчин и 22 женщины; возраст $35,1 \pm 7,9$ года). Больные принимали эзомепразол (20 мг/сут) 2 нед, затем проводилась контрольная ЭГДС с pH-метрией. Пациенты до и после лечения заполняли опросники Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) — версия Межнационального Центра исследования качества жизни (Санкт-Петербург).

Методом хромоэндоскопии с конго красным сравнивали эффективность эзомепразола и фамотидина у 42 пациентов с обострением ЯБ ДПК (28 мужчин и 14 женщин; возраст $34,5 \pm 7,0$ года), принимавших эзомепразол (20 мг/сут), и 50 пациентов (35 мужчин и 15 женщин; возраст $36,6 \pm 6,8$

года) с таким же диагнозом, принимавших фамотидин (40 мг/сут) До и через 2 нед лечения при ЭГДС на слизистую оболочку через катетер нанесли 0,3% раствор конго красного; изменения/отсутствие изменений этого витального красителя говорили об отсутствии/наличии эффекта блокаторов кислотопродукции.

Проводилась сравнительная экспресс-оценка влияния на желудочный pH курсового применения фамотицина и эзомепразола у больных ЯБ, перенесших дистальную резекцию желудка (26 мужчин; возраст $56,6 \pm 6,9$ года), и курсового применения пирензепина и эзомепразола у больных, перенесших ваготомию (11 мужчин и 6 женщин; возраст $54,2 \pm 4,5$ года). У всех пациентов имелся гиперацидный гастрит желудка или культя желудка, подтвержденный морфологическим исследованием и результатами эндоскопической pH-метрии. Больные, перенесшие резекцию, по 4 недели принимали фамотидин (40 мг/сут), затем эзомепразол (20 мг/сут), перенесшие ваготомию получали по 4 недели пирензепин (50 мг 2 раза в сутки), затем эзомепразол (20 мг/сут). ЭГДС выполнялась в конце курсового лечения каждым из препаратов.

Рассмотрены современные классификации рефлюкс-эзофагита (Савари-Миллера, Лос-Анджелесская и Лос-Анджелесская в модификации Kiesslich и Nakamura, G. Tytgat) с целью выявления оптимальной для сравнительной оценки эффективности различных блокаторов желудочной кислотопродукции (на примере эзомепразола и омепразола) при эндоскопически позитивной *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ). По мнению автора, использование классификаций, основанных на количестве и распространенности эрозий и/или язв, удобно для стандартизации заключений ЭГДС, но их применение для оценки эффективности антисекреторных препаратов затруднено: широко распространена «неэрозивная» форма ГЭРБ; не все классификации характеризуют осложнения ГЭРБ; клинико-эндоскопические классификации недостоверно отражают зависимость интенсивности симптомов от степени повреждения пищевода.

В исследовании участвовали больные рефлюкс-эзофагитом, степень которого классифицировалась до и после лечения у всех больных по всем четырем классификациям. После рандомизации пациенты включались в группы А и В.

Сравнивалось влияние на скорость заживления дуоденальных язв монотерапии фамотидином (40 мг/сут; группа А — 24 мужчины и 12 женщин в возрасте $34,2 \pm 8,1$ года), омепразолом (20 мг/сут; группа В — 21 мужчина и 13 женщин в возрасте $34,6 \pm 7,4$ года), эзомепразолом (20 мг/сут; группа С — 23 мужчины и 12 женщин в возрасте $32,7 \pm 9,0$ года) и стандартной эрадикационной схемы, включающей эзомепразол 40 мг/сут + кларитромицин 500 мг + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки

— группа D (19 мужчин и 15 женщин в возрасте $35,1 \pm 8,9$ года). В группу D больных включали при наличии инфекции *H. pylori* — положительные результаты быстрого уреазного теста: ХЕЛПИЛ® тест (ООО «АМА», Санкт-Петербург). После рубцевания язв всем больным из групп А, В и С с инфекцией *H. pylori* также назначалась 7-дневная эрадикационная терапия, включавшая удвоенную дозу того же антисекреторного препарата, амоксициллин и кларитромицин. Контрольное эндоскопическое исследование проводилось через 2 нед (14 ± 2 сут) и при необходимости через 4 нед (28 ± 2 дня) после начала лечения. Скорость рубцевания язв оценивали по изменению их площади за единицу времени.

По результатам исследования у больных с неполной ремиссией ЯБ ДПК по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдаются тенденции к снижению биодоступности эзомепразола и незначительное, но достоверное уменьшение продолжительности его антисекреторного эффекта.

Топографическая эндоскопическая pH-метрия слизистых оболочек пищевода, желудка и луковицы ДПК с измерением pH в 9 из 11 стандартных контрольных точках по В.И. Садовникову с соавт. (1998) и в точке в теле желудка по большей кривизне, с учетом pH средней и нижней третей пищевода, расчетом среднеарифметических значений pH в области дна и в теле желудка по большой и малой кривизне, в антральном отделе желудка, в луковице ДПК является оптимальным методом топографической оценки основного фармакодинамического эффекта препаратов — блокаторов кислотопродукции при ГЭРБ, гиперацидном гастрите и ЯБ ДПК.

Хромоэндоскопия желудка с раствором конго красного — эффективный метод экспресс-анализа особенностей кислотопродуцирующей функции желудка как в исходном состоянии, так и под влиянием фармакотерапии.

Эффективность эзомепразола, по данным динамики клинических симптомов (диспепсия, абдоминальная боль, изжога), скорости репарации (по динамике площади язвенных дефектов в стандартные контрольные сроки курсовой терапии), хромоэндоскопии с раствором конго красного отчетливо превышает таковую при использовании фамотицина, пирензепина и омепразола.

На основании комплексного клинико-инструментального и специального статистического сравнительного анализа современных классификаций эзофагита обнаружено преимущество классификации G. Tytgat для объективного контроля курсовой терапии рефлюкс-эзофагита и выбора оптимальной фармакотерапии — как индивидуальной, так и для различных групп больных.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в Институте клинической фармакологии ФГУ «Научный центр

экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора» и в ФГУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации».

Научные руководители: доктор медицинских наук Г.К. Наседкин, кандидат медицинских наук С.Ю. Сереброва.

Дата защиты: 15.09. 2009 на заседании диссертационного совета Д 208.040.13 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава».

О.В. Паклина — Морфогенез хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

O.V. Paklina — Morphogenesis of chronic pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma

(The theses for PhD degree)

Цель исследования — изучить морфогенез хронического панкреатита (ХП) и его влияние на развитие протоковой аденокарциномы (ПАК) поджелудочной железы (ПЖ) для обоснования выбора тактики лечения.

Проведены клинко-морфологические сопоставления и изучен операционный материал от 178 больных ХП и 122 пациентов с ПАК ПЖ.

Верификация новообразований проводилась на основании данных гистологического и иммуногистохимического исследования в соответствии с классификациями экзокринных и нейроэндокринных опухолей ПЖ (ВОЗ, 1998, 2000). Для исследования были отобраны наиболее репрезентативные образцы из архивного и текущего операционного материала, полученного от 100 больных, перенесших различные резекции ПЖ по поводу ХП (50 случаев) и ПАК (50 случаев). Для контроля и сравнительного анализа было исследовано 7 образцов ткани неизмененной ПЖ (аутопсийный материал лиц в возрасте от 50 до 60 лет с сердечно-сосудистой патологией, не страдавших заболеваниями ПЖ).

В 36 случаях ХП был алкогольной этиологии, в 14 — вторичным обструктивным вследствие опухолевой обтурации проксимальных панкреатических протоков.

При исследовании протоковых аденокарцином опухоли различали по степени дифференцировки: высоко- (19), умеренно- (25), низкодифференцированные (4). Выделены также 2 случая недифференцированного рака ПЖ: один с наличием анапластического компонента, другой — остеокластоподобных гигантских клеток. В 19 случаях (38%) наблюдали лимфогенные и гематогенные метастазы ПАК ПЖ.

Сравнивали уровень СА19-9 и раковоэмбрионального антигена (РЭА) в сыворотке крови и выраженность экспрессии данных маркеров в

опухолевых клетках, анализируя материал от 139 больных. Из них диагноз ХП установлен у 44 (31,7%) пациентов, протоковая аденокарцинома — у 52 (37,4%), муцинозная цистаденома — у 5 (3,6%), муцинозная цистаденокарцинома — у 8 (5,8%), серозная цистаденома — у 12 (8,6%), недифференцированный рак — у 6 (4,3%), железисто-плоскоклеточный рак — у 1 (0,7%), эндокринный рак — у 11 (7,9%).

По мнению автора, без представления о возможных оперативных вмешательствах на ПЖ полноценное морфологическое исследование, целью которого является не только верификация диагноза, но и определение радикальности операции, едва ли возможно. Полученный для морфологического исследования операционный материал отличался в зависимости от характера и объема хирургического вмешательства (М.В. Данилов, В.Д. Федоров, 1995; Ю.И. Патютко и соавт., 2007).

Для объективизации морфологических изменений при работе с операционным материалом, полученным при резекциях, выполненных по поводу ХП или ПАК ПЖ, соблюдался ряд условий:

- при макроскопическом изучении препарата оценивали размеры удаленной части органа, цвет и сохранность архитектоники (дольчатости) паренхимы, ее плотность и равномерность;

- при гастропанкреатодуоденальной резекции, помимо исследования удаленной части железы, проводили тщательное изучение всех составляющих органа комплекса — части желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК), дистального отдела общего желчного протока, желчного пузыря, начального отдела тощей кишки;

- для оценки радикальности операции, помимо срочного гистологического исследования интраоперационного материала, который в стандартных ситуациях представлял собой кусочки ткани из

краев резекции ПЖ, *главного панкреатического протока* (ГПП) и общего желчного протока, а также лимфоузлов, указанный материал запускали в плановое контрольное исследование;

— при изучении изменений протоковой системы оценивали проходимость основных протоков зонами и по ним вскрывали их просвет, измеряли диаметр протоков в наиболее узкой и широкой их части, описывали состояние слизистой;

— получение корректных гистотопографических срезов обеспечивали вырезкой ткани железы перпендикулярными к ГПП параллельными пластинами толщиной 0,5 см.

В дальнейшем из пластин вырезали фрагменты ткани ПЖ размером 1×1 см из наиболее плотных участков. При наличии в ней и просвете протоков конкрементов их удаляли; для оценки распространения патологического процесса при подозрении или наличии опухоли на исследование обязательно брали фрагменты ткани, прилежащие к ДПК и стенке кишки в области инвазии, и из большого дуоденального сосочка; при наличии опухоли или подозрении на развитие ПАК на фоне ХП исследованию подвергали регионарные лимфоузлы, а также парапанкреатическую клетчатку со всех сторон удаленного фрагмента железы.

Что касается методики изучения операционного материала, получаемого при лапароскопических резекциях ПЖ, которые только начинают внедряться в клиническую практику, то был исследован органокомплекс после гастропанкреатодуоденальной резекции, выполненной полностью лапароскопически (И.Е. Хатьков, В.В. Цвиркун и соавт., 2007). Представлены результаты морфологического изучения операционного материала, полученного в ходе 18 лапароскопических операций. При данных резекциях органокомплекс после удаления помещали в пластиковый контейнер и держали в брюшной полости до конца операции, извлекая препарат после реконструктивного этапа, что диктуется эндовидеохирургическими технологиями.

В связи со сказанным изучение краев резекции общего печеночного протока и ПЖ проводили в процессе выполнения операции сразу после пересечения указанных структур. После пересечения общего печеночного протока на визуально неизменном участке его проксимальную остающуюся культю дополнительно циркулярно дорезали на протяжении 1–2 мм. При этом предлагалось воздержаться от использования коагулирующих инструментов, чтобы не повредить подлежащие морфологическому исследованию ткани. Аналогичным образом после пересечения ПЖ дорезали ее остающуюся культю (дистальную или проксимальную в зависимости от вида резекции) по всей площади среза, что позволяло изучить края ГПП и ткани паренхимы железы. В случае видимого

или предполагаемого распространения опухоли на ДПК или парапанкреатическую клетчатку, прежде всего в зоне мезентериальных сосудов, выполняли дополнительное исследование соответствующих тканей. Благодаря существенно лучшей визуализации при эндовидеохирургических вмешательствах видимые и определенные при срочном гистологическом исследовании границы распространения опухоли совпадали. Окончательное заключение о радикальности операции получали в результате последующего планового морфологического исследования всего операционного материала.

Для иммуногистохимического исследования были использованы маркёры: общий цитокератин, цитокератины 7, 19, 20, эпителиальный мембранный антиген, CD 56, хромогранин А, синаптофизин, серотонин, альфа-1-антитрипсин, РЭА, альфафетопротеин, СА 19-9, S-100, инсулин, гастрин, соматостатин, Ki-67, PCNA, p53, альфа-гладкомышечный актин, виментин (Dako, Дания), матриксные металлопротеиназы-1, 2, 9 и их ингибиторы 1, 2 (Novocastra, Великобритания), MUC 1,2,5AC,6 (Labvision, США), MUC 4 (Santa Cruz, США), коллаген 1, 3 и 5-го типов (Имтек, Россия).

Интенсивность пероксидазной метки для каждого плазматического или мембранного маркёра оценивали полуколичественным методом с учетом интенсивности окрашивания и количества антиген-позитивных клеток.

Для дальнейшего сравнительного иммуногистохимического исследования выделяли два основных уровня иммунореактивности: низкий, или редуцированная экспрессия белков (–/+), и высокий, или гиперэкспрессия маркёров (++/+). Определение индексов пролиферации Ki67 и PCNA, а также экспрессии протеина p53 и p16 в ядрах клеток проводилось по той же методике, но вычисляли ядерные онкомаркёры как среднее значение от числа меченых ядер на 100 учтенных (при анализе 500–1000 опухолевых клеток). Подсчет меченых ядер проводился в репрезентативных полях зрения с относительно равномерным распределением опухолевых клеток, сверху вниз и слева направо. Клетки на периферии срезов, где чаще всего наблюдается неспецифическое фоновое окрашивание, не учитывали. Экспрессия белка p53 считалась низкой при окрашивании ядер ≤10% опухолевых клеток и высокой — при количестве антигенпозитивных клеток в первичной опухоли или метастазе >10%.

Площадь структур, окрашенных виментином, гладкомышечным актином-α, различными коллагенами, рассчитывали с помощью программы WCIF ImageJ в пикселях, а затем вычисляли процент площади окрашивания по отношению к площади светового поля. Позитивным контролем для иммуногистохимических исследований в группе муцинов являлись реакции на неизмененных

тканях органов с заранее известной экспрессией маркера, при этом негативный контроль — без первичных антител.

Для определения концентрации СА-19-9, РЭА в сыворотке крови использовали коммерческий набор реагентов фирмы «International CJS». Иммуноморфологическое исследование выполнялось по стандартной методике.

Для детального представления о структурных и функциональных особенностях клеток проведено электронно-микроскопическое исследование материала от 4 больных ХП.

На основании комплексного морфологического, иммуноморфологического, ультраструктурного исследования операционного материала ПЖ пациентов с ХП и ПАК установлено, что фиброз железы является ведущим морфологическим признаком при ХП, имеет стадийный характер, что проявляется различным соотношением I, III и V типов коллагена. ХП является фоновым заболеванием для ПАК ПЖ, что подтверждается изменением молекулярных свойств протокового эпителия.

При тяжелых формах ХП наблюдается последовательное развитие перидуктального, перилобулярного и внутрилобулярного видов фиброза, сопровождающееся нарастанием экспрессии гладкомышечного актина, что свидетельствует о перманентном характере процесса, приводящего в конечном итоге к циррозу паренхимы железы.

Выявленные нарушения баланса между экспрессией матриксных металлопротеиназ ММП-1, ММП-9 и их тканевых ингибиторов в сторону снижения экспрессии протеаз способствуют накоплению коллагена во внеклеточном матриксе и стимулируют процесс фиброгенеза.

Нарушения синтеза коллагенов клетками стромы ПЖ, проявляющиеся увеличением экспрессии коллагена III на ранних стадиях ХП, приводят в дальнейшем к продукции секреторными миофибробластами коллагенов I и V типов и формированию необратимых склеротических изменений железы.

Фоновыми изменениями при тяжелых формах ХП, способными привести к развитию рака ПЖ, являются панкреатическая внутриэпителиальная неоплазия (PanIN) и метаплазия протокового или ацинарного эпителия по типу «тубулярных комп-

лексов», которые сопровождаются молекулярными изменениями клеток.

Соблюдение разработанных протоколов морфологического исследования обеспечивает получение максимально возможного представления о характере и степени изменений при ХП и служит основанием для радикального хирургического лечения при его тяжелых формах, что обусловлено необратимостью указанных изменений и высокой вероятностью развития на этом фоне рака.

Уровни СА-19-9 в сыворотке крови имеют диагностическую ценность при ПАК ПЖ в сравнении с уровнем РЭА, но не являются абсолютно специфичным онкомаркером на ранней стадии, особенно при низко- и недифференцированных формах, когда способность к продукции онкобелка резко снижается. Корреляций между уровнем экспрессии СА-19-9 в клетках опухоли и его сывороточным уровнем не выявлено.

Прямая связь между уровнем экспрессии трансмембранных муцинов и адгезивными свойствами клеток ПАК ПЖ делает возможным использование данных онкомаркеров в качестве фактора прогноза. Есть основания считать дополнительное определение экспрессии MUC4 информативным в сложных случаях для дифференциальной диагностики между аденокарциномами протокового типа и ХП.

Для более достоверной оценки радикальности операции, прогноза, выбора стратегии и тактики дальнейшего лечения больных ПАК ПЖ необходимо детальное морфологическое исследование, включающее определение экспрессии муцинов и гистологического варианта с кишечной дифференцировкой.

Диссертация *на соискание ученой степени доктора медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава» и клинической больнице № 119 Федерального медико-биологического агентства России.

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **Е.Л. Туманова**, доктор медицинских наук, профессор **В.В. Цвиркун**.

Дата защиты: 29.10.2009 на заседании диссертационного совета Д 001.004.01 в Научно-исследовательском институте морфологии человека РАМН.

Правила для авторов

Наиболее желательным способом подачи статьи для рассмотрения на предмет публикации в «Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии» является «загрузка» через сайт журнала 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 направляют:

а) текст статьи, набранный в Microsoft Word, параметры страницы: лист формата A4 (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.

7. Обязательно указание информации о всех авторах в тексте подаваемой статьи и в поле «Авторы» в разделе «Подача статьи»:

— фамилия, имя, отчество полностью, **ученая степень и ученое звание**;

— название учреждения, в котором работает данный автор;

— контактная информация для переписки: почтовый адрес и адрес электронной почты.

За правильность и своевременность информации об авторах 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 транс-

крипции 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.

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**.

Адрес редакции: 119146, Москва, а/я 31, ГАСТРО («Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии»)