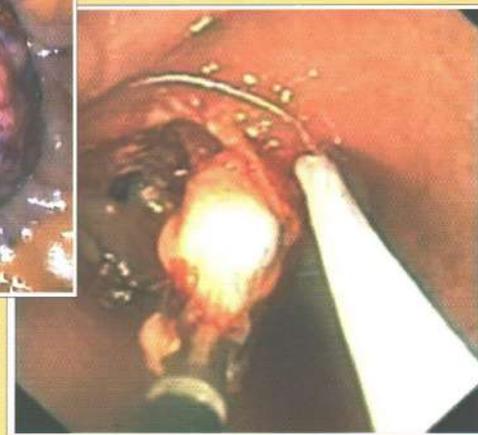


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Неэпителиальные опухоли желудочно-кишечного тракта.
Пояснения на с. 35–40

Лекции и обзоры

<i>Я.С. Циммерман</i> Современные методы исследования функций желудка и их диагностические возможности	4
<i>С.Ю. Кучумова, Е.А. Полуэктова, А.А. Шептулин, В.Т. Ивашкин</i> Физиологическое значение кишечной микрофлоры	17

Оригинальные исследования

<i>В.И. Казакевич, Л.А. Митина, С.О. Степанов</i> Возможности чрескожного ультразвукового исследования шеи и средостения при раке верхней трети пищевода	28
<i>С.Г. Шаповальянц, А.И. Михалев, Е.Д. Федоров, Р.В. Плахов, Л.М. Михалева, Э.В. Галкова, Е.В. Иванова, А.Е. Сергеев</i> Непосредственные результаты лечения больных с неэпителиальными опухолями желудочно-кишечного тракта, осложненными кровотечениями.....	35

Гепатология

<i>Л.Ю. Ильченко, В.И. Решетняк</i> Клинико-лабораторные критерии диагностики первичного билиарного цирроза и современная терапия	41
<i>М.Л. Зубкин, Е.П. Селькова, Ф.К. Кокоева, Т.А. Семенов, В.И. Червинко, А.Н. Коломоец, Э.М. Балакирев, А.В. Фролов, Т.П. Некрасова</i> Опыт применения энтекавира для лечения хронического гепатита В у реципиентов почечного трансплантата.....	52
<i>Д.Ю. Константинов, Е.А. Константинова, Л.Л. Попова, Е.А. Стребкова, А.А. Суздальцев</i> Применение дикарбамина в лечении больных хроническим гепатитом С.....	58
<i>А.В. Матвеев, Е.И. Коняева, Н.В. Матвеева</i> Эффективность силимарина при хронических диффузных заболеваниях печени	64

Новости колопроктологии

<i>К.А. Великолуг, Е.К. Баранская, Ж.М. Сизова</i> Медико-социальная реабилитация больных и инвалидов с воспалительными заболеваниями кишечника.....	70
<i>А.М. Кузьминов, Л.П. Орлова, И.В. Зароднюк, В.Ю. Королик, Ю.А. Джанаев, Ш.Т. Минбаев</i> Эндоректальная циркулярная проктопластика в лечении ректоцеле	75
<i>П.В. Царьков, В.М. Лебезев, В.И. Стамов, В.В. Никода, А.Ю. Кравченко, Е.Д. Любимый, Б.Н. Башанкаев, М.А. Данилов</i> Экстирпация прямой кишки по поводу рака у больного с декомпенсированным циррозом печени и портальной гипертензией (Клиническое наблюдение).....	82

Информация

Резюме диссертаций: информация из ВАК России	90
Правила для авторов	92

The lectures and reviews

Ya.S. Tsimmerman
Up-to-date methods of stomach functions investigation and their diagnostic potentials 4

S.Yu. Kuchumova, Ye.A. Poluektova, A.A. Sheptulin, V.T. Ivashkin
Physiological value of intestinal microflora 17

Original investigations

V.I. Kazakevich, L.A. Mitina, S.O. Stepanov
Potentials of transcutaneous ultrasound investigation of neck and mediastinum at cancer of the upper third of esophagus 28

S.G. Shapovalyants, A.I. Mikhalev, Ye.D. Fedorov, R.V. Plakhov, L.M. Mikhaleva, Z.V. Galkova, Ye.V. Ivanova, A.E. Sergeyenko
Short-term results of treatment of non-epithelial gastro-intestinal tumors complicated by bleeding..... 35

Gepatology

L.Yu. Il'chenko, V.I. Reshetn'yak
Primary biliary cirrhosis: clinical and laboratory criteria of diagnostics and up-to-date treatment 41

M.L. Zubkin, Ye.P. Sel'kova, F.K. Kokoyeva, T.A. Semenenko, V.I. Chervinko, A.N. Kolomojets, E.M. Balakirev, A.V. Frolov, T.P. Nekrasova
Experience of entecavir in renal graft recipients with chronic hepatitis B 52

D.Yu. Konstantinov, Ye.A. Konstantinova, L.L. Popova, E.A. Strebkova, A.A. Suzdaltsev
Application of dicarbamin in treatment of patients by a chronic hepatitis C..... 58

O.V. Matvieiev, O.I. Konyaeva, N.V. Matvieieva
Efficacy of silymarinum at chronic diffuse liver diseases..... 64

News of coloproctology

K.A. Velikolug, Ye.K. Baranskaya, Zh.M. Sizova
Medical and social rehabilitation of patients and disabled persons with inflammatory bowel diseases 70

A.M. Kuzminov, L.P. Orlova, I.V. Zarodnyuk, V.Yu. Korolik, Yu. A. Dzhanayev, Sh.T. Minbayev
Transrectal circular proctoplasty in treatment rectocele..... 75

P.V. Tsarkov, V.M. Lebezev, V.I. Stamov, V.V. Nikoda, A.Yu. Kravchenko, Ye.D. Lyubivoy, B.N. Bashankayev, M.A. Danilov
Extirpation of rectum for cancer in patient with decompensated liver cirrhosis and portal hypertension (*Clinical case*) 82

Information

Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission 90

Rules for authors 92

Учредитель:

Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:

ООО «ГАСТРО»

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

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

Информация о журнале

находится в Интернете
на сайтах
www.gastro-j.ru,
www.m-vesti.ru

Адрес:

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

Эл. почта:

editorial@gastro-j.ru

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть 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.Буеверов

С.А.Булгаков

П.С.Ветшев

О.М.Драпкина

А.В.Калинин

(зам. главного редактора)

А.В.Кононов

З.А.Лемешко

А.Ф.Логинов

И.В.Маев

М.В.Маевская

(зам. главного редактора)

И.Г.Никитин

А.В.Охлобыстин

Ю.М.Панцырев

С.И.Рапопорт

А.П.Серяков

Ю.В.Тельных

А.С.Трухманов

(зам. главного редактора)

П.В.Царьков

С.А.Черныкевич

А.А.Шептулин

(зам. главного редактора)

О.С.Шифрин

Редакционный совет

С.А.Алексеев

О.Я.Бабак

Э.И.Белобородова

Э.Г.Григорян

А.Р.Златкина

Г.Ф.Коротько

С.А.Курилович

В.А.Максимов

С.Н.Маммаев

Ю.Х.Мараховский

Г.А.Минасян

О.Н.Мишушкин

И.А.Морозов

Ю.Г.Мухина

А.И.Пальцев

Л.К.Пархоменко

В.Д.Пасечников

С.Д.Подымова

Г.В.Римарчук

В.И.Симоненков

А.В.Ткачев

Е.Д.Федоров

И.Л.Халиф

Г.В.Цодиков

А.В.Шапошников

Хабаровск

Харьков

Томск

Ереван

Москва

Краснодар

Новосибирск

Москва

Махачкала

Минск

Ереван

Москва

Москва

Москва

Новосибирск

Харьков

Ставрополь

Москва

Москва

Санкт-Петербург

Ростов-на-Дону

Москва

Москва

Москва

Ростов-на-Дону

Editor-in-chief

V.T.Ivashkin

Production Manager

G.G.Piskunov

Editorial Manager

T.L.Lapina

(E-mail: editorial@gastro-j.ru)

Editorial board

Ye.K.Baranskaya

A.O.Bueverov

S.A.Bulgakov

P.S.Vetshev

O.M.Drapkina

A.V.Kalinin

(deputy editor-in-chief)

A.V.Kononov

Z.A.Lemeshko

A.F.Loginov

I.V.Mayev

M.V.Mayevskaya

(deputy editor-in-chief)

I.G.Nikitin

A.V.Okhlobystin

Yu.M.Pantsyrev

S.I.Rapoport

A.P.Seryakov

Yu.V.Tel'nykh

A.S.Trukhmanov

(deputy editor-in-chief)

P.V.Tzar'kov

S.A.Chernyakevich

A.A.Sheptulin

(deputy editor-in-chief)

O.S.Shifrin

Editorial council

S.A.Alexeyenko

O.Ya.Babak

E.I.Byeloborodova

E.G.Grigoryan

A.R.Zlatkina

G.F.Korot'ko

S.A.Kurilovich

V.A.Maximov

S.N.Mammaev

Yu.Kh.Marakhovskiy

G.A.Minasyan

O.N.Minushkin

I.A.Morozov

Yu.G.Mukhina

A.I.Pal'tsev

L.K.Parkhomenko

V.D.Pasychnikov

S.D.Podymova

G.V.Rimarchuk

V.I.Simonenkov

A.V.Tkachev

Ye.D.Fedorov

I.L.Khalif

G.V.Tsodikov

A.V.Shaposhnikov

Khabarovsk

Kharkov

Tomsk

Yerevan

Moscow

Krasnodar

Novosibirsk

Moscow

Machachkala

Minsk

Yerevan

Moscow

Moscow

Moscow

Novosibirsk

Kharkov

Stavropol

Moscow

Moscow

Saint-Petersburg

Rostov-on-Don

Moscow

Moscow

Moscow

Rostov-on-Don

УДК 616.33-072.7

Современные методы исследования функций желудка и их диагностические возможности

Я.С. Циммерман

(Пермская медицинская академия им. Е.А.Вагнера)

Up-to-date methods of stomach functions investigation and their diagnostic potentials

Ya.S. Tsimmerman

Цель обзора. Показать особенности применения современных методов оценки различных функций желудка в клинической практике.

Основные положения. В обзоре обсуждаются достоинства и недостатки аспирационно-зондового метода исследования секреторной функции желудка при непрерывном (полном) извлечении желудочного сока и преимущества различных методов интрагастральной pH-метрии. Анализируются достоинства современных многоканальных pH-метров, возможности получения дополнительной информации с помощью разработанных автором методов анализа интрагастральных pH-грамм с использованием различных фармакосекреторных проб. Сопоставляются методы изучения протеолитической активности желудочного сока. Рассматриваются диагностическая информативность методов электрогастрографии и разработанные автором методы математического анализа электрогастрограмм, а также возможности радионуклидных методов. Показаны достоинства трансиллюминационного функционального гемомотородинамического мониторинга желудка и интрагастральной импедансометрии при изучении функций желудка.

Заключение. Современные методы исследования, применяющиеся в клинической практике, позволяют получить достаточно полную информацию о состоянии функций желудка.

Ключевые слова: желудок, методы изучения его функций – секреторной, моторной эвакуаторной.

The aim of review. To demonstrate features of application of up-to-date methods of evaluation of various functions of the stomach in clinical practice.

Original positions. In the review qualities and faults of tube aspiration method of stomach secretory function investigation at continuous (complete) extraction of gastric juice are discussed as well as advantages of various methods of intragastric pH-metry. Advantages of modern multichannel pH-meters, potential of acquiring of the supplemental information by original methods of intragastric pH-grams analysis with application of various pharmacological and stimulation tests are analyzed. Methods of studying of gastric juice proteolytic activity are compared. Diagnostic descriptive value of methods of electrogastrography and methods of mathematical analysis of electrogastrograms developed by the author, and potential of radionuclide methods are reviewed. Advantages of transillumination functional hemomotordynamic monitoring of the stomach and intragastric impedance measurement at studying functions of the stomach are shown.

Conclusion. The up-to-date methods of investigation used in clinical practice, allow to receive complete information on functional state of the stomach.

Key words. the stomach, methods of studying of stomach functions – secretory, motor and evacuatory.

Диагностическое значение исследования основных функций желудка (секреторной, моторной, эвакуаторной и др.) при различных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта трудно переоценить.

Показаниями для изучения указанных функций являются все так называемые кислотозависимые заболевания — *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ), *язвенная болезнь желудка* и *двенадцатиперстной кишки* — ЯБЖ и ЯБДПК, болезнь Золлингера—Эллисона), а также неатрофические и атрофические формы *хронического гастрита* (ХГ), *рак желудка* (РЖ), оперированный желудок (после органосохраняющих операций и субтотальной резекции желудка), *дуоденогастральный рефлюкс* (ДГР) и т. п.

Между тем интерес к данной проблеме у клиницистов неуклонно снижается, что ничем не оправдано. О недооценке роли функциональных нарушений желудка в патогенезе различных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта свидетельствует, в частности, такой факт. В современной классификации ХГ, известной как «Сиднейская система», полностью отсутствует раздел (рубрика) функциональной характеристики желудка [1]. Мы в свое время были вынуждены дополнить эту классификацию функциональным разделом, обозначив его (в духе «Сиднейской системы») грамматическим термином «*флексия*» (окончание) [2], в котором предлагается различать: ХГ с сохраненной (в том числе повышенной) секрецией и ХГ с секреторной недостаточностью (умеренной, выраженной, тотальной).

Краткий анатомо-физиологический очерк.

В желудке различают:

1) пилороантральный отдел, включающий антрум и пилорический канал, который заканчивается пилорическим жомом (сфинктером); 2) фундальный отдел, в состав которого входят тело и дно (свод) желудка, и 3) кардиальный отдел, прилежащий к пищеводу. Выделяют обычно еще две интермедиарные (переходные) зоны на границе фундального отдела с пилороантральным и кардиальным отделами.

Желудок имеет три оболочки: слизистую с подслизистым слоем (основой), мышечную и серозную. Слизистая оболочка желудка (СОЖ) образована однослойным цилиндрическим эпителием, собствен-

ным слоем и мышечной пластинкой (*muscularis mucosae*), образующей складки (рельеф СОЖ), желудочные поля и желудочные ямки (до 3 млн), где локализованы выводные протоки желудочных желез. В собственном слое СОЖ находятся трубчатые желудочные железы, состоящие из обкладочных (париетальных) клеток, вырабатывающих хлористоводородную кислоту; главных (пепсиновых) клеток, продуцирующих неактивную форму протеолитического фермента — пепсиноген, и добавочных (слизистых) клеток, где образуется желудочная слизь. Кроме того, слизь синтезируется слизистыми клетками, расположенными в слое поверхностного (покровного) эпителия желудка.

Полноценный желудочный сок, содержащий хлористоводородную кислоту и пепсиноген, продуцируют только фундальные желудочные железы. В пилороантральном отделе образуется слизь, но очень мало пепсиновых клеток (гландулоцитов) и отсутствуют обкладочные клетки, вырабатывающие соляную кислоту; в кардиальном отделе тоже имеются слизистые клетки, но очень мало главных и обкладочных.

Поверхность СОЖ покрыта непрерывным тонким слоем слизистого геля, состоящего из гликопротеинов, а под ним располагается слой бикарбонатов, прилежащих к поверхностному эпителию СОЖ. Вместе они образуют *слизистобикарбонатный барьер* (СББ) желудка, защищающий эпителиоциты от агрессии кислотно-пептического фактора (рис. 1).

Мышечная оболочка желудка состоит из 3 слоев гладких мышц: наружного — продоль-

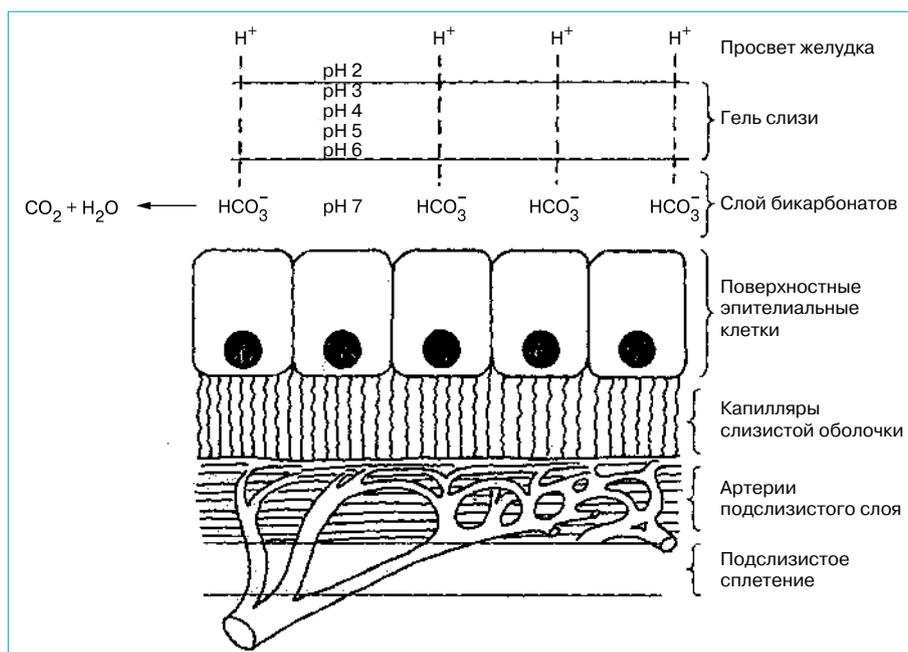


Рис. 1. Схематическое изображение слоя слизи, бикарбонатов, клеток поверхностного эпителия и кровоснабжения слизистой оболочки желудка (Richardson С.Т., 1985)

ного, среднего – циркулярного и внутреннего – косоого.

Кровоснабжение желудка осуществляется внутриорганными сосудистыми сетями (сплетениями), образованными желудочными и желудочно-сальниковыми артериями. Желудочные вены сопутствуют артериям, а капилляры лимфатических сосудов располагаются непосредственно под покровным эпителием [3–5].

Иннервация желудка обеспечивается тремя интрамуральными нервными сплетениями (ганглиями): подслизистым (мейсснеровым), содержащим большое количество рецепторов афферентных нервных волокон; межмышечным (ауэрбаховым) и субсерозным. Все 3 нервных сплетения связаны длинными пучками нервных волокон как между собой, так и с экстрамуральными нервами, принадлежащими главным образом к парасимпатическому отделу *вегетативной нервной системы* (ВНС). Симпатическая иннервация желудка обеспечивается нервными волокнами, идущими в составе вагосимпатических стволов блуждающего нерва и брыжеечных волокон чревных нервов. Внеорганный нервная регуляция функций желудка обеспечивается парасимпатическим и симпатическим отделами ВНС, а также нейронами *центральной нервной системы* (ЦНС), которые образуют рефлекторные дуги на различных уровнях – от желудка до корково-подкорковых образований. Все ткани желудка обладают большим количеством хемо-, баро- и механорецепторов [3, 6–8].

Кроме того, в ДПК (в основном в межмышечном нервном сплетении) локализуются клетки *пептидергической нервной системы* (ПНС), оказывающей свое регулирующее (преимущественно ингибирующее) действие на функции желудка с помощью нейропептидов [9].

Гормональное звено регуляции функций желудка представлено гастриновыми клетками, расположенными главным образом в наружных слоях антрума желудка. На базолатеральной мембране париетальной клетки локализованы отдельные рецепторы для гастрина (G), гистамина (H_2) и ацетилхолина (M_3), а также простагландинов (PGE_2).

Гастрин стимулирует кислую желудочную секрецию, воздействуя как непосредственно на G-рецепторы обкладочных клеток, так и при участии гистамина, образующегося в *энтерохромаффинных* (ECL)-клетках СОЖ, который выполняет роль посредника (мессенджера). Образуясь в антруме желудка, гастрин поступает в кровь, воздействуя на ECL-клетки, вырабатывающие гистамин, который оказывает местное стимулирующее влияние на париетальные клетки с помощью паракринного механизма. Выработка гастрина увеличивается также под воздействием ацетилхолина, при растяжении желудка, под влиянием

гастрин-релизинг-пептида и ионов кальция (Ca^{2+}). Ингибирующий эффект на гастриновые клетки оказывают: низкий уровень pH ($<2,0$) в антруме желудка и некоторые интестинальные гормоны, прежде всего соматостатин, вырабатываемый D-клетками. В норме соотношение гастриновых и соматостатиновых гормональных клеток в СОЖ равно 8:1.

Стимулирующий G-клетки эффект *ацетилхолина* связан с активацией фермента H^+/K^+ АТФазы в мембране обкладочных клеток, а также с повышением концентрации Ca^{2+} -ионов и увеличением в цитозоле клеток содержания *циклического гуанозин-монофосфата* (цГМФ). При этом ионы кальция и цГМФ обуславливают фосфорилирование белков-мишеней благодаря действию *протеинкиназ* (ПК).

Гистамин, помимо выполнения медиаторной роли для гастрина, стимулирует кислую желудочную секрецию путем воздействия на специфические гистаминовые (H_2) рецепторы на мембране париетальной клетки. В механизме стимулирующего влияния гистамина на кислую секрецию желудка участвует система «*аденилатциклаза – циклический аденозинмонофосфат*» (АЦ – цАМФ). При этом циклические нуклеотиды (цГМФ и цАМФ) выполняют роль внутриклеточных посредников (вторых мессенджеров) действия гастрина, гистамина и ацетилхолина (рис. 2).

Ингибиторами кислой желудочной секреции выступают некоторые интестинальные гормоны, образующиеся в ДПК при поступлении в нее кислого пищевого химуса: секретин, *холецистокинин–панкреозимин* (ХЦК–ПЗ), вазоактивный интестинальный пептид, желудочный ингибирующий пептид [10]. Ингибирующий эффект некоторых интестинальных гормонов на желудочную секрецию получил наименование «*дуоденального тормозного механизма*».

Желудочный сок, являющийся продуктом деятельности желудочных желез, вырабатывается в количестве 2,0–2,5 л/сут. *Основным неорганическим компонентом желудочного сока является хлористоводородная кислота*. Уровень кислотности определяется концентрацией водородных ионов (H^+) – величиной pH.

По теории двухкомпонентного состава желудочного сока Павлова–Бабкина–Hollander, обкладочные клетки желудочных желез вырабатывают хлористоводородную кислоту постоянной концентрации (160 ммоль/л); одновременно в желудке образуется и щелочной (непариетальный) секрет, тоже имеющий постоянную концентрацию (45 ммоль/л натрия бикарбоната). Уровень кислотности в полости желудка в каждый избранный момент определяется соотношением кислого и щелочного компонентов желудочного сока [11].

Основной органический компонент желудочного сока – пепсиноген вырабатывается главными

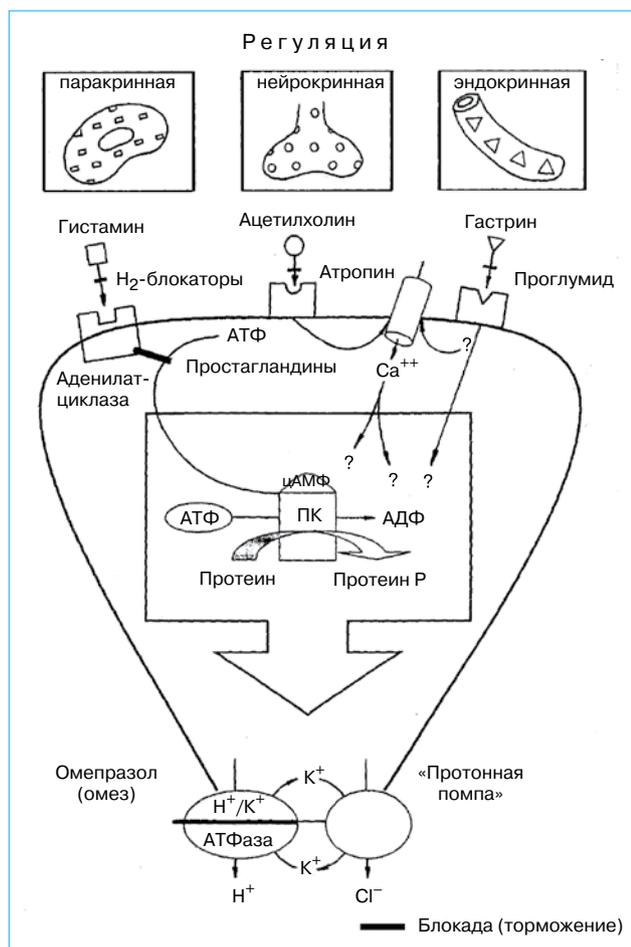


Рис. 2. Концептуальная модель париетальной клетки. Рецепторы для гистамина, ацетилхолина и гастрин локализируются на основании клетки – напротив апикально расположенной «протонной помпы»

клетками желудочных желез и является предшественником пепсина. Трансформация пепсиногена в пепсин происходит в кислой среде желудка.

Желудочный сок обладает бактерицидными свойствами благодаря присутствию соляной кислоты, пепсина и непротеолитического фермента лизоцима, который, как полагают, вырабатывается покровным эпителием СОЖ. Однако только у 10% здоровых людей среда в желудке остается стерильной. У остальных можно обнаружить различные виды бактерий (12–15), приспособившихся к существованию в кислой среде ($<10^3$ – 10^4 КОЕ/г). Это *Helicobacter pylori*, стафилококки, стрептококки, микрококки, лактобациллы, энтеробактерии, грибы рода *Candida* и др. [12].

Гликопротеины слизи, являющиеся частью СББ желудка, постоянно разрушаются активным желудочным соком, но у здоровых людей между скоростью их разрушения и обновления существует динамическое равновесие. Защитная функция покровного эпителия осуществляется за счет его непрерывной физиологической регенерации, а также наличия на его клеточной мембране липо-

протеидов – своеобразной мозаики из белков и фосфолипидов [13].

Таким образом, *стимуляция желудочной секреции обеспечивается секретогенами*, в качестве которых выступают гастрин, гистамин и ацетилхолин. Через внутриклеточные каналы париетальных клеток желудочный сок поступает в межклеточное пространство, а затем в полость желудка, где под влиянием хлороводородной кислоты пепсиноген превращается в активный пепсин. Этот процесс обеспечивается транспортной системой, состоящей из «протонного насоса» (фермента H^+/K^+ АТФазы из семейства АТФаз Р-типа), который обуславливает АТФ-зависимый обмен внутриклеточных H^+ -ионов на внеклеточные ионы K^+ (против электрохимического градиента). В последующем K^+ -ионы перемещаются циклически из париетальной клетки наружу и обратно через ее базолатеральную мембрану при участии анионного обменника. Ион HCO_3^- , который образуется в париетальной клетке при участии фермента карбоангидразы, обеспечивает синтез H_2CO_3 из углекислого газа и воды. При диссоциации H_2CO_3 образуются H^+ -ионы, которые выделяются «протонным насосом» в люминальное пространство [8]. Все эти процессы обеспечиваются адекватным кровоснабжением желудка.

Желудочную секрецию подразделяют на базальную (межпищеварительную) и стимулированную (пищеварительную). Стимуляция желудочной секреции осуществляется нервным (рефлекторным) и гуморальным (гормональным) путями, которые взаимодействуют между собой. Нервным стимулятором секреции желудка является блуждающий нерв, окончания которого выделяют нейромедиатор ацетилхолин, непосредственно воздействующий на ацетилхолиновые (M_3) рецепторы париетальных клеток желудочных желез, расположенные на их базолатеральной мембране. Симпатические нервы, напротив, снижают объем желудочной секреции и содержание ее основных компонентов.

Моторная и эвакуаторная функции желудка регулируются как нервными, так и гуморальными механизмами. После приема пищи происходит пищевая релаксация (расслабление) желудка. Затем моторная функция усиливается начиная от кардиального отдела, где по большой кривизне расположен водитель ритма, генерирующий перистальтические волны, распространяющиеся со скоростью 1 см/с и частотой 3 импульса в минуту (каждые 20 с). Эти фазовые волны (А) имеют перистальтический характер, обеспечивая перемешивание пищевого химуса в желудке. Тонические волны (В) отличаются большей продолжительностью и имеют пропульсивный характер, обуславливая порционную эвакуацию желудочного содержимого в ДПК; более отчетливо они выражены в пилороантральном отделе желудка [14].

Блуждающий нерв увеличивает амплитуду перистальтических волн и ускоряет эвакуацию пищевого химуса в ДПК, а *симпатический* — урежает ритм и снижает силу гладкомышечных сокращений желудка.

Гастрин существенно замедляет темп эвакуации в ДПК, особенно при исходном ускорении, но фактически не влияет на моторную активность [15, 16]. *Мотилин* стимулирует моторную функцию, а *нейротензин* тормозит ее. Аналогичное действие на моторику оказывают *секретин* и *ХЦК–ПЗ*. *Грелин* — гормон, который синтезируется главным образом в СОЖ, стимулирует моторику желудка и его эвакуаторную функцию, действуя через гипоталамические нейроны [3].

Важная роль в регуляции моторно-эвакуаторной функции желудка принадлежит ионам кальция (Ca^{2+}). На клеточном уровне они ответственны за генерацию медленных перистальтических волн и сокращение гладкомышечных волокон. В клетке Ca^{2+} -ионы взаимодействуют с *кальмодулином*, образуя активный комплекс, участвующий в фосфорилировании сократительных белков. В гладких мышцах объединены цАМФ, цГМФ и Ca^{2+} -зависимые ПК, участвующие в фосфорилировании белков. *Миозин* в фосфорилированной форме взаимодействует с *актином*, вызывая сокращение гладких мышц [17, 18].

Методы исследования секреторной функции желудка и их сравнительная информативность. Как известно, последние 20–25 лет в клинике пользовались в основном двумя методами исследования желудочной секреции — аспирационно-зондовым с извлечением желудочного сока и внутрижелудочной рН-метрией.

I. При *аспирационно-зондовом методе* желудочный сок извлекают через тонкий зонд (длина 1,5 м, диаметр просвета 3–5 мм), который вводят в желудок через рот. В извлеченном желудочном соке определяют его количественные параметры и биохимические свойства в лабораторных условиях. При этом оценивают раздельно: *натощаковое содержимое желудка*, дающее ориентировочное представление о ночной желудочной секреции, *базальную секрецию* и *стимулированную секрецию*.

В разное время в качестве стимуляторов секреторной функции желудка использовали различные «пробные завтраки» (пищевые и фармакологические): мясной бульон (Зимницкий), капустный отвар (Петрова и Рысс), алкоголь (Эрман), кофеин (Катч и Кальк), эуфиллин [55] и многие другие. *Их общие недостатки:* 1) нестандартность и несопоставимость результатов исследования; 2) относительная слабость стимулирующего эффекта.

В конце XX века для стимуляции желудочной секреции стали пользоваться в основном строго дозированными физиологическими стимуляторами — гистамином (субмаксимальный гистаминовый тест А. Lambling и максимальный

гистаминовый тест А. W. Kay) и пентагастрином. *Пентагастрин* представляет собой пентапептид, содержащий t-бутил-оксикарбоксил- β -аланин и C-терминальный тетрапептид; вводится подкожно в дозе 6 мкг на 1 кг *массы тела* (м.т.) [19]. Согласно нашим данным [16], стимулирующие эффекты максимального гистаминового и пентагастринового тестов дают в целом совпадающие результаты. Однако гистаминовый тест Kay сопровождается серьезными побочными явлениями, требующими предварительного профилактического парентерального введения антигистаминных средств. Пентагастриновый тест лишен побочных эффектов, и потому предпочтительнее [19].

Более информативен аспирационно-зондовый метод с непрерывной (полной) вакуум-аспирацией желудочного сока и определением ряда количественных и качественных показателей желудочной секреции:

- объема (в мл) базального и стимулированного секрета желудка (в мл/ч);
- уровня кислотности (ммоль/л) и дебит-часа хлористоводородной кислоты (ммоль/ч) в базальном (*базальная кислотная продукция* — БКП) и стимулированном (*максимальная кислотная продукция* — МКП) секретах желудка;
- переваривающей (пептической) активности желудочного сока (мг/мл) и дебит-часа пепсина (мг/ч) в базальном и стимулированном секретах;
- соотношения кислого и щелочного секретов (в %) путем математического расчета [16, 20, 21].

Кроме того, зная величину дебит-часа хлористоводородной кислоты в стимулированном секрете желудка, можно вычислить *массу* функционирующих *обкладочных клеток* (МОК), исходя из данных А. J. Cox [22] и М. I. Grossman [23] о том, что 1 млрд обкладочных клеток при максимальной стимуляции (пентагастрин, гистамин) вырабатывает за 1 ч 23 ммоль соляной кислоты. Согласно нашим данным, число МОК у здоровых людей в возрасте 20–40 лет варьирует в пределах 0,95–1,26 млрд (в среднем 1,09) у мужчин и 0,69–0,91 млрд (в среднем 0,82) у женщин [16].

К *основным недостаткам аспирационно-зондового метода изучения желудочной секреции* относятся следующие.

1. Непрерывная (полная) аспирация желудочного сока нарушает механизмы физиологической саморегуляции желудочной секреции, что приводит к избыточному образованию гастрина в антруме желудка, гипергастринемии, а также к полному «выключению» «дуоденального тормозного механизма» желудочной секреции. В результате происходит избыточное образование желудочного секрета с повышенной кислотностью и дебит-часом хлористоводородной кислоты и пепсина.

2. Полученный при аспирации желудочный сок является «усредненным»: его исследуют вне желудка (в лабораторных условиях), а результа-

ты частично зависят от степени его дисперсности и наличия в нем различных примесей (слина, желчь, кровь), изменяющих показатели титрационной кислотности.

3. Желудочный резиновый зонд имеет значительный диаметр, вводится через рот и длительное время (2,5 ч) остается в желудке, создавая значительные неудобства для больного.

В последние 10–15 лет *интрагастральная рН-метрия повсеместно «вытесняет» аспирационно-зондовый метод исследования желудочной секреции*. Так, в последнем «Руководстве по гастроэнтерологии» (2010) в разделе о методах исследования функций желудка подробно обсуждаются различные виды внутрижелудочной рН-метрии, а об аспирационно-зондовом методе даже не упоминается [24].

II. Внутрижелудочная рН-метрия. Современные авторы считают, что именно интрагастральная рН-метрия является наиболее объективным и информативным методом оценки кислотообразующей функции желудка в повседневной врачебной практике, позволяя получить максимум полезной информации [25–28, 31, 35–43]. Даже наиболее непримиримый критик внутрижелудочной рН-метрии В.А. Горшков в последних публикациях вынужден признать, что «*достигаемый с помощью интрагастральной рН-метрии результат значим и весом*» [44]. Постоянно совершенствуются аппаратура для внутрижелудочной рН-метрии и методы анализа ее результатов [24–31, 33, 34].

Преимущества интрагастральной рН-метрии: 1) получение немедленной и объективной информации об уровне рН в желудке; 2) определение в течение короткого времени кислотообразующей и кислотонейтрализующей зон; 3) возможность длительной (до 24 ч) непрерывной графической регистрации рН; 4) возможность использования различных фармакосекреторных проб (щелочной, пентагастриновый тесты и др.) и любых других стимуляторов и ингибиторов кислой желудочной секреции с визуальной и математической оценкой их эффекта; 5) определение (по величине «щелочного времени») количества хлористоводородной кислоты в любой избранный момент времени; 6) оценка различных дополнительных показателей, характеризующих секреторную функцию желудка, путем математического расчета темпа секреции H^+ -ионов, кинетической функции кислотообразования и др. [25, 27–31, 33].

Утверждения В.А. Горшкова [44–47], будто внутрижелудочная рН-метрия регистрирует только кислотность, но не измеряет кислотообразование в желудке и неадекватно реагирует на изменение желудочного кислотообразования, являются необоснованными. Как мы показали ранее, эти утверждения обусловлены допущенными автором элементарными ошибками в расчетах, игнорированием принципов потенциометрии и электрохи-

мического анализа [29]. Полагаем, что нет смысла возвращаться к этому вопросу.

Что касается отсутствия корреляции между показателями кислотообразования в желудке, полученными при аспирационно-зондовом методе (БКП и МКП) и при интрагастральной рН-метрии, на что указывает В.А. Горшков, ссылаясь на наши данные 15-летней давности [31], то такой корреляции и не должно быть, так как аспирационно-зондовый метод дает заведомо искаженные данные об объеме секреции и кислотообразования, причины чего мы уже обсудили.

Вместе с тем *внутрижелудочная рН-метрия не лишена недостатков*. Этим методом нельзя: 1) установить количественные показатели желудочной секреции (БКП, МКП) и 2) оценить ферментативную активность желудочного сока. Ю.Я. Лея напоминает, что при различных патологических процессах в желудке (прежде всего атрофических), в первую очередь, страдает кислотообразование, поскольку обкладочные клетки располагаются более поверхностно, чем главные: сначала развивается ахлоргидрия, а позднее — желудочная ахилия [26, 27].

В настоящее время применяют несколько видов интрагастральной рН-метрии в зависимости от цели и задач исследования: суточный мониторинг уровня рН с графической регистрацией результатов исследования; кратковременную (2–3 ч) рН-метрию с графической регистрацией; топографическую экспресс-рН-метрию в течение 15–20 мин; эндоскопическую рН-метрию желудка (в течение 5 мин), сочетанную с гастроскопией.

Уровень рН измеряют электрохимическим способом. Показатель рН — это десятичный логарифм от концентрации H^+ -ионов (в ммоль/л), но взятый с обратным знаком: $pH = -\lg H^+$ (чем ниже уровень рН, тем выше кислотность).

Для регистрации рН используют оригинальные рН-микрозонды диаметром 2 мм с тремя или четырьмя измерительными сурьмяными рН-электродами. *Более надежны миниатюрные стеклянные электроды*, поскольку сурьмяные в определенных условиях (прежде всего при длительной рН-метрии) могут неточно отражать уровень рН в связи с их окислением в кислой среде желудка (разница может достигать 0,5–1,0 ед. рН), о чем мы писали еще в 1991 г. [29].

Благодаря небольшому диаметру (2 мм) электроды могут вводиться в желудок не только через рот, но и трансназально, что значительно облегчает их введение и создает меньше дискомфорта для больных (меньше обременяет их).

Трехоливные рН-зонды позволяют измерять уровень рН одновременно в разных отделах желудка — кардиальном, фундальном и антральном. Контроль за правильным расположением зондовых олив осуществляют рентгеноскопически или (хуже) при УЗИ желудка.

Наиболее современным отечественным аппаратом для длительной (часы, сутки) рН-метрии является выпускаемый серийно «Гастроскан-24» с диапазоном измерений рН от 1,0 до 9,3. Из зарубежных аналогов можно назвать шведский четырехканальный аппарат «Digitrapper МК-III» (фирма «Medtronic-Synetics АВ») для суточного мониторинга рН. Создан также комбинированный аппарат «Гастроскан-ГЭМ», в котором сочетаются внутрижелудочная рН-метрия и электрогастрография. Кислотонейтрализующую функцию антрального отдела определяют по разнице между максимальной величиной рН в антруме и минимальным уровнем в теле желудка (в норме она $\geq 4,0$) [24].

Для повышения информативности длительной (2–3 ч) интрагастральной рН-метрии с непрерывной графической регистрацией результатов и использованием «щелочного теста» [49] мы предложили и обосновали методы определения дополнительных критериев оценки секреторной функции желудка [29–31, 33, 34]. «Щелочной тест» Ноллера (введение в полость желудка через 30 мин после начала исследования 1 г натрия гидрокарбоната, растворенного в 30 мл теплой кипяченой воды) вызывает немедленное «ощелачивание» интрагастральной среды (рис. 3).

Основным показателем, регистрируемым при проведении пробы Ноллера, является величина «щелочного времени» (ЩВ). Это время (в мин) от момента введения в желудок раствора соды и нейтрализации его содержимого до восстановления исходного уровня рН: $\text{ЩВ} = t_4 - t_1$ (мин). По величине ЩВ можно рассчитать количество

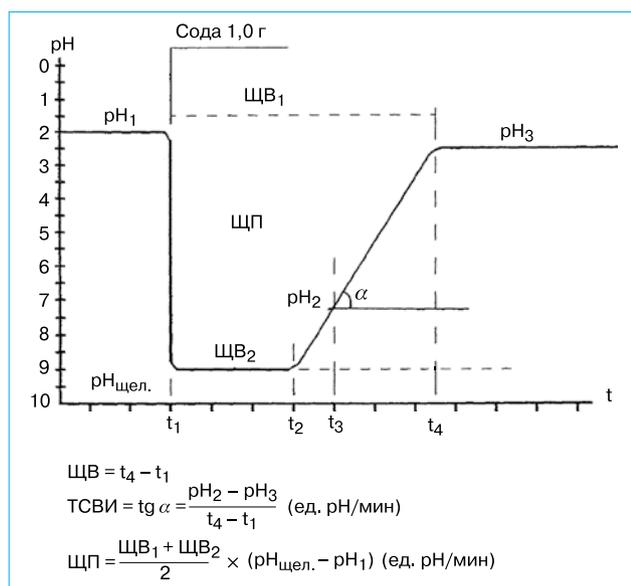


Рис. 3. Методы вычисления основных показателей графической внутрижелудочной рН-метрии при проведении «щелочного теста» Ноллера: «щелочного времени» (ЩВ), «темпа секреции водородных ионов» (ТСВИ) и «щелочной площади» (ЩП)

кислого секрета в желудке в момент исследования.

Нами предложены дополнительные критерии оценки секреторной функции желудка: 1) определение *темпа* (скорости) *секреции водородных (H⁺) ионов* (ТСВИ); 2) определение *кинетической функции кислотообразования* (КФК) и 3) определение «щелочной площади» (ЩП).

1. ТСВИ характеризует количество активно функционирующих париетальных клеток, их реактивность и энергетические ресурсы. Определяют ТСВИ следующим образом. После проведения «щелочного теста» Ноллера восстановление исходного уровня рН в желудке происходит у разных людей с различной скоростью, зависящей от темпа (скорости) выработки хлористоводородной кислоты обкладочными клетками желудочных желез: чем выше скорость образования H⁺-ионов, тем больше угол (α) на участке восстановления кислотности, и наоборот.

Для определения ТСВИ необходимо измерить тангенс угла (α) наклона линии, проведенной на участке восстановления исходного уровня рН после «щелочного теста». Расчет проводится по формуле:

$$\text{ТСВИ} = \text{tg } \alpha = (pH_2 - pH_3) / (t_4 - t_3) \text{ (ед. рН/мин)}$$

Критерий ТСВИ можно использовать с целью определения стимулирующего или ингибирующего действия на кислотообразование в желудке различных фармакологических средств при их однократном и/или курсовом применении (до и после курса лечения).

2. Критерий КФК характеризует количество и активность кислото- и щелочеобразующих клеток желудка; он основан на учете ионных равновесий желудочного секрета и отражает кинетику секреторной деятельности органа. Все теоретические обоснования и расчеты для определения КФК представлены нами в специальном исследовании [33]. Величину КФК вычисляют по формуле: $\text{КФК} = 14 - 2 \times \text{рН}$.

3. ЩП — это интегральный показатель рН-граммы. Его величина зависит от всех основных параметров последней — исходного уровня рН (pH_1), уровня рН после проведения «щелочного теста» ($pH_{\text{щел.}}$), «щелочного времени» (ЩВ_1 и ЩВ_2) и темпа (скорости) секреции H⁺-ионов (ТСВИ):

$$\text{ЩП} = [(\text{ЩВ}_1 + \text{ЩВ}_2) / 2] \times (pH_{\text{щел.}} - pH_1) \text{ (ед. рН/мин)}$$

Среднестатистические показатели интрагастральной рН-метрии в теле желудка с использованием «щелочного теста» Ноллера были рассчитаны нами при обследовании группы здоровых лиц в возрасте 20–30 лет.

1. *Уровень рН*: в базальном секрете $5,06 \pm 0,81$, в стимулированном (пентагастрин в дозе 6 мкг/кг м.т.) — $1,35 \pm 0,38$.

2. «Щелочное время» (тест Ноллера: 1 г натрия гидрокарбоната в 30 мл кипяченой воды): в базальном секрете $22,2 \pm 3,0$ мин, в стимулированном — $10,6 \pm 1,42$ мин.

3. ТСВИ: в базальном секрете $0,64 \pm 0,05$ ед. рН/мин, в стимулированном — $1,03 \pm 0,09$ ед. рН/мин.

4. КФК: в базальном секрете $5,06 \pm 0,81$, в стимулированном — $11,3 \pm 1,12$ [58–60].

Величина рН (пентагастрин 6 мкг/кг м.т.) в пределах 0,9–1,3 расценивается как гиперацидность; 1,4–2,4 — как нормацидность; 2,5–6,0 — как гипацидность; >6,0 — как анацидность.

Топографическая экспресс-рН-метрия желудка. Исследование проводят на аппарате ИКЖ-2 с использованием оригинальных микрозондов с двумя измерительными рН-электродами, изготовленными на основе стандартной рН-электродной системы, и регистрацией рН на универсальном иономере. Продолжительность исследования — 20 мин [28, 31, 32].

Преимущества метода: 1) размер рН-зондов (2 мм) позволяет вводить их как через рот, так и трансназально; 2) возможность регистрации уровня рН с интервалом в 1 см на всем протяжении желудка — от кардии до пилороантрального отдела (в 30 точках); 3) возможность измерения размеров кислотопродуцирующей и кислотонейтрализующей зон в условиях базальной и стимулированной (пентагастрин в дозе 6 мкг/кг м.т.) секреции.

Однако сложность состояла в том, что до недавнего времени отсутствовали нормативы показателей желудочной секреции, которые регистрировались при топографической экспресс-рН-метрии. Для установления нормативов мы обследовали 30 здоровых добровольцев в возрасте 19–26 лет с последующей вариационно-статистической обработкой результатов исследования.

Кроме того, мы предложили определять ряд новых показателей кислотообразующей функции желудка, которые позволили повысить информативность топографической экспресс-рН-метрии:

— величину *интермедиарной зоны* (ИЗ) желудка (в см), которая определяется в месте перехода от слабокислых значений рН (4–6) к резкокислым (<3);

— величину *зоны максимальной кислотности* (ЗМК) в желудке (в см), где уровень рН <3;

— преобладающую величину значений рН в 6 условно выделенных зонах по 5 см каждая, которые были названы «*секреторными полями*» (СП), с последующим построением «*рН профиля желудка*».

Приводим установленные нами *нормативы показателей топографической экспресс-рН-метрии.*

Величина ИЗ желудка (в см): в базальных условиях $9,37 \pm 1,74$, после пентагастриновой стимуляции $5,60 \pm 1,10$.

Размеры ЗМК (в см): в базальных условиях $21,70 \pm 1,60$, после стимуляции пентагастрином $27,54 \pm 1,80$.

Величина рН в различных СП начиная от входа в желудок:

СП-1 (1–5 см): базальный секрет $3,69 \pm 0,27$, стимулированный $2,65 \pm 0,20$;

СП-2 (6–10 см): базальный секрет $2,44 \pm 0,25$, стимулированный $1,94 \pm 0,14$;

СП-3 (11–15 см): базальный секрет $2,25 \pm 0,24$, стимулированный $1,57 \pm 0,09$;

СП-4 (16–20 см): базальный секрет $2,37 \pm 0,24$, стимулированный $1,58 \pm 0,10$;

СП-5 (21–25 см): базальный секрет $2,52 \pm 0,25$, стимулированный $1,61 \pm 0,10$;

СП-6 (26–30 см): базальный секрет $2,59 \pm 0,24$, стимулированный $1,67 \pm 0,12$.

Предложенные новые показатели топографической экспресс-рН-метрии после их вариационно-статистической обработки и установления нормативов позволяют получать объективную информацию о состоянии кислотообразующей функции в различных зонах желудка и существенно расширяют диагностические возможности этого метода [28, 31].

Так, при обследовании больных ЯБДПК в фазе рецидива все указанные показатели топографической экспресс-рН-метрии были заметно повышены; после пентагастриновой стимуляции зона максимальной кислотности занимала все СП желудка, а минимальные показатели рН регистрировались в СП-6 (25–30 см) — в антруме желудка, где у здоровых людей находится кислотонейтрализующая зона [28, 31].

Единственный недостаток топографической экспресс-рН-метрии — невозможность графической регистрации уровня рН, но он компенсируется очевидными достоинствами метода.

Эндоскопическая рН-метрия желудка. При эндоскопической рН-метрии используют ацидогастрометр АГМ-03. Специальный эндоскопический рН-зонд вводят в желудок через канал эндоскопа. Во время гастроскопии в течение 5 мин измеряют уровень рН в 9 различных зонах (в так называемых *стандартных точках*) под визуальным контролем. В этом состоит преимущество этого метода, хотя его результаты можно рассматривать только как ориентировочные [24].

Много лет назад мы изложили свое видение путей повышения информативности внутрижелудочной рН-метрии [29]: 1) использование в полной мере теоретических основ и достижений потенциометрии; 2) вывод кинетических зависимостей, необходимых для количественной оценки кислотообразующей функции желудка; 3) создание конструкции миниатюрного стеклянного электрода, удовлетворяющего требованиям внутрижелудочной рН-метрии (точность измерения \pm

0,1 ед. рН), и замена им сурьмяного электрода; 4) разработка единых стандартных тестов для оценки результатов интрагастральной рН-метрии; 5) использование ЭВМ для сбора информации при проведении стандартных тестов (фармакокинетических проб) и их математической обработки, включая создание алгоритма, программы машинного счета и критериев функциональной диагностики [29, 48]. Часть из этих задач уже решена.

Важное значение имеет и *упорядочение терминологии* внутрижелудочной рН-метрии:

– *концентрация хлористоводородной кислоты* (С) численно равна массе хлороводорода (m), растворенного в объеме (V) желудочного сока: $C = m/V$;

– *скорость кислотообразования в желудке* (S) равна массе хлороводорода (m), продуцируемого за определенное время (t): $S = m/t$;

– *зависимость между концентрацией хлороводорода и скоростью его образования* отражается в формуле $C = (S \times t) / V$, однако она обоснована только тогда, когда желудок восстанавливает свое равновесие, нарушенное действием стимулятора или ингибитора желудочной секреции [29].

Заключая раздел статьи, посвященный методам изучения кислотообразующей функции желудка, можно констатировать, что к настоящему времени *различные виды внутрижелудочной рН-метрии полностью «вытеснили» из клиники аспирационно-зондовый метод исследования и повернуть вспять этот процесс невозможно.*

Изучение ферментативной функции желудка тоже имеет определенное диагностическое значение, поскольку проявляющаяся в определенных условиях «агрессивность» желудочного сока обусловлена не только концентрацией H^+ -ионов, но и его пептической активностью. Не случайно гастродуоденальную язву нередко именуют «пептической».

Метод С.Г. Метта. Начало изучению протеолитической активности желудочного сока было положено еще в лаборатории И.П. Павлова, где в 1889 г. С.Г. Метт разработал оригинальный метод определения пепсина в желудочном соке. Он заполнял стеклянную трубочку диаметром 1–2 мм жидким яичным белком, который свертывался при температуре 95 °С. Затем трубочку разрезали на части и помещали в желудочный сок. После 10-часового пребывания в термостате при температуре 37–38 °С трубочки с яичным белком извлекали, а переваривающую активность желудочного сока определяли при помощи миллиметровой линейки под микроскопом по величине столбика переваренного белка (в мм), выражая ее в единицах Шютца–Борисова. Несмотря на низкую чувствительность этого метода (16 мкг/мл), трудоемкость и длительность исследования, а также большой процент ошибок (V=6,3%), некоторые авторы продолжают использовать для

оценки ферментативной активности желудочного сока белковый субстрат.

Метод В.Н. Туголукова основан на определении активности пепсина по количеству осадка негидролизованного белка (применялся 2% раствор сухой плазмы); общая продолжительность исследования составляет почти сутки [50].

Метод В.А. Горшкова. Автор использовал прозрачную поливинилхлоридную трубку, в которую вводили белковый субстрат – жидкий яичный белок; последний подвергался коагуляции путем нагревания в четырехмольной мочеvine. На трубке путем надрезов создавали специальные «окна» на определенном расстоянии друг от друга для получения доступа желудочного сока к белковому субстрату. Трубку вводили в желудок трансанально и оставляли там в течение суток. После ее извлечения определяли протеолитическую активность по количеству переваренного яичного белка (в г), приходящегося на единицу открытой поверхности субстрата (в мг). Автор назвал свой метод, основанный на методе С.Г. Метта, *топографической протеолизометрией*, поскольку активность пепсина определялась в различных зонах желудка (в г/м²/ч) [44, 46, 47].

Критикуя внутрижелудочную рН-метрию, В.А. Горшков указывает, что она регистрирует не столько «усредненную» кислотность желудочного сока, сколько пристеночный уровень рН, так как применяемые электроды контактируют как с содержимым желудка, так и с его слизистой оболочкой. В этом утверждении есть доля правды. Но и предложенный им метод топографической протеолизометрии страдает тем же недостатком: субстратная трубочка тоже располагается пристеночно, хотя автор и утверждает обратное [45, 47].

Метод В.А. Горшкова неприемлем для практических целей по следующим причинам:

– поливинилхлоридная трубка изготавливается кустарно (из электрического провода) и требуется кропотливая подготовка к исследованию (создание «окон» для соприкосновения белкового субстрата с желудочным соком);

– продолжительность исследования более суток, после чего необходимо еще длительное время для анализа результатов внутрижелудочного протеолиза;

– чувствительность метода низкая.

Напомним слова И.П. Павлова: «Для определения количества белкового фермента монокосвертывающее действие пепсина представляет огромные выгоды сравнительно с реакцией растворения белка. Она протекает быстрее, лучше измерима и менее зависима в химическом отношении» [51]. В соответствии с мнением ученого предпочтение следует отдать *методу Н.П. Пятницкого* [52], который использовал для определения ферментативной активности желудочного сока ацетатный буфер (42 г едкого

натрия в 500 мл дистиллированной воды + 115 мл 80% уксусной кислоты с рН 5,0). Этот раствор доводят дистиллированной водой до 1 л.

Пептическую активность желудочного сока оценивают путем смешивания равных объемов (по 100 мл) свежего коровьего молока и ацетатного буфера. В пробирку вливают 5 мл молочно-ацетатной смеси и быстро добавляют к ней 0,1 мл желудочного сока, перемешивают и, наклоняя пробирку, фиксируют (секундомером) момент появления на ее стенке мелких хлопьев казеина. 1 ед. пепсина равна количеству фермента, свертывающего 5 мл молочно-ацетатной смеси за 60 с (норма 40–60 ед., что соответствует 0,4–0,6 мг/мл пепсина). В качестве эталона используют хроматографически чистый свиной пепсин, который содержит 40 мг фермента [52–54].

Метод Пятницкого прост, легко воспроизводим, краткосрочен, превосходит колориметрические методы по точности (ошибка V не превышает 1,2%) и обладает высокой чувствительностью (1 мкг/мл) [54].

H. Väinänen и соавт. [57] предложили оригинальный метод определения атрофического антрального и фундального (с секреторной недостаточностью желудка) хронического гастрита с помощью *гемотеста*. После пищевой нагрузки в сыворотке крови определяют содержание гастрина (G-17) и пепсиногена-1 (методом ELISA с моноклональными антителами к G-17 и пепсиногену-1). При атрофическом антральном ХГ снижается уровень G-17 (<5 нмоль/л), а при атрофическом фундальном гастрите – уровень пепсиногена-1 (<25 мкг/л). Чувствительность метода – 83%, специфичность – 95%.

Моторную и эвакуаторную функции изучают различными методами – это взаимосвязанные, но разные функции желудка.

I. Для изучения моторной функции используют *периферическую электрогастрографию*, которая регистрирует сокращения гладкомышечных образований в стенке желудка с помощью накожных электродов. Электроды размещают и закрепляют в эпигастрии и на конечностях, а анализ *электрогастрограммы* (ЭГГ) в последнее время осуществляют на компьютере.

Диапазон частот, отражающих электрическую активность желудка, находится в пределах 0,03–0,07 Гц. Длительность исследования может быть различной – от 40–60 мин до суток.

В нашей стране на протяжении нескольких десятилетий пользовались отечественным одноканальным электрогастрографом ЭГС–4М. В последние годы были созданы многоканальные аппараты для регистрации ЭГГ – «Digitrapper–EGG» (Швеция) и др., а в России – компьютерный гастромонитор «Гастроскан–ГЭМ», совмещающий регистрацию ЭГГ с рН-метрией желудка [61–63].

Много лет назад мы предложили *методику вариационно-статистического анализа ЭГГ*, которая предусматривает определение нескольких объективных показателей: 1) преобладающей частоты желудочных сокращений (F, имп./мин); 2) средней амплитуды «моторных» осцилляций (Аср., мкВ) за определенный отрезок времени (15–30 мин); 3) суммарной мощности биопотенциалов желудка (ΣM , мкВ/мин) и 4) построение *вариационных кривых амплитуд* (ВКА) на основании характера распределения величин амплитуд по частоте их повторяемости [57–59]. Для облегчения процесса анализа ЭГГ нами была разработана специальная линейка-номограмма.

На основании результатов обследования группы здоровых лиц 20–40 лет были *установлены нормативы основных показателей ЭГГ*: 1) преобладающая частота сокращений желудка ($F = 2,88 \pm 20$ имп./мин); 2) средняя амплитуда «моторных» осцилляций желудка (Аср. = 120–300 мкВ); 3) суммарная мощность биопотенциалов желудка ($\Sigma M = 250–1100$ мкВ/мин); 4) ВКА имеет симметричный и одномодальный характер. Все эти показатели при различных заболеваниях желудка нарушаются: преобладающая частота сокращений последнего имеет тенденцию к учащению (тахигастрия) или урежению (брадигастрия); амплитуда сокращений увеличивается или уменьшается, становится неравномерной; изменяется в ту или иную сторону суммарная мощность биопотенциалов, а ВКА становятся асимметричными и многомодальными.

Разработанная нами методика анализа ЭГГ использовалась при обследовании космонавтов в условиях невесомости и длительного космического полета [60].

В современных аппаратах, используемых для регистрации ЭГГ, определяют: мощность электропотенциалов (электрическую активность) желудка; коэффициент ритмичности сокращений (отношение длины огибающей спектра сигнала к ширине спектрального участка); частоту максимального спектра сигнала (электрической активности желудка), т. е. наличие бради- или тахигастрии. По существу, это те же показатели, которые мы анализировали и раньше.

Для *регистрации моторики желудка* используют также измерительные зонды из пластикового катетера диаметром 2,2 мм, в которые встроено 5 миниатюрных тензодатчиков. Эти датчики давления вводят в желудок через нижний носовой ход и устанавливают в субкардиальном, фундальном и антральном отделах под контролем рентгеноскопии, а также в луковице ДПК и в 16 см дистальнее. Наружный конец зонда закрепляют липким пластырем на коже лица. Информация с тензодатчиков, регистрирующих внутриполостное давление, заносится с помощью самописца на бумажную ленту. Двигательную активность

желудка оценивают по сумме амплитуд волн за каждые 20 мин исследования («амплитудный индекс») в течение 2 ч с момента приема пищи (углеводной, белковой или жирной) в ед. вод. ст. [62].

Методом электрогастрографии можно установить нарушения моторики желудка и влияние на нее различных фармакологических средств (прокинетиков, спазмолитиков и др.), подобрать адекватное лечение [64].

II. Эвакуаторная функция желудка (ЭФЖ). Наиболее точным методом изучения ЭФЖ, по нашему мнению, является радионуклидный: он физиологичен, информативен и безопасен, а главное позволяет количественно и в динамике оценить скорость эвакуации из желудка в любой, произвольно избранный момент исследования [65].

Для изучения ЭФЖ используют «пробный завтрак» (например, 200 г каши), в который добавляют 1,5–2 мл триолеат-глицерина или олеиновой кислоты, меченной радионуклидом (^{131}I) с общей активностью 740–925 кБк (лучевая нагрузка <0,03 рад).

Скорость эвакуации определяют с помощью сцинтикарта «М» MB-8100 в течение 60–75 мин; шаг сканирования – 6 мм. Параллельно к регистрирующему устройству подключают декадный пересчетный прибор NC-102, который фиксирует поступающие импульсы. Число импульсов (штрихов) на сканограмме желудка, полученное сразу после приема меченного радионуклидом «пробного завтрака», принимают за 100%, а скорость эвакуации пищи, меченной радионуклидом, из желудка в ДПК каждые последующие 15 мин соответствует оставшемуся в желудке радионуклиду (в % к первоначальному).

В норме (у здоровых людей) остаток «пробного завтрака» в желудке через 15 мин после его приема равен 75,2–84,8% ($80,0 \pm 4,8$); через 30 мин – 65,5–70,5% ($68 \pm 2,5$); через 60 мин – 44,6–57,4% ($56 \pm 6,4$); через 75 мин – 11,7–13,8% ($12,5 \pm 1,3$) [64].

Изучение моторной и эвакуаторной функций желудка имеет важное значение при анализе клинических проявлений различных гастроуденальных заболеваний и при их коррекции прокинетиками или миотропными спазмолитиками.

Некоторые новые методы функциональной диагностики заболеваний желудка

Трансиллюминационный функциональный гемотородинамический (ГМД) мониторинг позволяет одновременно регистрировать изменения: а) пульсового и неппульсового уровней оптической плотности; б) пульсирующего кровотока и в) моторной активности желудка и других полых органов [65]. ГМД-мониторинг совмещают с гастроскопией. В специально сконструированный зонд устанавливают оптопару, состоящую из светодиода и фотодатчика. Через биопсионный канал гастроскопа зонд вводят в желудок и соединяют его с устройством для графической фиксации электрических сигналов (пульсомоторограммы). Регистрируют несколько параметров: амплитуду пульсовых осцилляций; амплитуду моторной волны в мм и период моторной волны в сек – в антруме, теле и субкардиальном отделе желудка. Полученные результаты сопоставляют с нормой, установленной при обследовании группы здоровых людей.

Этим методом одновременно оценивают гемодинамику и моторику в различных отделах желудка, что представляется важным с учетом взаимосвязи и взаимозависимости моторики органа и кровотока в его стенке [65].

Интрагастральная импедансометрия. Этим методом измеряют импеданс (суммарную величину сопротивления живого объекта) внутрижелудочной среды между двумя расположенными по соседству электродами специального зонда в 8 зонах желудка (от антрума до субкардиального отдела), поочередно на высокой и низкой частоте переменного тока. Результаты исследования моторики регистрируют на реографе РГГ 9-01 методом двухчастотной интегральной импедансометрии в виде реогастрографического профиля желудка и сравнивают со стандартом (эталоном), установленным при обследовании здоровых лиц. Одновременно определяют уровень кислотообразования в теле желудка по величине низкочастотного импеданса (в норме 30–45 Ом, что соответствует 18–22 ммоль/л хлористоводородной кислоты) [66]. Метод интрагастральной импедансометрии отличается высокой информативностью.

Таковы современные возможности функциональной диагностики заболеваний желудка.

Список литературы

1. *Misiewicz J.J., Tytgat G.N.Y., Goodwin C.S. et al.* The Sydney system. A new classification of gastritis 9-th Congress of Gastroenterology. Working party reports. – Blackwell–Melbourne, 1990. – P. 1–10.
2. *Циммерман Я.С.* Новая классификация хронического гастрита: принципы, достоинства, недостатки // Клин. мед. – 1994. – № 6. – С. 58–60.
3. *Коротько Г.Ф.* Желудочное пищеварение. – Краснодар, 2007.
4. *Климов П.К., Барашкова Г.М.* Физиология желудка. Механизмы регуляции. – Л., 1991.
5. *Успенский В.М.* Функциональная морфология слизистой оболочки желудка. – Л., 1986.
6. *Геллер Л.И.* Желудочная секреция и механизмы ее регуляции у здорового человека. – Л., 1975.

7. *Мыш В.Г.* Секреторная функция желудка и язвенная болезнь. — Новосибирск, 1987.
8. *Лопина О.Д., Котлобай А.А., Рубцов А.М.* Молекулярные механизмы регуляции секреции соляной кислоты слизистой оболочки желудка // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1997. — Т. 17, № 6. — С. 15–19.
9. *Капустин А.В., Хавкин А.И.* Пептидергическая регуляция деятельности желудочно-кишечного тракта // Мед. рефер. журн. — Раздел 5. — 1995. — № 9. — С. 44–49.
10. *Уголев А.М., Радбиль О.С.* Гормоны пищеварительной системы (физиология, патология, теория функциональных блоков). — М., 1995.
11. *Hollander F.* Studies in gastric secretion // J. Biol. Chem. — 1932. — Vol. 97. — P. 585–591.
12. *Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В.* Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. — М., 2007.
13. *Delwaide J., Belaiche J.* Physiologie de la secretion gastrique acides donnees recenter // Rev. Med. Liege. — 1990. — Vol. 45, N 1. — P. 22–28.
14. *Коротко Г.Ф.* Системные механизмы эвакуаторной деятельности желудка // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 6. — С. 105–113.
15. *Циммерман Я.С., Голованова Е.С.* Влияние пентагастрина на секреторную, моторную и эвакуаторную функции желудка // Лаб. дело. — 1988. — № 6. — С. 23–26.
16. *Циммерман Я.С., Голованова Е.С.* Функциональные эффекты пентагастрина и диагностические возможности пентагастринового теста // Клин. мед. — 1991. — № 7. — С. 56–60.
17. *Циммерман Я.С., Будник Ю.Б.* Предпосылки к применению антагонистов кальция в лечении заболеваний органов пищеварения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1995. — Т. 15, № 3. — С. 22–28.
18. *Kirchhoff P., Geibel J.P.* Role of calcium and other trace elements in the gastrointestinal physiology // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, N 20. — P. 3229–3236.
19. *Man W.K., Ingeldby I.H., Spencer I.* Is pentagastrin-stimulated secretion mediated by histamine? // Gut. — 1984. — Vol. 25, N 9. — P. 955–970.
20. *Курыгин А.А., Матросова Е.М.* Методы исследования кислотообразующей функции желудка. — Л., 1986.
21. *Фишзон-Рысс Ю.И.* Современные методы исследования желудочной секреции. — Л., 1972.
22. *Cox A.J.* Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer // Arch. Pathol. — 1952. — Vol. 54, N 5. — P. 407–422.
23. *Grossman M.I.* The pathologic physiology of peptic ulcer // Am. J. Med. — 1960. — Vol. 29, N 5. — P. 748–753.
24. *Рапопорт С.И., Ракитин Б.В.* pH-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта: Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. *Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта.* — М., 2010. — С. 88–95.
25. *Лея Ю.Я.* Современная оценка кислотообразования желудка // Клин. мед. — 1996. — № 3. — С. 13–16.
26. *Лея Ю.Я.* pH-метрия желудка. — Л., 1987.
27. *Лея Ю.Я.* Новые подходы к pH-метрии желудка // Клин. мед. — 2005. — № 11. — С. 65–69.
28. *Циммерман Я.С., Будник Ю.Б.* Топографическая экспресс-pH-метрия: возможности и перспективы ее применения в функциональной диагностике заболеваний желудка // Клин. лабор. диагностика. — 1995. — № 3. — С. 43–45.
29. *Вержбицкий Ф.Р., Циммерман Я.С.* Интрагастральная pH-метрия и пути повышения ее информативности // Клин. мед. — 1991. — № 10. — С. 100–102.
30. *Циммерман Я.С., Вержбицкий Ф.Р.* Методика математической обработки pH-грамм и определение скорости изменения pH // Лаб. дело. — 1982. — № 9. — С. 11–14.
31. *Циммерман Я.С., Будник Ю.Б.* Интрагастральная pH-метрия: новые критерии, повышающие ее информативность // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1998. — Т. 18, № 4. — С. 18–23.
32. *Чернобровый В.И.* Экспресс-методика внутрижелудочной pH-метрии // Лаб. дело. — 1990. — № 3. — С. 13–17.
33. *Циммерман Я.С., Вержбицкий Ф.Р.* Математическая трактовка секреторной функции желудка и вывод кинетического критерия для ее оценки // Пермский мед. журн. — 1997. — № 1. — С. 14–18.
34. *Циммерман Я.С., Вержбицкий Ф.Р.* О графическом изображении внутрижелудочного pH электрометрическим способом // Казанский мед. журн. — 1979. — № 1. — С. 76–78.
35. *Лунар Е.Ю.* Кислотообразовательная функция желудка в норме и патологии. — Рига, 1968.
36. *Махакова Г.Ч., Дичева Д.Т., Логинов А.Ф., Чуджавадзе Г.С.* Пролонгированная интрагастральная pH-метрия с проведением фармакологических проб как способ подбора разовой и суточной дозы антисекреторных препаратов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1999. — Т. 19, № 6. — С. 80–84.
37. *Merki H.S.* Die intergastrale Langzeit-pH-Metrie // Dtsch. Med. Wschr. — 1988. — Vol. 113. — P. 1443–1445.
38. *Walt R.* Twenty four intragastric acidity analysis for the future // Gut. — 1996. — Vol. 27, N 1. — P. 1–9.
39. *Sjostedt S., Sasar M., Lindberg G.* et al. Prolonged and profound acid inhibition is clinical in *Helicobacter pylori* treatment with a proton pump inhibitor combined with amoxicillin // Scand. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 33, N 1. — P. 39–43.
40. *Booth M.I., Stratford J., Dohn T.S.B.* Patient self-assessment of test-day symptoms in 24-hour pH-metry for suspected gastroesophageal reflux disease // Scand. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 36, N 8. — P. 795–798.
41. *Wenzl T.G., Moroder C., Trachternd M.* et al. Esophageal pH-monitoring and impedance measurement: A comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2002. — Vol. 34, N 5. — P. 519–523.
42. *Bowrey D.J., Williams G.T., Clark G.W.* Histological changes in the esophageal squamous mucosa: Correlation with ambulatory 24-hour pH-monitoring // J. Clin. Pathol. — 2003. — Vol. 56, N 3. — P. 205–208.
43. *Tack J., Vantrappen G.* Validation of a new method of measuring esophageal acid exposure: Comparison with 24-hour pH-monitoring // Dig. Dis. Sci. — 2003. — Vol. 48, N 1. — P. 16–21.
44. *Гориков В.А., Жигалова Т.Н., Насонова Н.В.* Критерии секреторной недостаточности желудка по данным топографической ацидопротолизомерии // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 2. — С. 76–82.
45. *Гориков В.А.* Мнимые и действительные преимущества pH-метрии желудка // Клин. мед. — 1988. — № 7. — С. 135–138.
46. *Гориков В.А.* Проблемы функционального исследования желудка в современной гастроэнтерологии // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 4. — С. 7–13.
47. *Гориков В.А., Жигалова Т.Н., Авелуева Е.Б.* Солянокислая секреция и кислотно-протеолитическая активность желудка *in vivo* // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 1. — С. 78–84.
48. *Алекса А.Г., Брызгов В.И., Годовицын Е.В.* и др. Миниатюрный стеклянный электрод для pH-метрии // Электрон. промышленность. — 1979. — № 8–9. — С. 44–45.
49. *Noller H.G.* The techniques measuring by endoradio-sounds and their adaption to pediatrics. Proc. Second. Intern. Conf. on Medical Electronics. — Paris, 1959. — P. 24–27.
50. *Туголуков В.Н.* Определение пепсина в желудочном соке и пепсиногена в моче единым методом // Лаб. дело. — 1962. — № 3. — С. 3–6.

51. Павлов И.П. Полн. собр. соч. – 2-е изд. доп. – М.–Л., 1951. – С. 45, 414–415.
52. Пятницкий Н.П. Определение пепсина в желудочном соке // Клин. мед. – 1955. – № 4. – С. 74–76.
53. Трусова Г.С. Сравнение двух методов определения активности пепсина: Метта и Пятницкого // Вопросы клинической лабораторной диагностики. – Л., 1969. – С. 164–166.
54. Циммерман Я.С. Протеолитическая активность желудочного сока при язвенной болезни и хроническом гастрите и возможности ее фармакологической коррекции // Клин. мед. – 1976. – № 7. – С. 63–68.
55. Циммерман Я.С., Голованова Е.С. Эуфиллиновый тест как метод изучения секреторной функции желудка // Лаб. дело. – 1982. – № 9. – С. 11–14.
56. Väänänen H., Vauhkonen M., Helske T. et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen-1: A multicenter study // Eur. J. Gastroenterol., Hepatol. – 2003. – Vol. 15. – P. 885–891.
57. Циммерман Я.С., Бяков Ю.А., Черникова З.В. Методика элементарного математического анализа электромиограмм желудка человека // Диагностика, клиника и лечение заболеваний желудка / Под ред. Я.С. Циммермана. – Пермь, 1972. – С. 191–197.
58. Циммерман Я.С. Простой метод объективизации анализа электрогастрограмм и его диагностические возможности // Современные вопросы электрогастрографии. – Новосибирск, 1975. – С. 233–235.
59. Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. – Пермь, 2000.
60. Смирнов К.В., Уголев А.М. Космическая гастроэнтерология. – М., 1981.
61. Чуринов Б.В. Пищеварительная моторика желудка и тонкой кишки у больных язвенной болезнью // Клин. мед. – 1996. – № 6. – С. 23–27.
62. Рапопорт С.И., Ракитин Б.В. Периферическая электрогастроэнтерография: Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М., 2010. – С. 97–98.
63. Турскова И.И. Гастроинтестинальная моторика и ее связь с некоторыми показателями вегетативного баланса при язвенной болезни // Клин. мед. – 2002. – № 8. – С. 38–41.
64. Циммерман Я.С., Иванова В.С., Модестова Е.В., Ритенберг Г.Б. Изучение эвакуаторной функции желудка при язвенной болезни по данным радионуклидного исследования // Врач. дело. – 1989. – № 3. – С. 67–70.
65. Халимов Э.В., Сигал З.М. Гемомотородинамические нарушения при различных типах хронического гастрита // Экспер. клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 5. – С. 13–16.
66. Пайков В.Л., Гончар Н.В., Дмитриева Н.В., Петляков С.И. Интрагастральная импедансометрия – новый метод оценки секреторной функции желудка при хроническом гастродуодените у детей // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1997. – Т. 17, № 4. – С. 29–32.

УДК 616.34-008.87

Физиологическое значение кишечной микрофлоры

С.Ю. Кучумова, Е.А. Полуэктова, А.А. Шептулин, В.Т. Ивашкин

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГОУ ВПО
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»)

Physiological value of intestinal microflora

S.Yu. Kuchumova, Ye.A. Poluektova, A.A. Sheptulin, V.T. Ivashkin

Цель обзора. Рассмотреть основные функции микроорганизмов, заселяющих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека, методы диагностики их качественного и количественного состава, состояния, при которых возможно развитие нарушения баланса кишечной микрофлоры, а также возможные способы его коррекции.

Основные положения. Организм человека заселен примерно 500 видами микроорганизмов. Наиболее представительна по качественному и количественному составу микрофлора желудочно-кишечного тракта. Плотность бактерий неуклонно растет от достаточно подвижной тонкой кишки к менее подвижной толстой. Микробиоценозы характеризуются сложной иерархической структурой, различными межвидовыми отношениями и выполняют множество функций, выходящих далеко за пределы ЖКТ, таких как иммуномодулирующая, синтетическая, детоксикационная и антиканцерогенная, абсорбционная, пищеварительная, двигательная, защитная.

В настоящее время существуют два принципиально различных подхода для определения кишечной микрофлоры – прямой и косвенный. Прямые методы основаны на выявлении живой культуры.

The aim of review. To discuss basic functions of microorganisms colonizing human *gastro-intestinal tract* (GIT), methods of diagnostics of their qualitative and quantitative composition, state at which imbalance of intestinal microflora is possible and treatment options.

Original positions. The human body is inhabited by approximately 500 species of microorganisms. Microflora of gastro-intestinal tract is most representative both by qualitative and quantitative composition. The density of bacteria steadily grows from quite mobile small intestine to less mobile large intestine. Microbiocenoses are characterized by complex hierarchical structure, various interspecies attitudes and carry out set of functions beyond GIT, i.e. immunomodulating, synthetic, absorptive, detoxifying, anticancerogenic, alimentary, motor and protective.

Now there are essentially two various approaches for assessment of intestinal microflora – direct and indirect. Direct methods are based on revealing of living culture. They include culture of smallintestinal aspirate or biopsy specimen. Indirect methods, like various breath tests are based on revealing of bacteria metabolism products in the exhaled air. In the last years in clinical practice chemical methods, in particular *gas chromatogra-*

Кучумова С.Ю. – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Полуэктова Елена Александровна – кандидат медицинских наук, врач-терапевт отделения общей терапии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко УКБ № 2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация для переписки: polouektova@rambler.ru

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. 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 ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация для переписки: v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова

К ним относятся посев тонкокишечного аспирата или биоптата. Косвенные методы основаны на выявлении в выдыхаемом воздухе продуктов метаболизма бактерий – это различные дыхательные тесты. В последние годы в клиническую практику активно внедряются химические методы, в частности *газовая хроматография (ГХ) в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС)*, применяется метод флуоресцентной гибридизации ДНК *in situ* (FISH), получил достаточно широкое распространение способ определения микроорганизмов с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР-диагностика).

Круг заболеваний, сопровождающихся нарушением баланса кишечной микрофлоры, очерчен пока предположительно. Для коррекции нарушенной кишечной микрофлоры могут применяться пробиотики, в качестве симптоматического лечения – пеногасители. Однако теоретическая база, объясняющая действие этих групп препаратов, остается недостаточной, что требует дальнейших исследований в данной области.

Заключение. Кишечная микрофлора – неотъемлемая часть каждого индивидуума. Необходимо дальнейшее изучение ее функций, состояний, приводящих к нарушению качественного и количественного состава микроорганизмов, заселяющих желудочно-кишечный тракт человека, а также исследование механизма действия пробиотиков и препаратов симптоматического действия (пеногасителей).

Ключевые слова: нормальная микрофлора человека, посев тонкокишечного аспирата или биоптата, дыхательные тесты, пробиотики, пеногасители.

phy (GC) in combination to *mass spectrometry* (GC-MS) are actively developed, the method of fluorescent DNA hybridization *in situ* (FISH) is applied, *polymerase chain reaction* (PCR-diagnostics) became quite widespread method of microorganisms assessment.

The range of diseases accompanying by imbalance of intestinal microflora, is outlined quite presumably. Probiotics can be applied for treatment of disordered intestinal microflora, defoamers — as symptomatic treatment. However the theoretical base explaining action of these agents, remains poor, that requires the further studies in this area.

Conclusion. Intestinal microflora is integral part of each individual. Further studying of its functions, the states interfering qualitative and quantitative composition of microorganisms, colonizing human gastrointestinal tract, as well as the mechanism of action of probiotics and drugs of symptomatic action (defoamers) is necessary.

Key words: normal human microflora, culture of smallintestinal aspirate or biopsy specimen, breath tests, probiotics, defoamers.

Классификация микроорганизмов

Микроорганизмы – наиболее обширная и древняя форма организации жизни на земле, возникшая около 3–4 миллиардов лет назад, в архейскую эру, задолго до появления растений, животных и самого человека.

В настоящее время микробы заселяют практически любую среду (почву, воду, воздух) и составляют самую многочисленную и разнообразную группу живых существ.

К микромиру относятся бактерии, грибы, простейшие, вирусы и прионы. Они различаются по размерам, сложности строения, физиологии, количеству генов, распространенности в природе и патогенности (табл. 1) [6].

Бактерии – группа микроскопических, преимущественно одноклеточных, организмов, обладающих клеточной стенкой, но не имеющих оформленного ядра (прокариоты) – царство *Procarriotae*.

Грибы – разнородные нефотосинтезирующие микроорганизмы, имеющие четко ограниченное ядро, отделенное от цитоплазмы ядерной мембраной (эукариоты) – относятся к царству *Fungi*.

Простейшие – эукариотические одноклеточные микроорганизмы, представляющие царство *Animalia*.

Вирусы – мельчайшие микроорганизмы, не имеющие клеточного строения, содержащие один тип нуклеиновой кислоты – царство *Vira*.

Таблица 1

Классификация микроорганизмов

Представители	Уровень организации	Размер, мкм	Число генов	Распространение в природе
Прионы	Макромолекулы	0,1–0,3	1	Внутриклеточные паразиты
Вирусы	Частицы	0,01–0,4	До 100	
Бактерии	Прокариоты	1–10	До 5000	В живой и неживой природе
Грибы	Эукариоты	1–30	До 5000	
Простейшие	Эукариоты	10–50	До 10000	

Прионы – белковые инфекционные агенты, вызывающие тяжелые заболевания центральной нервной системы у человека и млекопитающих, такие как болезнь Крейтцфельда–Якоба, куру, губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота.

От деятельности микроорганизмов зависит жизнь макромира, поскольку они участвуют в круговороте газов, химических веществ и энергии. Многие из них безвредны, т. е. являются патогенными для человека, животных и растений. Микробные клетки испытывают беспрестанное давление со стороны окружающей среды, в связи с чем постоянно эволюционируют, однако изменчивость микроорганизмов – это движущая сила для совершенствования системы защиты от них животных и человека.

История изучения

Несмотря на то, что микроорганизмы существуют уже более 4 миллиардов лет, наиболее благоприятные условия для их эволюции возникли около 100 тыс. лет назад, когда неандертальцы начали обитать в общих жилищах. Тем не менее, на протяжении достаточно длительного времени человек жил в окружении невидимых существ, использовал продукты их жизнедеятельности, страдал от вызываемых ими болезней, но не видел их.

Но древние мыслители и ученые догадывались о существовании микромира. Еще в III–IV веках до н. э. основоположник медицины Гиппократ высказал предположение о том, что болезни вызываются невидимыми частицами – «миазмами». Эта точка зрения существовала вплоть до XV века. В XV веке итальянский врач Д. Фракасторо предложил теорию «контагия», который по его словам представлял собой заражение, переходящее с одного индивидуума на другой. Своей гениальной догадкой Фракасторо предвосхитил открытие микробов, которые еще длительное время оставались неизвестными человечеству.

Попытки преодолеть созданный природой барьер и расширить возможности человеческого глаза были сделаны давно. При археологических раскопках в Древнем Вавилоне находили двояковыпуклые линзы из отшлифованного горного хрусталя – самые простые оптические приборы, которые послужили первым шагом на пути в микромир.

Совершенствование оптической техники произошло в 1610 г. при создании Г. Галлилеем первого в мире микроскопа, однако ученый считал свое изобретение лишь средством развлечения, что помешало ему стать первооткрывателем нового мира.

Более совершенный микроскоп, состоящий из двух двояковыпуклых линз, дававших увеличение примерно в 30 раз, сконструировал и использовал

для изучения строения растений английский физик и изобретатель Р. Хук (1635–1733).

Но первым человеком, увидевшим микроорганизмы, был голландец Антони ван Левенгук (1653–1732). Изготавливаемые им линзы давали 150–300-кратное увеличение. Необычность микромира настолько потрясла его, что всю оставшуюся жизнь Левенгук посвятил его изучению.

В настоящее время неотъемлемыми методами изучения микроорганизмов служат световая, а также электронная микроскопия и их разновидности (световая, темнопольная, фазово-контрастная, люминесцентная).

Нормальная микрофлора человека

Организм человека заселен примерно 500 видами микроорганизмов. Доминирующая роль принадлежит бактериям, вирусы и простейшие представлены значительно меньшим количеством видов. Микроорганизмы находятся в состоянии равновесия друг с другом и организмом человека (эубиоз).

С современных позиций нормальную микрофлору человека следует рассматривать как совокупность множества микробиоценозов (сообществ микроорганизмов), характеризующихся определенным видовым составом и занимающих тот или иной биотоп (место обитания) в организме. Провести четкую грань между комменсалами (микроорганизмами, существующими за счет организма-хозяина) и условно-патогенными микробами, входящими в состав нормальной микрофлоры, невозможно. Это связано с тем, что колонизация любым видом бактерий, способным выживать в организме человека, может приводить к развитию инфекционной патологии. В большинстве случаев развитие инфекции происходит не за счет *вирулентности* самого возбудителя (способности вызывать инфекционный процесс), а зависит от состояния защитных систем макроорганизма. *Вирулентность отражает степень патогенности различных штаммов каждого патогенного вида. К критериям, определяющим вирулентность микробов, относят инфекционность (способность заражать макроорганизм), возможность колонизации (заселение очагов первичного инфицирования), инвазивность (способность проникать в ткани) и токсигенность (способность вырабатывать ядовитые вещества)* [6]. Принято считать, что у здорового человека характеристики патогенных или условно-патогенных имеют не более 15% кишечных микробов.

В норме многие ткани и органы человека свободны от микроорганизмов. Стерильны внутренние органы, головной и спинной мозг, альвеолы легких, внутреннее и среднее ухо, кровь, лимфа, спинномозговая жидкость, матка, почки и мочеточники [19].

Таблица 2

Распространение микрофлоры в желудочно-кишечном тракте

Виды	Частота выделения	Виды	Частота выделения
Полость рта и носоглотки			
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	<i>Actinomyces</i>	++
<i>S. epidermidis</i>	+++	<i>Treponema</i>	++++
<i>Streptococcus A u B</i>	++++	<i>Fusobacterium</i>	++++
<i>S. pneumoniae</i>	++	<i>Candida</i>	++
<i>Enterococcus</i>	+	<i>Bacteroides</i>	+++
<i>Lactobacillus</i>	+++	<i>Peptostreptococcus</i>	+
<i>Neisseria</i>	+++	<i>Prevotella</i>	++++
<i>Porphyromonas</i>	++++	<i>Haemophilus</i>	+
<i>Streptococcus veridans</i>	++++	<i>Veilonella</i>	++++
Пищевод и желудок			
Выжившие бактерии из дыхательных путей и пищевых масс	+	<i>Helicobacter pylori</i>	+++
Тонкая кишка			
<i>Enterococcus</i>	++	<i>Staphylococcus</i>	++
<i>Lactobacillus</i>	++++	<i>Peptostreptococcus</i>	+
<i>Enterobacteriaceae</i>	++++	<i>Bifidobacterium</i>	++++
Толстая кишка			
<i>Bacteroides</i>	++++	<i>Enterococcus</i>	+++
<i>Clostridium</i>	++	<i>Peptostreptococcus</i>	+++
<i>Candida</i>	+	Плесневые грибы	++
<i>Enterobacteriaceae</i>	++	<i>Staphylococcus</i>	++

«++++» – выделяют практически всегда, «+++» – обычно выделяют, «++» – выделяют часто, «+» – выделяют редко.

На всех открытых поверхностях и полостях формируется микрофлора, специфичная для каждого конкретного биотопа. Выделяют биотопы кожи, слизистых, верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта и наружных отделов мочеполовой системы. Общее количество микробных клеток (10^{14} – 10^{16}) превышает число клеток органов и тканей организма вместе взятых.

Классификация микрофлоры человека

Нормальная микрофлора человека может быть резидентной и транзитной. *Резидентная* (облигатная) микрофлора представлена постоянно присутствующими в организме микробами: к ним относятся, например, бифидо- и лактобактерии кишечника. *Транзитная* (непостоянная) микрофлора не способна к длительному существованию в организме и попадает на кожу или слизистые оболочки из окружающей среды – стафилококки, стрептококки и дрожжеподобные бактерии.

В зависимости от особенностей метаболизма выделяют протеолитическую и сахаролитическую микрофлору. *Протеолитические* микроорганиз-

мы (кишечная палочка, бактероиды, протей, клостридии) расщепляют белки до азотистых соединений, а *сахаролитические* (бифидо- и лактобактерии, энтерококки) метаболизируют углеводы [6].

По отношению к молекулярному кислороду бактерии можно разделить на 3 основные группы:

– *облигатные аэробы*, растущие только при наличии кислорода. К этой группе можно отнести большинство прокариотических организмов;

– *облигатные анаэробы*, кислород для которых токсичен. Таковыми являются бактероиды, клостридии ботулизма, столбняка, газовой гангрены;

– *факультативные анаэробы*, растущие как при наличии, так и при отсутствии кислорода, такие как кишечная палочка, стрепто-, стафилококки.

Количество анаэробных бактерий в организме человека значительно превышает количество аэробов [6].

Состав и распределение нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта

Микрофлора желудочно-кишечного тракта наиболее представительна по качественному и количественному составу. Известно, что плотность бактерий неуклонно растет от достаточно подвижной тонкой кишки к менее подвижной толстой.

Ротовая полость. В полости рта на микроорганизмы действует слюна, содержащая лизоцим, однако здесь всегда имеются области, легко колонизируемые микроорганизмами (например, десневые карманы, щели между зубами). Анаэробов в ротовой полости в 10 раз больше, чем аэробов. Среди бактерий доминирующее положение занимают стрептококки (до 60% всей микрофлоры ротоглотки). Также распространены бактероиды, актиномицеты, фузобактерии и вейонеллы (табл. 2). [18] Здесь же обитают спирохеты рода *Leptospira*, *Borrelia* и *Treponema*, микоплазмы (*M. salivarium*), грибы рода *Candida* и разнообразные простейшие (*Entamoeba buccalis*, *Entamoeba dentalis*, *Trichomonas buccalis*). У здоровых людей микрофлора полости рта выполняет функции биологического барьера, препятствующего размножению болезнетворных бактерий, попадающих в полость рта из внешней среды.

Желудок. В желудке здорового человека микробов практически нет, что вызвано действием желудочного сока, который имеет низкое значение pH, губительное для многих микроорганизмов. Таким образом, риск развития инфекций, вызываемых патогенными микробами, обитающими в желудке, не высок, но возрастает при ахлоргидрии или проведении антисекреторной терапии. Микрофлора желудка может быть представлена немногочисленными лактобактериями, единичными грамотрицательными бактериями (см. табл. 2) [18]. Отдельные виды (например, пилорический геликобактер) адаптированы к обитанию на слизистой оболочке желудка, но общее количество микроорганизмов обычно не превышает 10^3 бактерий в 1 мл содержимого [38].

Тонкая кишка. Верхние отделы тонкой кишки (в частности, двенадцатиперстная) относительно свободны от бактерий, что связано с неблагоприятным действием щелочного pH и пищеварительных ферментов. Имеются предположения о наличии антимикробных свойств и у желчного, и у панкреатического секретов, однако для уточнения данной гипотезы требуются дополнительные исследования [29]. Тем не менее, в верхних отделах тонкой кишки можно обнаружить лактобациллы и бифидумбактерии (см. табл. 2) [18]. В дистальном направлении количество микроорганизмов постепенно увеличивается. В содержимом тощей кишки здоровых людей может находиться до 10^5 /мл микробных клеток. Состав

их становится более разнообразным, появляются стрептококки, стафилококки, а также другие грамположительные аэробные бактерии и грибы. По мере приближения к илеоцекальному клапану количество микробов в подвздошной кишке увеличивается до 10^7 /мл, в первую очередь за счет энтерококков, кишечной палочки, бактероидов и анаэробных бактерий [1].

Толстая кишка. Самая высокая плотность бактериальных клеток — в толстой кишке, что становится возможным за счет медленного транзита содержимого и отсутствия кислорода в этом сегменте. Количество микробов может достигать 10^{12} в 1 г фекалий, около 95% из них составляют анаэробы (см. табл. 2) [18]. Основными представителями служат грамположительные анаэробные палочки (бифидо-, лакто-, эубактерии), грамположительные спорообразующие анаэробные палочки (клостридии), энтерококки, грамотрицательные анаэробные палочки (бактероиды), грамотрицательные факультативно-анаэробные палочки (кишечные палочки, клебсиелла, энтеробактер). В меньших количествах обнаруживаются стафилококки, дрожжеподобные грибы, а также простейшие и вирусы.

Изменчивость микрофлоры желудочно-кишечного тракта на протяжении жизни

Общее количество бактерий в желудочно-кишечном тракте достигает 10^{14} . При этом нормальная микрофлора изменяется на протяжении всей жизни в зависимости от влияния различных факторов, однако к периоду полового созревания ее профиль становится относительно стабильным. Микрофлора новорожденных весьма отличается от микрофлоры взрослых, которая, в свою очередь, несколько отлична от таковой у пожилых [33, 38].

В течение внутриутробного периода организм человека развивается в стерильных условиях полости матки, и его первый контакт с микробными клетками происходит при прохождении через родовые пути и в первые сутки самостоятельной жизни. Начинается интенсивная колонизация кожных покровов и слизистой оболочки органов, соприкасающихся с внешней средой, что ведет к формированию микробиологической системы — в течение нескольких часов *Staphylococcus epidermidis* колонизирует кожу, α -стрептококки — носоглотку, грамотрицательные аэробы и смешанные анаэробы — желудочно-кишечный тракт. В случае родоразрешения путем кесарева сечения состав микробов, колонизирующих организм новорожденного, иной: отмечается дефицит лактобацилл, энтеробактерий и дифтероидов [38].

Тип питания новорожденного также влияет на состав микрофлоры ЖКТ. У детей, находящихся на грудном вскармливании, отмечается домини-

рование *Lactobacillus bifidus*, на искусственном — *Lactobacillus acidofilus*. До начала процесса развития зубов микрофлора полости рта младенца представлена в основном аэробами или факультативными анаэробами. С появлением первых зубов в тканях десен начинает размножаться анаэробная флора — бактероиды и фузобактерии.

С возрастом происходит повышение количества энтеробактерий, энтерококков и клостридий. Также было показано, что микрофлора ЖКТ наиболее разнородна по качественному составу у взрослых по сравнению с детьми и лицами пожилого возраста [38, 45].

Факторы, способствующие постоянству состава кишечной микрофлоры

- **Нормальная перистальтика тонкой кишки:** обеспечивается благодаря работе III фазы мигрирующего моторного комплекса — ММК (ММС — migrating motor complex), способствующего сокращениям толстой кишки каждые 90–120 мин в межпищеварительный период и продвижению содержимого из тонкой кишки в толстую. Нарушение регулярности работы ММК может приводить к колонизации бактериями верхних отделов тонкой кишки [20, 21].

- **Герметичность эпителиального слоя:** эпителий, выстилающий кишку, выполняет роль барьера между содержимым кишечника и внутренней средой организма за счет наличия плотных контактов (*zonula occludens*) между эпителиоцитами, которые предотвращают проникновение мельчайших молекул из просвета кишки. Плотные контакты создаются путем точечного соединения мембран соседних клеток за счет трансмембранных белков клаудинов и окклюдина, образующих решетку или сеть [24, 31, 47]. По данным недавних исследований, при снижении экспрессии белков плотных контактов отмечается повышение проницаемости кишечной стенки [37, 43].

- **Иммунитет слизистой оболочки:** базируется на выработке плазматическими клетками иммуноглобулина А — основного фактора местного иммунитета, преобладающего во всех секретах и собственной пластинке слизистой желудочно-кишечного тракта. Известно, что около 80% всех иммунокомпетентных клеток организма локализовано в слизистой оболочке кишечника. Лимфоидная ткань ЖКТ представлена организованными структурами (пейеровы бляшки, аппендикс, миндалины, лимфатические узлы) и отдельными клеточными элементами (интраэпителиальные лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки, гранулоциты).

Попавшие в просвет кишечника или на слизистые оболочки микроорганизмы распознаются иммуноглобулинами G, после чего информация

передается на иммунокомпетентные клетки слизистой оболочки (лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги), затем из сенсibilизированных лимфоцитов клонируются плазматические клетки, ответственные за синтез IgA и IgM (рис. 1). В результате защитной деятельности этих иммуноглобулинов включаются механизмы иммунореактивности или иммунотолерантности. Иммунная система «запоминает» антигены нормальной микрофлоры, чему способствуют генетические факторы, а также антитела класса G, передающиеся от матери плоду во время беременности, и иммуноглобулины, поступающие в ЖКТ ребенка с грудным молоком. Вследствие рециркуляции лимфоцитов и их клонирования иммунный ответ охватывает все слизистые оболочки ЖКТ. В слизистой кишечника присутствуют плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины других классов, но их соотношение в выработке IgA, IgM, IgG равно соответственно 20:3:1 [11].

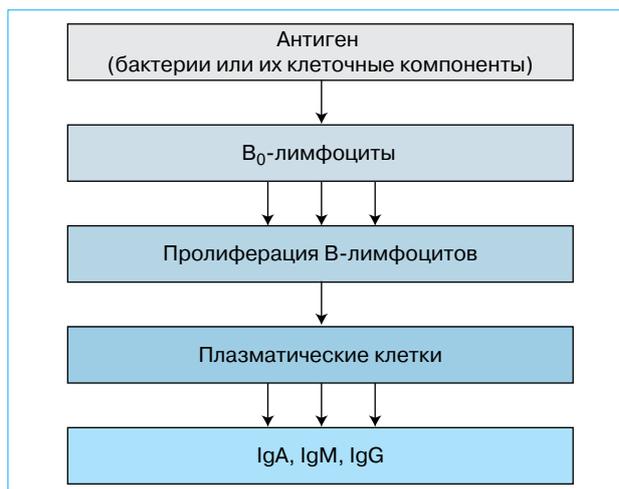


Рис. 1. Схема иммунного ответа на попадание антигена на слизистую оболочку кишки

- **Секреция пищеварительных соков:** секреция соляной кислоты — основополагающий защитный фактор против колонизации верхних отделов ЖКТ патогенными микробами. Низкое значение pH неприемлемо для большинства микроорганизмов, поэтому при ахлоргидрии возрастает риск развития инфекций, вызываемых патогенными микробами. Получены экспериментальные данные об антимикробных свойствах желчи и панкреатического секрета, однако механизмы до конца не изучены [23, 29].

- **Сохранный функция илеоцекального клапана:** при недостаточности баугиниевой заслонки происходит колонизация подвздошной кишки микроорганизмами из толстой кишки, что способствует развитию синдрома избыточного бактериального роста.

Значение нормальной микрофлоры

Микробиоценозы, занимающие ту или иную экологическую нишу в организме хозяина, характеризуются сложной иерархической структурой, различными межвидовыми отношениями и многоступенчатыми метаболическими процессами и выполняют множество функций, выходящих далеко за пределы желудочно-кишечного тракта.

Защитная функция. Суть ее заключается в осуществлении колонизационной резистентности, т. е. предотвращении колонизации ЖКТ условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Способами достижения колонизационной резистентности служат: конкуренция за питательные вещества и рецепторы адгезии, а также выработка бактериоцинов, короткоцепочечных жирных кислот, лизоцима, препятствующих росту патогенных микроорганизмов.

Лизоцим — это протеолитический фермент мурамидаза, синтезируемый бифидо- и лактобактериями. Механизм действия сводится к разрушению гликопротеинов (мурамилдипептида) клеточной стенки бактерии, что приводит к ее лизису и способствует фагоцитозу поврежденных клеток.

Короткоцепочечные жирные кислоты образуются в толстой кишке сахаролитической микрофлорой (бактероидами, бифидо-, фузобактериями, пептострептококками, клостридиями). Неразветвленные короткоцепочечные жирные кислоты — уксусная, пропионовая, масляная, валериановая образуются при анаэробном брожении углеводов, основным субстратом для которого служат пищевые волокна и слизь. Выработке разветвленных кислот способствует метаболизация белков: изомаляновая кислота образуется из валина, изовалериановая — из лейцина [15]. Защитное действие короткоцепочечных жирных кислот проявляется в стимуляции кровотока в слизистой оболочке и продукции слизи, а также в снижении рН тонкой кишки, приводящем к тому, что аммиак, образующийся в толстой кишке в связи с микробным метаболизмом белков и аминокислот, переходит в ионы аммония и в таком виде не диффундирует через кишечную стенку в кровь, а выводится с калом в виде аммонийных солей [39].

Бактериоцины — это антибактериальные вещества, вырабатываемые многими видами бактерий и подавляющие жизнедеятельность бактерий других штаммов того же вида или родственных видов. Способность продуцировать бактериоцины зависит от наличия в клетке бактериоциногенных факторов. Бактериоцины синтезируются на рибосомах, имеют относительно узкий спектр антимикробного действия, который определяется наличием у бактерий рецепторов для их адсорбции. Механизм действия бактериоцинов связан с повреждением цитоплазматических мембран, нарушением синтеза ДНК, РНК и белка.

Повреждение клеточных мембран включает в себя несколько этапов. Вначале происходит высокоаффинное взаимодействие пептидов с клеточным рецептором и электростатическое соединение с заряженными головками липидов, затем — структурная перестройка образованного комплекса в направлении усиления его гидрофобности и, наконец, порообразующая часть молекулы проникает в гидрофобную область бислоя. В результате в атакованных такими пептидами клетках открываются поры, что приводит к фатальным последствиям — рассеиванию мембранного потенциала, выходу из цитоплазмы жизненно важных веществ и необратимым нарушениям метаболизма [33].

Пищеварительная функция. Не расщепленные в тонкой кишке белки, жиры, углеводы под воздействием нормальной микрофлоры толстой кишки подвергаются ферментативному расщеплению. Лактобактерии используют различные углеводы для энергетических и пластических целей, однако плохо расщепляют белки и жиры, в связи с чем нуждаются в поступлении извне аминокислот, жирных кислот, а также витаминов. Энтеробактерии расщепляют углеводы с образованием углекислого газа, водорода и органических кислот, они могут утилизировать белки и жиры, поэтому практически не нуждаются во внешнем поступлении аминокислот, жирных кислот и большинства витаминов [10].

Таким образом, питание микрофлоры и ее нормальное функционирование принципиально зависят от поступления непереваренных углеводов (ди-, олиго- и полисахаридов) для энергетических целей, а также белков, аминокислот, пуринов и пиримидинов, жиров, углеводов, витаминов и минералов. Залогом поступления к бактериям необходимых нутриентов является рациональное питание макроорганизма и нормальное течение пищеварительных процессов.

Некоторые поступающие с пищей вещества могут метаболизироваться только кишечной микрофлорой в связи с отсутствием выработки в организме соответствующих ферментов (например, расщепление целлюлозы за счет сахаролитической микрофлоры). Микрофлора толстой кишки обеспечивает конечный гидролиз белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов, которые не всосались в тонкой кишке.

Под влиянием ферментов нормальной микрофлоры в подвздошной кишке осуществляются деконъюгация желчных кислот и преобразование первичных желчных кислот, синтезированных в печени, во вторичные желчные кислоты, 90% из которых подвергаются обратному всасыванию и повторно участвуют в пищеварении. Оставшиеся желчные кислоты выделяются с калом — их наличие в содержимом толстой кишки тормозит всасывание воды и препятствует излишней дегидратации кала. Таким образом, ферментативная

деятельность микрофлоры способствует нормальному формированию каловых масс [22].

Двигательная функция. Микрофлора способствует регуляции двигательной активности кишечника за счет синтеза оксида азота из аргинина под действием NOS (синтаза оксида азота). Оксид азота проникает в мышечный слой и активирует гуанилатциклазу, что приводит к увеличению содержания гуанозинмонофосфата (ГМФ) и расслаблению мышц [8].

В проксимальных отделах толстой кишки короткоцепочечные жирные кислоты стимулируют рецепторы эндокринных L-клеток кишечника, которые вырабатывают регуляторный пептид PYY, замедляющий моторику толстой и тонкой кишки. Ранее было установлено, что выработка PYY лежит в основе «илеоцекального тормоза», угнетающего кишечную моторику при попадании в толстую кишку недопереваренных жиров [28]. В дистальных отделах толстой кишки эффект короткоцепочечных жирных кислот противоположный. Они стимулируют рецепторы энтерохром-аффинных EC-клеток, вырабатывающих гистамин, который, действуя на 5-HT₄-рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, инициирует рефлекторное усиление моторики [30, 40].

Абсорбционная функция. Микрофлора способствует абсорбционной функции, например, улучшает всасывание воды. Na⁺/H⁺-обменники (NHE — Na⁺/H⁺ exchangers) составляют группу интегральных мембранных белков, экспрессируемых во всех тканях организма, которые осуществляют трансмембранный обмен ионов Na⁺ на ионы H⁺ [25, 49]. Существует 6 типов белков-транспортеров, однако NHE1, NHE2 и NHE3 (в большей степени последний) экспрессируются на апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника [49]. Там же расположены Cl⁻/HCO₃⁻-обменники (рис. 2). Установлено, что бутират (масляная кислота, вырабатываемая микрофлорой кишки) поступает в колоноцит в обмен на гидрокарбонатные ионы. Часть всосавшегося бутирата вновь поступает в просвет кишки в обмен на ионы хлора, однако значительная

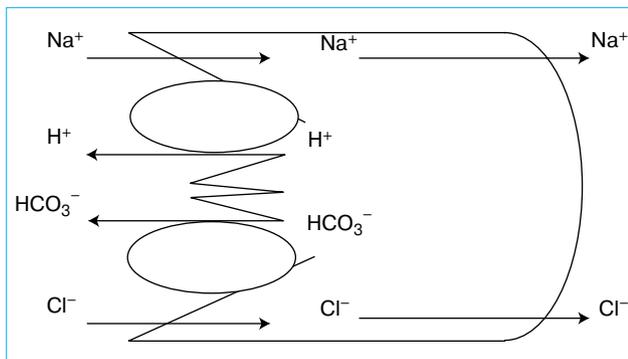


Рис. 2. Строение белков-транспортеров на апикальной мембране колоноцита

часть его остается в колоноците и утилизируется им. Кроме того, всасывание бутирата тесно связано с всасыванием натрия: блокирование всасывания бутирата блокирует всасывание натрия, и наоборот. Это взаимодействие имеет особое значение, т. к. поступление натрия в колоноцит определяет всасывание воды [34].

Детоксикационная и антиканцерогенная функции. Важнейшая роль нормальной микрофлоры заключается в способности нейтрализовать многие токсические субстраты и метаболиты (нитраты, ксенобиотики, гистамин, мутагенные стероиды). С одной стороны, микрофлора представляет собой массивный сорбент, выводящий из организма токсические продукты с кишечным содержимым, а с другой — утилизирует их в реакциях метаболизма для своих нужд.

Выдвинуто предположение, что некоторые вещества, вырабатываемые бактериями, обладают антиоксидантными свойствами и способствуют снижению риска заболеваемости раком толстой кишки. Например, антиканцерогенный эффект бутирата проявляется в регуляции апоптоза — гибели клетки, который характеризуется активацией нелизосомных эндогенных эндонуклеаз, расщепляющих ядерную ДНК на маленькие фрагменты. Бутират снижает пролиферацию клеток эпителия толстой кишки, но повышает их дифференцировку [3, 44].

Предполагается, что одна из причин более высокой частоты опухолей толстой кишки по сравнению с тонкой — недостаток цитопротективных составляющих, большинство из которых всасывается в средних отделах ЖКТ. Среди них — витамин В₁₂ и фолиевая кислота, которые определяют стабильность клеточных ДНК, в частности ДНК клеток эпителия толстой кишки. Даже незначительный дефицит этих витаминов, не вызывающий анемию или другие тяжелые последствия, приводит к значимым абберациям в молекулах ДНК колоноцитов, способным стать основой канцерогенеза. Известно, что недостаточное поступление к колоноцитам витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты ассоциируется с повышенной частотой рака толстой кишки в популяции [4]. Дефицит витаминов приводит к нарушению процессов метилирования ДНК, мутациям и, как следствие, раку толстой кишки.

Синтетическая функция. Кишечная микрофлора обеспечивает синтез многих жизненно необходимых веществ: синтез витаминов группы В (В₁, В₂, В₆, В₁₂), витаминов С, К, фолиевой, никотиновой кислот. Одна только кишечная палочка синтезирует около 10 витаминов. Микробные клетки метаболизируют холестерин, поступивший в толстую кишку, в копростанон. Образующиеся в результате брожения ацетат и пропионат, всосавшись в кровь и достигнув печени, могут влиять на синтез холестерина. В частно-

сти, показано, что ацетат стимулирует его синтез, а пропионат — тормозит.

В результате микробного метаболизма в толстой кишке образуются молочная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты, углекислый газ, водород, вода. Углекислый газ в большой степени преобразуется в ацетат, водород всасывается и выводится через легкие, а органические кислоты утилизируются макроорганизмом [38].

Такие продукты метаболизма молочнокислых бактерий и бактероидов, как молочная, уксусная, янтарная, муравьиная кислоты, обеспечивают поддержание показателя рН внутрикишечного содержимого на уровне 4,0, благодаря чему в ЖКТ тормозится рост и размножение патогенных и гнилостных микроорганизмов.

Иммунотормозящая функция. Кишечная микрофлора участвует в формировании как местного, так и общего иммунитета. Путем контакта с микроорганизмами через слизистую оболочку, постоянного проникновения небольшого количества бактерий, их антигенов и продуктов метаболизма в кровоток поддерживается необходимая напряженность иннатной и адаптивной иммунной системы [9, 16, 41].

Методы изучения кишечной микрофлоры

К сожалению, в отечественной практике продолжает применяться метод посева кала, в котором преобладает внутрипросветная микрофлора. Следует учитывать, что микробный состав фекалий чрезвычайно изменчив, не отражает картину кишечного микробиоценоза и не дает возможности получить информацию о резидентной микрофлоре.

В настоящее время существуют два принципиально различных подхода для определения кишечной микрофлоры — прямой и косвенный. Прямые методы основаны на выявлении живой культуры. К ним относится посев тонкокишечного аспирата или биоптата. Косвенные методы основаны на выявлении в выдыхаемом воздухе продуктов метаболизма бактерий — это различные дыхательные тесты.

В мировой практике «золотым стандартом» диагностики считается посев микрофлоры из тонкой кишки, однако применение данной методики связано с технической сложностью, а также с колонизацией микроорганизмами дистальных отделов тонкой кишки, находящихся вне досягаемости эндоскопа. Поэтому наиболее перспективным направлением исследования кишечной микрофлоры остается проведение дыхательных тестов, к преимуществам которых можно отнести возможность изучения микрофлоры на всем протяжении пищеварительного тракта и неинвазивность.

В последнее время в клиническую практику активно внедряются химические методы, в част-

ности газовая хроматография (ГХ) в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС), основанные на выявлении специфических бактериальных метаболитов в содержимом тощей кишки или в кале. С помощью этих методов можно достаточно быстро определить аэробные, анаэробные бактерии и грибы в различных биологических средах [17]. С недавних пор применяется метод флуоресцентной гибридизации ДНК *in situ* (FISH). Количественный анализ бактериального состава и интенсивности свечения в центральных участках образца фекалий, на поверхности и в слизи позволил различить особенности биологической структуры кала здоровых и больных [46].

В последние годы также получил достаточно широкое распространение метод определения микроорганизмов с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР-диагностика) [5]. В его основе лежит комплементарное достраивание участка геномной ДНК или РНК возбудителя, осуществляемое *in vitro* с применением фермента термостабильной ДНК-полимеразы. С помощью ПЦР-диагностики определяются некоторые представители микрофлоры с внутриклеточной или мембранной локализацией. Метод отличается быстротой выполнения. Однако информативность исследования высока только в отношении ограниченного круга условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и вирусов [1].

Заболевания, сопровождающиеся изменением состава кишечной микрофлоры

Круг заболеваний, сопровождающихся нарушением баланса кишечной микрофлоры, очерчен пока предположительно. Это синдром раздраженного кишечника, диарея путешественников, антибиотико-ассоциированная диарея, воспалительные заболевания кишечника и синдром избыточного бактериального роста. Продолжается изучение состава микрофлоры при сердечно-сосудистых заболеваниях, болезнях печени и суставов, но результаты исследований остаются противоречивыми [2, 12].

Препараты, применяющиеся при измененном составе кишечной микрофлоры

Большое внимание сегодня уделяется созданию препаратов, способных влиять на микрофлору кишечника. С целью поддержания стабильности ее состава и нормализации качественного и количественного баланса все чаще применяются про- и пребиотики.

Пребиотики — это пищевые вещества, в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов, не поддающихся гидролизу

пищеварительными ферментами и способствующие стимуляции роста определенной группы кишечных микроорганизмов. К пребиотикам относят: олигофруктозу, инулин, галакто-олигосахариды, лактулозу и олигосахариды грудного молока [7].

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных пищевых продуктов, лекарственных препаратов и пищевых добавок. В качестве пробиотиков, оказывающих положительное влияние на функции микрофлоры, чаще всего используются штаммы лакто- и бифидобактерий, а также пивоваренные дрожжи и некоторые штаммы кишечной палочки [7].

Считается, что эффективность пробиотиков связана главным образом с модуляцией активности иммунной системы (активацией макрофагов, усилением презентации антигенов В-лимфоцитам и увеличением синтеза IgA) [7].

Количество публикаций, посвященных исследованиям эффективности пробиотиков при различных заболеваниях, значительно возросло [13, 14, 26, 27, 32]. Вместе с тем теоретическая база, объясняющая действие этой группы препаратов, остается недостаточной, что требует дальнейших исследований в данной области.

При наличии нарушения состава кишечной микрофлоры возможно расстройство пристеночного и/или полостного пищеварения, проявляющееся такими симптомами, как метеоризм, изменение частоты и консистенции стула. Чем сильнее нарушены процессы нормального переваривания и всасывания пищевых ингредиентов, тем больше образуется кишечных газов и облегчаются условия для образования стабильной газовой пены, которая покрывает тонким слоем поверхность слизистой оболочки кишки, в еще большей степени затрудняет полостное и пристеночное пищеварение и нарушает всасывание питательных веществ, резорбцию и удаление газов из кишки.

Таким образом, при заболеваниях, сопровождающихся нарушением баланса микрофлоры кишки, обосновано применение пеногасителей. Безопасным и эффективным представителем данной группы препаратов служит симетикон (эспумизан).

Симетикон — это поверхностно-активное вещество, обладающее способностью уменьшать поверхностное натяжение на границе раздела сред

жидкость—газ. При обволакивании симетиконом пузырьков газа происходит коалесценция — слияние газовых пузырьков и разрушение мелкопузырчатой пены, вследствие чего освободившийся газ получает возможность всасываться через слизистую оболочку или эвакуироваться вместе с кишечным содержимым. Симетикон не растворяется в воде, этиловом спирте, жирах, устойчив к действию высоких температур, не ферментируется микроорганизмами, не всасывается, не влияет на пищеварение, выводится из организма в неизменном виде, за счет чего практически не имеет побочных эффектов, и относится к безрецептурным препаратам в США и многих странах Европы.

Эффективность эспумизана подтверждена при синдроме избыточного бактериального роста, синдроме раздраженного кишечника, для уменьшения кишечной колики, связанной с чрезмерным газообразованием у детей, т. е. при большинстве состояний, при которых отмечается нарушение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры [35, 36, 42, 48]. Препарат устраняет избыточное газообразование, снижает внутрикишечное давление, обеспечивая при этом условия для более активной работы пищеварительных ферментов, лучшего переваривания и всасывания в тонкой кишке и создавая тем самым оптимальные условия для восстановления нормальной микрофлоры кишечника. Однако для теоретического обоснования назначения данной группы препаратов также требуется продолжение исследований.

Заключение

Кишечная микрофлора — неотъемлемая часть каждого индивидуума. Дальнейшее изучение ее функций, состояний, приводящих к нарушению качественного и количественного состава микроорганизмов, заселяющих желудочно-кишечный тракт человека, представляется крайне сложной задачей, успешное решение которой может привести к обоснованному назначению препаратов, оказывающих позитивное влияние на организм путем воздействия на такой важный экстракорпоральный орган, как сообщество микроорганизмов кишечника.

Список литературы

1. Ардатская М.Д., Мишукин О.Н. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции // Гастроэнтерология, приложение к журналу Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8, № 2.
2. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. и др. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 5, № 5. — С. 224–229.
3. Бельмер С.В., Гасилова Т.В. Кишечная микрофлора и антибактериальная терапия. // Consilium Medicum // Педиатрия. — 2005. — № 1. — С. 14–16.
4. Бельмер С.В., Малоч А.В. Кишечная микрофлора и значение пробиотиков для ее функционирования // Лечащий врач. — 2006. — № 4. — С. 60–65.
5. Бондаренко В.М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов // Фарматека. — 2010. — № 2. — С. 26–32.
6. Воробьев А.А. Микробиология и иммунология. — М.: Медицина, 1999.
7. Всемирная Гастроэнтерологическая Ассоциация: Практические рекомендации. Пробиотики и пребиотики. — Май 2008 г.

8. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М.* Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
9. *Карамов Э.В., Гарманова А.В.* Мукозный иммунитет и его особенности // Иммунология. — 2008. — № 6. — С. 377–384.
10. *Каширская Н.Ю.* Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры // Рус. мед. журн. — 2000. — № 13–14.
11. *Копанев Ю.А.* Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунорекоррекции дисбактериоза // Лечащий врач. — 2009. — № 9. — С. 66–69.
12. *Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Синдром избыточного бактериального роста // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 5. — С. 63–68.
13. *Маев И.В., Самсонов А.А.* Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Consilium Medicum. — 2007. — № 7. — С. 44–50.
14. *Маевская М.В.* Возможности применения пробиотиков в гастроэнтерологии. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 6. — С.65–72.
15. *Малоч А.В., Бельмер С.В., Ардатская М.Д.* и др. Показатели короткоцепочечных жирных кислот у детей с кишечным дисбиозом на фоне терапии лактулозой // Вопросы детской диетологии. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 72–73.
16. *Николаева Т.Н., Зорина В.В., Бондаренко В.М.* Иммуностимулирующая и антиканцерогенная активность нормальной лактофлоры кишечника // Эксперим. клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 4. — С. 39–43.
17. *Осипов Г.А., Парфенов А.И., Богомолов П.О.* Сравнительное хромато-масс-спектрометрическое исследование состава химических маркеров микроорганизмов в крови и биоптатах слизистой оболочки кишечника // Рос. гастроэнтерол. журн. — 2001. — № 1. — С. 54–69.
18. *Покровский В.И.* Медицинская микробиология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
19. *Седов А.* Медицинская микробиология: конспект лекций для ВУЗов. — М.: ПРИОР, 2007.
20. *Тропская Н.С.* Механизмы послеоперационных нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки и их фармакологическая коррекция: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.
21. *Тропская Н.С., Попова Т.С., Соловьева Г.И.* Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 5. — Прил. 26. — С. 37.
22. *Урсова Н.И.* Базовые функции кишечной микрофлоры и формирование микробиоценоза у детей // Практика педиатра. — 2006. — № 3. — С. 54–56.
23. *Шульпекова Ю.О.* Применение пробиотиков в клинической практике // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 28–32.
24. *Beutheu-Youmba S., Belmonte L.E.* et al. The expression of the tight junction proteins, claudin-1, occludin and ZO-1 is reduced in the colonic mucosa of patients with irritable bowel syndrome // Gut. — 2010. — Vol. 59 (suppl. 2). — P. 52.
25. *Binder H.J., Sandle G.I.* Electrolyte transport in the mammalian colon // Physiology of the gastrointestinal tract / Ed. *Johnson L.R.* — 3rd ed. — N.-Y.: Raven Press, 1994. — P. 2133–2171.
26. *Camilleri M.* Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale, putative mechanisms, and evidence of clinical efficacy // J. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 40, N 3. — P. 264–269.
27. *Chen C.C.* et al. Probiotics have clinical, microbiologic, and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2010. — Vol. 29, N 2. — P. 135–138.
28. *Cherbut C.* et al. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 1998. — Vol. 275, N 6. — P. 1415–1422.
29. *Drouault S.* et al. Survival, physiology and lysis of Lactis in the digestive tract // Appl. Environ. Microbiol. — 1999. — Vol. 65. — P. 4881–4886.
30. *Fukumoto S.* et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2003. — Vol. 284, N 5. — P. 1269–1276.
31. *Furuse M., Sasaki H., Fujimoto K., Tsukita S.* A single gene product, claudin-1 or -2, reconstitutes tight junction strands and recruits occludin in fibroblasts // J. Cell Biol. 1998. — Vol. 143. — P. 391–401.
32. *Gabrielli M., Lawritano E.C., Scarpellini E.* et al. Bacillus clausii as a treatment of small intestinal bacterial overgrowth // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104, N 5. — P. 1327–1328.
33. *Gordon D.M., O'Brien C.L.* // Microbiology. — 2006. — Vol. 152. — P. 3239–3244.
34. *Guarner F., Malagelada J.R.* Gut microflora in health and disease // Lancet. — 2003. — Vol. 360. — P. 512–519.
35. *Hall B., Chesters J., Robinson A.* Infantile colic: A systematic review of medical and conventional therapies // J. Paediatr. Child. Health. — 2011. — Vol. 10, N 11. — P. 1440–1754.
36. *Holtmann J.* et al. A randomized placebo-controlled trial of Simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 1641–1648.
37. *Isola L., Greco A., Savarino E.* et al. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome (IBS), Crohn disease (CD) and controls: a study using lactulose/mannitose test in a tertiary italian center // Gut. — 2009. — Vol. 58 (suppl 2). — P. 455.
38. *Rambaud J.-C.* et al. Gut Microflora. Digestive physiology and pathology. — Paris: John Libbey Eurotext, 2006.
39. *Jenkins D.J.A., Kendall C.W.C., Vuksan V.* Inulin, oligofructose and intestinal function // J. Nutr. — 1999. — Vol. 129. — P. 1431–1433.
40. *Jouet P.* et al. Colonic motility in humans. Recent physiological, pathophysiological and pharmacological data // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2000. — Vol. 24. — P. 284–298.
41. *Kelly D., Conway S., Aminov R.* Commensal gut bacteria: mechanism of immune modulation // Trends Immunol. — 2005. — Vol. 26. — P. 326–333.
42. *Meier R., Steuerwald M.* Review of the therapeutic use of Simethicone in gastroenterology // GanzheitsMedizin. — 2007. — Vol. 19, N 7/8. — P. 380–387.
43. *Moreau M.C., Gaboriau-Routhiau V.* Influence of resident intestinal microflora on the development and functions of the Gut-associated lymphoid tissue // Microb. Ecol. Health Dis. — 2001. — Vol. 13. — P. 65–86.
44. *Pryde S.E., Duncan S.H.* et al. The microbiology of butyrate formation in the human colon // FEMS Microbiol. Lett. — 2002. — Vol. 217. — P. 133–139.
45. *Simon G.L., Gorbach S.L.* The human intestinal microflora // Dig. Dis. Sci. — 1986. — Vol. 31 (suppl. 9). — P. 147–162.
46. *Swidsinski A.* et al. Структура микробиоценоза кала у больных с хронической идиопатической диареей и у здоровых лиц // Клин. гастроэнтерол. гепатол. Русское издание. — 2009. — Т. 2, № 4. — С. 302–313.
47. *Tsukita S., Furuse M., Itoh M.* Multifunctional strands in tight junctions // Nature Rev. Mol. Cell Biol. — 2001. — Vol. 2. — P. 285–293.
48. *Wu L., Cao Y., Liao C.* et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of Simethicone for gastrointestinal endoscopic visibility // Scand. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 46, N 2. — P. 227–235.
49. *Yun C.H.* et al. Mammalian Na⁺/H⁺ exchanger gene family: structure and function studies // Am. J. Physiol. — 1995. — Vol. 269. — P. 1–11.

УДК 616.329-006.6-07:616.27-073.431

Возможности чрескожного ультразвукового исследования шеи и средостения при раке верхней трети пищевода

В.И. Казакевич, Л.А. Митина, С.О. Степанов

(Федеральное государственное учреждение «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»)

Potentials of transcutaneous ultrasound investigation of neck and mediastinum at cancer of the upper third of esophagus

V.I. Kazakevich, L.A. Mitina, S.O. Stepanov

Цель исследования. Проанализировать возможности чрескожного УЗИ в определении местной распространенности рака шейного и верхнегрудного отделов пищевода.

Материал и методы. Обследование с использованием чрескожного УЗИ шеи и средостения выполнено 432 больным раком пищевода. Поражение шейного и верхнегрудного отделов имелось у 38 пациентов, 22 из них оперированы.

Результаты. УЗИ позволило у всех больных визуализировать поражение шейного и верхнегрудного отделов пищевода, установить протяженность поражения, правильно диагностировать глубину инвазии новообразования, вращение в соседние органы и структуры.

Выводы. Чрескожное УЗИ – эффективный метод визуализации рака шейного и верхнегрудного отде-

Aim of investigation. To analyze potentials of transcutaneous US in assessment of local progression of cancer of cervical and upper thoracic regions of the esophagus.

Material and methods. Investigation with application of transcutaneous US of neck and mediastinum was carried out in 432 patients with esophageal cancer. Involvement of cervical and upper thoracic parts was present in 38 patients, 22 of them were operated.

Results. US allowed to visualize involvement of cervical and upper thoracic regions of the esophagus in all patients, to detect extent of the lesion, to diagnose correctly depth of invasion, neighboring organs and structures involvement.

Conclusions. Transcutaneous US is effective method of visualization of cancer of cervical and upper thoracic regions of the esophagus, assessment of depth of

Казакевич Виктор Ильич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росздравсоцразвития РФ». Контактная информация для переписки: julia-victor@yandex.ru; 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, МНИОИ им. П.А. Герцена, отделение ультразвуковой диагностики

Митина Лариса Анатольевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росздравсоцразвития РФ». Контактная информация для переписки: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, МНИОИ им. П.А. Герцена, отделение ультразвуковой диагностики

Степанов Станислав Олегович – доктор медицинских наук, руководитель отделения ультразвуковой диагностики ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росздравсоцразвития РФ». Контактная информация для переписки: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, МНИОИ им. П.А. Герцена, отделение ультразвуковой диагностики

лов пищевода, определения глубины инвазии опухоли и вовлечения в процесс соседних органов и структур у этой группы больных.

Ключевые слова: рак пищевода, шейный отдел пищевода, верхняя треть пищевода, ультразвуковое исследование, эхография.

В структуре онкологической заболеваемости населения России рак пищевода занимает шестнадцатое место (1,4%). Опухоль чаще встречается у мужчин: в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения страны он встречается в 2,4% случаев, среди женского — в 0,6% [2]. Крайне высоким остается показатель запущенности опухоли — 30,5%. Неудовлетворительны и результаты лечения пациентов с данной патологией: летальность при раке пищевода по сравнению с большими злокачественными опухолями другой локализации наиболее высока — в течение первого года с момента установления диагноза умирают 63,6% больных [8]. Чаще всего (56–60%) опухоль локализуется в средней трети пищевода, в 30–36% случаев — в нижней трети, реже всего (8–10%) — в шейном отделе [1, 9].

Возможность применения различных видов лечения при раке пищевода и прогноз заболевания зависят от гистологической формы опухоли, ее местной распространенности, наличия регионарных и отдаленных метастазов. Основные методы распознавания рака пищевода — рентгенологическое исследование и эзофагоскопия — позволяют визуализировать опухоль, определить ее протяженность и форму роста. Биопсия опухоли, выполненная во время эндоскопии, дает возможность определить морфологический вариант новообразования. Однако при наличии стенозирования резко снижается информативность и рентгенологического исследования пищевода, и эндоскопии. Кроме того, эти методы не позволяют получить информацию о местной распространенности опухоли, о ее взаимоотношении с соседними органами и структурами.

Ведущими методами определения местной распространенности рака пищевода в настоящее время являются компьютерная томография и эндосонография (чреспищеводное ультразвуковое исследование) [4, 6, 7]. Но эти методы дорогостоящие и не всегда доступны. Единичные публикации посвящены успешному использованию чрескожного ультразвукового исследования у больных раком шейного отдела пищевода [3, 10], однако детально возможности УЗИ при локализации опухоли в шейном и верхнегрудном отделах пищевода не изучены.

Целью исследования было установить возможности чрескожного ультразвукового исследования

tumor invasion and involvement of neighboring organs and structures in this group of patients.

Key words: esophageal cancer, cervical region of the esophagus, upper third of esophagus, ultrasound investigation, echography.

в определении местной распространенности опухолей шейного и верхнегрудного отделов пищевода.

Материал и методы исследования

В процессе комплексного обследования за период с 1994 по 2010 г. УЗИ шеи, надключичных областей и верхнего средостения выполнено 432 больным раком пищевода (318 мужчин, 114 женщины) в возрасте от 43 до 78 лет. У 38 (8,8%) пациентов имелось поражение шейного и/или верхнегрудного отделов пищевода (трахеального сегмента), у 5 из них процесс вовлекал также гортаноглотку. Исследование проводилось на аппаратах «Aloka SSD-650» (Япония), «Acuson-128 XP/10» (США), Siemens Sonoline «Omnia», «Sienna» и «Antares» (Германия). Для УЗИ шеи и надключичных областей использовали линейные датчики с частотой 7–12 МГц, в случае необходимости — конвексные датчики 3–6 МГц, при УЗИ средостения — конвексные датчики для органов брюшной полости с частотой 3–5 МГц и конвексные внутриволостные (вагинальные или ректовагинальные) датчики с изменяющейся частотой (3,6–8 МГц).

Операция выполнена 22 (57,9%) больным с поражением шейного и/или верхнегрудного отделов пищевода.

Методика осмотра шейного и верхнегрудного отделов пищевода

Ультразвуковое исследование проводили при положении больного лежа на спине с несколько отклоненной назад головой.

Для осмотра шейного отдела линейный датчик с частотой 7–12 МГц устанавливали на переднебоковой поверхности нижней трети шеи (на уровне перстневидного хряща и шейного отдела трахеи) слева или справа. Пищевод удавалось визуализировать лучше, если пациент поворачивал голову в контралатеральную сторону, при этом его просили сделать глотательное движение или набрать в рот воду и проглотить ее. Смещение пищевода относительно соседних органов и структур при глотании облегчало визуализацию, а контрастирующая жидкость помогала дифференцировать стенки пищевода и исследовать их строение. У части больных для осмотра шейного отдела использовали конвексный абдоминальный датчик с частотой 3–5 МГц.

Исследование верхнегрудного отдела пищевода и прилежащих отделов средостения выполняли по методике, разработанной К. Wernecke и соавт. [11, 12], в нашей модификации. На первом этапе линейный датчик смещали на уровень верхней грудной апертуры и направляли плоскость сканирования косо кзади и вниз. На втором этапе конвексный датчик с частотой 3–8 МГц (для органов брюшной полости или для вагинального исследования) устанавливали в область яремной вырезки и в медиальные отделы надключичных областей справа и слева, направляя плоскость сканирования также косо кзади и вниз.

Результаты исследования и их обсуждение

Возможности метода в норме

Шейный отдел пищевода при отсутствии его опухолевого поражения удалось визуализировать у всех 394 больных раком пищевода другой локализации (рис. 1). Верхнегрудной отдел также был виден у всех пациентов этой группы на протяжении 3–4 см (рис. 2).

Шейный отдел в поперечном сечении имел вид округлого или овального образования, расположенного ниже перстневидного хряща, кзади от шейного отдела трахеи. Качество визуализации было лучше при положении датчика на левой боковой поверхности шеи. Однако стенка пищевода, противоположная стороне осмотра, у части пациентов была прикрыта воздухом в трахее, что не позволяло получить поперечный срез органа полностью. Поэтому для визуализации всех сте-

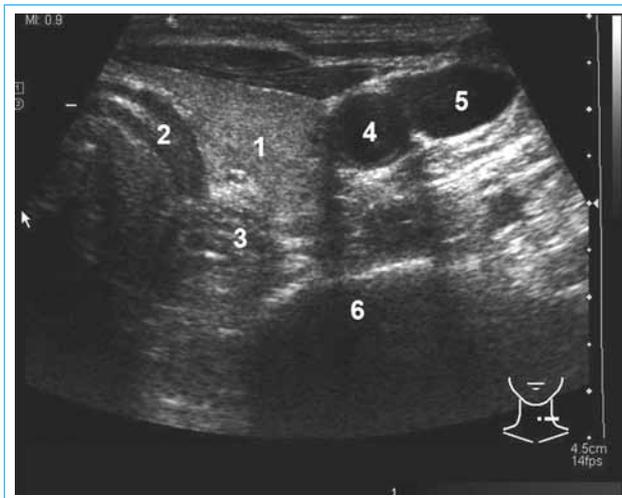


Рис. 1. Шейный отдел пищевода, исследование линейным датчиком для поверхностных структур. Поперечный срез на уровне нижней трети шеи слева. Видно пятислойное строение стенки пищевода. 1 – левая доля щитовидной железы, 2 – стенка трахеи, 3 – пищевод, 4 – левая общая сонная артерия, 5 – левая внутренняя яремная вена, 6 – позвонок

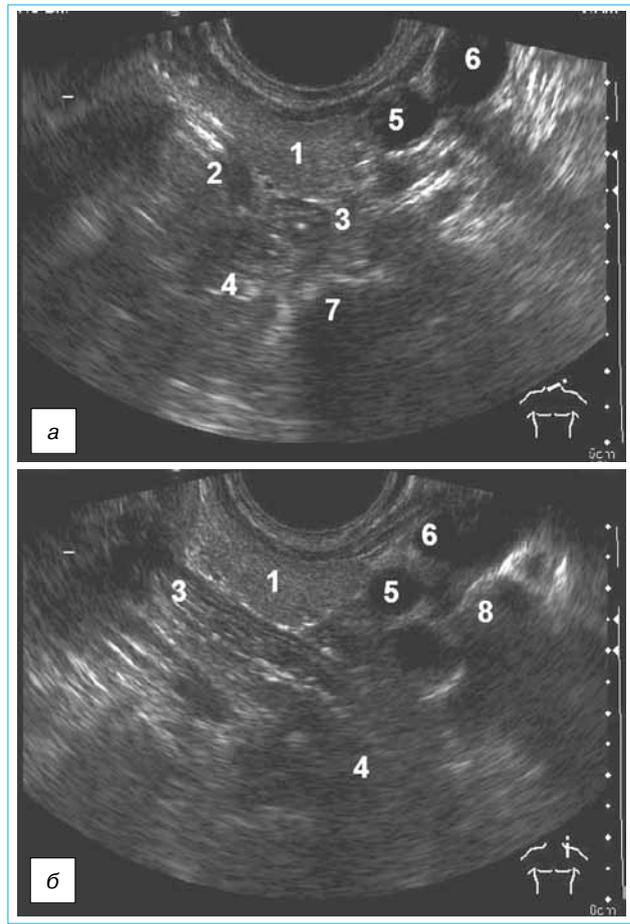


Рис. 2. Шейный отдел пищевода и верхняя часть грудного отдела пищевода, исследование конвексным ректо-вагинальным датчиком. Поперечный (а), и продольный (б) срезы. Стенка грудного отдела пищевода имеет трехслойное строение. 1 – левая доля щитовидной железы, 2 – стенка трахеи, 3 – шейный отдел пищевода, 4 – грудной отдел пищевода, 5 – левая общая сонная артерия, 6 – левая внутренняя яремная вена, 7 – позвонок, 8 – ключица

нок пищевода осмотр выполняли с двух сторон во всех случаях.

Верхнегрудной отдел пищевода в поперечном сечении удавалось визуализировать на протяжении не более 1 см (несколько ниже уровня верхней грудной апертуры). Как и шейный отдел, он имел вид округлого или овального образования, расположенного кзади от трахеи.

В продольном сечении стенки обоих отделов имели вид двух тонких линейных структур, прилежащих друг к другу.

Эхоструктура стенок у всех пациентов была слоистой. На поперечных срезах слои располагались циркулярно, на продольных – параллельно оси пищевода. Слои имели различную эхогенность и являлись отображением оболочек пищевода.

Стенка шейного отдела в ультразвуковом изображении имела пятислойное строение:

1) внутренний гиперэхогенный слой — суммация границы слизистой оболочки с просветом пищевода и поверхностной части слизистой оболочки;

2) гипоехогенный слой — более глубокая часть слизистой оболочки, включая мышечную пластинку слизистой;

3) гиперэхогенный слой — подслизистая основа;

4) гипоехогенный слой — мышечная оболочка;

5) гиперэхогенный наружный слой — адвентициальная оболочка.

Стенка верхнегрудного отдела отличалась от стенки шейного отдела и представлялась трехслойной:

1) гиперэхогенный внутренний слой — граница слизистой оболочки с просветом пищевода, поверхностная часть слизистой оболочки;

2) гипоехогенный средний слой — глубокая часть слизистой оболочки, включая мышечную пластинку слизистой, подслизистая основа и мышечная оболочка;

3) гиперэхогенный наружный слой — адвентиция.

Такие отличия, по нашему мнению, связаны с большим расстоянием стенки верхнегрудного отдела от кожи, что не позволяет использовать датчики высокого разрешения с частотой 10–12 МГц. При этом гиперэхогенный слой, соответствующий подслизистой основе, четко не дифференцируется между двумя гипоехогенными слоями, соответствующими мышечной пластинке слизистой и мышечной оболочке стенки пищевода.

Кроме самого пищевода при ультразвуковом исследовании были видны органы и структуры, расположенные параэзофагеально. Кзади от пищевода визуализировались поверхность позвонков, межпозвонковые диски и предпозвоночные мягкие ткани. На поперечных срезах тела позвонков имели вид дуги высокой эхогенности с акустической тенью. Межпозвонковые диски при поперечном сканировании визуализировались как образования правильной округлой формы равномерно-гипоехогенной структуры. На продольных эхограммах передние и переднебоковые поверхности позвонков определялись в виде прямых или несколько вогнутых линий высокой эхогенности с эхотенью и расположенными между ними гипоехогенными межпозвонковыми дисками.

Трахея была видна впереди от шейного и верхнегрудного отделов пищевода. Из-за отражения и рассеивания эхосигнала на границе между внутренней поверхностью стенки трахеи и воздухом в ее просвете можно было осмотреть только переднюю и боковые стенки. На поперечных срезах, проведенных через хрящи, стенка трахеи визуализировалась в виде дуги высокой эхогенности (наружная поверхность хряща), на уровне

кольцевых связок трахеи — в виде дуги более низкой эхогенности. На продольных срезах стенка трахеи была представлена цепочкой коротких гиперэхогенных полос, являющихся отображением хрящей.

Также впереди от начального отдела пищевода были видны нижние полюса долей *щитовидной железы* (ЩЖ), отделенные от нее гиперэхогенной клетчаткой. Степень выраженности параэзофагеальной клетчатки зависела от конституциональных особенностей пациента.

Возможности метода при опухоли пищевода

У всех 38 больных исследуемой группы удалось визуализировать опухоль. Эхографическая картина характеризовалась наличием гипоехогенного утолщения стенки пищевода на каком-либо протяжении (симптом *пораженного полого органа* — ППО) [5] в области обнаруженных изменений. Толщина измененной стенки пищевода составляла от 0,8 см до 1,6 см. Опухоль располагалась циркулярно у 32 пациентов (84,2%), занимала часть стенки у 6 (15,8%). При этом нарушалась слоистая структура последней.

В зависимости от глубины инвазии происходило последовательное, начинающееся с внутренних слоев, замещение стенки пищевода гипоехогенной опухолевой тканью. Возле границы новообразования слои стенки органа прерывались. Анализ того, какие слои замещены опухолью, позволил определить глубину инвазии и категорию Т с учетом Международной классификации по системе TNM (Т1 — опухоль инфильтрирует собственную пластинку слизистой или подслизистую основу; Т2 — инфильтрирует мышечную оболочку стенки пищевода; Т3 — инфильтрирует адвентицию; Т4 — распространяется на соседние структуры).

Картина, характерная для стадии Т1, с прерывистостью только 1 и 2 слоев (инвазия слизистой оболочки) или 1–3 слоев (инвазия до подслизистой основы) в нашем исследовании не встречалась. Вовлечение 1–4 слоев, соответствующее инвазии до мышечной оболочки (Т2), выявлено у 6 (15,8%) человек. У большей части пациентов имелась инвазия адвентиции (Т3) или врастание опухоли в прилежащие органы (Т4) — соответственно у 15 (39,5%) и 17 (44,7%).

При инвазии адвентиции наружный контур стенки пищевода был неровным, слоистость стенки полностью исчезала (рис. 3). В случае инвазии параэзофагеальной клетчатки имелся в той или иной степени выраженный гипоехогенный внеорганный компонент опухоли. Связь опухоли с глубокими фасциями и мышцами шеи была диагностирована в 9 (23,7%) наблюдениях на основании отсутствия смещения измененного отдела пищевода во время выполнения пациентом глотательных движений.

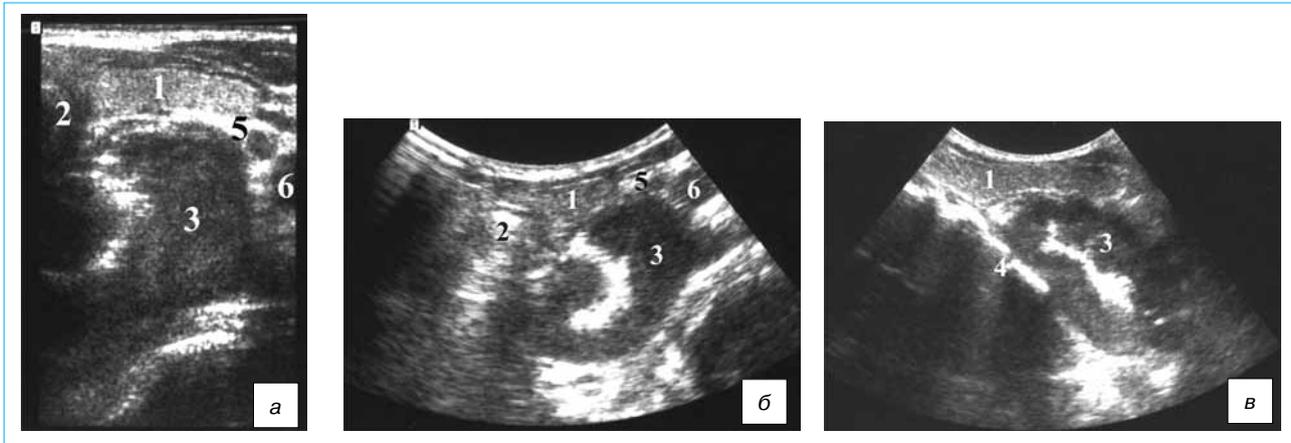


Рис. 3. Рак шейного отдела и верхнегрудного отделов пищевода, циркулярное поражение, начало инвазии адвентиции. Типичный симптом ППО, наружный контур опухоли местами нечеткий. Метастаз в околопищеводный *лимфатический узел* (ЛУ). Левая доля щитовидной железы сдавлена опухолью. Исследование линейным датчиком для поверхностных структур, поперечный срез в нижней трети шеи слева (а). Поперечный (б) и продольный (в) срезы при исследовании конвексным абдоминальным датчиком. 1 – щитовидная железа, 2 – трахея, 3 – опухоль, 4 – позвоночник, 5 – метастаз в ЛУ, 6 – левая общая сонная артерия

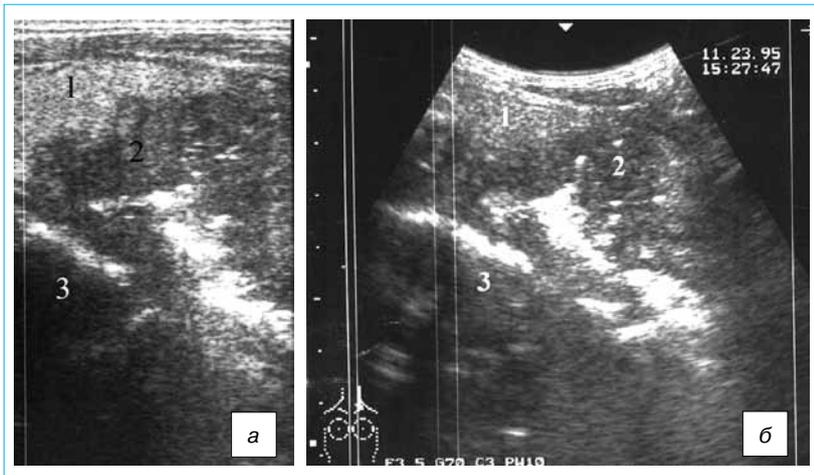


Рис. 4. Рак шейного отдела и верхней части грудного отдела пищевода, циркулярное поражение, выход опухоли в окружающую клетчатку, врастание в левую долю щитовидной железы. Симптом ППО, наружный контур опухоли неровный, опухоль вдаётся в ткань щитовидной железы. Продольные срезы линейным датчиком для поверхностных структур (а), конвексным абдоминальным датчиком (б). 1 – левая доля щитовидной железы, 2 – опухоль, 3 – позвоночник

Врастание в прилежащие органы и структуры зарегистрировано у 17 (44,7%) пациентов. Поражение щитовидной железы диагностировано у 11 (29%) больных: одной доли – у 8 (21,1%), обеих долей – у 3 (7,95%). Врастание в позвоночник обнаружено у 2 пациентов (5,3%), вовлечение сонной артерии – у 2 (5,3%), подключичной артерии – у 1 (2,65%), врастание в трахею – у 2 (5,3%). У 1 больного имелось врастание и в трахею, и в обе доли щитовидной железы.

Эхографическая картина начальной инвазии рака в щитовидную железу характеризовалась исчезновением видимой в норме капсулы железы в месте соприкосновения с опухолью. При более

глубокой инвазии исчезала четкая граница между измененной стенкой пищевода и тканью ЩЖ. В заднем отделе последней появлялись структуры опухоли, иногда занимающие значительную часть доли (рис. 4). Подтвердить связь опухоли с ЩЖ помогло отсутствие смещения измененного отдела пищевода относительно железы во время глотательных движений.

При врастании в позвоночник прилежащие к опухоли отделы позвонков или межпозвоночных дисков замещались опухолевой тканью (рис. 5). Кроме того, как и при врастании в предпозвоночные мягкие ткани, опухоль была неподвижна при глотании, дыхании и кашле.

Вовлечение трахеи диагностировали, если опухоль не имела границ с хрящами гортани, частично окружала их (рис. 6).

Ультразвуковое исследование позволяло судить не только о глубине инвазии, но и о протяженности новообразования, которая соответствовала таковой при симптоме ППО.

У 5 (13,1%) пациентов диагностировано вовлечение в процесс гортаноглотки. Гортаноглотка переходит в пищевод на уровне нижнего края перстневидного хряща. В ультразвуковом изображении последний был похож на кольцо трахеи, однако имел больший диаметр и большую высоту. За счет этого гиперэхогенная линейная структура, видимая при продольном сканировании, отличалась большей длиной, а при поперечном сканировании гиперэхогенная дуга имела диаметр

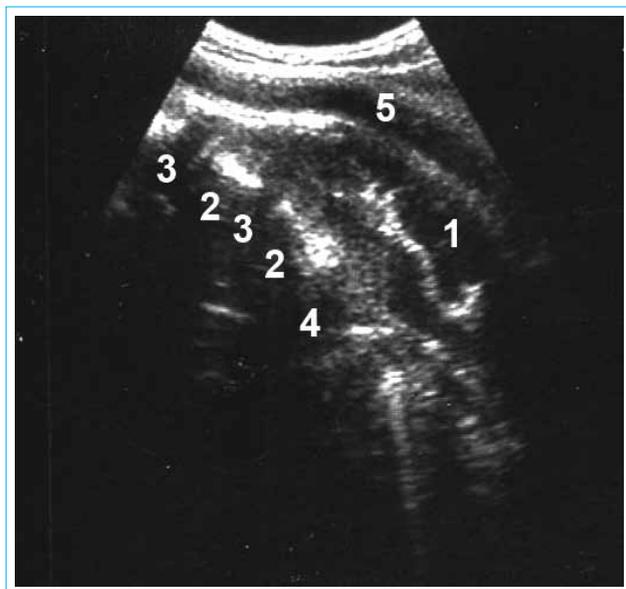


Рис. 5. Рак верхней части грудного отдела пищевода, выход опухоли в окружающую клетчатку, врастание в позвоночник на уровне межпозвоночного диска. Исследование конвексным абдоминальным датчиком, продольный срез. 1 – опухоль, 2 – позвонки, 3 – межпозвоночные диски, 4 – область врастания, 5 – левая общая сонная артерия

больше, чем у колец трахеи. Переход опухоли на гортаноглотку диагностировали при обнаружении симптома ППО выше перстневидного хряща.

У всех 5 (13,1%) пациентов с наличием указанного перехода изменения были видны выше перстневидного хряща, что и позволило диагностировать вовлечение в процесс гортаноглотки.

Операция была выполнена 22 больным (у 4 – стадия T2, у 11 – T3, у 7 – T4), в том числе 4 пациентам с переходом опухоли на гортаноглотку, 6 – с инфильтрацией щитовидной железы, 1 – с врастанием в адвентицию сонной артерии. У всех оперированных стадия T, определенная при УЗИ, совпала с данными планового гистологического исследования. Правильно было определено также вовлечение прилежащих органов и структур. Ложноположительных и ложноотрицательных результатов в нашем исследовании не было. Врастание в трахею в обоих случаях было подтверждено при трахеобронхоскопии.

Список литературы

1. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Сальман М.М. Болезни пищевода. – М.: Медицина, 1971. – 407 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2009 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2011. – С. 32–44.
3. Казакевич В.И., Митина Л.А. Возможности чрескожного ультразвукового исследования в определении

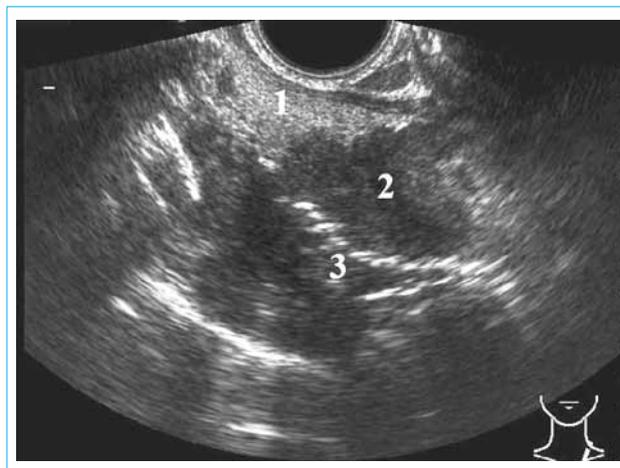


Рис. 6. Рак шейного отдела и верхней части грудного отдела пищевода, выход опухоли в окружающую клетчатку, врастание в левую долю щитовидной железы, грудной отдел трахеи. Исследование ректо-вагинальным датчиком, продольный срез. Опухоль вдаётся в ткань щитовидной железы, в области врастания в трахею последняя деформирована, не имеет границы с опухолью. 1 – левая доля щитовидной железы, 2 – опухоль, 3 – пораженный отдел трахеи

В целом чувствительность, специфичность и точность чрескожного УЗИ шейного и верхнегрудного отделов пищевода в определении стадии T и местной распространенности опухоли составили 100%.

Выводы

Чрескожное УЗИ является эффективным методом диагностики местной распространенности опухоли у больных раком шейного и верхнегрудного отделов пищевода. Метод позволяет уточнить протяженность опухоли, определить глубину инвазии стенки пищевода, переход на гортаноглотку, наличие выхода в параэзофагеальную клетчатку, врастание в щитовидную железу, глубокие фасции и мышцы позвоночника, трахею, сосуды. Исследование не требует специального оборудования, может быть выполнено на аппаратах среднего класса. Метод следует широко внедрить в клиническую практику у этой группы больных.

- ни местной распространенности опухоли при раке шейного и верхнегрудного отдела пищевода // Междисциплинарный подход к диагностике и лечению опухолей орофарингеальной зоны, головного мозга и органа зрения. – Челябинск: Иероглиф, 2005. – С. 25–26.
4. Колесникова Е.В., Трофимова Е.Ю., Казакевич В.И., Славнова Е.Н. Современные возможности ультразвуковой диагностики при опухолях пищевода // Визуализация в клинике. – 1996. – № 9. – С. 8–13.

5. *Лемешко З.А.* Ультразвуковое исследование брюшной полости // Ультразвуковая диагностика. Нормативные материалы и методические рекомендации / Под ред. *С.А. Бальтера*. – М., 1990. – С. 250–262.
6. Онкология: Национальное руководство / Под ред. *В.И. Чиссова, М.И. Давыдова*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 621–631.
7. *Седых С.А.* Компьютерная томография в торакальной онкологии (опухоли легких и пищевода): Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 276 с.
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году / Под ред. *В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой*. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2011. – С. 10, 26.
9. *Тазиев Р.М., Сигал Е.И., Чернышев В.А.* Хирургическое и комбинированное лечение рака грудного отдела пищевода // Комбинированная и комплексная терапия злокачественных новообразований органов дыхания и пищеварительного тракта: Тез. докл. Рос. науч. конф. 20–21 нояб. 1996 г. – М., 1996. – С. 51–53.
10. *Трофимова Е.Ю.* Ультразвуковое исследование шеи при раке пищевода // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 16–20.
11. *Wernecke K., Peters P.E., Galanski M.* Mediastinal tumors: evaluation with suprasternal sonography // Radiology. – 1986. – Vol. 159. – P. 405–409.
12. *Wernecke K., Potter R., Peters P.E., Koch P.* Parasternal mediastinal sonography: sensitivity in the detection of anteriomedial and subcarinal tumors // Am. J. Roentgenol. – 1988. – Vol. 150. – P. 1021–1026.

УДК 616.33/34-006-06:616-005.1

Непосредственные результаты лечения больных с неэпителиальными опухолями желудочно-кишечного тракта, осложненными кровотечениями

С.Г. Шаповальянц, А.И. Михалев, Е.Д. Федоров, Р.В. Плахов, Л.М. Михалева, З.В. Галкова, Е.В. Иванова, А.Е. Сергеевко

(Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Научно-образовательный центр абдоминальной хирургии и эндоскопии, кафедра госпитальной хирургии № 2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, Городская клиническая больница № 31, Москва)

Short-term results of treatment of non-epithelial gastro-intestinal tumors complicated by bleeding

S.G. Shapovalyants, A.I. Mikhalev, Ye.D. Fedorov, R.V. Plakhov, L.M. Mikhaleva, Z.V. Galkova, Ye.V. Ivanova, A.E. Sergeyenko

Цель исследования. Изучить возможности применения современных лечебно-диагностических методов у больных с кровоточащими неэпителиальными опухолями пищеварительного тракта.

Материал и методы. У 52 больных для оценки локализации, структуры и характера роста опухоли использовались современные лучевые и эндоскопические методы: баллонная и видеокапсульная эндоскопия, селективная ангиография, компьютерная томография, эндоскопическая ультрасонография с тонкоигольной биопсией.

Aim of investigation. To study potentials of modern therapeutic and diagnostic methods in patients with bleeding non-epithelial tumors of the gut.

Material and methods. In 52 patients for assessment of localization, structure and character of proliferation of tumor modern radiological and endoscopic methods were applied: balloon and videocapsular endoscopy, selective angiography, computer tomography, endoscopic ultrasonography with fine-needle biopsy.

Results. According to suggested diagnostic algorithm detailed characteristic of patients with bleed-

Шаповальянц Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий НОЦ абдоминальной хирургии и эндоскопии РГМУ им. Н.И. Пирогова

Михалев Александр Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии № 2 РГМУ им. Н.И. Пирогова

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РГМУ им. Н.И. Пирогова; клинический руководитель отделения оперативной эндоскопии № 1 ГКБ № 31 г. Москвы. Контактная информация для переписки: efedo@mail.ru

Плахов Роман Валентинович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 РГМУ им. Н.И. Пирогова. Контактная информация для переписки: roma_vp@mail.ru

Михалева Людмила Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лабораторией клинической морфологии ГУ НИИ морфологии человека РАМН, заведующая патологоанатомическим отделением ГКБ № 31 г. Москвы

Галкова Залина Викторовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РГМУ им. Н.И. Пирогова

Иванова Екатерина Викторовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РГМУ им. Н.И. Пирогова

Сергеевко Андрей Евгеньевич — аспирант кафедры госпитальной хирургии № 2 РГМУ им. Н.И. Пирогова

Результаты. С использованием предложенного диагностического алгоритма дана детальная характеристика больных с кровоточащей опухолью, выбран оптимальный метод хирургического вмешательства. У 13 (25%) больных выполнен первичный эндоскопический гемостаз. Оперировано 35 (67,3%) пациентов, причем у 8 (22,8%) из них проведено эндоскопическое удаление кровоточащей неэпителиальной опухоли. Отмечены 4 (7,7%) интраоперационных осложнения, после операции от тромбэмболии легочной артерии умер 1 (2,9%) пациент, общая летальность составила 3,8% (2/52).

Выводы. Неэпителиальная опухоль пищеварительного тракта у 29,1% больных осложняется желудочно-кишечным кровотечением, что является показанием для хирургического лечения. Предложенная схема диагностики и лечения с применением первичного эндоскопического гемостаза позволяет у 94,3% пациентов избежать экстренного вмешательства и выполнить его в отсроченном периоде, а у 22,8% осуществить малоинвазивные внутрипросветные операции как окончательный метод лечения.

Ключевые слова: желудочно-кишечное кровотечение, неэпителиальная опухоль, гастроинтестинальная стромальная опухоль, эндоскопическая ультрасонография, энтероскопия.

ing tumor was given, the optimal method of surgical intervention was chosen. In 13 (25%) of patients primary endoscopic hemostasis was carried out. Thirty five patients were operated (67,3%), and in 8 (22,8%) of them endoscopic erasion of bleeding non-epithelial tumor was carried out. In 4 cases (7,7%) intraoperative complications developed, after operation 1 patient (2,9%) died of pulmonary artery thrombembolism, overall mortality was 3,8% (2/52).

Conclusions. Non-epithelial tumor of gut in 29,1% of patients are complicated by gastro-intestinal bleeding that is indication for surgical treatment. Proposed algorithm of diagnostics and treatment, that includes primary endoscopic hemostasis allows to avoid urgent intervention in 94,3% of patients and to execute it in the late stage, while in 22,8% to carry out noninvasive intraluminal surgery as a final treatment.

Key words: gastro-intestinal bleeding, non-epithelial tumor, gastrointestinal stromal tumor, endoscopic ultrasonography, enteroscopy.

Неэпителиальные опухоли (НЭО), составляющие, по данным литературы, от 2 до 5% всех новообразований *желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)*, представляют собой достаточно редкие и наименее изученные опухоли данной локализации [2, 3, 7]. К ним относят многочисленную, гетерогенную по морфологическому составу группу доброкачественных и злокачественных опухолей мышечного, неврогенного и сосудистого происхождения, отличительной особенностью которых является рост новообразования из мезенхимальной ткани стенки пищеварительного тракта вне эпителиальной выстилки.

Наиболее частой разновидностью НЭО ЖКТ являются *гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО)*, впервые описанные в 1983 г. Mazur и Clark и не так давно выделенные в отдельную нозологическую форму. По данным литературы, они составляют около 80% всех НЭО ЖКТ [6]. Помимо них, среди НЭО ЖКТ встречаются лейомиомы (до 75% доброкачественных опухолей пищевода), лейомиосаркомы, шванномы, липомы, гемангиомы, нейрофибромы и другие новообразования.

НЭО пищеварительного тракта нередко становятся причиной *желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК)* [7]. Так, по данным S. Gluszek и соавт., анемия на фоне ЖКК у 50% больных является причиной для первичного обращения к врачу и последующего выявления ГИСО [12].

В этих случаях время, необходимое для поиска НЭО, определения хирургической тактики и выполнения комплекса лечебных мероприятий, лимитировано активностью и степенью тяжести кровотечения.

Согласно рекомендациям международного соглашения (2005), принятого ведущими специалистами в области морфологии, онкологии и хирургии, диагноз ГИСО должен быть установлен морфологически до начала лечения (хирургического или лекарственного) с обязательным *иммуногистохимическим (ИГХ)* подтверждением. Однако попытки морфологической верификации в дооперационном периоде представляют определенные сложности в связи с субэпителиальным расположением опухоли [9]. Использование щипцовой биопсии, как правило, не дает информации о гистологической структуре новообразования [10], а применение расширенной биопсии чревато осложнениями (особенно на фоне кровоточащей опухоли) или диссеминацией процесса в случае его злокачественной природы. Применение лучевых методов диагностики — рентгенологическое исследование, чрескожное УЗИ, *компьютерная томография (КТ)* — при опухолях малых размеров ограничено из-за сложности их визуализации. При НЭО больших размеров, по мнению И.С. Стилиди и соавт., ангиография, КТ и позитронно-эмиссионная томография позволяют не только с большой точностью определить размеры,

локализацию и структуру новообразования, но и оценить его метаболическую активность.

С внедрением *тонкоигольной пункционной биопсии* (ТИПБ) возможности диагностики НЭО стали значительно шире, но и данная методика позволяет получить материал для гистологического и ИГХ исследования лишь в 60–80% случаев [11]. Технические проблемы во время выполнения ТИПБ нередко связаны со сложностью аспирации относительно плотной ткани, особенно при небольших размерах «неудобно» расположенных НЭО. Кроме того, полученного пункционного материала часто бывает недостаточно для изготовления парафиновых блоков, необходимых для ИГХ исследования.

В настоящее время важнейшая роль в прецизионной диагностике НЭО ЖКТ принадлежит *эндоскопической ультрасонографии* (ЭУС), которая на основе анализа строения стенки полого органа дает возможность судить о локализации и структуре опухоли, а также планировать метод ее удаления. Создание эндоскопов с ультразвуковым датчиком позволило соединить достоинства эндоскопического и ультразвукового методов и обеспечить получение качественно новой информации. Эффективность ЭУС в диагностике НЭО ЖКТ доказана многочисленными клиническими наблюдениями в разных странах мира [14], однако окончательный диагноз ГИСО может быть поставлен лишь на основании ИГХ исследования.

У 5% пациентов с продолжающимся ЖКК его источник остается недиагностированным при помощи *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) и колоноскопии и располагается в тонкой кишке. Хотя рентгенологический метод является одним из основных в диагностике заболеваний кишечника, обычное исследование с пассажем бариевой взвеси по тонкой кишке малоинформативно и, как правило, неспецифично. Ведущие методы в распознавании НЭО тонкой кишки – видеокапсульное исследование, баллонная интестиноскопия [8], селективная ангиография. Следует отметить, что значительным преимуществом баллонной энтероскопии по сравнению с другими методами исследования тонкой кишки является возможность взятия биоптата, проведения лечебного воздействия на кровоточащую НЭО, в том числе ее удаления.

Хотя к настоящему времени сформулированы четкие макроскопические и иммуногистологические критерии оценки степени малигнизации и соответствующего прогноза, необходимо, по мнению некоторых исследователей, стремиться к удалению всех НЭО независимо от их вида и размера за исключением мелких подслизистых новообразований пищевода [7]. Такая тактика объясняется тем, что в ряде случаев при малых размерах ГИСО точная предоперационная дифференциальная диагностика и определение степени малигнизации просто невозможны. Очевидно, что

наличие такого грозного осложнения, как кровотечение, диктует еще более «агрессивный» хирургический подход при определении тактики лечения пациентов с НЭО.

Материал и методы исследования

В клинике за период с 01.01.1999 по 01.09.2010 г. находилось на обследовании и лечении 179 больных с НЭО ЖКТ, из них у 52 (29,1%) были выявлены признаки кровотечения из опухоли. Среди 52 больных было 26 мужчин и 26 женщин в возрасте от 16 до 89 лет (средний $52,9 \pm 11,2$ года). Кровоточащая легкая степени отмечена у 25 (48,1%), средней степени – у 19 (36,5%), тяжелой степени – у 8 (15,4%) больных. У 38 (73,1%) пациентов на момент поступления имелись все основные симптомы острого кровотечения, у 14 (26,9%) такие симптомы выявлены в анамнезе. У 2 человек, помимо кровотечения, опухоль осложнилась стенозом выходного отдела желудка.

Всем больным с кровоточащими НЭО при поступлении выполнена ЭГДС, позволившая у 46 (88,4%) верифицировать источник кровотечения. У оставшихся 6 больных с НЭО тонкой кишки потребовалось проведение видеокапсульной (4 пациента) и/или баллонной энтероскопии (3 пациента), селективной мезентерикографии (2 пациента). Дооперационная диагностика включала также колоноскопию (6 больных), КТ органов брюшной полости (12) и ЭУС (40 пациентов), в том числе с ТИПБ (6 больных).

Эндоскопические вмешательства выполняли на эндоскопическом оборудовании компании «Olympus» (Япония). Использовалась видеоскопическая стойка EVIS EXERA CLV-160, видеоскопы EVIS GIF-1T140R, EVIS GIF-Q160Z, EVIS GIF-2T160, EVIS GIF-H180, видеоколоноскоп EVIS CF-Q160ZL, а также однобаллонный видеоскоп SIF-Q180Y. ЭУС выполняли на ультразвуковом блоке EUS EXERA EU-M60, использовались радиальный эхоэндоскоп GF-UM160 и линейный эхоэндоскоп GF-UMD140P, а также ультразвуковые миниатюрные зонды UM-DP20-25R и UM-2R. Применение в этих приборах высоких частот ультразвука (20 и 12 МГц соответственно) обеспечивало высокое качество изображения с разрешающей способностью менее 1 мм, недоступное другим методам исследования, таким как традиционное УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томография.

Во время эндоскопического удаления НЭО применялся электрохирургический блок ICC 200 + APC 300 (ERBE, Германия). Кроме того, использовались различные модификации полипектомических петель, щипцы типа «аллигатор», эндоскопическая игла для подслизистой инъекции, электрохирургические игольчатые ножи-

электроды. В случае возникновения осложнений эндоскопической операции применялись механический клипатор, зонды для электро- и аргоноплазменной коагуляции.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным комплексного обследования, кровоточащие НЭО располагались в пищеводе у 1 (1,9%) больного, в желудке – у 44 (84,6%), двенадцатиперстной кишке – у 1 (1,9%) и в глубоких отделах тонкой кишки – у 6 (11,6%) – рис. 1. Размер опухолей колебался от 10 до 120 мм (средний размер $41,8 \pm 12,1$ мм). У 13 (25%) из



Рис. 1. Видеолапароскопия: гастроинтестинальная стромальная опухоль тонкой кишки

52 больных во время экстренной ЭГДС выполнен первичный эндоскопический гемостаз: с использованием электрокоагуляции – у 5, *аргоноплазменной коагуляции* (АПК) – у 8. У 2 пациентов в ближайший период после временного эндоскопического гемостаза развился рецидив кровотечения, что потребовало выполнения экстренной операции.

Характер оперативных вмешательств у больных с кровоточащей неэпителиальной опухолью

Вид оперативного вмешательства	Количество оперированных больных, абс. число (%)
Эндоскопическое	8 (22,8)
Лапароскопически ассистированное	1 (2,9)
Хирургическое	26 (74,3)
В том числе:	
– вылушивание опухоли	2 (5,7)
– резекция желудка	7 (20,0)
– клиновидная резекция желудка	12 (34,3)
– резекция тонкой кишки	4 (11,4)
– правосторонняя гемиколэктомия с резекцией тонкой кишки	1 (2,9)

Наличие НЭО, осложненной кровотечением, считали показанием для хирургического вмешательства. От операции пришлось отказаться у 17 из 52 больных. Причиной этого послужили: в 7 случаях – отказ пациентов от хирургического вмешательства, в 5 – выраженная сопутствующая патология; 5 человек с запущенной формой лимфосаркомы (3) и системной лимфомы (2) выписаны под наблюдение онколога.

Хирургическому вмешательству подверглось 35 больных: по экстренным показаниям в связи с рецидивом ЖКК в стационаре оперированы 2 пациента, в плановом порядке после комплексного обследования и коррекции анемии – 33 (см. таблицу).

У 22,8% (8/35) оперированных проведено удаление НЭО через эндоскоп. Методика удаления включала в себя предварительную петлевую резекцию слизистой оболочки над образованием с последующей петлевой энуклеацией после введения под основание опухоли 0,001% раствора адреналина. У 2 пациентов операция выполнялась с использованием 2-канального эндоскопа, при этом для облегчения электроэксцизии новообразование приподнималось захватом типа «аллигатор», предварительно введенным во второй канал (рис. 2). У 2 больных для облегчения фрагментации и профилактики кровотечения после предварительной резекции слизистой оболочки на основании НЭО затягивали лигатуру, после чего опухоль отсекали. В конце операции у 4 пациентов осуществлен профилактический гемостаз (АПК – 1, клипирование – 1, инъекция раствора адреналина – 2).

У 1 (2,9%) больного выполнена лапароскопически ассистированная резекция тонкой кишки – лапароскопическая верификация диагноза, мобилизация и выведение петли кишки с опухолью на переднюю брюшную стенку с наложением энтероэнтероанастомоза из минидоступа.

У 74,3% (26/35) пациентов НЭО удалена из срединного лапаротомного доступа: вылушивание опухоли выполнено у 2, резекция желудка – у 19 (в том числе клиновидная резекция в 12 случаях), резекция тонкой кишки – у 4, правосторонняя гемиколэктомия с резекцией тонкой кишки – у 1.



Рис. 2. Эндоскопическое удаление неэпителиальной опухоли желудка с использованием двухканального эндоскопа

Морфологическое исследование проведено у 36 из 52 больных (операционного препарата — у 35, данные ТИПБ — у 1 неоперированного пациента). Лейомиома обнаружена в 15 случаях, ГИСО — в 9, лейомиосаркома — в 3, гемангиома — в 2, невринома — в 1, ангиолейомиома — в 2, лимфома — в 1, липома — в 1, мезенхимыома — в 1. Все случаи ГИСО подтверждены ИГХ исследованием.

Интраоперационных осложнений не отмечено. В послеоперационном периоде осложнения развились у 4 (7,7%) больных — все они изначально были оперированы лапаротомным доступом. ЖКК из острых язв желудка на 3-и сутки после резекции тонкой кишки возникло у больной 50 лет и было остановлено при помощи эндоскопического гемостаза. Еще у 1 пациентки 70 лет произошел тромбоз яремной вены, симптомы которого купировались на фоне консервативной терапии. У пациента 55 лет на 6-е сутки после резекции тонкой кишки по поводу крупной ГИСО развилась острая спаячная тонкокишечная непроходимость, потребовавшая релапаротомии, адгезиолизиса и назоинтестинальной декомпрессии. У 1 пациента 74 лет с декомпенсированной сопутствующей патологией на 10-е сутки после клиновидной резекции желудка по поводу крупной изъязвленной невриномы развилась тромбэмболия легочной артерии, от которой пациент скончался. Еще один больной 68 лет с лимфосаркомой желудка умер без операции на 9-е сутки от острой сердечной недостаточности (от операции пришлось отказаться из-за крайне тяжелого состояния, обусловленного выраженной сопутствующей патологией и тяжелым ЖКК). Таким образом, умерли 2 больных; общая летальность составила 3,8%, послеоперационная — 2,9%.

Желудочно-кишечное кровотечение зафиксировано у 29,1% больных с НЭО ЖКТ, поступивших в нашу клинику. Это делает необходимым выработку четких лечебно-диагностических и тактических подходов у данной категории пациентов. Особую трудность вызывает диагностика НЭО тонкой кишки, осложненных ЖКК, на что указывают многие авторы [1]. По сведениям литературы, средняя продолжительность выявления скрытых интестинальных кровотечений занимает около 2 лет, за это время пациенты переносят неоднократные госпитализации в стационар и многочисленные гемотрансфузии [13]. Сложности обнаружения НЭО тонкой кишки связаны с их труднодоступностью для инструментальной диагностики, а также нередким отсутствием специфической симптоматики на ранних стадиях заболевания. Для распознавания кровоточащих интестинальных НЭО у обследованных нами пациентов помимо ЭГДС, колоноскопии и КТ потребовался ряд специальных диагностических методов: видеокапсульная эндоскопия, баллонная интестиноскопия, ангиография — это позволило во всех случаях выявить источник геморрагии.

Мы солидарны с многими исследователями в том, что ведущим прецизионным методом диагностики НЭО является эндоскопическая ультразвукография, без которой в современной хирургической клинике решение проблемы лечения таких больных видится затруднительным [7, 14]. Преимущественно экстраорганное распространение опухоли было выявлено у 16 (30,8%) пациентов, внутриорганное — у 22 (42,3%), интрамуральное залегание — у 14 (26,9%), что совпадает с данными литературы [2].

У 25% (13/52) больных с ЖКК во время ЭГДС выполнен временный эндоскопический гемостаз, неэффективным (рецидив кровотечения) он был только у 2 человек, что потребовало выполнения экстренной операции. У 94,3% (33/35) оперированных благодаря применению комплексного гемостатического лечения, в том числе эндоскопического гемостаза, удалось выиграть время, необходимое для детального обследования и полноценной предоперационной подготовки. На наш взгляд, это помогло избежать большего числа осложнений, всегда сопровождающих экстренные вмешательства по поводу ЖКК. Доказательством может служить тот факт, что один из 2 оперированных в экстренном порядке пациентов умер на 10-е сутки после операции.

Хирургическое вмешательство показано всем больным, перенесшим кровотечение из НЭО ЖКТ. От операции пришлось воздерживаться лишь при категорическом отказе больных, наличии у них выраженной сопутствующей патологии или при запущенных формах онкологического страдания, когда потребовалось лечение в специализированных учреждениях.

При выборе метода оперативного вмешательства учитывали размеры, локализацию, а также особенности роста НЭО по отношению к просвету органа. При опухолях до 3 см в диаметре с внутрипросветным ростом, исходящих из собственной мышечной пластинки слизистой оболочки или из подслизистого слоя (2-й и 3-й эхослой), выполняли их эндоскопическое удаление. В случаях, когда диаметр НЭО превышал 3 см или она исходила из собственно мышечного слоя стенки органа (4-й эхослой), а следовательно, располагалась, как правило, интрамурально или экстраорганно, стремились осуществлять хирургические резецирующие вмешательства.

По нашему мнению, 18 пациентов, которым выполнены вылущивание опухоли, клиновидная резекция желудка или резекция тонкой кишки из лапаротомного доступа, по мере накопления опыта вполне могли бы быть оперированы лапароскопическим способом. В этом плане мы солидарны с мнением Ю.Г. Старкова и соавт. [7], предлагающих свой алгоритм выбора метода операции при НЭО, согласно которому при мелких внутрипросветных опухолях, исходящих, по данным ЭУС, из 2-го или 3-го эхослоя стенки полого органа, показано эндоскопическое удаление; при расположении мелких или средних размеров опухолей в 4-м эхослое выполняется лапароскопическая резекция; при наличии крупных (чаще всего малигнизированных) новообразований проводится хирургическая резекция.

Вопрос о методе оперативного лечения при НЭО, в том числе ГИСО, до сих пор остается

нерешенным. Одни исследователи, являясь приверженцами традиционной хирургии, считают лапароскопические вмешательства при ГИСО неприемлемыми [4], другие полагают возможным удалять НЭО ЖКТ лапароскопическим способом [3]. В настоящее время многие отечественные и зарубежные авторы считают лапароскопическую и внутрипросветную эндоскопическую хирургию реальной альтернативой хирургической резекции при ГИСО [7, 15]. Над решением этих проблем еще предстоит работать.

Выводы

Течение заболевания у 29,1% больных с НЭО ЖКТ осложняется кровотечением, что служит одним из показаний к хирургическому лечению. Комплексное предоперационное обследование во всех случаях дает возможность выявить кровоточащую опухоль, а также оценить ее размеры и структуру, характер роста, при необходимости осуществить временный гемостаз и выбрать оптимальный метод операции.

Предложенная схема ведения больных с НЭО ЖКТ позволяет в 94,3% случаев выполнить операцию в отсроченном периоде после нормализации состояния и детального обследования, избежав тем самым экстренного оперативного вмешательства.

У 22,8% пациентов с кровоточащими НЭО ЖКТ возможно выполнение внутрипросветных эндоскопических операций, обеспечивающих адекватный и радикальный объем вмешательства.

Список литературы

1. Воробей А.В., Климович В.В. Неязвенные гастроинтестинальные кровотечения. — Минск: ПОЛИПРИНТ, 2008. — 228 с.
2. Галкин В.Н., Майстренко Н.А. Диагностика и хирургическое лечение неэпителиальных опухолей желудочно-кишечного тракта // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2003. — № 3. — С. 34–38.
3. Дуболазова Ю.В., Ивашкин В.Т., Напалкова Н.Н. и др. Современные подходы к диагностике и лечению лейомиом желудка: данные литературы и описание собственного наблюдения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 6. — С. 81–87.
4. Константинова М.М. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST). Стандарты диагностики и тактики лечения // Вестник Московского Онкологического Общества. — 2005. — № 11. — С. 2–3.
5. Корнилов Ю.М., Овсянникова И.А. Эндоскопическая диагностика и лечение подслизистых опухолей пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки // Альманах эндоскопии. — 2005. — № 1. — С. 56–60.
6. Поддубная И.В. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (диагностика, лечение) // Практические рекомендации. — М., 2008. — 53 с.
7. Старков Ю.Г., Солодильна Е.Н., Новожилова А.В. Подслизистые новообразования желудочно-кишечного тракта в эндоскопической практике (обзор) // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2010. — № 2. — С. 51–59.
8. Федоров Е.Д., Иванова Е.В., Юдин О.И. и др. Диагностические и лечебные возможности глубокой баллонной энтероскопии // Дальневосточный медицинский журнал. — 2010. — № 1. — С. 32–37.
9. Ando N., Goto H., Niwa Y. et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis // Gastrointest. Endosc. — 2002. — N 55. — P. 37–43.
10. Arahoshi K., Sumida Y., Matsui N. et al. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 14. — P. 2077–2082.
11. Giovannini M., Seitz J.F., Monges G. et al. Fine needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients // Endoscopy. — 1995. — Vol. 27. — P. 171–177.
12. Gluszek S., Karcz W., Matykiewicz J. et al. Gastrointestinal stromal tumors // Gastroenterol. Pol. — 2004. — Vol. 11. — P. 17–21.
13. Lewis B., Swain P. Capsule Endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding: the results of the first clinical trial // Gastrointest. Endoscopy. — 2001. — Vol. 53: Abstract 70.
14. Hawes R.H., Fockens P. Endosonography. — Elsevier Ink., 2006. — 329 p.
15. Nichimura J., Nakajama K., Omori T. et al. Surgical strategy for gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic vs. open resection // Surg. Endosc. — 2007. — Vol. 21. — P. 875–878.

УДК 616.36-008.6+616.36-004.8

Клинико-лабораторные критерии диагностики первичного билиарного цирроза и современная терапия

Л.Ю. Ильченко¹, В.И. Решетняк²¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова²Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН)

Primary biliary cirrhosis: clinical and laboratory criteria of diagnostics and up-to-date treatment

L.Yu. Il'chenko, V.I. Reshetnyak

Цель обзора. Обобщить литературные и собственные данные по клинико-лабораторным критериям диагностики и лечения *первичного билиарного цирроза* (ПБЦ).

Основные положения. ПБЦ – орган-специфическое аутоиммунное заболевание печени, преимущественно поражающее женщин и характеризующееся хронической прогрессирующей деструкцией внутрипеченочных желчных протоков с портальным воспалением, приводящим к развитию *цирроза печени* (ЦП).

Авторы выделяют: АМА-позитивный (классический) вариант ПБЦ с кожным зудом, желтухой, наличием биохимических признаков холестаза и выявлением в сыворотке крови *антимитохондриальных аутоантител* (АМА) в диагностическом титре (более 1:40); АМА-негативный вариант ПБЦ с меньшей биохимической и иммунологической активностью, более низкой частотой внепеченочных проявлений, что, однако, не влияет на прогноз и сроки прогрессирования ЦП; *перекрестный синдром (overlap-syndrome) с аутоиммунным гепатитом* (АИГ) – ПБЦ/АИГ (9,4%); бессимптомное течение ПБЦ, характеризующееся отсутствием клинических проявлений ПБЦ в течение длительного периода и манифестацией заболевания на стадии осложнений ЦП.

The aim of review. To generalize literature and authors own data on clinical and laboratory criteria of *primary biliary cirrhosis* (PBC) diagnostics and treatment.

Original positions. PBC is organ-specific autoimmune liver disease affecting predominantly women that is characterized by chronic progressing destruction of intrahepatic bile ducts with portal inflammation, resulting in development of *liver cirrhosis* (LC). AMA-positive (classical) variant of PBC with pruritus, jaundice, biochemical syndrome of cholestasis and revealing of AMA in diagnostic titer (more 1:40) in blood serum is defined; AMA-negative variant of PBC with lower biochemical and immunologic activity, lower frequency of extrahepatic manifestations, that, however, does not influence the prognosis and terms of LC progression; overlap syndrome with *autoimmune hepatitis* (AIH) – PBC/AIH (9,4%); asymptomatic course of PBC which is characterized by absence of clinical symptoms for a long period and manifestation of disease at the stage of LC complications.

Prescription of *ursodeoxycholic acid* (UDCA) results in significant decrease of intensity or its complete relief of pruritus, improvement or normalization of biochemical parameters and histological pattern of the liver, suppression of liver fibrosis and cirrhosis progression, and

Ильченко Людмила Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Контактная информация для переписки: Ilchenko-med@yandex.ru

Решетняк Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН. Контактная информация для переписки: v_reshetnyak@yahoo.com; 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) приводит к значительному уменьшению интенсивности кожного зуда (или его полному купированию), улучшению или нормализации биохимических показателей печени и гистологической картины, замедлению прогрессирования фиброза и цирроза печени, а также к снижению портальной гипертензии. Предложена комбинированная терапия УДХК и будесонида.

Заключение. УДХК служит патогенетически обоснованной терапией ПБЦ.

Ключевые слова: первичный билиарный цирроз, клинико-лабораторные признаки ПБЦ, урсодезоксихолевая кислота.

to decrease of portal hypertension. Combined treatment of UDCA and budesonide is proposed.

Conclusion. UDCA is pathogenically proved treatment of PBC.

Key words: primary biliary cirrhosis, clinical and laboratory signs of PBC, ursodeoxycholic acid.

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — хроническое прогрессирующее заболевание печени аутоиммунного генеза, протекающее с деструкцией, некрозом и апоптозом эпителии преимущественно внутридольковых и септальных желчных протоков, в терминальной стадии которого развивается *цирроз печени* (ЦП) [1].

ПБЦ встречается во всех регионах земного шара, среди людей всех рас и национальностей. Распространенность его в Западной Европе составляет 4–8 случаев на 100 000 населения, из них 90% приходится на женщин 40–60 лет и 10% — на мужчин. Значительно реже ПБЦ регистрируется у лиц в возрасте до 25 лет. Среди родственников I степени родства его распространенность составляет 4–6%.

В 1851 г. Т. Addison и W. Gull впервые у женщин отметили связь изменений кожных покровов с патологией печени [2]. Спустя почти 100 лет было выполнено детальное описание клинической картины и предложен термин «первичный билиарный цирроз» [3, 4]. В 1965 г. группа морфологов под руководством Н. Роррег предложила термин «негнойный деструктивный хронический холангит» [5].

Основные патологические изменения при ПБЦ — апоптоз и/или некроз эпителии желчных протоков развиваются вследствие аутоиммунных реакций, что подтверждается обнаружением *антимитохондриальных аутоантител* (АМА) к белкам митохондрий — компоненту E2 *пируватдегидрогеназного комплекса* (ПДГ). АМА выявляются при различных заболеваниях, но для ПБЦ специфичными являются главным образом АМА класса M2.

Возможными триггерами, запускающими иммуннопатологические реакции при ПБЦ, могут быть вирусы, бактерии или какие-то другие антигены, дефект в иммунорегуляции или их сочетания. В развитии ПБЦ обсуждается значение факторов внешней среды, лекарственных и токсических препаратов, а также аутоиммунных изменений у матери во время беременности (микрочимизм) и др.

Предложены патогенетические модели ПБЦ, основанные на предположении о наличии идентичности эпитопов различных бактерий, вирусов и митохондриальных белков ПДГ, а также на возможности повышенного связывания аутоантигена с образующимися антителами. В разрушении и индукции апоптоза эпителиальных клеток желчных протоков не исключается роль CD4⁺-Т-хелперных лимфоцитов и CD8⁺-цитотоксичных Т-клеток, в значительном количестве обнаруживаемых в инфильтратах вокруг эпителиальных клеток [6]. В свою очередь, аутореактивные Т-лимфоциты инициируют синтез провоспалительных цитокинов в периферической крови [7, 8]. Кроме того, при выполнении иммуногистохимических исследований у пациентов с ПБЦ отмечено повышенное содержание интерлейкина 17 в эпителии измененных внутривисцеральных желчных протоков, что может свидетельствовать о его роли в развитии иммунного воспаления [9].

В последние годы накоплены различные данные, позволяющие систематизировать представления о патогенезе ПБЦ [10–13]. Однако существующие концепции его развития не могут до конца объяснить факт экспрессии митохондриальных пептидов на поверхности эпителиальных клеток желчных протоков в качестве аутоантигенов, специфичность поражения билиарного эпителиа, высокую распространенность этой патологии среди женщин в сравнении с мужчинами (9:1).

Основные клинические проявления ПБЦ и его осложнения

К клиническим проявлениям ПБЦ относятся:

- кожный зуд;
- желтуха;
- гиперпигментация кожных покровов;
- ксантомы, ксантелазмы
- увеличение печени и реже — увеличение селезенки;
- похудание;
- слабость, утомляемость;

- снижение работоспособности;
- синдром нарушенного всасывания;
- остеодистрофия, остеопороз;
- холелитиаз;
- внепеченочные проявления иммунной природы.

ПБЦ в течение многих лет протекает скрытно и малосимптомно [14, 15]. Начинается незаметно и достаточно длительно проявляется лишь общей слабостью и/или снижением работоспособности. Причем астенический синдром у таких больных более выражен, чем при других хронических заболеваниях печени. В то же время высказывается мнение о том, что утомляемость у пациентов с ПБЦ нередко обусловлена сопутствующей депрессией [16].

Ведущим патогномичным симптомом при ПБЦ является появление кожного зуда, который может быть единственным в течение нескольких месяцев и даже лет проявлением болезни. В его характеристике отмечают распространенность (локальный или общий), выраженность (умеренный или резко выраженный), продолжительность (постоянный или волнообразный). Кожный зуд более выражен в ночное время и часто усиливается при соприкосновении с тканями, а также в тепле. На коже отмечаются многочисленные следы расчесов, на месте которых позже появляются участки гиперпигментации.

Зуд не снимается симптоматическими (антигистаминными, седативными) препаратами, часто вызывает мучительную бессонницу, изменения эмоционального состояния, депрессию. В связи с этим пациенты нередко обращаются к дерматологу, аллергологу или неврологу.

В настоящее время кожный зуд рассматривается как вариант боли, а причину его возникновения связывают с состоянием опиоидной системы (эндорфины). Эндогенные липофильные желчные кислоты, вероятно, способствуют высвобождению до сих пор неизвестных субстанций, которые стимулируют опиоидные рецепторы. Однако у небольшой части обследуемых кожный зуд может отсутствовать весь период заболевания, практически до развития терминальных осложнений.

Наблюдаются разнообразные изменения кожи. В частности, при избыточном биосинтезе меланина в меланоцитах возникает гиперпигментация кожных покровов. Начальная реакция биосинтеза меланинов катализируется медьсодержащим ферментом тирозиназой. По одной из гипотез, увеличение содержания меди в сыворотке крови больных ПБЦ может приводить к повышению активности тирозиназной реакции и повышенному биосинтезу меланинов, отложение которых в коже и вызывает гиперпигментацию [17]. Накопление меди придает бронзовый оттенок кожным покровам.

Кроме того, при ПБЦ появляются ксантелазмы на коже верхних и нижних век и ксантомы — в

области суставов, сухожилий, ягодиц и др. По некоторым данным, ксантелазмы образуются при сохраняющейся не менее 3 мес повышенной концентрации холестерина в крови (более 400 мг/дл) и могут исчезать при нормализации его уровня, а также на поздней стадии заболевания вследствие прогрессирования гепатоцеллюлярного повреждения.

Желтуха также относится к наиболее важным клиническим симптомам ПБЦ, но может длительное время (до 2 лет) отсутствовать. Примерно у четверти больных отмечается одновременное появление желтухи и кожного зуда. На ранних стадиях заболевания желтуха имеет, как правило, волнообразный характер. В дальнейшем наблюдается ее неуклонное прогрессирование при одновременном увеличении содержания прямого билирубина в крови. У пациентов с ПБЦ возможны индивидуальные колебания уровня билирубина. В случаях когда желтуха является начальным проявлением заболевания, отмечаются более быстрое развитие терминальной стадии, уменьшение продолжительности жизни и более ранний исход в сравнении с пациентами при безжелтушном варианте течения болезни.

На ранних стадиях заболевания выявляется увеличение печени (70–80%): в большинстве случаев ее консистенция средней плотности, поверхность гладкая, а на поздних стадиях — мелкобугристая, безболезненная при пальпации. На протяжении всего периода заболевания размеры печени медленно увеличиваются, что связано с ее компенсаторной регенерацией в ответ на снижение функциональной способности гепатоцитов или на токсическое воздействие избыточных желчных кислот. Гепатомегалия, с одной стороны, свидетельствует о поражении печени, а с другой — о сохранении регенераторной способности органа.

Увеличение размеров селезенки не характерно для ПБЦ (20%) и отмечается на поздних стадиях болезни, при развитии портальной гипертензии.

Клиническая картина может определяться осложнениями и сопутствующими заболеваниями. Так, при ПБЦ снижается секреция желчных кислот, что приводит к появлению стеатореи с потерей жира с фекалиями (более 7 г в сутки), недостаточному всасыванию в тонкой кишке ионов кальция и жирорастворимого витамина D, постепенному развитию остеодистрофии. На ранних стадиях ПБЦ остеодистрофия проявляется болями в костях, при тяжелом течении развивается остеопороз. Наблюдаются патологические переломы преимущественно позвонков и ребер, реже — костей таза и длинных трубчатых костей. Выраженность остеопороза зависит от физической активности, питания, гормонального статуса, генетических факторов (ген рецептора витамина D).

Кожный зуд, сопровождающийся нарушением сна, а также ухудшение процессов всасывания

жиров и жирорастворимых витаминов способствуют медленно прогрессирующему похуданию. При дефиците витамина К развивается коагулопатия, витамина А — нарушение зрения.

Появление конкрементов желчного пузыря осложняет течение ПБЦ в 35–40% случаев. При этом, как правило, образуются пигментные конкременты.

Нередко у данных пациентов встречаются различные внепеченочные заболевания иммунной природы, которые затрудняют диагностику ПБЦ. К ним относятся: синдром Шегрена, аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, синдром Рейно, склеродермия, почечный тубулярный ацидоз, фиброз легких, полимиозит, CREST-синдром (С — кальциноз кожи, R — синдром Рейно, E — эзофагит с нарушением моторики, S — склеродактилия, T — телеангиэктазии), саркоидоз, гемолитическая анемия, целиакия, воспалительные заболевания кишечника.

Течение ПБЦ

Исходя из начальных признаков и клинического течения заболевания предложено несколько классификаций его клинических стадий. Так, Н. Sasaki и соавт. [18], при классическом течении ПБЦ выделяют четыре стадии: бессимптомную, стадию кожного зуда, стадию желтухи, терминальную.

По-видимому, ПБЦ предшествует длительный бессимптомный период и/или его течение маскируется проявлениями других заболеваний. В этот период обычно отсутствуют какие-либо физикальные признаки болезни, а в крови пациентов обнаруживают АМА. При биохимическом анализе крови выявляется умеренное повышение активности *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), *щелочной фосфатазы* (ЩФ), *лейцин-аминопептидазы* (ЛАП) и *5'-нуклеотидазы* (5'-НК). Содержание сывороточного холестерина и активность аминотрансфераз в этот период соответствуют норме. Морфологическое исследование гепатобиоптата позволяет диагностировать одну из стадий ПБЦ. Прогрессирующая фибротическая перестройка печени в поздние стадии заболевания приводит к развитию портальной гипертензии с ее осложнениями, а именно — варикозному расширению вен пищевода, асциты, печеночной энцефалопатии и др. Продолжительность жизни у больных, не получающих лечения, 10–15 лет [11].

Гепатоцеллюлярная карцинома при ПБЦ наблюдается редко [19, 20].

Длительный период наблюдения и анализ клинико-биохимической и морфологической картины пациентов с ПБЦ позволил нам выделить следующие варианты его течения [21]:

- АМА-позитивный (классический) вариант (85,4%). Характеризуется типичными клиниче-

скими проявлениями — кожным зудом, желтухой, наличием биохимических признаков холестаза и выявлением в сыворотке крови АМА в диагностическом титре (более 1:40);

- АМА-негативный вариант (14,6%). Отличается меньшей биохимической и иммунологической активностью, более низкой частотой внепеченочных проявлений, что не влияет на прогноз и сроки прогрессирования ЦП;

- перекрестный синдром (overlap-syndrome) с *аутоиммунным гепатитом* (АИГ) — ПБЦ/АИГ (9,4%). Присутствуют одновременно признаки ПБЦ и АИГ (признаки холестаза и цитолиза, наличие аутоантител — антимитохондриальных, антинуклеарных, антигладкомышечных, в гепатобиоптате — морфологические признаки негнойного деструктивного холангита, мостовидные некрозы, плазматические клетки);

- бессимптомное течение (10,9%). Характеризуется отсутствием клинических проявлений ПБЦ в течение длительного периода, манифестацией заболевания на стадии осложнений ЦП (кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, асцит и пр.). У части пациентов (8,6%) может отсутствовать кожный зуд.

Благодаря внедрению в клиническую практику метода определения АМА в сыворотке крови стала доступной ранняя диагностика заболевания на стадии негнойного деструктивного холангита, а не билиарного цирроза [22, 23].

Диагностика ПБЦ

Хронический холестаз — это нарушение синтеза и оттока желчи, которое наблюдается более 6 мес. При этом увеличение активности ЩФ продолжительностью более 6 мес и наличие АМА в титре, превышающем 1:40, позволяют предположить ПБЦ, морфологические изменения которого на ранней стадии заболевания соответствуют негнойному деструктивному холангиту [24].

АМА-позитивные пациенты с нормальным уровнем ЩФ имеют высокий риск развития ПБЦ в течение жизни. Установлена высокая частота обнаружения АМА среди родственников I линии, особенно у лиц женского пола (20,7% — сестры, 15,1% — матери, 9,8% — дочери) [25].

Нередко отмечается сочетанное увеличение активности ЩФ и ГГТП. Однако изолированное повышение уровня ГГТП не является высокоспецифичным для ПБЦ и может быть обусловлено влиянием алкоголя или лекарственных препаратов. Как и изолированное повышение активности ЩФ, оно может быть следствием изменений костной ткани, беременности, внутрисемейного холестаза и др.

Необходимость проведения диагностического поиска и исключения ПБЦ рассматривается при увеличении активности ЩФ в 1,5 раза от *верхней*

границы нормы (ВГН) и ГТПП – более чем в 3 раза [1].

Биохимические тесты не позволяют различить внутри- и внепеченочный холестаз. Для оценки состояния внутри- и внепеченочных желчных протоков проводится *ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), эндоскопическая сонография (ЭСГ), эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)* со сфинктеропиллотомией, применяемой с целью улучшения оттока желчи. ЭРХПГ особенно важна при проведении дифференциальной диагностики с *первичным склерозирующим холангитом (ПСХ)*.

Существенное преимущество в трактовке состояния билиарной системы принадлежит МРХПГ и ЭСГ, поскольку ЭРХПГ, прежде всего при проведении сфинктеропиллотомии, может вызвать панкреатит (3–5%), кровотечение (2%), холангит (1%). Летальность при этом пособии составляет 0,4% [26].

Постановка диагноза на ранних стадиях ПБЦ не представляет больших затруднений особенно если при обследовании у женщины средних лет выявляются клинические проявления классического течения заболевания.

Морфологические изменения при ПБЦ характеризуются своеобразной «мозаичностью» повреждений и стереотипностью реакций ткани печени. Это связано с тем, что последовательное прогрессирование от одной стадии к другой может быть выражено в различных участках органа. Несмотря на это, по данным G. Kloppel и соавт., пункционная биопсия в большинстве случаев позволяет выявить признаки, характеризующие ту или иную стадию ПБЦ [27].

В другом исследовании при сопоставлении у 252 пациентов уровней аминотрансфераз и билирубина со степенью лимфоидно-клеточной инфильтрации, фиброза и стеатоза установлено, что характер гистопатологических изменений не может заменить биопсию печени в оценке выраженности морфологических изменений [28].

Все же следует подчеркнуть, что гистологическая картина более показательна на ранних стадиях ПБЦ, чем при наличии развернутой картины ЦП. Как правило, формируется микронодулярный ЦП и часто бывает трудно, а иногда невозможно отличить ПБЦ от других этиологических форм цирроза. Поэтому проведение биопсии печени показано, когда при типичной картине заболевания отсутствуют сывороточные АМА либо в случаях, требующих установления стадии и активности заболевания, а также при предположении о наличии «перекрестного» синдрома [13].

Лапароскопия позволяет уточнить наличие IV стадии ПБЦ (фиброз IV).

Лабораторные признаки ПБЦ

Внутрипеченочный холестаз при ПБЦ – многофакторный процесс, который приводит к биохимическим нарушениям и повреждению субклеточных структур с изменением метаболизма *желчных кислот (ЖК)* и их трансмембранного транспорта, который осуществляется белками-переносчиками в синусоидальной и каналикулярной мембранах.

Для ПБЦ характерны изменения многих биохимических показателей. В сыворотке крови пациентов выявляются увеличение активности ЩФ, ГТПП, ЛАП, 5'-НК, повышенное содержание билирубина, ЖК, холестерина, фосфолипидов, меди, γ -глобулинов, а также снижение уровня общего белка преимущественно за счет фракции альбуминов.

Кроме того, при ПБЦ – хроническом холестатическом заболевании печени аутоиммунного генеза – наблюдаются изменения различных иммунных показателей (повышение содержания иммуноглобулинов класса М, появление и нарастание титра аутологических антител, иммунных комплексов и др.).

Повышение активности ЩФ, ГТПП, 5'-НК

Изменение содержания холестерина и фосфолипидов в крови больных ПБЦ, по-видимому, связано с регургитацией билиарного холестерина и лецитина в кровотоки и их повышенным синтезом в печени. Основу биосинтеза фосфолипидов составляет ортофосфат, образование которого зависит от активности гидролаз – ЩФ и 5'-НК, участвующих в гидролизе фосфомоноэфиров с образованием ортофосфата. При этом под влиянием 5'-НК осуществляется гидролиз рибонуклеотидов АМФ, ГМФ, ЦМФ и УМФ до рибонуклеозидов (аденозин, гуанозин, цимитидин, уридин) и ортофосфата. Активность ЛАП повышается, в частности, при повреждении эпителия желчных протоков.

ЩФ активизирует гидролиз глицерофосфата, глюкозо-1-фосфата и глюкозо-6-фосфата с образованием соответствующих углеводов и неорганического фосфата. Следует подчеркнуть, что при ПБЦ отмечено увеличение активности преимущественно печеночной фракции фермента – одной из двух изоформ ЩФ (по месту биосинтеза выделяют печеночную и костную изоформы).

Повышение активности ЩФ и 5'-НК при ПБЦ, вероятно, связано и с увеличением их биосинтеза из аминокислот, доставляемых в клетку при участии ГТПП. У некоторых пациентов наблюдается раннее увеличение активности ГТПП (более чем в 3 раза от ВГН), предшествующее повышению активности ЩФ. При исключении влияния алкоголя или лекарственных препаратов этот тест является весьма чувствительным для выявления холестаза у больных ПБЦ.

В период формирования заболевания активность аминотрансфераз сыворотки крови в отличие от ГТТ, ЩФ и 5'-НК длительное время не превышает ВГН или увеличивается незначительно, что свидетельствует о сохранной проницаемости цитоплазматической мембраны гепатоцитов.

В клинической практике наиболее распространено определение у пациентов с ПБЦ активности ЩФ и ГТТ.

Гипербилирубинемия

В крови больных ПБЦ отмечается повышение уровня многих составных компонентов желчи. При этом конъюгация билирубина и желчных кислот в гепатоцитах остается сохранной, а процесс их экскреции нарушается. Содержание общего билирубина на стадии клинически выраженной симптоматики заболевания редко достигает очень высоких цифр. Конъюгированный билирубин может также определяться в моче. При этом уробилиноген экскретируется с мочой пропорционально количеству желчи, поступающей в двенадцатиперстную кишку. Однако повышение концентрации билирубина до 2 ВГН в начальной стадии заболевания в отсутствие клинических проявлений не характерно для ПБЦ и требует продолжения диагностического поиска других причин возникновения гипербилирубинемии. Напротив, прогрессирующее повышение уровня билирубина при ПБЦ является основным прогностическим фактором.

Увеличение содержания билирубина и появление желтухи может быть обусловлено рядом причин. Так, при повышенном распаде гемма в крови начинают преобладать неконъюгированные формы билирубина, а при нарушении поступления последнего из гепатоцита в просвет желчного капилляра или наличии рефлюкса желчи из желчного капилляра в пространство Диссе, а затем в кровь — конъюгированные (связанные) формы (при условии сохранности нормальной активности гликозилирующих ферментов).

Повышение уровня билирубина при ПБЦ происходит в основном за счет конъюгированной фракции. Эти данные свидетельствуют о том, что развитие гипербилирубинемии у таких больных скорее всего вызвано рефлюксом желчи из просвета желчного капилляра или из гепатоцита в кровь. У пациентов с ПБЦ отмечаются выраженные индивидуальные колебания показателей билирубина. Однако в целом его содержание соответствует стадии заболевания и степени активности патологического процесса.

У больных ПБЦ при биохимическом исследовании сыворотки крови наряду с повышением уровня билирубина и желчных кислот выявляется повышенное содержание общих липидов, преимущественно за счет холестерина и фосфолипидов, и, как следствие, образуются отложения холесте-

рола и его производных в виде ксантом и ксантелазм. Уровень нейтральных липидов крови при холестазах практически не изменяется.

Повышенное содержание холестерина и липидов при ПБЦ, очевидно, связано с нейтронизацией детергентного действия избыточных ЖК.

Изменения в метаболизме меди

Как известно, печень играет важную роль в метаболизме меди за счет образования в гепатоцитах комплексов белок—медь и экскреции ее с желчью. В норме около 80% поступающей в организм меди экскретируется в желчь и выделяется с фекалиями.

При всех формах холестаза, в том числе при ПБЦ, происходит накопление меди в печени, иногда до уровня, встречающегося при болезни Вильсона. Содержание ее может превысить более 25 мг на 100 г сухого веса ткани печени (при норме до 6 мг на 100 г). При этом отсутствуют клинические признаки токсического воздействия меди на организм человека, а также не выявляется кольцо Kayser—Fleischer. Это свидетельствует о том, что медь, накапливаемая в организме, не обладает токсическими свойствами, что, скорее всего, обусловлено связыванием ее протеинами. При холестазах у пациентов с ПБЦ медь накапливается в гепатоцитах в нетоксической форме.

Снижение белково-синтетической функции

Содержание альбуминов и глобулинов в крови больных ПБЦ на ранних стадиях находится в пределах нормы. По мере прогрессирования заболевания наблюдается повышение уровня γ -глобулинов, особенно IgM. При этом одновременно уменьшается количество альбумина в крови, что указывает на нарушение белково-синтетической функции гепатоцитов. Наиболее выраженные изменения этих биохимических показателей выявляют, как правило, на далеко зашедшей стадии с развитием цирроза.

Иммунологические признаки ПБЦ

Активность антител к антигенам различной специфичности (экзогенной и аутологичной природы) связана с различными классами иммуноглобулинов — A, D, E, G, M. При ПБЦ отмечается максимальное повышение концентрации IgM. Появление антител класса IgM — самая ранняя ответная реакция иммунной системы на антиген. Содержание IgM при ПБЦ достигает в среднем $6,27 \pm 0,66$ г/л [29].

Образование иммунных комплексов больших размеров, активирующих систему комплемента, может приводить к деструкции эпителия желчных канальцев, образованию гранулем [30].

У пациентов с классическим течением ПБЦ в крови обнаруживаются антитела к антигенам митохондрий. В сыворотке крови больных ПБЦ АМА впервые были найдены J.G. Walker и соавт. [31]. В настоящее время они служат маркерами внутрипеченочного холестаза.

АМА не являются строго специфичными для ПБЦ. К их семейству относят 9 типов антител (M1–M9). С помощью метода непрямой иммунофлуоресценции АМА выявляются у пациентов с лекарственным гепатитом, хроническим активным гепатитом, системной красной волчанкой, кардиомиопатией, сифилисом и другими заболеваниями [32].

Кроме того, антитела M2, M4, M8, M9 объединены в четыре типа (A–D), поскольку они нередко обнаруживаются при ПБЦ. Чувствительность выявления изолированных антител или их комбинации составляет 66–96%.

Высокочувствительными для ПБЦ являются АМА M2 к протеинам ПДГ-комплекса. Антигенные компоненты M2 локализируются на внутренней мембране митохондрий [33, 34] и выявляются методом ELISA с применением специфических антигенов.

С помощью иммуноблотинга были идентифицированы 4 полипептида ПДГ (ПДГ-E2, ПДГ-E1 α , ПДГ-E1 β и протеин X). Они представляют собой семейство оксигеназных комплексов для 2-оксокислот, включая E2 единицу ПДГ, дегидрогеназный комплекс для 2-оксокислот с разветвленной цепью, дегидрогеназный комплекс для кетоглутарата и дигидролипоамидный дегидрогеназа-связывающий белок [35]. Помимо этого, между ними существует значительное сходство: они содержат липоевую кислоту, участвуют в окислительном фосфорилировании. Причем для метаболизма пирувата также необходима липоевая кислота.

Наиболее часто (95%) у пациентов с ПБЦ встречаются аутоантитела к антигенам ПДГ-E2. ПДГ-E2 представляет собой большую многомерную структуру, состоящую примерно из 60 элементов, связанных между собой. Ее размеры превышают размер рибосомы [36].

ПБЦ является единственным заболеванием, при котором выявляются Т-клетки, реагирующие с ПДГ-E2, что имеет существенное значение в патогенезе этого заболевания [37–39]. Например, аминокислоты ПДГ-E2 в положении 163–176 являются эпитопом для Т-лимфоцитов. Этот участок располагается в области липоильных элементов, где с молекулой ПДГ-E2 взаимодействуют аутоантитела.

Важная роль в осуществлении этих реакций принадлежит аминокислоте лизин, связывающей липоевую кислоту. Последняя имеет дисульфидную связь, которая легко может быть разрушена, поскольку располагается на поверхности молекулы.

Таким образом, липоильные элементы и липоевая кислота являются необходимыми звеньями в развитии иммунного ответа на ранних стадиях ПБЦ. Возможно, нарушение метаболизма лизин-липоата в этих митохондриальных антигенах служит важнейшим механизмом, обуславливающим развитие аутоиммунной реакции, приводящей к деструкции и апоптозу эпителия желчных протоков.

АМА могут обнаруживаться до появления клинической симптоматики и морфологических изменений. Однако корреляционная связь между титром антител и выраженностью повреждения эпителия желчных протоков отсутствует. Определение АМА прежде всего имеет диагностическое значение.

Почти у половины больных ПБЦ обнаруживаются *антинуклеарные антитела* (АНА), относящиеся в основном к IgG. Нередко АНА выявляются у пациентов, не имеющих АМА. Прогноз у больных ПБЦ с высокой концентрацией АНА в крови наименее благоприятен.

Антитела к сократительным белкам гладкой мускулатуры (АГМ) встречаются реже, чем антинуклеарные. Примерно у одной трети больных эти антитела обнаруживаются одновременно с АНА. АГМ не обладают органной и видовой специфичностью, аутоантигеном для них служит F-актин. АГМ при ПБЦ относятся в основном к IgM.

Реже встречаются, но обладают большей специфичностью для ПБЦ антитела к белкам оболочки ядра (антитела к gp-210, к нуклеопорину p62, к sp100, к ламиноному В-рецептору, антициклин А). Наиболее часто антитела формируют кольцо вокруг ядра, а также множество пятен, сформированных аутоантителами к GP210 и нуклеопорину p62 в области нуклеопор, а также к ядерному белку sp100 [40].

A. Granito и соавт. [41] разработали метод определения антител к новому протеину ядра (sp140). При этом частота его регистрации у больных ПБЦ составила 90% (19/20).

Обнаружение этих антител важно в диагностическом и прогностическом плане. Выявление антител против антигенов оболочки ядра при наличии клинических признаков заболевания, но при отсутствии АМА позволяет подтвердить диагноз и свидетельствует о неблагоприятном течении ПБЦ [13].

Морфологические признаки ПБЦ

Различают 4 стадии заболевания. Данные биопсии печени для ПБЦ имеют ограниченное клиническое значение, поскольку у пациента в гепатобиоптате могут наблюдаться одновременно все стадии заболевания [10, 42].

Согласно морфологической классификации, различают следующие стадии ПБЦ [43]:

- негнойный деструктивный холангит;
- пролиферация желчных канальцев и перидуктальный фиброз;
- формирование рубцов;
- истинный ЦП.

При I–II стадиях ПБЦ в биоптатах обнаруживают различные фазы повреждения желчных канальцев. По данным G. Roschlau [44], эти изменения могут предшествовать клиническим проявлениям болезни. Начальные повреждения развиваются в междольковых протоках диаметром 45–75 мкм. Самой ранней следует считать дистрофию клеток эпителия протоков. Цитоплазма их становится зернистой или гомогенной эозинофильной, набухшей, вакуолизированной, ядра пикнотичными. В дальнейшем развивается некроз небольшого сегмента канальца, но контуры его еще сохраняются и, наконец, стенка разрушается – формируется картина деструктивного холангита.

В перипортальных полях вокруг эпителия, выстилающего желчные протоки, наблюдается лимфоидно-плазмноклеточная инфильтрация. При этом эпителиальные клетки выглядят сдавленными, особенно в базальной части. При исследовании воспалительных инфильтратов отмечается повышенное содержание CD4-лимфоцитов, превышающее количество CD8-лимфоцитов (4:1).

Встречаются также крупные лимфатические фолликулы, обильная инфильтрация портальных трактов, иногда с примесью ксантомных клеток, видны отдельные гистиоцитарные и эпителиально-клеточные гранулемы.

Поражение септальных или междольковых желчных протоков является патогномичным признаком ПБЦ, но в материале пункционных биопсий такие изменения находят нечасто [45]. Гепатоциты в этой стадии имеют обычное строение, звездчатые ретикулоэндотелиоциты гиперплазированы.

При II–III стадиях ПБЦ преобладают пролиферация дуктул, проникающих за пограничную пластинку, перидуктальный фиброз и процессы склерозирования с образованием слепых септ.

Фиброз портальных полей может привести к развитию портальной гипертензии еще задолго до формирования ЦП. Эпителий части пролиферирующих канальцев дистрофически изменен. Это можно расценить как наличие признаков обострения или проградияентного течения. Желчные протоки выявляются не во всех портальных трактах. На их месте располагаются рубцы или небольшие группы эпителиальных клеток. Желчные тромбы встречаются редко. Структура паренхимы обычно сохранена. На месте разрушенных гепатоцитов в печеночной дольке определяются лобулярные некрозы.

Для IV стадии ПБЦ характерна картина выраженного микронодулярного цирроза. Наряду с этим можно наблюдать и признаки, свойствен-

ные более ранним стадиям, в том числе гранулемы. Воспалительная инфильтрация обнаруживается преимущественно вокруг последних оставшихся желчных протоков и исчезает после их разрушения. Распознать развившийся цирроз у пациентов с ПБЦ часто бывает трудно, а иногда и невозможно отличить от ЦП другого происхождения.

Таким образом, лишь последняя стадия ПБЦ соответствует общепринятым критериям цирроза. В остальных отсутствуют диффузный фиброз, узловая трансформация – необходимые признаки ЦП, вытекающие из его определения. В формировании финальной стадии цирроза большое значение придается ступенчатым и мостовидным некрозам паренхимы [30]. Для оценки фиброза при ПБЦ в клинической практике предложены 4 стадии фиброобразования [46]:

- отсутствие фиброза (I стадия);
- перипортальный фиброз (II стадия);
- мостовидный фиброз (III стадия);
- цирроз (IV стадия).

Дифференциальный диагноз

Распознавание ПБЦ даже на ранних стадиях, как правило, не вызывает больших затруднений. Однако не всегда оказывается ясной причина холестаза, особенно при хроническом течении процесса. В этих случаях следует проводить дифференциальную диагностику с внепеченочным холестазом, саркоидозом, ПСХ, лекарственным или аутоиммунным гепатитом и др. Кроме того, некоторую сложность вызывает диагностика ПБЦ в отсутствие АМА [47].

В бессимптомной стадии ПБЦ непростым может оказаться разграничение с болезнью Педжета, характеризующейся повышением в сыворотке крови уровня ЩФ. Определение активности ГТП и изоформ ЩФ позволяет провести надежную диагностику. Повышение активности ГТП характерно для ПБЦ, а не для болезни Педжета. Во время исследования печеночной и костной изоформ ЩФ увеличение первой выявляется при ПБЦ, второй – при болезни Педжета.

При проведении дифференциальной диагностики между ПБЦ и заболеваниями, сопровождающимися внепеченочным холестазом, ведущую роль играют данные УЗИ, ЭСГ, компьютерной томографии и ЭРХПГ.

В случаях выявления тканевых гранулем можно предположить саркоидоз, холестатический вариант течения. При саркоидозе в сыворотке крови отсутствуют АМА и выявляется положительный Kveim–Siltzbach-тест (75%). Большое значение придается биохимическим функциональным тестам и морфологическому исследованию биоптата печени. Так, при саркоидозе обнаруживаются хорошо сформированные гранулемы при минимальном повреждении желчных протоков.

Напротив, при ПБЦ уже на ранних стадиях могут выявляться изменения билиарного эпителия, нерезко выраженный некроз гепатоцитов, лимфоидно-клеточная инфильтрация.

Лекарственный гепатит также может протекать с клинической картиной, сходной с проявлениями ПБЦ. В этих случаях поражение печени связано с приемом лекарственных препаратов, характерно более острое начало с быстрым развитием желтухи (~4–6 нед).

Этиология заболеваний печени, протекающих с холестазом, вызванным экзогенными факторами, устанавливается благодаря тщательному сбору анамнеза у пациента и/или у окружающих его лиц, при развитии вирусного гепатита – путем определения серологических маркеров вирусов гепатитов В, С и D.

При проведении дифференциальной диагностики между ПБЦ и ПСХ имеют значение пол больного, наличие или отсутствие АМА и других аутоантител, наиболее часто перинуклеарных антител к цитоплазматическим антигенам нейтрофилов (pANCA) – perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody, а также данные ЭРХПГ или МРХПГ. Для ПСХ характерно либо отсутствие, либо низкие титры АМА. Чаще им страдают мужчины молодого или среднего возраста.

В ходе ЭРХПГ и МРХПГ у больных ПСХ отмечаются нарушение типичной структуры желчных протоков в виде неравномерности просвета общего желчного протока, деформации вне- и внутрипеченочных желчных протоков и появление участков четкообразных неровностей за счет чередования стенозирования и мешковидных расширений.

При развернутой стадии ПБЦ нередко вызывает затруднение разграничение с АИГ. Для постановки диагноза АИГ предложены «упрощенные» критерии выявления этого заболевания: наличие в сыворотке крови либо АНА, АГМ (1:80 и более), либо антител к растворимому антигену печени (SLA), либо аутоантител к микросомальному антигену печени и почек (LKM – liver kidney microsomal antibodies в титре $\geq 1:40$); повышение уровня IgG более 1,1 ВГН; морфологические изменения ткани печени, соответствующие хроническому гепатиту; отсутствие маркеров вирусов гепатитов [48].

Кроме того, для ПБЦ характерно более высокое содержание IgM в сравнении с уровнем IgG, что позволяет также дифференцировать ПБЦ и АИГ [49, 50].

В случаях когда у пациента с ПБЦ в диагностическом титре выявляют АНА, АГМ, следует обсуждать диагноз ПБЦ/АИГ, т. е. «перекрестный синдром». При гистологическом исследовании обнаруживаются признаки двух заболеваний – поражение внутрипеченочных желчных протоков, лимфоцитарно-плазмноклеточные инфильтраты, мостовидные некрозы гепатоцитов и др.

Данная патология в группе больных с хроническими заболеваниями печени аутоиммунного генеза не является редкой. А. Neurgu e и соавт. [51] при ретроспективном анализе клинических, биохимических и гистологических показателей 115 пациентов с ПБЦ и АИГ, наблюдавшихся в пяти различных центрах за период 1984–2005 гг., в 13,9% случаев диагностировали «перекрестный» синдром.

Таким образом, ПБЦ – хроническое прогрессирующее заболевание печени аутоиммунного генеза, клиническая картина которого характеризуется синдромом холестаза, развившегося вследствие структурных изменений эпителия внутрипеченочных желчных протоков. Выявление АМА М2 в клинической практике позволяет диагностировать эту патологию уже на ранних стадиях заболевания.

Дальнейшее совершенствование иммунологических методов обнаружения аутоантител (в частности, к протеинам и эпителию желчных протоков) дает возможность оптимизировать диагностический поиск при холестатических поражениях печени, протекающих в отсутствие АМА, при далеко зашедшей стадии ЦП и при поражениях желчных протоков неясной природы.

Современная терапия ПБЦ

В настоящее время во всем мире для лечения пациентов с ПБЦ используется препарат Урсофальк (*урсодезоксихолевая кислота* – УДХК) в дозе 13–15 мг/кг/сут. Урсофальк – гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота.

Прошло более ста лет со дня открытия лечебных свойств урсокислот. Однако на сегодняшний день не все механизмы УДХК раскрыты. Накоплено значительное число данных экспериментальных и клинических исследований, доказывающих антиапоптотический, цитопротективный, антифибротический, иммуномодулирующий, холеретический, холелитический, антипролиферативный механизмы действия.

В последних исследованиях показано влияние УДХК на активность белков холеретического транспорта (MRP2, BSEP), что обеспечивает увеличение экспрессии желчных кислот с желчью, повышение поступления солей ЖК в систему энтерогепатической циркуляции, активацию внутриклеточных сигнальных молекул.

Урсофальк является препаратом первой линии при ПБЦ. Его применение способствует значительному уменьшению интенсивности кожного зуда (или его полному купированию), улучшению или нормализации биохимических показателей печени и гистологической картины, замедлению прогрессирования фиброза и цирроза печени, а также снижению портальной гипертензии. Это

единственный препарат, длительное применение которого позволяет отсрочить или даже избежать трансплантации печени, достоверно увеличить качество и продолжительность жизни пациентов с ПБЦ [52–54].

Урсофальк безопасен и имеет небольшое количество нежелательных реакций. Редко у некоторых больных отмечаются диарея, метеоризм, выпадение волос.

Вместе с тем в ряде клинических наблюдений даже на фоне терапии с использованием УДХК не всегда удается полностью достичь клинико-биохимической ремиссии и остановить прогрессирование заболевания. Для усиления терапевтического эффекта УДХК при ПБЦ было предложено применение топического синтетического глюкокортикостероида 2-го поколения – препарата буденосид. При прохождении через печень 90% буденосида разрушается, а 90% из поступающего в системный кровоток количества связывается с альбумином и инактивируется (системная биодоступность препарата составляет около 1%). Буденосид обладает выраженной аффинностью к стероидным

рецепторам (в 60 раз выше, чем у преднизолона), что обуславливает значительно более высокую активность этого препарата по сравнению с представителями системных кортикостероидов.

Результаты двухлетнего проспективного плацебоконтролируемого исследования сравнительной эффективности комбинированной терапии ПБЦ буденосидом (9 мг/сут) и УДХК (15 мг/кг/сут) и монотерапии УДХК (15 мг/кг/сут) продемонстрировали существенное улучшение лабораторных и гистологических показателей при включении буденосида в лечение данной категории больных [55].

В последующие годы была показана безопасность и хорошая переносимость буденосида в комбинированной терапии с назначением УДХК при ПБЦ на стадии хронического гепатита [56].

Побочные эффекты буденосида выражены нерезко. Однако при применении препарата на стадии цирроза печени отмечены нежелательные проявления вследствие наличия портосистемного шунтирования, сопоставимые с таковыми при использовании традиционных кортикостероидов.

Список литературы*

1. *Beuers U, Boberg KM, Chapman RW, et al.* EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *Hepatology*. 2009;51:237–67.
2. *Addison T, Gull W.* On a certain affection of the skin, vitiligoidea plana and vitiligoidea tuberosa, with remarks. *Guy's Hosp Rep*. 1851;7:265–76.
3. *Dauphinee JA, Sinclair JC.* Primary biliary cirrhosis. *Can Med Assoc J*. 1949;61:1–6.
4. *Ahrens EHjr, Payne MA, Kunkel HG, et al.* Primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 1950;29:299–364.
5. *Rubin E, Schaffner F, Popper H.* Primary biliary cirrhosis: chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Amer J Pathol*. 1963;46:387–407.
6. *Jones DEJ.* Pathogenesis of primary biliary cirrhosis and clinical relevance. *J Hepatol*. 2003;39:639–48.
7. *Голованова ЕВ, Ильченко ЛЮ, Царегородцева ТМ, и др.* Цитокины при первичном билиарном циррозе (диагностическое и прогностическое значение). *Тер арх*. 2004;2:8–11.
8. *Barak V, Selmi C, Schlesinger M, et al.* Serum inflammatory cytokines, complement components, and soluble interleukin 2 receptor in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun*. 2009;33:178–82.
9. *Harada K, Shimoda S, Sato Y, et al.* Periductal interleukin-17 production in association with biliary innate immunity contributes to the pathogenesis of cholangiopathy in primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol*. 2009;157:261–70.
10. *Leuschner U.* Autoimmunkrankheiten der Leber und Overlapsyndrome. 2. Auflage – Bremen: UNIMED, 2005, 48–64.
11. *Kuntz E, Kuntz HD.* *Hepatology. Principles and Practice* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2005, 580–612.
12. *Reshetnyak VI.* Concept on the pathogenesis and treatment of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2006;12:7250–62.
13. *Герок В., Блюм Х.Е.* Заболевания печени и желчевыводительной системы: Пер. с нем.; под общей ред. *В.Т. Ивашкина, А.А. Шентулина.* – М.: МЕДпрессинформ, 2009. – С. 64–74.
14. *Springer J, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, et al.* Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:47–53.
15. *Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, et al.* Asymptomatic primary biliary cirrhosis: Clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004;53:865–70.
16. *Biagini MR, Tozzi A, Milani S, et al.* Fatigue in primary biliary cirrhosis: a possible role of comorbidities. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:122–6.
17. *Решетняк В.И.* Механизмы желчеобразования и первичный билиарный цирроз. – М.: Изд. дом «Красная площадь», 2003. – 144 с.
18. *Sasaki H, Inoue K, Hiquchi K, et al.* Primary biliary cirrhosis in Japan: National survey by the subcommittee on autoimmune hepatitis. *Gastroenterology Jap*. 1985;20:476–85.
19. *Jones DE, Metcalf JV, Collier JD, et al.* Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology*. 1997;26:1138–42.
20. *Nijhawan PK, Therneau TM, Dickson ER, et al.* Incidence of cancer in primary biliary cirrhosis: The Mayo experience. *Hepatology*. 1999;29:1396–8.
21. *Ильченко ЛЮ, Голованова ЕВ, Царегородцева ТМ, и др.* Современные представления о первичном билиарном циррозе. *Тер арх*. 2005;2:50–4.
22. *Berg PA, Klein R.* Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis and other disorders: definition and clinical relevance. *Dig Dis*. 1992;10:85–101.
23. *Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, et al.* Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1399–402.
24. *Heathcote EJ.* Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology*. 2000;31:1005–13.
25. *Lazaridis KN, Juran BD, Boe GM, et al.* Increased prevalence of antimitochondrial antibodies in first-degree

* Представлен оригинальный авторский вариант

- relatives of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2007; 46:785–92.
26. *Freeman ML, Nelson DB, Sherman S*, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med*. 1996;335:909–18.
 27. *Kloppel G, Kirchhaf M, Berg PA*. Natural course of primary biliary cirrhosis. *Liver*. 1982;2:141–51.
 28. *Drebber U, Mueller JJ, Klein E*, et al. Liver biopsy in primary biliary cirrhosis: clinicopathological data and stage. *Pathol Int*. 2009;59:546–54.
 29. *Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М.* Иммунная система и болезни органов пищеварения. — М.: Медицина, 1986. — С. 42–65.
 30. *Portmann BC, Nakanuma Y*. Diseases affecting primarily the intrahepatic bile ducts. In: *Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD* (ed) . *MacSWEEN'S Pathology of the liver*. Churchill Livingstone Elsevier, 2007,535–48.
 31. *Walker JG, Doniach D, Roitt IM, Sherlock S*. Serological tests in the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 1965;1:827–31.
 32. *Berg PA, Klein R*. Mitochondrial antigen/antibody systems in primary biliary cirrhosis: revisited. *Liver*. 1995;15:281–92.
 33. *Berg PA, Doniach D, Roitt IM*. Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. I. Localization of the antigen to mitochondrial membranes. *J Exper Med*. 1967;126:277–90.
 34. *Joplin R, Wallace LL, Johnson GD*, et al. Subcellular localization of pyruvate dehydrogenase dihydrolipoamide acetyltransferase in human intrahepatic biliary epithelial cells. *J Pathol*. 1995;176:381–90.
 35. *Gershwin ME, Ansari AA, Mackay IR*, et al. Primary biliary cirrhosis: an orchestrated immune response against epithelial cells. *Immunol Rev*. 2000;174:210–25.
 36. *Gershwin ME, Mackay IR, Sturgess A, Coppel RL*. Identification and specificity of a cDNA encoding the 70 kd mitochondrial antigen recognized in primary biliary cirrhosis. *J Immunol*. 1987;138:3525–31.
 37. *Shimoda S, van de Water J, Ansari A*, et al. Identification and precursor frequency analysis of a common T cell epitope motif in mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. *J Clin Invest*. 1998;102:1831–40.
 38. *Kita H, Matsumura S, He X-S*, et al. Quantitative and functional analysis of PDC-E2 specific autoreactive cytotoxic T lymphocytes in primary biliary cirrhosis. *J Clin Invest*. 2002;109:1231–40.
 39. *Kita H, Naidenko OV, Kronenberg M*, et al. Quantitation and phenotypic analysis of natural killer T cells in primary biliary cirrhosis using a human CD1d tetramer. *Gastroenterology*. 2002;123:1031–43.
 40. *Worman HJ, Courvalin JC*. Antinuclear antibodies specific for primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev*. 2003;2:211–7.
 41. *Granito A, Yang WH, Matorini L*, et al. PML nuclear body component Sp140 is a novel autoantigen in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:125–31.
 42. *Логинов АС, Аруин ЛИ*. Возможности и ограничения метода морфологической диагностики хронических заболеваний печени. *Тер арх*. 1980;2:3–8.
 43. *Scheuer PJ*. Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med*. 1967;60:1257–60.
 44. *Roschlau G*. Morphology and differential diagnosis of primary biliary cirrhosis and its pre-stages. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr*. 1976;36:113–5.
 45. *Sherlock S*. Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). *Gastroenterology*. 1959;31:574–5.
 46. *Hubscher SG*. Histological classification of autoimmune cholestatic liver diseases. In: *Manns MP, Paumgartner G, Leuschner U* (Hrsg). *Immunology and liver*. Kluwer, Dordrecht, Boston, London, 2000;223–43.
 47. *Ильченко ЛЮ, Голованова ЕВ, Царегородцева ТМ*, и др. Сравнительная оценка течения заболевания у АМА-M2-позитивных и АМА-M2-негативных больных первичным билиарным циррозом. *Гепатология*. 2003;4:18–22.
 48. *Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ*, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169–76.
 49. *Daniels JA, Torbenson M, Anders RA, Boitnott JK*. Immunostaining of plasma cells in primary biliary cirrhosis. *Am J Clin Pathol*. 2009;131:243–9.
 50. *Moreira RK, Revetta F, Koehler E, Washington MK*. Diagnostic utility of IgG and IgM immunohistochemistry in autoimmune liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16:453–7.
 51. *Heurgué A, Vitry F, Diebold MD*, et al. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31:17–25.
 52. *Ter Borg PCJ, Schalm S, Hansen BE*, et al. The Dutch PBC Study Group. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohorts study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2044–50.
 53. *Pares A, Caballeria L, Rodes J*. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2006;130:715–20.
 54. *Lee J, Belanger A, Doucette JT*, et al. Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5:1313–5.
 55. *Leuschner M, Maier KP, Schlichtling J*, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology*. 1999;117:918–25.
 56. *Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL*, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology*. 2005;41:747–52.

УДК 616.61-089.843-06:[616.36:578.891]-085

Опыт применения энтекавира для лечения хронического гепатита В у реципиентов почечного трансплантата

М.Л. Зубкин¹, Е.П. Селькова¹, Ф.К. Кокоева¹, Т.А. Семенов², В.И. Червинко³, А.Н. Коломоец¹, Э.М. Балакирев⁴, А.В. Фролов⁵, Т.П. Некрасова⁶

¹Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения и социального развития РФ,

³Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ,

⁴Московский городской научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского,

⁵Московский городской нефрологический центр при ГКБ № 52,

⁶ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Experience of entecavir in renal graft recipients with chronic hepatitis B

M.L. Zubkin, Ye.P. Sel'kova, F.K. Kokoyeva, T.A. Semenenko, V.I. Chervinko, A.N. Kolomoyets, E.M. Balakirev, A.V. Frolov, T.P. Nekrasova

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность энтекавира (ETV) при хроническом гепатите В (ХГВ) у реципиентов почечного трансплантата (РПТ).

Материал и методы. В среднем через 71,5±36,9 мес после трансплантации почки 4 РПТ с ХГВ получали лечение энтекавиром. У 2 больных с биохими-

Aim of investigation. To estimate efficacy and safety of entecavir (ETV) in chronic hepatitis B (CHB) at renal graft recipients (RGR).

Material and methods. Four RGR with CHB on in mean 71,5±36,9 month after kidney transplantation received treatment by entecavir. In 2 patients with CHB biochemical remission on background of previous *lami-*

Зубкин Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинко-диагностического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. Контактная информация для переписки: m-zubkin@yandex.ru
Селькова Евгения Петровна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, главный эпидемиолог Минздравсоцразвития РФ по Центральному федеральному округу.

Кокоева Фатима Казбековна — научный сотрудник клинко-диагностического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора

Семенов Татьяна Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом ФБГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН

Червинко Валерий Иванович — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры военно-полевой терапии ГИУВ МО РФ

Коломоец Ариадна Николаевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинко-диагностического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора

Балакирев Эдуард Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Фролов Андрей Викторович — врач-нефролог МГНЦ при ГКБ № 52

Некрасова Татьяна Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ГОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова»

ческой ремиссией ХГВ на фоне предшествующего лечения ламивудином (LAM) и развившейся YVDD мутацией доза ETV составила 1 мг/сут. Один из них был HBeAg-негативным до начала лечения LAM, а у другого сероконверсия HBeAg произошла на фоне лечения LAM. Вирусная нагрузка до назначения энтекавира у этих больных была $1,6 \times 10^3$ и $3,9 \times 10^4$ копий/мл соответственно.

Двум другим «naive» РПТ с HBeAg-позитивным ХГВ, также инфицированным HCV, энтекавир был назначен в дозе 0,5 мг/сут. Активность АлАТ была 98 и 149 МЕ/л, вирусная нагрузка HBV – $1,6 \times 10^9$ и $1,0 \times 10^8$ копий/мл. У всех пациентов определялась стадия фиброза 1 по шкале METAVIR. Расчетная скорость клубочковой фильтрации превышала 60 мл/мин.

Результаты. Продолжительность лечения ETV у 2 РПТ (в прошлом получавших LAM) с нормальными показателями АлАТ и низкой вирусной нагрузкой составила 13 и 23 мес. Через 6 мес после начала терапии у этих больных в крови перестала определяться ДНК HBV. Длительность терапии ETV у «naive» больных составила 26 и 24 мес. Биохимическая ремиссия развилась через 10 и 15 мес после начала лечения. Вирусная нагрузка неуклонно снижалась и через 25 и 23 мес соответственно была достигнута элиминация ДНК HBV. У одного из этих пациентов произошла сероконверсия HBeAg. Во время терапии нежелательных явлений не отмечено. Функция трансплантата оставалась стабильной у 3 пациентов и снизилась у одного больного после развития острого криза отторжения на фоне уменьшения дозы иммуносупрессивных препаратов.

Заключение. Энтекавир показал высокую эффективность и безопасность у ограниченного числа РПТ с ХГВ в условиях кратковременного курса лечения.

Ключевые слова: гепатит В, трансплантация почки, энтекавир.

vudine (LAM) treatment, who developed YVDD mutation ETV dose was 1 mg/day. One of them was HBeAg-negative prior to onset of LAM treatment, and the other developed HBeAg seroconversion while being at LAM treatment. The viral load before prescription of entecavir at these patients was $1,6 \times 10^3$ and $3,9 \times 10^4$ copies/ml respectively.

Two other «naive» RGR with HBeAg-positive CHB, that were infected by HCV as well, received 0,5 mg/day of entecavir. Activity of ALT was 98 and 149 IU/l, HBV viral load – $1,6 \times 10^9$ and $1,0 \times 10^8$ copies/ml. In all patients stage 1 of fibrosis by METAVIR scale was determined. Calculated glomerular filtration rate was over 60 ml/min.

Results. Duration of ETV treatment in 2 RGR (that previously received LAM) with normal ALT level and low viral load was 13 and 23 months. In 6 months after treatment onset HBV DNA was not determined in blood of these patients. Duration of ETV treatment at «naive» patients was 26 and 24 months. Biochemical remission developed in 10 and 15 months after the start treatment. The viral load steadily dropped and HBV DNA elimination has been achieved in 25 and 23 months respectively. One of these patients had HBeAg seroconversion. During treatment no undesirable effects were marked. Function of renal graft remained stable in 3 patients and decreased in one case patient after development of acute rejection crisis on a background of decrease of dose of immune suppressants.

Conclusion. Entecavir demonstrated high effectiveness and safety at limited number of RGR with CHB in short-term course of treatment.

Key words: hepatitis B, transplantation of kidney, entecavir.

С середины 90-х годов XX века благодаря комплексу профилактических мероприятий, частота инфицирования вирусом гепатита В (HBV) среди больных, получающих заместительную почечную терапию, в том числе среди реципиентов почечного трансплантата (РПТ), неуклонно снижалась. Тем не менее в обзоре М.-С. Tsai и соавт. [30] приводятся данные, свидетельствующие о том, что в последние 5 лет частота носительства HBsAg у больных после трансплантации почки (ТП) остается все же достаточно высокой и колеблется от 3 до 14,2%. Большинство исследователей полагают, что хроническая HBV-инфекция негативно влияет на результаты трансплантации, ухудшая выживаемость не только РПТ [10, 18], но, возможно, и почечных трансплантатов [25, 32].

В связи с опасностью применения интерферонов, вызывающих у реципиентов почечного трансплантата развитие необратимых кризов оттор-

жения [8, 22, 27], препаратами выбора для этих больных остаются аналоги нуклеоз(т)идов. В мире наибольший опыт лечения ХГВ у РПТ накоплен в отношении ламивудина (LAM) [9]. В многочисленных исследованиях была показана высокая эффективность и безопасность этого препарата [2, 5, 11, 19, 20, 26].

Наилучшие результаты противовирусной терапии (ПВТ) ламивудином, а именно элиминацию HBeAg, удавалось достичь при большей продолжительности лечения [9]. Между тем увеличение длительности терапии оказалось связанным с развитием вирусной резистентности и возможностью активации гепатита, что существенно ограничило применение LAM в клинической практике.

В последние годы широкое распространение получили новые противовирусные средства, такие как адефовир, тенофовир и энтекавир (ETV). Однако опыт их применения в нефротрансплантологии пока невелик.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Пациент	Пол	Возраст, лет	Причина ХПН	Инфицирование	Срок после ТП, мес	Выявление HBeAg, мес	Биопсия печени после выявления HBV-инфекции, мес	Инфицирование HCV
Б.	М	28	ХГН	Во время ПГД	76	125	49	—
Н.	Ж	28	АРМС	До ПГД	109	114	10	—
С.	Ж	38	ХГН	После ТП	54	46	6	+
Сол.	М	44	ХГН	После ТП	132	70	22	+

ХГН – хронический гломерулонефрит, АРМС – аномалия развития мочевой системы, ПГД – программный гемодиализ

Целью настоящей публикации является ознакомление с первыми результатами применения у РПТ одного из указанных препаратов, а именно энтекавира.

Материал и методы исследования

Наблюдались 4 РПТ (2 мужчины и 2 женщины) в возрасте от 28 до 44 лет с длительностью посттрансплантационного периода от 54 до 132 мес (табл. 1). У 3 из них причиной хронической почечной недостаточности был хронический гломерулонефрит и у 1 – аномалия развития мочевой системы. Трое больных до ТП получали лечение гемодиализом, 1 – перитонеальным диализом. У 1 реципиента через 12 мес после трансплантации развилась саркома Капоши, по поводу которой был проведен курс лечения проспидином и достигнута клиническая ремиссия этого заболевания. Поддерживающая иммуносупрессия у всех наблюдавшихся РПТ включала небольшую дозу преднизолона (от 5 до 10 мг/сут): у 2 больных – в сочетании с циклоспорином А, у 1 – в комбинации с сертиканом (саркома Капоши) и еще у 1 – с циклоспорином А и селсептом. Доза циклоспорина А и сертикана определялась в зависимости от концентрации препарата в крови.

Расчетная скорость клубочковой фильтрации по MDRD на момент начала лечения у всех больных превышала 60 мл/мин.

В разные сроки до или после ТП все больные были инфицированы HBV. На момент выявления инфекции 3 РПТ были HBeAg-позитивными, у 1 пациента HBeAg не найден, но были обнаружены анти-HBe. У всех больных в крови определялась вирусная ДНК и наблюдалось повышение активности трансаминаз. У 2 из них была диагностирована также HCV-инфекция.

Всем 4 пациентам в интервале от 6 до 49 мес после выявления HBV выполнена пункционная биопсия печени. Патоморфологическая картина определялась в соответствии с *индексом гистологической активности* (ИГА) по R.G. Knodell и соавт. [15]. Индекс фиброза дополнительно характеризовался по шкале METAVIR [3].

Результаты ПВТ оценивали в зависимости от динамики HBeAg, ДНК HBV и активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ). Под вирусологическим ответом понимали элиминацию/сероконверсию HBeAg и/или исчезновение вирусной ДНК из крови, под биохимическим ответом – нормализацию АлАТ.

Маркеры HBV-инфекции выявляли с помощью ELISA (тест-системы Вектор-Бест, Россия). Уровень вирусной нагрузки определяли с использованием RT-PCR (Rotor-Gene, Corbett Research Australia), тест-системы (ИнтерЛабСервис, Россия); аналитическая чувствительность метода 500 копий/мл. Резистентность к LAM (YVDD-мутация гена полимеразы HBV) устанавливали на базе лабораторий вирусных гепатитов ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, применяя ПЦР-амплификацию с последующим прямым секвенированием.

Активность трансаминаз измеряли в сыворотке крови на автоматическом анализаторе «Hitachi-902» (Япония).

Результаты исследования

Двум РПТ (Б. и Н.), первый из которых был HBeAg-позитивным (оба с высокой вирусной нагрузкой), в 2007 и 2002 гг. соответственно было начато лечение LAM в дозе 100 мг/сут (табл. 2). На момент начала приема препарата активность АлАТ была 96 и 145 МЕ/л, а ИГА по Knodell составил 5 и 8 баллов (фиброз 1 по шкале METAVIR). В результате терапии у обоих больных отмечена нормализация активности трансаминаз. У HBeAg-позитивного пациента зарегистрирована сероконверсия, уровень виремии снизился до $3,9 \times 10^4$ копий/мл. У HBeAg-негативного больного произошло элиминация вируса. Соответственно через 20 и 72 мес после начала лечения LAM у обоих РПТ развилась YVDD-мутация, которая у больной Н. сопровождалась рецидивом виремии до уровня $1,6 \times 10^3$ копий/мл. В связи с этим LAM был заменен ETV в дозе 1 мг/сут (табл. 3). Спустя 6 мес противовирусной терапии ETV у обоих больных был достигнут вирусологический ответ (см. рисунок).

Таблица 2

Клиническая характеристика больных, получавших лечение LAM

Пациент	HBeAg	ДНК HBV, копий/мл	АлАТ, МЕ/л	ИГА по Knodell	Продолжительность терапии LAM, мес	Причина отмены LAM
Б.	+	1×10^8	96	5	20	YVDD-мутация
Н.	-	++++*	145	8	72	YVDD-мутация

*Полуколичественный метод

Таблица 3

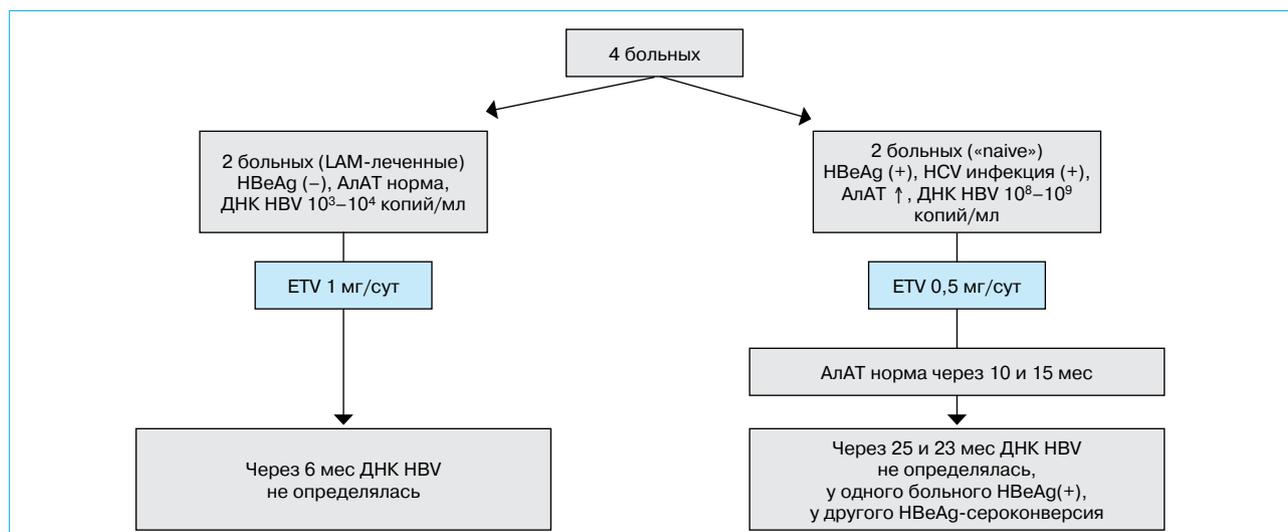
Клиническая характеристика больных в условиях лечения ETV

Пациент	HBeAg	ДНК HBV, копий/мл	АлАТ, МЕ/л	ИГА по Knodell	Доза ETV, мг/сут	Продолжительность терапии ETV, мес
Б.	-	$3,9 \times 10^4$	N	-	1,0	23
Н.	-	$1,6 \times 10^3$	N	-	1,0	13
С.	+	$1,6 \times 10^9$	98	3	0,5	24
Сол.	+	$1,0 \times 10^8$	149	8	0,5	26

Два других «naive» РПТ (С. и Сол.) были HBeAg-позитивными с высокой вирусной нагрузкой (1×10^8 и 1×10^9 копий/мл) и высокой активностью трансаминаз (98 и 149 МЕ/л) – см. табл. 3. У обоих больных обнаружены анти-HCV, тогда как HCV-виремия на уровне $4,9 \times 10^6$ копий/мл определялась только у больного Сол. ИГА по Knodell составил 3 балла у больной С. и 8 баллов у больного Сол. Индекс фиброза был одинаковым – 1 балл по шкале METAVIR. Лечение ETV проводилось в дозе 0,5 мг/сут. Биохимический ответ достигнут на 10-м и 15-м месяце терапии соответственно. У больного Сол. на 23-м месяце лечения произошла почти одновременная элиминация HBeAg и вирусной ДНК. Уровень РНК HCV оставался без существенной динамики. У больной С. через 25 мес лечения в крови перестала определяться ДНК HBV, однако сохранялся HBeAg.

Переносимость энтекавира была хорошая у всех РПТ. Во время терапии нежелательных явлений не наблюдалось ни у одного пациента.

Функция трансплантата остается стабильной у 3 больных. У одного из РПТ с изначально хорошей функцией пересаженной почки, но с умеренной артериальной гипертензией во время пребывания за рубежом развился ишемический мозговой инсульт с обратимым развитием клинической симптоматики. Доза иммуносупрессивных препаратов была снижена. После возвращения в Россию у больного выявлено повышение концентрации креатинина плазмы с нормальных значений до 0,48 ммоль/л, что было расценено как острый криз отторжения трансплантата, по поводу которого было выполнено 3 курса метилпреднизолона в суммарной дозе 1000 мг. Функция трансплантата улучшилась (креатинин плазмы снизился до 0,19 ммоль/л). Доза ETV корректировалась в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации по MDRD. Рецидива виремии и повышения активности АлАТ не отмечено.



Результаты лечения ХГВ у реципиентов почечного трансплантата с применением энтекавира

Обсуждение результатов исследования

Высокая степень риска развития печеночных и внепеченочных осложнений ХГВ в условиях применения иммуносупрессивной терапии определяет актуальность разработки эффективных методов лечения этого заболевания у РПТ. Использование в гепатологии с конца 90-х годов аналога нуклеозидов ламивудина первоначально представлялось весьма многообещающим. Имелись доказательства позитивного влияния препарата на результаты трансплантации почки у больных с хронической HBV-инфекцией. Так, Н.Д. Айн и соавт. [1] установили, что в случае приема ЛАМ выживаемость РПТ и трансплантатов не отличалась у HBsAg-позитивных и HBsAg-негативных реципиентов. Напротив, в группе РПТ – носителей HBsAg, не получавших ПВТ, выживаемость и больных, и трансплантатов была достоверно хуже по сравнению с неинфицированными реципиентами.

Благоприятное влияние ЛАМ на выживаемость РПТ подтверждено и в других исследованиях [5, 33]. Также были открыты новые эффекты препарата. В частности, нам удалось показать возможность обратного развития фиброза при ХГВ в условиях лечения ламивудином, несмотря на продолжающийся прием иммуносупрессивных препаратов [34]. В то же время длительная терапия ЛАМ, как оказалось, сопровождается развитием резистентности, в основе которой лежит мутация гена ДНК полимеразы вируса. Следствием этого становилась неэффективность ПВТ [11, 14].

Невозможность продолжительного применения ламивудина усилила интерес к новым нуклеоз(т)идным аналогам, обладающим более мощной противовирусной активностью и более высоким порогом генетической резистентности. В настоящее время наибольший интерес среди них вызывают тенофовир и энтекавир. Так, через 48 нед лечения хронической HBV-инфекции с применением данных препаратов частота сероконверсии HBeAg у иммунокомпетентных пациентов достигала 21%, а элиминация вирусной ДНК – соответственно 76 и 67% [6, 24]. При HBeAg-негативном статусе иммунокомпетентных больных ДНК HBV становилась неопределяемой соответственно у 93 и 90% [16, 24]. Частота гистологического улучшения на фоне ПВТ составляла 70–74% [6, 16, 24] при ничтожно малом уровне развития резистентности (1,2% в условиях 5-летней продолжительности лечения энтекавиром [29]).

В связи с возможным повреждением почечной функции в результате приема тенофовира [12, 31] рекомендациями AASLD и EASL (2009) для лечения ХГВ у РПТ отдается предпочтение энтекавиру [21, 23]. Первыми об удачном опыте его применения сообщили N. Kamar и соавт. [13].

Они использовали ETV у 8 пациентов с ХГВ после трансплантации почки, оказавшихся резистентными к адефовиру. В течение достаточно короткого периода наблюдения, равного 16, 5 мес, у 5 из 8 больных произошла элиминация вирусной ДНК, причем у всех ответивших на терапию это наблюдалось в первые 12 мес лечения. Авторы особо подчеркивали хорошую переносимость препарата и стабильность функции трансплантата во время лечения.

С.Н. Lee и соавт. [17] также с успехом применили энтекавир у 16 реципиентов почечного трансплантата – у 10 предварительно резистентных к ламивудину и у 6 «naïve» больных. Период наблюдения составил 18,2 мес. Нормализация активности АЛТ установлена у 93,3% больных через 6 мес и у 84,6% спустя 12 мес лечения. ДНК HBV стала неопределяемой в эти же сроки соответственно у 69,2 и 90% РПТ. Была отмечена высокая степень безопасности препарата. О своем позитивном опыте применения ETV при хронической HBV-инфекции после ТП в большой группе больных, получавших различные аналоги нуклеоз(т)идов, сообщили также S.C. Cioacal и соавт. [7].

В наших наблюдениях был зарегистрирован быстрый эффект энтекавира (через 6 мес) при его применении у ламивудинрезистентных пациентов с низким уровнем виремии на момент назначения препарата. Напротив, у «naïve» РПТ как биохимический, так и в особенности вирусологический ответ развились достаточно поздно – в сроки, близкие соответственно к 1-му и 2-му годам после начала лечения. Причем у одного из больных (Сол.) элиминация ДНК HBV произошла практически одновременно с сероконверсией HBeAg. Особый интерес этот случай вызывает в связи с тем, что у пациентов с микст-инфекцией нередко отмечается подавление HBV-виремии в присутствии HCV [4, 28]. У данного больного был высокий уровень нагрузки двумя вирусами. Назначение препарата, эффективного в отношении HBV, привело к подавлению цитолиза и, следовательно, свидетельствовало о ведущей роли именно этого вируса в проявлении активности гепатита.

Как и наши коллеги, мы не наблюдали нежелательных явлений при использовании энтекавира для лечения ХГВ у РПТ. Сосудистый криз, случившийся у одного из больных, и эпизод острого отторжения трансплантата, последовавший после уменьшения дозы иммуносупрессантов, не могли, на наш взгляд, иметь связь с противовирусной терапией.

Заключение

Таким образом, мы подтверждаем эффективность и безопасность лечения энтекавиром хронической HBV-инфекции у РПТ, однако полагаем, что для окончательных выводов требуются более масштабные и продолжительные исследования.

Список литературы

1. *Ahn H.J., Kim M.S., Kim Y.S.* et al. Clinical outcome of renal transplantation in patients with positive pre-transplant hepatitis B surface antigen // *J. Med. Virol.* – 2007. – Vol. 79, N 11. – P. 1655–1663.
2. *Antoine C., Landau A., Menoyo V.* et al. Efficacy and safety of lamivudine in renal transplant patients with chronic hepatitis B // *Transplant. Proc.* – 2000. – Vol. 32, N 2. – P. 384–385.
3. *Bedossa P., Poynard T.* An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 24, N 2. – P. 289–293.
4. *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, N 1. – P. 22–26.
5. *Chan T.M., Fang G.X., Tang C.S.* et al. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36, N 5. – P. 1246–1252.
6. *Chang T.T., Gish R.G., de Man R.* et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, N 10. – P. 1001–1010.
7. *Cioacal S.C., Fontaine H., Vallet-Pichard A.* et al. Positive impact of HBV suppression on the morbidity and mortality of kidney recipients // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52, N 1. – P. 512A.
8. *Durlik M., Gaciong Z., Rowinska D.* et al. Long-term results of treatment of chronic hepatitis B, C and D with interferon-alpha in renal allograft recipients // *Transplant. Intern.* – 1998. – Vol. 11, N 1. – P. 135–139.
9. *Fabrizi F., Dulai G., Dixit V.* Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus-related liver disease after renal transplantation: meta-analysis of clinical trials // *Transplantation.* – 2004. – Vol. 77, N 6. – P. 859–864.
10. *Fabrizi F., Martin P., Ponticelli C.* Hepatitis B virus and renal transplantation // *Nephron.* – 2002. – Vol. 90, N 3. – P. 241–251.
11. *Fontaine H., Thiers V., Chertin Y.* et al. HBV genotypic resistance to lamivudine in kidney recipients and hemodialyzed patients // *Transplantation.* – 2000. – Vol. 69, N 10. – P. 2090–2094.
12. *Galant J.E., Parish M.A., Keruly J.C., Moore R.D.* Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40, N 8. – P. 1194–1198.
13. *Kamar N., Guitard J., Ribes D.* et al. Monocentric observational study of darbepoetin alfa in anemic hepatitis-C-virus transplant patients treated with ribavirin // *Exp. Clin. Transplant.* – 2008. – Vol. 6, N 4. – P. 271–275.
14. *Kamar N., Sandres-Saude K., Ribes D.* et al. Effects of long-term lamivudine therapy in renal-transplantat patients // *J. Clin. Virol.* – 2004. – Vol. 31, N 4. – P. 298–303.
15. *Knodell R.G., Ishak K.G., Dlack W.S.* et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology.* – 1981. – N 4. – P. 431.
16. *Lai C.L., Showal D., Lok A.S.* et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, N 10. – P. 1011–1020.
17. *Lee C.H., Choi M.S., Gwak G.Y.* et al. Efficacy and safety of entecavir in kidney-transplant recipients with hepatitis B virus infection // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52, issue S1. – P545A.
18. *Lee W.-C., Shu K.H., Cheng C.H.* et al. Long-term impact of hepatitis B, C virus infection on renal transplantation // *Am. J. Nephrol.* – 2001. – Vol. 21, N 4. – P. 300–306.
19. *Lee W.-C., Wu M.-J., Cheng C.-H.* et al. Lamivudine is effective for the treatment of reactivation of hepatitis B virus and fulminant hepatic failure in renal transplant recipients // *Am. J. Kidn. Dis.* – 2001. – Vol. 38, N 5. – P. 1074–1081.
20. *Lewandowska D., Durlik M., Kukula K.* et al. Treatment of chronic hepatitis B with lamivudine in renal allograft recipients // *Transplant. Proc.* – 2000. – Vol. 32, N 6. – P. 1369–1370.
21. *Lok A.S.F., McMahon B.J.* AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B: update 2009 // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50, N 3. – P. 1–36.
22. *Magnone M., Holley J.L., Shapiro R.* et al. Interferon- α induced acute renal allograft rejection // *Transplantation.* – 1995. – Vol. 59, N 7. – P. 1068–1070.
23. *Marcellin P., Dusheiko G., Zoulim F.* et al. EASL clinical practice guidelines: Managements of cronic hepatitis B // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50. – P. 227–242.
24. *Marcellin P., Heathcote E.J., Buti M.* et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, N 23. – P. 2442–2455.
25. *Mathurin P., Mouquet C., Poynard T.* et al. Impact of hepatitis B and C on kidney transplantation outcome // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 29, N 1. – P. 257–263.
26. *Mosconi G., Scolari M.P., Manna C.* et al. Lamivudine in recurrent hepatitis B after renal transplantation // *Transplant. Proc.* – 2001. – Vol. 33, N 1–2. – P. 1873–1874.
27. *Rostaing L., Rumeau J.L., Cisterne J.* et al. Liver histology in renal transplant patients after more than 10 years of hepatitis C virus infection // *Transplant. Proc.* – 1996. – Vol. 28, N 11. – P. 2836–2837.
28. *Sheen I.S., Liaw Y.F., Chu C.M.* Role of hepatitis C virus infection in spontaneous hepatitis B surface antigen clearance during chronic hepatitis B virus infections // *J. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 165. – P. 831–834.
29. *Tenney D.J., Pokornovsky K.A., Rose R.E.* et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare trough 5 years of therapy // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49, N 5. – P. 1503–1514.
30. *Tsai M.-C., Chen Y.-T., Chen Y.-S.* et al. Hepatitis B virus infection and renal transplantation // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, N 31. – P. 3878–3887.
31. *Verhelst D., Monge M., Meynard J.L.* et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report // *Am. J. Kidn. Dis.* – 2002. – Vol. 40, N 6. – P. 1331–1333.
32. *White A.G., Kumar M.S.A., Strannegard O.* et al. Renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients // *Transplant. Proc.* – 1987. – Vol. 19, N 1. – P. 2150–2152.
33. *Yap D.Y.H., Tang C.S.O., Yung S.* et al. Long-term outcome of renal transplant recipients with chronic hepatitis B infection – impact of antiviral treatments // *Transplantation.* – 2010. – Vol. 90, N 3. – P. 325–330.
34. *Zubkin M., Balakirev E., Chervinko V.* et al. Treatment of chronic hepatitis B with lamivudine in renal transplant recipients // *Int. J. Artif. Org.* – 2007. – Vol. 30, N 4. – P. 308–314.

УДК 616-072.7:616.63.028

Применение дикарбамина в лечении больных хроническим гепатитом С

Д.Ю. Константинов, Е.А. Константинова, Л.Л. Попова,
Е.А. Стребкова, А.А. Суздальцев

(Кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»)

Application of dicarbamin in treatment of patients by a chronic hepatitis C

D.Yu. Konstantinov, Ye.A. Konstantinova, L.L. Popova,
E.A. Strebkova, A.A. Suzdaltsev

Цель исследования. Изучение клинической и лабораторной эффективности препарата дикарбамина в качестве гематопротектора у больных хроническим гепатитом С (ХГС) с 1b генотипом при проведении комбинированной противовирусной терапии (ПВТ) пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином.

Материал и методы. Под наблюдением находились 110 больных ХГС (генотип 1b) с содержанием лейкоцитов в общем анализе крови от $3,9$ до $3,0 \times 10^9/\text{л}$ и количеством нейтрофилов от $2,0$ до $1,5 \times 10^9/\text{л}$. Обследуемые были разделены на сопоставимые по полу и возрасту группы в зависимости от схемы лечения: 1-я группа ($n=52$) получала пегинтерферон $\alpha 2b$ + рибавирин, 2-я группа ($n=58$) – пегинтерферон $\alpha 2b$ + рибавирин + дикарбамина 100 мг 1 раз в сутки курсом 21 день. В последующем дикарбамина назначали по аналогичной схеме каждые 3 мес терапии.

Aim of investigation. Studying of clinical and laboratory efficacy of dicarbamin as hematoprotector in patients with *chronic hepatitis C* (CHC) with 1b virus genotype at combined *antiviral therapy* (AVT) by pegylated interferons in combination to ribavirin.

Material and methods. Overall 110 patients with CHC (genotype 1b) with WBC count from $3,9$ to $3,0 \times 10^9/\text{l}$ and neutrophile count from $2,0$ to $1,5 \times 10^9/\text{l}$ according to TBC were under surveillance. Patients were divided to comparable groups by gender and age in relation to the treatment mode: the 1-st group ($n=52$) received peginterferon $\alpha 2b$ + ribavirin, the 2-nd group ($n=58$) – peginterferon $\alpha 2b$ + ribavirin + dicarbamin 100 mg od for 21 day. Subsequently dicarbamin was prescribed to all patients in the similar mode for 3 months.

Results. At combined AVT no undesirable effects as decrease of total leukocyte and neutrophile count were revealed. In the 1-st group leukopenia was observed from the 4-th week of treatment in 71%, neutropenia –

Константинов Дмитрий Юрьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ГОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России. Контактная информация для переписки: foges@gambler.ru

Константинова Елена Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ГОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России

Попова Лариса Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ГОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России

Стребкова Елена Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ГОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России

Суздальцев Алексей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ГОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России

Результаты. При проведении комбинированной ПВТ были выявлены нежелательные явления в виде снижения общего числа лейкоцитов и нейтрофилов. В 1-й группе лейкопения наблюдалась с 4-й недели терапии у 71%, нейтропения у 69% пациентов, данные показатели сохранялись достоверно сниженными в течение всего курса лечения по сравнению со 2-й группой, что привело к снижению дозы пегинтерферона $\alpha 2b$ у 26,9% и отмене ПВТ у 9,6% больных. У пациентов 2-й группы лейкопения отмечена в 35%, нейтропения – в 46% случаев. Резко сниженных показателей лейкоцитов и нейтрофилов, которые могли бы стать причиной коррекции дозы или отмены ПВТ в данной группе зарегистрировано не было.

Выводы. Применение дикарбамина при проведении комбинированной противовирусной терапии ХГС приводит к повышению в крови уровня лейкоцитов и нейтрофилов и позволяет проводить лечение без снижения дозы и отмены пегинтерферона. Отмечена хорошая переносимость ПВТ у пациентов с ХГС при применении предложенной схемы лечения (пегинтерферон $\alpha 2b$, рибавирин и дикарбамин).

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, дикарбамин, нейтропения, лейкопения.

Вирусный гепатит С остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения в мире. Большое число инфицированных (почти 200 млн), высокий риск развития хронической инфекции (50–80% случаев), неблагоприятные исходы в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (15–25%), развитие системных внепеченочных поражений обуславливают необходимость разработки эффективных схем лечения *хронического гепатита С* (ХГС) [1].

Современная комбинированная *противовирусная терапия* (ПВТ) пегинтерферонами $\alpha 2a$ или $\alpha 2b$ и рибавирином позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа у 54–73% больных ХГС [2–4]. При инфицировании 1-м генотипом HCV эффективность терапии составляет 40–50%. Наряду с генотипом вируса выделяют целый ряд факторов, определяющих результативность лечения. К одному из них относится своевременная коррекция нежелательных явлений со стороны крови. Так, при лечении ХГС почти в 50% случаев на фоне комбинированной терапии возникают клинически значимые лейко- и нейтропения, которые приводят иногда либо к снижению дозы пегинтерферона, либо к полному прекращению лечения, что существенно снижает частоту достижения устойчивого вирусологического ответа [5–8].

С целью повышения количества лейкоцитов и нейтрофилов применяются гранулоцитарный колониестимулирующий и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий факторы. Имеются единичные клинические исследо-

вания по использованию факторов роста при противовирусной терапии ХГС. Ограничение их применения связано с высокой частотой возникновения побочных явлений – как клинических, так и со стороны биохимических показателей крови, а также с высокой стоимостью препаратов [9–12].

В последнее время для предупреждения развития миелотоксического эффекта при химиотерапии различных онкологических заболеваний применяется отечественный препарат дикарбамин. Он защищает гемопоэтические клетки от миелосупрессорного действия, ускоряет созревание и дифференцировку нейтрофильных лейкоцитов, предотвращает явления апоптоза.

Целью настоящего исследования было изучение клинической и лабораторной эффективности дикарбамина у больных ХГС с генотипом 1b при проведении комбинированной ПВТ пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином.

Материал и методы исследования

Критериями включения в исследование явились: 1) наличие у больного признаков HCV-инфекции – выявление антител к HCV методом иммуноферментного анализа, наличие в сыворотке крови РНК HCV (количественный тест), 1b генотип; 2) содержание лейкоцитов в общем анализе крови от $3,9$ до $3,0 \times 10^9/\text{л}$, количество нейтрофилов от $2,0$ до $1,5 \times 10^9/\text{л}$; 3) отсутствие поверхностного антигена вируса гепатита В; 4) отсутствие антител к вирусу иммунодефицита

Таблица 1

Характеристика наблюдаемых пациентов ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа	2-я группа
Количество пациентов:	52	58
мужчины	34	35
женщины	18	23
Средний возраст, лет	30,1±4,2	31,4±3,1
Масса тела, кг	73,4±3,2	72,8±2,9
Длительность заболевания, лет	4,5±1,7	3,9±2,2
Исходная активность <i>аланинаминотрансферазы</i> (АлАТ), ЕД/л	115,21±7,24	112,41±8,04
Исходная активность <i>щелочной фосфатазы</i> (ЩФ), ЕД/л	247,24±12,50	257,34±16,30
<i>Тимоловая проба</i> (ТП), ЕД	5,8±0,9	6,1±1,1
Общий билирубин, мкмоль/л	23,94±0,82	24,01±0,71
Альбумины, %	51,98±0,87	52,01±0,74
γ -глобулины, %	23,69±0,71	23,45±0,84
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$ /л	3,40±0,08	3,30±0,17
Количество нейтрофилов, $\times 10^9$ /л	1,90±0,11	1,80±0,14

человека; 5) отсутствие других клинически значимых заболеваний печени (алкогольная болезнь печени, прием гепатотоксичных лекарственных препаратов, аутоиммунный хронический гепатит, гемохроматоз); 6) отсутствие цирроза печени.

Пациенты получали пегинтерферон $\alpha 2b$ подкожно в дозе 100 мкг 1 раз в неделю и рибавирин 1000 мг в сутки, ежедневно в течение 48 нед. В период лечения проводился ежемесячный клинический и биохимический мониторинг. РНК HCV определяли через 1 мес от начала терапии, затем каждые 3 мес. Всем больным выполняли ультразвуковое трансабдоминальное сканирование органов брюшной полости до начала терапии, далее каждые 6 мес. Проведенное исследование было одобрено Этическим комитетом, и все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании.

В соответствии с рандомизацией (осуществлялась с применением «метода конвертов») больные были разделены на сопоставимые по полу и возрасту группы в зависимости от схемы лечения: 1-я группа ($n=52$) получала пегинтерферон $\alpha 2b$ + рибавирин, 2-я группа ($n=58$) – пегинтерферон $\alpha 2b$ + рибавирин + дикарбамин 100 мг 1 раз в сутки курсом 21 день. В последующем дикарбамин назначали по аналогичной схеме каждые 3 мес терапии.

Статистическая обработка и графическая визуализация данных производились в соответствии с технологией современного компьютерного анализа на IBM-совместимом персональном компьютере с использованием приложений Microsoft Excel пакета Office 2007 и Statistica (StatSoft) версии 6.0, функционировавших в операционной среде Microsoft Windows 7 Professional.

Результаты исследования и их обсуждение

Под наблюдением находились 110 больных ХГС, из них 69 мужчин (63%) и 41 женщина (37%) в возрасте от 19 до 52 лет (средний 32,2±5,1 года). Масса тела составляла от 55 до 84 кг (в среднем 76,4±8,1). Давность инфицирования, которую определяли от момента появления хотя бы одного фактора риска, составила от 2,5 до 8 лет (табл. 1). Достоверных межгрупповых различий зарегистрировано не было.

Ведущими синдромами ХГС являлись: астеновегетативный (нарушение сна, утомляемость, потливость, снижение аппетита, эмоциональная лабильность) – у 75 (67,95%) пациентов; диспептический (тошнота, отрыжка, чувство распирания, тяжесть в эпигастрии и правом подреберье, запор и/или понос) – у 62 (56,3%). Самым частым клиническим проявлением заболевания было увеличение печени – у 94 (85,2%) больных. Спленомегалия зарегистрирована у 35 (31,95%), «малые» печеночные знаки (телеангиоэктазии, пальмарная эритема и др.) – у 42 (38,2%) обследуемых. Частота встречаемости основных клинических синдромов представлена в табл. 2, из которой видно, что до начала терапии достоверных различий между 1-й и 2-й группами не имелось.

Гиперферментемия регистрировалась у 38% пациентов и превышала норму в 3–4 раза, что соответствовало малой и умеренной активности трансаминаз, у остальных больных показатель АлАТ был повышен в 1,5–2 раза или не превышал норму. В ряде случаев наблюдалась небольшая гипербилирубинемия с повышением уровня билирубина до 2 норм преимущественно за счет

Таблица 2

Встречаемость основных клинических синдромов у наблюдаемых пациентов до начала терапии, %

Симптом	1-я группа	2-я группа	p
Диспептический	54,2	58,4	0,701
Астеновегетативный	66,2	69,7	0,839
Гепатомегалия	80,8	89,6	0,279
Спленомегалия	29,5	34,4	0,546
Иктеричность кожи и склер	14,5	20,2	0,622

Таблица 3

Частота выявления побочных эффектов противовирусной терапии, %

Побочные эффекты	1-я группа	2-я группа	p
Гриппоподобный синдром	72,4	50,3	0,019
Артралгии	62,1	44,6	0,089
Миалгии	58,3	32,4	0,012
Обострение хронического панкреатита	6,2	3,0	0,666
Депрессия	36,1	12,4	0,003
Выпадение волос	38,4	14,1	0,004
Цитопенический синдром	63,8	25,9	0,045
Снижение массы тела	44,8	34,8	0,332

Таблица 4

Гематологические показатели на фоне лечения ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа	2-я группа
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$:		
до начала лечения	3,40 \pm 0,08	3,30 \pm 0,17
через 1 мес	2,30 \pm 0,12	3,10 \pm 0,14*
через 2 мес	2,40 \pm 0,16	4,00 \pm 0,18*
через 3 мес	2,30 \pm 0,11	3,80 \pm 0,16*
через 6 мес	2,70 \pm 0,14	4,10 \pm 0,21*
через 12 мес	3,00 \pm 0,10	3,70 \pm 0,18*
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$:		
до начала лечения	1,90 \pm 0,11	1,80 \pm 0,14
через 1 мес	1,20 \pm 0,08	2,00 \pm 0,07*
через 2 мес	1,10 \pm 0,06	2,30 \pm 0,05*
через 3 мес	1,00 \pm 0,05	2,00 \pm 0,04*
через 6 мес	1,20 \pm 0,06	2,30 \pm 0,05*
через 12 мес	1,50 \pm 0,04	2,10 \pm 0,06*

Примечание. Здесь и далее * – достоверность отличий между показателями 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$).

неконъюгированной фракции. Значимых различий по указанным показателям у пациентов сравниваемых групп не найдено. Диспротеинемия с гипергаммаглобулинемией отмечалась у 34–36% больных. Показатели лейкоцитов и нейтрофилов

были снижены, что являлось одним из критериев включения в исследование.

По полу, возрасту, условиям питания, быта и трудовой деятельности, а также по месту проживания наблюдаемые группы были однородны.

Пациенты 1-й группы переносили лечение несколько хуже, побочные эффекты у них регистрировались чаще, чем во 2-й группе, но были умеренно выражены и обратимы (табл. 3).

Во 2-й группе нежелательные реакции в виде гриппоподобного синдрома, миалгии, депрессии, выпадения волос и цитопенического синдрома зарегистрированы в меньшем проценте случаев по сравнению с пациентами 1-й группы ($p < 0,05$).

При проведении комбинированной ПВТ выявлены также такие побочные явления, как снижение общего числа лейкоцитов и нейтрофилов (табл. 4). В 1-й группе лейкопения наблюдалась с ранних сроков (4-я неделя терапии) у 71% пациентов, нейтропения – у 69%, данные показатели сохранялись достоверно сниженными в течение всего курса лечения ($p < 0,05$), что привело к снижению дозы пегинтерферона $\alpha 2b$ у 26,9% и отмене ПВТ у 9,6% больных этой группы. Во 2-й группе лейкопения отмечена в 35% случаев, нейтропения – в 46%. Резко сниженных показателей лейкоцитов и нейтрофилов, которые могли бы стать причиной коррекции дозы или отмены ПВТ в данной группе не зарегистрировано.

Наблюдение показало, что у 62,2% пациентов, получавших комбинированную ПВТ + дикарба-

Таблица 5
Показатели метаболизма печени при лечении больных ХГС ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа	2-я группа
АлАТ, ЕД/л:		
через 1 мес терапии	68,24±4,37	49,21±3,78*
через 3 мес	89,47±5,34	56,21±4,34*
через 6 мес	64,73±5,43	50,38±4,78*
через 12 мес	49,34±4,38	41,34±3,52*
ЩФ, ЕД/л:		
через 1 мес терапии	221,41±10,21	200,04±12,43*
через 3 мес	205,24±8,73	161,02±5,02*
через 6 мес	197,36±5,64	154,23±4,73*
через 12 мес	195,48±4,03	155,03±3,72
ТП, ЕД:		
через 1 мес терапии	5,03±0,01	4,24±0,41*
через 3 мес	4,94±0,03	3,84±0,04*
через 6 мес	4,79±0,09	3,90±0,03*
через 12 мес	5,04±0,08	4,03±0,02*
Билирубин, мкмоль/л:		
через 1 мес терапии	22,48±0,94	18,47±0,08*
через 3 мес	21,79±0,74	16,24±0,17
через 6 мес	20,73±0,54	17,13±0,21
через 12 мес	21,36±0,98	17,04±0,09*
Альбумин, %:		
через 1 мес терапии	52,04±1,19	54,09±1,23
через 3 мес	53,74±1,41	55,47±1,62
через 6 мес	55,03±2,38	56,43±2,05
через 12 мес	54,16±1,17	55,36±1,64
γ -глобулины, %:		
через 1 мес терапии	23,47±0,84	21,02±0,34*
через 3 мес	22,98±0,97	19,91±0,23*
через 6 мес	23,04±0,88	20,01±0,31*
через 12 мес	22,76±0,11	21,32±0,08*

мин, улучшалось самочувствие — повышалась работоспособности, исчезала слабость.

Оценивая эффективность применения дикарбамина в комплексной терапии больных ХГС, мы изучили его влияние на биохимические показатели и вирусологический ответ. Наиболее значимые данные представлены в табл. 5 и 6.

Как видно из данных, представленных в табл. 5, показатели цитолиза и холестаза в обеих группах достоверно улучшались. Однако в 1-й группе на фоне развившихся нежелательных явлений — лейкопении и нейтропении — приходилось снижать дозу противовирусного препарата, а в отдельных случаях прекращать противовирусную терапию. Эти вынужденные меры обуславливали вирусологический прорыв и в последующем приводили к повышению биохимической активности печеночных трансаминаз.

Непосредственный вирусологический ответ (снижение РНК HCV до неопределяемого уровня) был зарегистрирован у 79,3% пациентов 2-й группы, дополнительно принимавших дикарбамин, что явилось статистически значимым в сравнении с результатами пациентов 1-й группы ($p=0,035$), получавших только комбинированную ПВТ (см. табл. 6). Ранний вирусологический ответ также достоверно чаще регистрировался у пациентов 2-й группы ($p<0,05$).

Таким образом, применение для лечения больных ХГС комбинированной терапии, включающей пегинтерферон $\alpha 2b$, рибавирин и препарат дикарбамин, является перспективным направлением в гепатологии.

Выводы

1. При назначении дикарбамина в комплекс комбинированной противовирусной терапии у больных ХГС не наблюдалось критического снижения уровня лейкоцитов и нейтрофилов на фоне лечения.

2. Включение дикарбамина в комбинированную противовирусную терапию позволяло проводить лечение без снижения дозы и отмены пегинтерферона.

3. Отмечена хорошая переносимость противовирусной терапии у пациентов с ХГС при применении предложенной схемы лечения — пегинтерферон $\alpha 2b$, рибавирин и дикарбамин.

Таблица 6
Эффективность противовирусной терапии, %

Вариант ответа	1-я группа	2-я группа	p
Быстрый вирусологический ответ	82,9	89,7	0,405
Ранний вирусологический ответ	65,9	86,2	0,013
Непосредственный вирусологический ответ	60,3	79,3	0,035

Список литературы

1. *Абдурахманов Д.Т.* Перспективы в лечении хронического гепатита С // Клиническая гепатология. – 2010. – № 3. – С. 3–11.
2. *Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Сторожаков Г.И.* и др. Эффективность и безопасность 48-ми недельной терапии пегинтерфероном α -2a и рибавирином у первичных больных хроническим гепатитом С // Клин. фармакол. терапия. – 2007. – Т. 16, № 1. – С. 1–5.
3. *Fried M.W., Shiftman M., Reddy R.* et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 975–982.
4. *Manns M., McHutchison J., Gordon S.* et al. Kinetic of virological response during Peg-IFNS in chronic hepatitis C // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40 (suppl. 1). – P. 490.
5. Гепатиты. Рациональная диагностика и терапия / Под ред. *Михаэля Фукса*; пер. с нем. под ред. *А.О. Буеверова*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 240 с.
6. *Lindsay K.L., Trepo C., Heintges T.* et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon a-2b to interferon a-2b as initial treatment for chronic hepatitis C // Hepatology. – 2001. – Vol. 34, N 2. – P. 395–403.
7. *Fontana R.J., Walsh J., Moyer C.A.* et al. High dose interfere on alpha 2b and ribavirin in patients previously treated with interferon: results of a prospective, randomized, controlled trial // J. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 34, N 2. – P. 177–182.
8. *Manns M., McHutchinson J.G., Gordon S.* et al. Peginterferon alpha 2b plus ribavirin compared with interferon alpha 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 958–965.
9. *Viscoli C.* The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients // J. Antimicrob. Chemother. – 1998. – Vol. 41 (suppl. D). – P. 65–80.
10. *Hagashi J., Sakai K., Tada S.* et al. Case report: agranulocytosis induced by interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol. 11. – P. 1012–1015.
11. *Fukuda A., Kobayashi H., Teramura K.* et al. Effects of interferon-alpha on peripheral neutrophil counts and serum granulocyte colony-stimulating factor levels in chronic hepatitis C patients // Cytokines Cell. Mol. Ther. – 2000. – Vol. 6. – P. 149–154.
12. *Carreno V., Martin J., Pardo M.* et al. Randomized controlled trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the treatment of chronic hepatitis C // Citokine. – 2000. – Vol. 12. – P. 165–170.

УДК 616.36-036.12-085.24

Эффективность силимарина при хронических диффузных заболеваниях печени

А.В. Матвеев, Е.И. Коняева, Н.В. Матвеева

(Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского Министерства здравоохранения Украины»)

Efficacy of silymarinum at chronic diffuse liver diseases

O.V. Matvieiev, O.I. Konyayeva, N.V. Matvieieva

Цель обзора. Предоставить современные зарубежные данные об эффективности препарата расторопши пятнистой – силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени, неалкогольным стеатогепатозом и первичным билиарным циррозом.

Основные положения. Анализ литературных данных показал, что силимарин является безопасным лекарственным средством и, несмотря на большое количество клинических и экспериментальных работ, его эффективность при алкогольном поражении печени и первичном билиарном циррозе требует дальнейшего изучения, так как ряд систематических обзоров и мета-анализов подвержены обсуждению по причине отсутствия единых методологических подходов, использования препаратов с разной фармакокинетикой и из-за игнорирования требований доказательной медицины.

Заключение. Применение единого стандарта силимарина и проведение дальнейших исследований, выполненных согласно требованиям медицины, основанной на доказательствах, должно окончательно разрешить имеющиеся в настоящее время

The aim of review. To present modern data of foreign literature on efficacy of preparation of Silybum marianum – silymarinum at patients with alcohol-induced liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and primary biliary cirrhosis.

Original positions. Analysis of literary data demonstrated, that silymarinum is a safe pharmaceutical and, despite of a plenty of clinical and experimental publications, its efficacy at alcoholic liver disease and primary biliary cirrhosis requires further studying as series of systematic reviews and metaanalyses are subject for discussion due to the absence of uniform methodological approaches, application of drugs with different pharmacokinetics and because of ignoring of evidence-based medicine requirements.

Conclusion. Application of the uniform silymarinum standard and carrying out of further investigations adhering to requirements of evidence-based medicine, should finally resolve present contradictions in assessment of efficacy of standardized silymarinum in patients with alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and primary biliary cirrhosis.

Матвеев Александр Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии. Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского Министерства здравоохранения Украины». Контактная информация для переписки: avmcsmu@gmail.com; 95006, Украина, АР Крым, г. Симферополь, Бул. Ленина 5/7, КГМУ, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии
Коняева Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии. Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского Министерства здравоохранения Украины». Контактная информация для переписки: avmcsmu@gmail.com; 95006, Украина, АР Крым, г. Симферополь, Бул. Ленина 5/7, КГМУ, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии
Матвеева Наталья Васильевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры спортивной медицины. Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского Министерства здравоохранения Украины». Контактная информация для переписки: matveevanatasha@gmail.com; 95006, Украина, АР Крым, г. Симферополь, Бул. Ленина 5/7, КГМУ, кафедра спортивной медицины

противоречия в оценке эффективности стандартизованного силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени, неалкогольным стеатогепатозом и первичным билиарным циррозом.

Ключевые слова: силимарин, расторопша, печень, алкогольная болезнь, цирроз, неалкогольный стеатогепатоз.

Актуальная проблема использования лекарственных средств, обладающих гепатопротекторной активностью, у пациентов с заболеваниями печени требует осторожного и тщательно взвешенного подхода. Это связано и с увеличением количества больных, страдающих заболеваниями гепатобилиарной системы различной этиологии, и с требованиями, предъявляемыми современной концепцией доказательной медицины.

Целью настоящего обзора зарубежной литературы явилось изучение свойств силимарина — лекарственного средства, получаемого из семян расторопши пятнистой, у пациентов с алкогольной болезнью печени, неалкогольным стеатогепатозом и первичным билиарным циррозом. В своей работе мы использовали информацию баз данных ведущих медицинских издательств — Informa Healthcare, Wiley, Elsevier и других, а также базы данных Medline, Embase и Cochrane Collaborations.

Алкогольная болезнь печени

Известно, что в организме человека силимарин не влияет на метаболизм этанола и не изменяет показатели его экскреции [33]. Несмотря на достаточно большое количество экспериментов с положительным результатом, проведенных на животных разных биологических видов, в том числе высших приматов, клинические исследования отличались низким методологическим качеством и представляли довольно противоречивые результаты [5, 21, 25, 30, 31].

Так, в опубликованной в 1989 г. работе P. Ferenci с соавт. сообщалось об успешном использовании силимарина (в дозе 140 мг 3 раза/сут) у 170 больных алкогольным циррозом печени, особенно на ранних стадиях, позволившем добиться статистически значимого уменьшения смертельных исходов [11]. Вместе с тем в исследовании A. Pares с соавт. 1998 г., которое проводилось у 200 пациентов с той же патологией и вирусной инфекцией, такого эффекта обнаружено не было, хотя тенденция к увеличению выживаемости — по всей видимости за счет уменьшения частоты осложнений основного заболевания (кровотечения и поражения ЦНС) — в группе терапии силимарином определялась ($p \approx 0,059$) [23].

Положительные результаты применения силимарина, как биохимические, так и морфологиче-

Key words: silymarinum, thistle, alcohol-induced disease, liver, cirrhosis, non-alcoholic steatohepatosis.

ские, у пациентов с алкогольной болезнью печени были получены в исследованиях J. Fehér с соавт. [10], A. Pár с соавт. [22] и некоторых других [14, 15]. В ряде работ, в которых отдельно оценивали антифибротический эффект препаратов расторопши с помощью чувствительных биохимических маркёров фиброгенеза, таких как пептид проколлагена III типа (ПИП), также отмечается благоприятное действие силимарина [6, 10, 20].

Отдельного упоминания заслуживает работа M. Velussi с соавт., в которой особый акцент был сделан на влиянии силимарина в дозе 600 мг/день на углеводный обмен у пациентов с алкогольным циррозом печени и инсулиннезависимым сахарным диабетом ($n=60$). В течение 12 мес авторы наблюдали рандомизированных в две группы больных и обнаружили, что силимарин статистически значимо ($p < 0,01$) снижал потребность в инсулине, концентрацию глюкозы и инсулина в крови (натощак и среднесуточный уровень), содержание гликозилированного гемоглобина, глюкагон-стимулированного С-пептида и малонового диальдегида по сравнению с исходными показателями и группой плацебо. Различий в группах по показателям протеинурии, билирубина, щелочной фосфатазы и креатинина не найдено [34].

В 2005 г. A. Rambaldi с соавт. из Кокрейнской гепатобилиарной группы (г. Копенгаген, Дания) провели систематический обзор эффективности экстракта расторопши пятнистой у пациентов с алкогольной болезнью печени, в том числе **сопровождающейся вирусными гепатитами В и С** [24]. Ими были получены следующие данные: экстракт расторопши не изменял частоту осложнений основного заболевания и смертельных случаев во всех группах, при этом в одном из отобранных исследований [11] авторы наблюдали уменьшение смертности пациентов с алкогольной болезнью печени. При анализе смертельных исходов, обусловленных болезнью печени (liver-related mortality), выявлены похожие результаты: в одном исследовании эффективность силимарина была подтверждена, в других — нет. В обзоре обнаружено, что силимарин статистически значимо позитивно влиял на уровни биохимических маркёров — билирубина и гамма-глутамилтранспептидазы, но не альбумина и протромбина. Неопределенными авторы обзора считают результаты мета-анализа влияния

силिमарина на уровни *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ): при использовании модели фиксированных эффектов под воздействием препарата они статистически достоверно снижались, при использовании модели случайных эффектов — нет [24].

К сожалению, в обзоре А. Rambaldi анализируется только одна работа, посвященная изучению морфологических изменений ткани печени под влиянием экстракта расторопши, а именно исследование J.C. Trinchet с соавт., в котором у 116 пациентов с алкогольной болезнью печени не было выявлено значимого улучшения гистологической картины при применении силимарина (420 мг/сут на протяжении 3 мес) в сравнении с плацебо [32]. Отметим, что к моменту написания указанного обзора уже был опубликован ряд подобных сообщений, которые ускользнули от внимания авторов или же (чего нельзя исключить) были забракованы по той или иной причине при первичном анализе. Таким, например, является рандомизированное, двойное слепое исследование Н. Salmi и S. Sarna, в котором у пациентов с алкогольной болезнью печени было обнаружено улучшение морфологической картины (у 14 из 15 пациентов) по сравнению с пациентами контрольной группы (4 из 14 человек), а также значительное уменьшение активности АлАТ и АсАТ [28].

Принимая во внимание низкое методологическое качество работ, отсутствие вирусологического исследования в некоторых из них, широкий доверительный интервал, различие доз, длительности лечения и небольшое количество пациентов, А. Rambaldi с соавт. затруднились сделать однозначный вывод о влиянии силимарина на смертность больных алкогольной болезнью печени, так же как и у пациентов с алкогольной болезнью печени, сопровождающейся гепатитами В и/или С. Авторы подвергли критике существующий методологический подход к проведению исследования силимарина и, среди прочего, отсутствие единых подходов к изучаемому препарату — дозам, длительности терапии, происхождению и концентрации действующего вещества (силибинин) и т. д. [24].

Необходимо отметить, что в самом мета-анализе А. Rambaldi с соавт. можно обнаружить ряд недостатков. Так, авторами были использованы достаточно «жесткие» критерии включения исследований в обзор. Кроме того, непонятным остается «значимость» комбинирования исследований алкогольной болезни печени и вирусных гепатитов без учета анамнеза, клинического течения и других важных характеристик. По нашему мнению, сравнение пациентов только с алкогольной болезнью печени и пациентов с комбинированной алкогольно-инфекционной патологией (гепатиты В и С) **не совсем корректно**.

Подтвердим это следующим примером. При анализе 8 исследований эффективности силимарина у больных с алкогольным поражением печени, включенных А. Rambaldi с соавт. в мета-анализ, величина относительного риска (RR), позволяющая судить об уменьшении смертности в группе силимарина, составила 0,39 ($p \approx 0,02$). При включении пациентов с инфекцией (гепатиты В, С, В + С) RR равнялся 0,5 преимущественно за счет упомянутого выше исследования А. Pares с соавт. [23]. При этом ни в одной из работ, включенных в обзор, не было продемонстрировано увеличения смертности при приеме силимарина. Важно, что, несмотря на неопределенные результаты мета-анализа, Rambaldi с соавт. подчеркивают хороший профиль безопасности этого препарата [24].

Позже R. Saller с соавт. опубликовали обновленную версию своего мета-анализа 2001-го года [26], посвященного клиническому опыту использования силимарина. В нем они показали, что при незначимости различий между влиянием силимарина и плацебо на общую смертность пациентов с алкогольной болезнью печени (16,1 и 20,5% соответственно) данный препарат значительно влияет на смертность, обусловленную патологией печени (10,0 и 17,3%), и уменьшает частоту осложнений алкогольного гепатита, например энцефалопатий [27].

Приведенные результаты систематических обзоров и мета-анализов, и в большей степени обзор Rambaldi с соавт., не опровергнувших антифибротический эффект экстракта расторопши, легли в основу многих клинических рекомендаций, в частности рекомендаций APASL по лечению фиброза печени (Asian Pacific Association for the Study of the Liver) [29], алкогольной болезни печени [21] и др.

Подытоживая раздел, посвященный применению силимарина у пациентов с алкогольным поражением печени, необходимо отметить, что, несмотря на дискуссионный характер вопроса о влиянии на процессы фиброобразования, силимарин является эффективным препаратом у этой категории больных, позволяющим добиться позитивного лабораторного ответа и уменьшения выраженности субъективных симптомов, не проявляя при этом негативного влияния на выживаемость пациентов.

Неалкогольный стеатогепатоз

Рациональность назначения силимарина больным неалкогольным стеатогепатозом также продолжает обсуждаться. Как и при анализе терапевтической активности данного препарата при вышерассмотренной нозологии, это обусловлено прежде всего недостаточным количеством качественных исследований, отвечающих требованиям доказательной медицины.

Так, в одном из исследований, которое проводилось у 85 пациентов с неалкогольным стеатогепатозом в комбинации с вирусным гепатитом С и без него, изучалась эффективность комплекса силимарина, витамина Е и фосфолипидов. Было обнаружено значительное улучшение самочувствия больных, снижение концентрации инсулина в крови, активности трансаминаз и степени выраженности гепатоза [9]. Проведенный через год этой же группой ученых анализ показал, что у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом наблюдается значительное уменьшение выраженности фиброза (при ультразвуковом исследовании), стойкое снижение уровня трансаминаз, но не у больных вирусным гепатитом, и **уменьшение гиперинсулинемии у всех пролеченных пациентов** [18].

В другом исследовании, проведенном в Иране с участием 50 пациентов (32 мужчины и 18 женщин) с рассматриваемой патологией, диагностированной с помощью показателей трансаминаз и результатов ультразвукового исследования, силимарин в дозе 140 мг после 8 нед терапии также приводил к значимому снижению активности АлАТ и АсАТ в группе лечения ($p < 0,001$), при этом в группе плацебо такого эффекта не наблюдалось [12].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании S.L. Hashemi с соавт., в котором использовался силимарин в дозе 280 мг на протяжении 2 мес, выявлено его положительное влияние на АлАТ (нормализация в 52% случаев против 18% в группе плацебо). АсАТ оказалась маркером, еще более чувствительным к терапии: статистически значимое снижение концентрации этого фермента отмечено у 62% больных (против 20% в группе плацебо, $p < 0,0001$). Авторы отмечают хороший профиль безопасности препарата и рекомендуют его использование в качестве средства, дополняющего основную терапию [13]. Наибольшим недостатком этой работы, впрочем как и некоторых других, посвященных использованию экстракта расторопши у больных неалкогольным стеатогепатозом, является отсутствие гистологических данных.

Механизм влияния силимарина на патологические процессы, наблюдаемые при неалкогольном стеатогепатозе, достаточно хорошо изучен в экспериментальных работах на животных и культурах клеток. Ведущая роль принадлежит уменьшению продукции агрессивных свободных радикалов (прежде всего H_2O_2), которые приводят к расстройству функций митохондрий, уменьшению продукции АТФ, нарушению конформации белков и ферментов [3].

Согласно сведениям литературы [36] и сайта ClinicalTrials.gov, в настоящее время проводится одно мультицентровое рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование,

посвященное использованию силимарина у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом. Речь идет о второй части стартовавшего в 2008 г. исследования SyNCH (Silymarin in NASH and C Hepatitis, Identifier: NCT00680407, <http://www.synchtrials.org/>). Целью является определение эффективности и безопасности стандартизированного силимарина (Legalon® Madaus 700 и 420 мг 3 раза в сутки), назначаемого в течение 48–50 нед указанной группе пациентов. В проведении исследования участвуют медицинские центры США, такие как университет Питтсбурга, университет Северной Каролины, университет Томаса Джефферсона, Пенсильванский университет, а также медицинский центр Бет Израэль.

Полученные результаты будут оцениваться по данным гистологического исследования ткани печени перед лечением и после него, биохимическим показателям функции органа и маркерам, характеризующим углеводный обмен и инсулинорезистентность. Окончательные результаты SyNCH, которые, в частности, основываются на улучшении показателей шкалы NAS, будут опубликованы уже в 2011 г. (согласно ClinicalTrials.gov – в августе). Необходимо заметить, что в данном исследовании используется только оригинальный стандартизированный силимарин производства Madaus Inc. (зарегистрирован в России и Украине как Legalon®), который как первый зарегистрированный в мире препарат расторопши является эталонным для проведения исследований по эквивалентности. Это должно предотвратить разночтения в интерпретации результатов, характерные для предыдущих работ по изучению эффективности препаратов расторопши при различных заболеваниях, что связано с неодинаковым составом лекарств и соответственно их фармакокинетикой [1, 2].

Отметим, что рекомендация по назначению растительных средств (силимарина) больным неалкогольным стеатогепатозом уже имеется в ряде руководств 2010 г. по диагностике и лечению этой нозологии, например, в руководстве Китайской ассоциации по изучению болезней печени, в котором в числе препаратов, рекомендованных пациентам с неалкогольной болезнью печени, упомянут и силимарин [8].

Первичный билиарный цирроз

Поиск новых терапевтических средств, подходящих для лечения больных первичным билирным циррозом, продолжает оставаться актуальной задачей современной гепатологии. В список препаратов, которые потенциально могут оказать благоприятное действие, был включен и силимарин. В настоящее время количество качественных клинических работ, посвященных изучению его активности в данной группе больных, чрезвычай-

но мало и ограничено незначительной численностью пациентов [17].

Применение силимарина при первичном билиарном циррозе, который плохо поддавался стандартной терапии урсодезоксихолевой кислотой, изучалось в исследовании Р. Angulo с соавт. [4].

В обзоре Т. Kumagi и В. J. Heathcote (2008) упоминаются исследования, в которых при данной патологии наблюдалось клиническое улучшение состояния больных с первичным билиарным циррозом, проявлявшееся в уменьшении выраженности некоторых клинических симптомов, например — зуда, снижении частоты осложнений основного заболевания, улучшении гистологической картины и отсрочке трансплантации [16].

Заключение

При анализе доступной нам зарубежной литературы был выявлен ряд проблем, касающихся большинства работ, связанных с изучением эффективности силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени, неалкогольным стеатогепатозом и первичным билиарным циррозом.

Важен тот факт, что до сих пор исследования свойств экстракта расторопши пятнистой проводятся с использованием препаратов разных производителей. При этом состав силимарина, как и любого другого лекарственного средства растительного происхождения, зависит от целого ряда факторов — географического происхождения

сырья, особенностей его экстрагирования и дальнейшей обработки, методов определения активного компонента и т. д.

Результаты исследований силимарина основаны на данных, полученных при применении препаратов с различным составом и соответственно фармакокинетикой [1, 2]. Сделанные при этом выводы не могут быть автоматически экстраполированы на все препараты силимаринов. Поэтому первостепенной задачей является выбор одного эталонного стандартизированного силимарина — Легалон® фирмы Madaus (Rottapharm group). Высказанные рекомендации были учтены при проведении второй фазы исследования SyNCH.

Несмотря на вышеупомянутые проблемы, касающиеся выбора конкретного лекарственного препарата и обработки полученных результатов, во многих исследованиях, проведенных с участием больных алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатозом, но не первичным билиарным циррозом, силимарин показал себя как эффективное и безопасное лекарственное средство.

В настоящее время вопрос использования силимарина продолжает активно изучаться при заболеваниях, не связанных с поражением гепатобилиарной системы, например при болезни Альцгеймера, болезнях сердца и почек различной этиологии, сахарном диабете, талассемии, у больных с опухолями различной локализации [7, 19, 35].

Список литературы

1. Матвеев А.В., Коняева Е.И., Курченко В.П., Щекатихина А.С. Гепатопротективные свойства силимарина // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 2. — С. 130–136.
2. Щекатихина А.С. Гепатопротекторные свойства флаволигнанов // Труды Белорусского гос. ун-та. — 2009. — Т. 4, № 1. — С. 27–48.
3. Abenavoli L., Aviello G., Capasso R. et al. Milk thistle for treatment of nonalcoholic fatty liver disease // Hepat. Mon. — 2011. — Vol. 1, N 3. — P. 173–177.
4. Angulo P., Patel T., Jorgensen R.A. et al. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid // Hepatology. — 2000. — Vol. 32. — P. 897–900.
5. Bergheim I., McClain C.J., Arteel G.E. Treatment of alcoholic liver disease // Dig. Dis. — 2005. — Vol. 23, N 3–4. — P. 275–284.
6. Deák G., Müzes G., Láng I. et al. Immunomodulator effect of silymarin therapy in chronic alcoholic liver digestive diseases // Orv. Hetil. — 1990. — Vol. 131, N 24. — P. 1291–1292, 1295–1296.
7. El-Awady E.S., Moustafa Y.M., Abo-Elmatty D.M. et al. Cisplatin-induced cardiotoxicity: Mechanisms and cardioprotective strategies // Eur. J. Pharmacol. — 2011. — Vol. 650, N 1. — P. 335–341.
8. Fan J.G., Jia J.D., Li Y.M. et al. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010 // J. Dig. Dis. — 2011. — Vol. 12, N 1. — P. 38–44.
9. Federico A., Trappoliere M., Tuccillo C. et al. A new silybin vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations // Gut. — 2006. — Vol. 55, N 6. — P. 901–902.
10. Fehér J., Deák G., Müzes G. et al. Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases // Orv. Hetil. — 1989. — Vol. 130, N 51. — P. 2723–2727.
11. Ferenci P., Dragosics B., Dittrich H. et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver // J. Hepatol. — 1989. — Vol. 9, N 1. — P. 105–113.
12. Hajaghamohammadi A.A., Ziaee A., Rafiei R. The efficacy of silymarin in decreasing transaminase activities in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial // Hepat. Mon. — 2008. — Vol. 8, N 3. — P. 191–195.
13. Hashemi S.J., Hajiani E., Sardabi E.H. A placebo-controlled trial of silymarin in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Hepat. Mon. — 2009. — Vol. 9, N 4. — P. 265–270.
14. Held C. Fibrose-Hemmung unter Praxisbedingen // Therapiewoche. — 1992. N 42. — P. 1696–1701.
15. Held C. Therapie der toxischen Hepatopathien. Mariendistel verringert Fibroseaktivität // Therapiewoche. — 1993. — N 43. — P. 2002–2009.
16. Kumagi T., Heathcote E.J. Primary biliary cirrhosis // Orphanet J. Rare Dis. — 2008. — Vol. 3. — P. 1–17.
17. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R. et al. Primary biliary cirrhosis // Hepatology. — 2009. — Vol. 50, N 1. — P. 291–308.
18. Loguercio C., Federico A., Trappoliere M. et al. The effect of a silybin-vitamin E-phospholipid complex on non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study // Dig. Dis. Sci. — 2007. — Vol. 52, N 9. — P. 2387–2395.

19. *Murata N., Murakami K., Ozawa Y.* et al. Silymarin attenuated the amyloid β plaque burden and improved behavioral abnormalities in an Alzheimer's disease mouse model // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2010. – Vol. 74, N 11. – P. 2299–2306.
20. *Múzes G., Deák G., Láng I.* et al. Effect of silimarin (Legalon) therapy on the antioxidant defense mechanism and lipid peroxidation in alcoholic liver disease (double blind protocol) // *Orv. Hetil.* – 1990. – Vol. 131, N 16. – P. 863–866.
21. *O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J.* Alcoholic liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, N 1. – P. 14–32.
22. *Pár A., Róth E., Rumi G.Jr.* et al. Oxidative stress and antioxidant defense in alcoholic liver disease and chronic hepatitis C // *Orv. Hetil.* – 2000. – Vol. 141, N 30. – P. 1655–1659.
23. *Pares A., Planas R., Torres M.* et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 28, N 4. – P.615–621.
24. *Rambaldi A., Bradly P.J., Iaquinto G.* et al. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases – a systematic Cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100, N 11. – P. 2583–2591.
25. *Rockey D.C.* Current and future anti-fibrotic therapies for chronic liver disease // *Clin. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 12, N 4. – P. 939–962.
26. *Saller R., Brignoli R., Melzer J., Meier R.* An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin // *Forsch. Komplementmed.* – 2008. – Vol. 15, N 1. – P. 9–20.
27. *Saller R., Meier R., Brignoli R.* The use of silymarin in the treatment of liver diseases // *Drugs.* – 2001. – Vol. 61, N 14. – P. 2035–2063.
28. *Salmi H.A., Sarna S.* Effects of silymarin on chemical, functional and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1982. – Vol. 17, N 4. – P. 517–521.
29. *Shiha G., Sarin S.K., Ibrahim A.E.* et al. Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) // *Hepatol. Int.* – 2009. – Vol. 3, N 2. – P. 323–333.
30. *Song Z., Deaciuc I., Song M.* et al. Silymarin protects against acute ethanol-induced hepatotoxicity in mice // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2006. – Vol. 30, N 3. – P. 407–413.
31. *Tilg H., Day C.P.* Management strategies in alcoholic liver disease // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 4, N 1. – P. 24–34.
32. *Trinchet J.C., Coste T., Levy V.G.* et al. Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double blind comparative study in 116 patients // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1989. – Vol. 13, N 4. – P. 120–124.
33. *Varga M., Buris L., Fodor M.* Ethanol elimination in man under influence of hepatoprotective silibinin // *Blutalkohol.* – 1991. – Vol. 28, N 6. – P. 405–408.
34. *Velussi M., Cernigoi A.M., de Monte A.* et al. Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 26, N 4. – P. 871–879.
35. *Vidlar A., Vostalova J., Ulrichova J.* et al. The safety and efficacy of a silymarin and selenium combination in men after radical prostatectomy – a six month placebo-controlled double-blind clinical trial // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub.* – 2010. – Vol. 154, N 3. – P. 239–244.
36. *Vuppalanchi R., Chalasani N.* Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49, N 1. – P. 306–317.

УДК 616.34-002-08

Медико-социальная реабилитация больных и инвалидов с воспалительными заболеваниями кишечника

К.А. Великолуг¹, Е.К. Баранская², Ж.М. Сизова²¹ ФГУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы»,² ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Medical and social rehabilitation of patients and disabled persons with inflammatory bowel diseases

K.A. Velikolug, Ye.K. Baranskaya, Zh.M. Sizova

Цель обзора. Осветить состояние и современные подходы к проблеме медико-социальной реабилитации стомированных больных и инвалидов с неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника.

Основные положения. Все инновационные подходы и модели в медико-социальной реабилитации должны иметь адресный характер и опираться прежде всего на личность больного. Следует активно пытаться восстановить нарушенные болезнью функции человека, а также его социальные связи, стремиться к улучшению качества жизни. Важной составляющей в реабилитационном процессе данной категории больных и инвалидов является экспертно-реабилитационная диагностика.

Заключение. Индивидуальная реабилитационная программа должна разрабатываться персонально для каждого стомированного пациента с учетом его реабилитационного потенциала. Эффективность и качество медико-социальной реабилитации стомированных инвалидов зависят от интегративного

The aim of review. To present state-of-the-art and modern approaches to a problem of medical and social rehabilitation of stoma patients and disabled persons with nonspecific inflammatory bowel diseases.

Original positions. All innovational approaches and models in medical and social rehabilitation should be targeted and based first of all on patient's personality. It is necessary to try actively to restore body functions impaired by disease, as well as his/her social interrelations, to improve quality of life. Expert rehabilitational diagnostics is important component in rehabilitational process for this category of patients and disabled persons.

Conclusion. Individual aftertreatment program should be developed individually for each stoma patient according to his/her rehabilitational potential. Efficacy and quality of medical and social rehabilitation of disabled persons with stoma depends on integrative interaction of team of various experts and introduction of interdisciplinary approaches and technologies in systemic process.

Великолуг Константин Александрович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии и экспертно-реабилитационных технологий клиники ФГУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы». Контактная информация для переписки: Vel_71@mail.ru; 125412, Москва, ул. Ангарская, д. 28, к. 2, кв. 45

Баранская Елена Константиновна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава

Сизова Жанна Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава

взаимодействия команды различных специалистов и внедрения в системный процесс междисциплинарных подходов и технологий.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, кишечная стома, инвалидность, реабилитация больных.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, intestinal stoma, physical disability, rehabilitation of patients.

Патологией органов пищеварения страдают в основном лица молодого трудоспособного возраста, что является причиной частой обращаемости в лечебно-профилактические учреждения, а нередко временной и стойкой утраты трудоспособности. Поздняя диагностика и неадекватное лечение *неспецифических заболеваний кишечника* (НВЗК), к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит, приводят к высокой частоте осложнений, летальности и выходу на инвалидность лиц трудоспособного возраста [4]. В настоящее время проблема реабилитации инвалидов с НВЗК становится все более значимой, так как во всем мире наблюдается рост числа больных с данной патологией.

Согласно современным представлениям, реабилитация инвалидов — это система медицинских, психологических, педагогических, социально-экономических мероприятий, направленных на устранение или возможно более полную компенсацию ограничений жизнедеятельности, вызванных нарушением здоровья со стойким расстройством функций организма. Медико-социальная реабилитация инвалидов должна решать следующие задачи: определять реабилитационный потенциал инвалида, его потребность в реабилитации, разрабатывать и реализовывать индивидуальную программу реабилитации инвалида, осуществлять динамический контроль за процессом реабилитации [2].

Несмотря на внедрение новых схем консервативного лечения НВЗК, у 20–30% больных язвенным колитом и у 50–60% пациентов с болезнью Крона в течение жизни возникают показания к хирургическому лечению [1]. Наиболее полная медицинская и социальная реабилитация больных с НВЗК возможна только на основании прогнозирования развития заболевания у конкретного больного, при условии своевременного принятия решения о необходимости операции, применении широкого арсенала многоэтапных и реконструктивных вмешательств [7, 8].

Многие виды оперативных вмешательств, применяемых при НВЗК, с точки зрения реабилитации могут быть разделены на две группы: а) оперативные вмешательства, не требующие наложения стомы; б) оперативные вмешательства, заканчивающиеся наложением постоянной стомы.

Учитывая средний возраст оперируемых больных в 25–35 лет, хирургическая помощь долж-

на решать задачу не только медицинской, но и социально-трудовой реабилитации. Выполнить реконструктивный этап операции, восстановить анальную дефекацию с удовлетворительной функцией держания возможно далеко не у всех пациентов, однако необходимо учитывать такую возможность как минимум у половины из числа оперированных. К вариантам реконструктивных вмешательств, применяемых в настоящее время при язвенном колите и болезни Крона, относят формирование илеоректального анастомоза и илеоанального анастомоза с различными вариантами илеоректопластики. По данным отечественных авторов, реконструктивно-восстановительные операции у рассматриваемой категории больных позволяют добиться успеха в 66,7% случаев [9]. Лучшие результаты достигнуты у пациентов с илеоректальным анастомозом [5].

Необходимо отметить, что основной целью медицинской реабилитации больных, перенесших сфинктеросохраняющие операции, является предупреждение таких осложнений, как рубцовые сужения межкишечного анастомоза, неудовлетворительная функция анального жома, болевой синдром в зоне хирургического вмешательства.

Методы радикального лечения НВЗК ведут к выраженным анатомическим и функциональным нарушениям, что отрицательно сказывается на трудоспособности пациентов в последующем периоде. Наиболее трудную группу для проведения реабилитационных мероприятий представляют больные с постоянным противоестественным задним проходом. Более 50% отказов от хирургического лечения связано с негативным отношением к наложению противоестественного заднего прохода. Длительное тяжелое заболевание, госпитализация, отрыв от привычного окружения, потеря социального статуса, возможность калечащей операции, приводящей к инвалидности, разрушают выработанные в течение всей жизни стереотипы поведения, изменяют систему ценностей и эталонов, существенно перестраивая личность больного, и ставят его перед проблемой адаптации к новым условиям.

Количество пациентов с кишечной стомой достаточно велико и, по данным ВОЗ, составляет 100–150 человек на 100 000 населения.

Нами было обследовано 314 стомированных инвалидов с НВЗК в возрасте от 30 до 76 лет,

в основном старше 50 лет. Тотальная колпроктэктомия с формированием постоянной илеостомы была выполнена 156 пациентам, колэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки и постоянной илеостомой — 101, субтотальная резекция ободочной кишки с наложением илеостомы и сигмостомы — 45, левосторонняя гемиколэктомия с трансверзостомой — 2, правосторонняя гемиколэктомия с формированием илеостомы — 4, илеоцекальная резекция с наложением илеостомы — 6 больным.

Основная потребность обследуемых состояла в медицинской реабилитации, в которой нуждались стомированные инвалиды всех возрастных групп (100%). У большинства выявлена необходимость в восстановительной терапии, а из всех ее видов потребность в лечебном питании (92,3%) и лекарственной терапии (57,9%).

Основной контингент инвалидов — это пациенты с илеостомами. Известно, что при илеостоме опорожнение кишечника происходит очень часто, почти постоянно, стул жидкий и едкий. Нередко появляется понос, который может привести к обезвоживанию, потере электролитов, минеральных веществ и витаминов.

Поэтому большое внимание в реабилитации уделялось полноценному и рациональному питанию, поскольку для данной категории больных и инвалидов часто характерны дефицит массы тела, обменные нарушения, развивающиеся при недостатке белков, липидов, макро- и микроэлементов, непереносимости ряда углеводов [6].

Базисная терапия включает в себя повышенное содержание животного белка (2–2,2 г на 1 кг массы тела), витаминов, минеральных веществ, нормальное содержание жиров и углеводов. Не следует употреблять продукты с грубой клетчаткой, молоко, консервы, острые и соленые блюда, спиртные напитки. Элементные диеты обеспечивают питание нутриентами в виде аминокислот, моносахаридов, короткоцепочечных триглицеридов, которые полностью всасываются в проксимальных отделах тощей кишки. Элиминационные диеты предусматривают исключение тех продуктов, которые больной не переносит. К ним относят безлактозную, аглютенную диету, а также ограничение яиц, цитрусовых и др.

Если при колостоме опорожнение кишечника происходит обычно 2–3 раза в сутки, то при илеостоме частой проблемой является понос. В этой связи с целью уменьшения объема и частоты стула большое значение придается использованию лекарственного препарата «Имодиум» (лоперамид), который взаимодействует с опиатными рецепторами продольных и кольцевых мышц стенки кишечника и ингибирует высвобождение ацетилхолина и простагландина, замедляет перистальтику кишечника и увеличивает время прохождения кишечного содержимого. Назначается

имодиум взрослым в дозе 4 мг, затем в дозе, обеспечивающей частоту стула 1–2 раза в сутки (2–12 мг/сутки); максимальная суточная доза — 16 мг.

Большое значение в медицинской реабилитации придается использованию аминосалицилатов (сульфасалазин, месалазин), так как болезнь Крона не излечивается полностью ни после медикаментозного, ни после хирургического лечения.

Реабилитацию пациентов с НВЗК, имеющих стому, следует начинать как можно раньше, уже на предоперационном этапе. Это не только уменьшит число нежелательных последствий операций, но и обеспечит успешность всех последующих реабилитационных мероприятий. В реабилитации стомированных людей в первую очередь необходимо обеспечить их высококачественными средствами ухода, что позволит контролировать функцию кишечника, поможет адаптировать пациента к новому состоянию организма и даст ощущение надежности и защищенности. Без решения физиологических проблем ни о какой психологической и тем более социальной адаптации не может быть и речи [3].

Одним из основных условий успешной адаптации к изменившимся обстоятельствам жизни и интеграции в общество является отсутствие поздних параколостомических осложнений и включение в реабилитационный процесс стоматерапевтической помощи. Важными составляющими последней являются: предоперационная подготовка, индивидуальный подбор технических средств реабилитации с обучением пользоваться ими пациентов и их родственников, медицинские наблюдения и консультации, организация централизованного бесплатного обеспечения средствами ухода за стомой всех стомированных больных, статистический учет и ведение соответствующей базы данных.

Стомированные пациенты при получении группы инвалидности рассматриваются государственной службой медико-социальной экспертизы как больные по общей категории заболевания и в соответствии с критериями, утвержденными Министерством здравоохранения и социального развития РФ, устанавливается группа инвалидности исходя из существующих требований: постановление «Классификация и временные критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы» от 29 января 1997 г. № 1/30; приказ Минздравсоцразвития РФ от 23 декабря 2009 г. № 1013н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»; постановление Правительства РФ от 20 февраля 2006 г. № 95 «О порядке и условиях признания лица инвалидом» (с изменениями от 7 апреля 2008 г.);

приказ Минздравсоцразвития РФ от 4 августа 2008 г. № 379н «Об утверждении форм индивидуальной программы реабилитации инвалида, индивидуальной программы реабилитации ребенка-инвалида, выдаваемых федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, порядка их разработки и реализации».

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 февраля 2003 г. № 66 «О проведении статистического исследования заболеваемости в Российской Федерации колопроктологической патологией» были разработаны начальные условия для создания единого банка данных стомированных людей России.

Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июля 1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» послужило отправной точкой для реализации всех мероприятий комплексной реабилитации стомированных лиц. Именно оно начало снимать экономический барьер в доступности жизненно важных средств ухода за стомой для большинства стомированных инвалидов.

Современная концепция медико-социальной реабилитации существенным образом меняет подходы к «медицинской модели» реабилитации, расширяет ее границы, позволяет внедрять в модель междисциплинарные системы взаимодействия, что улучшает качество диспансеризации, дает возможность разнообразить виды медико-социальных услуг, делая их более эффективными, способствующими укреплению здоровья, улучшению качества жизни людей с ограниченными возможностями.

Междисциплинарный, многофункциональный, разноплановый характер реабилитационной деятельности обеспечивает интегративное взаимодействие различных специалистов (гастроэнтерологов, проктологов, хирургов, эндоскопистов, фармацевтов, психологов, юристов, социальных работников и др.), государственных учреждений и общественных организаций. Это дает возможность не только повысить эффективность и качество сложного реабилитационного процесса, но и выйти на более высокий уровень — инновационную реабилитацию.

Необходимо отметить, что существенный вклад в процесс медико-социальной реабилитации инвалидов со стомой принадлежит общественным организациям. Одной из первых таких организаций стала московская организация «АСТОМ», созданная в 1993 г.

Реабилитация стомированных больных — это системный, интегративный, поэтапный процесс, который в своих разнообразных методах опирает-

ся прежде всего на личностные особенности больного, активно пытаюсь восстановить нарушенные болезнью функции человека, а также его социальные связи.

Для определения целей и задач реабилитации, формирования индивидуальной реабилитационной программы большое значение имеет оценка медико-социального статуса реабилитанта, включающая в себя: 1) реабилитационную диагностику, 2) экспертное обследование, 3) комплексную оценку реабилитационного потенциала инвалида.

Важным моментом в реабилитационной диагностике является оценка реабилитационного потенциала, предусматривающая определение свойственных конкретному индивиду соматических способностей, сохранившихся вопреки заболеванию или дефекту и служащих предпосылкой для восстановления жизненного статуса, а также прогнозирование уровня возможности компенсации имеющихся ограничений и функциональных нарушений.

Процесс восстановления биосоциальных функций у стомированного пациента можно разделить на 5 последовательных этапов:

— диагностический — время от начала заболевания и постановки клинического диагноза до выбора лечения;

— хирургический (этап хирургического вмешательства) — от момента специальной подготовки к нему до окончания операции;

— конвалесцентный, охватывающий послеоперационный период до выхода стомированного пациента из стационара;

— реконвалесцентный — этап реабилитации после выхода из стационара;

— постконвалесцентный — этап устранения и, возможно, более полной компенсации ограниченной жизнедеятельности [3].

Реабилитационная программа должна разрабатываться персонально для каждого стомированного пациента и включать в себя медицинскую, психологическую, социальную, правовую, профессиональную реабилитацию, каждая из которых направлена на восстановление и компенсацию нарушенных или утраченных биосоциальных функций, устранение или уменьшение ограничений привычной жизнедеятельности, а также на содействие в приспособлении к окружающей среде. Индивидуальная программа реабилитации инвалида является обязательной для исполнения соответствующими органами государственной власти, органами местного самоуправления, предназначенными для этого организациями независимо от организационно-правовых форм и форм собственности.

Заключение

Итак, с учетом вышеизложенного под термином «реабилитация» в медицинской практике

следует понимать комплексную, многоуровневую, интегративную, динамическую систему взаимосвязанных действий, направленных на восстановление человека в здоровье, правах, социальном

статусе, дееспособности и профессиональной деятельности, включающую аспекты профилактики и коррекции различного рода отклонений.

Список литературы

1. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. — М.: Миклош, 2008.
2. Пузин С.Н., Андреева О.С., Сырников И.К., Лаврова Д.И. Основы медико-социальной реабилитации инвалидов. — М., 2003.
3. Суханов В.Г. Социальная адаптация пациентов со стойкой. Проблемы и решения. — М., 2004.
4. Beglinger Ch., Gyr N. Incapacity to work, occupational disability and disability in inflammatory bowel disease // Ther. Umsch. — 2007. — Vol. 64, N 8. — P. 457–462.
5. Fedorov V.D., Oleimikov P.N., Alip'ev V.Iu. Reconstructive surgery in patients with nonspecific ulcerative colitis and Crohn disease // Khirurgiia (Mosk). — 1989. — N 10. — P. 74–77.
6. Kleinman R.E., Balistreri W.F., Heyman M.B. et al. Nutritional support for pediatric patients with inflammatory bowel disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1989. — Vol. 8, N 1. — P. 8–12.
7. Konn M., Morita T., Fujita M. et al. Timing of surgical intervention in ulcerative colitis // Nippon Geka Gakkai Zasshi. — 1985. — Vol. 86, N 9. — P. 1312–1315.
8. Nakano H. Sphincter saving operation for ulcerative colitis // Nippon Geka Gakkai Zasshi. — 1985. — Vol. 86, N 9. — P. 1308–1311.
9. Volkov V.I. Features of surgical rehabilitation of patients with severe inflammatory diseases of the large intestine // Klin. Khir. — 1999. — N 7. — P. 17–18.

УДК 616.351-089.844

Эндоректальная циркулярная проктопластика в лечении ректоцеле

А.М. Кузьминов, Л.П. Орлова, И.В. Зароднюк, В.Ю. Королик,
Ю. А. Джанаев, Ш.Т. Минбаев
(ФГУ «ГНЦ колопроктологии» Минздравсоцразвития России)

Transrectal circular proctoplasty in treatment rectocele

A.M. Kuzminov, L.P. Orlova, I.V. Zarodnyuk, V.Yu. Korolik,
Yu. A. Dzhanayev, Sh.T. Minbayev

Цель исследования. Улучшение результатов лечения больных с ректоцеле.

Материал и методы. Обследовано 97 больных, страдающих ректоцеле 1–3-й степени, оперированных с применением эндоректальной проктопластики.

Результаты. При ректоцеле 1-й и 2-й степени, когда дивертикулоподобное выпячивание стенки прямой кишки, по данным рентгенологического исследования, не превышает 4 см, показано выполнение модифицированной эндоректальной циркулярной резекции слизисто-подслизистого слоя нижеампулярного отдела прямой кишки.

При ректоцеле, размеры которого составляют от 4 до 5 см, рекомендуется проведение эндоректальной проктопластики прямой кишки по методике, предложенной А. Лонго с использованием двух сшивающих аппаратов.

При наличии ректоцеле свыше 5 см целесообразно применять данную методику с дополнительным укреплением ректовагинальной перегородки при помощи аллотрансплантата.

Выводы. Применение эндоректальной проктопластики позволило достичь стойкого выздоровления у всех больных с отсутствием рецидивов заболевания в сроки наблюдения от 1 мес до 5 лет.

Ключевые слова: ректоцеле, хирургическое лечение, операция Лонго.

Aim of investigation. To improve of treatment results of patients with rectocele.

Material and methods. Overall 97 patients with rectocele of the 1–3rd degrees after surgery with application of transrectal proctoplasty were investigated.

Results. At rectocele of 1-st and 2-nd degree when the diverticulum-like protrusion of rectal wall according to X-ray data, does not exceed 4 cm, modified transrectal circular resection of mucosal-submucosal layer of low ampullary region of rectum is indicated.

At rectocele 4 to 5 cm in size transrectal proctoplasty of the rectum by A. Longo with application of two staplers is recommended.

At presence rectocele over 5 cm in size it is rational to apply this procedure with additional strengthening of rectovaginal septum by allotransplant.

Conclusions. Application of transrectal proctoplasty allowed to achieve permanent cure in all patients with no relapses of disease during follow-up from 1 month to 5 years.

Key words: rectocele, surgical treatment, Longo's procedure.

Кузьминов Александр Михайлович – профессор, доктор медицинских наук, руководитель отделения общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза ФГУ «ГНЦ колопроктологии» Минздравсоцразвития России. Контактная информация для переписки: altair54@mail.ru; 123423, Москва, ул. Саяма-Адила, д. 2, ФГУ «ГНЦ колопроктологии» Минздравсоцразвития России

Королик Вячеслав Юрьевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза ФГУ «ГНЦ колопроктологии» Минздравсоцразвития России. Контактная информация для переписки: korolikvu@mail.ru; 123423, Москва, ул. Саяма-Адила, д. 2, ФГУ «ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий»

Ректоцеле – дивертикулоподобное выпячивание стенки прямой кишки в сторону влагалища (переднее ректоцеле) и/или по задней полуокружности прямой кишки (заднее ректоцеле) [3, 4, 13, 14]. Распространенность заболевания, по данным литературы, составляет от 7 до 56,5% среди женщин, имеющих жалобы на нарушения опорожнения [1, 3, 4, 8, 11, 15].

В настоящее время известно более 300 разных методов лечения ректоцеле. Однако частота неудовлетворительных результатов при различных способах хирургического лечения таких больных составляет от 6,7 до 50,1% [1–3, 5, 6, 9, 10]. При наиболее распространенном способе хирургической коррекции ректоцеле – передней леваторопластике, выполняемой как промежностным, так и трансвагинальным доступом, укрепление ректовагинальной перегородки и создание удерживающего каркаса стенки кишки происходит только по передней полуокружности. Существенным недостатком леваторопластики является сохранение циркулярного пролапса стенки прямой кишки, приводящего к нарушению дефекации [3, 10, 13, 15].

Разнообразие применяемых методов свидетельствует о том, что проблема лечения ректоцеле пока не решена, что связано со сложностью патогенеза и диагностики каждого типа данной нозологии. Для повышения эффективности лечения необходима более точная диагностика ректоцеле и сопутствующих заболеваний аноректальной и генитальной зон, на основании результатов которой проводится выбор дифференцированного патогенетически обоснованного объема оперативного вмешательства в зависимости не только от степени, но и от уровня и вида ректоцеле, состояния окружающих органов.

С конца 90-х годов прошлого столетия получил распространение новый трансанальный способ лечения ректоцеле с использованием степлерного аппарата. Впервые этот метод предложил А. Лонго в 1993 г. для устранения хронического геморроя, в дальнейшем он стал с успехом применяться и при ректоцеле [3, 6, 7, 13, 14].

Материал и методы исследования

В ФГУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава России с 2001 г. по апрель 2011 г. накоплен опыт лечения 97 пациенток с различными степенями ректоцеле, которым была выполнена трансанальная эндоректальная циркулярная проктопластика с помощью сшивающего аппарата РРН-03. Возраст больных колебался от 25 до 70 лет (средний 46,3±8,6 года). Всем пациенткам как до, так и после операции выполнялось современное комплексное обследование в объеме: клинический осмотр, включающий вагинальное и ректальное исследование, ректороманоскопия,

дефекография, функциональное исследование запирающего аппарата прямой кишки (манометрия, сфинктерометрия, миография), эндоректальное ультразвуковое исследование.

Наиболее часто встречающимися жалобами были чувство неполного опорожнения прямой кишки и затрудненная дефекация (100%). При этом 67 пациенток (69,0%) отмечали необходимость применения ручного пособия для облегчения акта дефекации, а 41 (42,3%) больная прибегала к ежедневному использованию клизм. С целью опорожнения прямой кишки 19 (19,6%) обследуемых применяли слабительные препараты, такой симптом, как диспареуния, зарегистрирован у каждой пятой больной.

Для формулирования диагноза мы использовали клиническую классификацию, применяемую в ФГУ «ГНЦ колопроктологии» [3] по трем степеням заболевания (табл. 1).

Таблица 1
Распределение больных по степени ректоцеле (n=97)

Степень ректоцеле	Количество больных	
	Абс. число	%
1-я	5	5,2
2-я	53	54,6
3-я	39	40,2
Всего ...	97	100,0

Степень ректоцеле подтверждали рентгенологическим исследованием – дефекографией (n=91) [3, 4]. Характерное выпячивание (от 1,5 до 9 см) прямой кишки во влагалище диагностировано у всех больных.

Наряду с размерами переднего ректоцеле при дефекографии оценивались и другие параметры эвакуаторной функции прямой кишки и изменения кишечной стенки (табл. 2). При анализе полученных результатов у всех обследованных определялось выпячивание во влагалище при натуживании передней стенки кишки размерами от 1,5 до 8 см (рис. 1). Нарушения эвакуаторной функции (увеличение времени опорожнения более 20 с и остаточного объема прямой кишки более 20%) выявлено у 81 (89,0%) пациентки, из них с 1-й степенью ректоцеле – у 1 (1,1%), со 2-й степенью – у 41 (45,0%) и с 3-й степенью – у 39 (42,9%).

У 17 (18,7%) больных обнаружено заднее ректоцеле (см. рис. 1) максимальным размером до 2,5 см и у 27 (29,7%) – избыточная складчатость слизистой оболочки кишки по задней полуокружности. Внутренняя инвагинация задней стенки определена у 12 (13,2%) пациенток.

С целью визуализации характерного выпячивания стенки прямой кишки при натуживании, морфофункциональной оценки состояния

Таблица 2

Показатели дефекографии у больных до операции, абс. число (%)

Показатель	1-я степень (n=4)	2-я степень (n=48)	3-я степень (n=39)	Всего (n=91)
Нарушение опорожнения прямой кишки	1 (1,1)	41 (45,0)	39 (42,9)	81 (89,0)
Избыточная складчатость слизистой прямой кишки	—	5 (5,5)	22 (24,2)	27 (29,7)
Внутренняя инвагинация задней стенки прямой кишки	—	5 (5,5)	7 (7,7)	12 (13,2)
Заднее ректоцеле	—	4 (4,4)	13 (14,3)	17 (18,7)

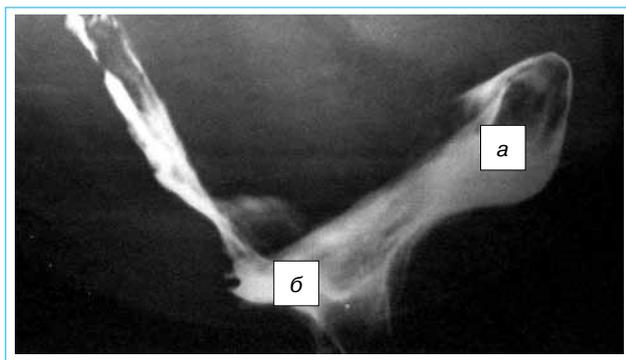


Рис. 1. Дефекография в фазе натуживания а – переднее ректоцеле, б – заднее ректоцеле

кишечной стенки, леваторов и ректовагинальной перегородки у 85 больных до операции проводилось эндоректальное ультразвуковое исследование линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. Пролабирование передней стенки кишки в преддверие влагалища выявлено у всех обследованных, размеры выпячивания составляли от 7,5 до 40 мм. У 56 (65,5%) больных отмечено циркулярное утолщение стенки нижеампулярного отдела до $3,5 \pm 0,5$ мм (норма 2 мм) за счет компенсаторного увеличения толщины и гиперподвижности слизистоподслизистого слоя, возникающих при частом неэффективном натуживании на фоне частичного опорожнения прямой кишки. Однако на фоне утолщения кишечной стенки происходит истончение ректовагинальной перегородки пропорционально степени развития заболевания, что связано с перерастяжением структур этой зоны (табл. 3).

Избыточная складчатость слизистой оболочки нижеампулярного отдела прямой кишки по задней полуокружности определена у 37 (43,5%) пациенток: у 8 – со 2-й степенью и у 29 – с 3-й

степени ректоцеле. При каждом исследовании оценивалось состояние мышцы, поднимающей задний проход: ее толщина, структура, угол соединения с внутренним сфинктером. Наибольшее значение имеет угол соединения леваторов, а именно степень расхождения их ножек (табл. 4).

Нами была проведена сравнительная оценка этих показателей у больных со 2-й и 3-й степенью ректоцеле. Согласно полученным данным, при 3-й степени заболевания угол соединения леваторов с наружным сфинктером уменьшается, что говорит об увеличении степени расхождения ножек леваторов. Таким образом, расхождение леваторов наиболее выражено при максимальном выпячивании стенки кишки, что является второстепенным и провоцируется постоянным перерастяжением и пролабированием прямой кишки во влагалище, однако при этом толщина леваторов изменяется мало (табл. 5).

Следует отметить, что уменьшение толщины леваторов менее 1 см выявлено только у 28 (32,9%) больных с 3-й степенью ректоцеле, в остальных случаях она составляла в среднем 15 мм, что свидетельствует об отсутствии каких-либо структурных изменений леваторов, в связи с чем истончение последних носит вторичный характер в патогенезе ректоцеле.

Важным методом комплексного обследования больных ректоцеле является оценка функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки. У всех больных до операции (n=69) отмечено некоторое снижение его сократительной способности. При этом у пациенток отсутствовали характерные для анальной инконтиненции жалобы. Снижение тонуса и волевых сокращений указывает на наличие слабости мышц запирающего аппарата кишки из-за частого длительного

Таблица 3

Показатели эндоректального ультразвукового исследования у больных ректоцеле (n=85)

Показатель	Степень ректоцеле		
	1-я	2-я	3-я
Размер выпячивания прямой кишки в преддверие влагалища, мм	7,5±0,1	20,5±7,7	22,4±4,7
Толщина стенки прямой кишки, мм	3,5±0,5	4,3±2,2	2,9±0,8
Толщина ректовагинальной перегородки, мм	2,5±0,5	1,4±0,6	1,4±0,8
Толщина продольной мышцы прямой кишки, мм	1,0±1,0	0,9±0,7	0,6±0,6
Избыточная складчатость слизистой оболочки прямой кишки	—	8 (9,4%)	29 (34,1%)

Таблица 4

Показатели угла соединения леваторов с наружным сфинктером в зависимости от степени ректоцеле

Степень ректоцеле	Угол соединения ножки леватора с наружным сфинктером, градусы	
	Слева	Справа
2-я	39,3±13,7	39,6±8,6
3-я	31,5±7,3	33,0±8,9

Таблица 5

Параметры оценки леваторов прямой кишки по данным эндоректального ультразвукового исследования

Толщина леваторов, мм	Степень ректоцеле		
	1-я	2-я	3-я
Правого	13,0±0,1	15,2±3,6	13,2±3,2
Левого	16,0±0,1	12,7±2,4	13,8±3,8

неэффективного натуживания на фоне частичного опорожнения.

При оценке ректоанального рефлекса у всех больных отмечена тенденция к увеличению времени и амплитуды рефлекторной релаксации внутреннего сфинктера и повышению порога данного рефлекса наружного сфинктера, что связано с постоянным раздражением всего запирающего аппарата пролабирующим сегментом кишечной стенки с каловыми массами, находящимся в прямой кишке после ее частичного опорожнения.

Результаты исследования

Техника операции была следующей. Всем пациенткам в плановом порядке была выполнена *эндоректальная слизисто-подслизистая резекция* (ЭСПР) нижеампулярного отдела прямой кишки в различных ее модификациях и комбинациях (табл. 6). К вмешательствам больных готовили при помощи очистительных клизм. Операции выполняли под эпидурально-сакральной анестезией.

При наличии ректоцеле 1-й и 2-й степени, когда размеры выпячивания не превышали 4 см, использовалась модифицированная нами мето-

дика ЭСПР, преимуществом которой является возможность ликвидации участка стенки шириной до 4–5 см при применении только одного сшивающего аппарата. Отличительной особенностью предложенной модификации в сравнении с методикой А. Лонго является наложение одного циркулярного кисетного шва, при этом по передней полуокружности накладываемся непрерывный кисетный шов в поперечном зигзагообразном направлении с захватом наибольшего участка избытка слизистой оболочки прямой кишки, а по задней полуокружности – в линейном направлении. Этот прием позволял ликвидировать имеющийся пролапс стенки кишки шириной до 4–5 см (рис. 2).

При наличии выраженного циркулярного пролапса кишечной стенки более 4 см (что соответствует 3-й степени ректоцеле) использовалась методика А. Лонго, при которой поочередно накладывали 2–3 полукисетных шва в зависимости от выраженности пролапса: сначала делали это по передней полуокружности с целью захвата всего пролабирующего участка стенки кишки и проводили его резекцию, а затем накладывали 1–2 полукисетных шва по задней полуокружности и также осуществляли резекцию этого участка (рис. 3). При этом операция осуществлялась при помощи двух сшивающих аппаратов, что повышает материальные затраты на операцию в 2 раза.

При выпячивании стенки прямой кишки более 5 см и значительном расхождении леваторов данная операция сочеталась с дополнительным укреплением ректовагинальной перегородки путем леваторопластики (патент № 2252712 от 27.05.05 г.) или с помощью аллотрансплантата (полурассасывающаяся сетка Ultrapro) – получена приоритетная справка № 2010126915 от 1.07.2010 г. (рис. 4).

Интраоперационных осложнений при выполнении ЭСПР прямой кишки не выявлено. В послеоперационном периоде у 23 (23,7%) пациенток были диагностированы различные виды осложнений, у некоторых больных два и более (табл. 7). Самым распространенным осложнением явился отек наружных геморроидальных узлов (15,4%), при этом тромбоза не выявлено ни в одном случае. В связи с развитием данного осложнения применялась консервативная венотонизирующая терапия с

Таблица 6

Характер оперативного вмешательства у больных (n=97)

Объем операции при ректоцеле	Эндоректальная слизисто-подслизистая резекция прямой кишки			
	модифицированный вариант	по методу А. Лонго	с леваторопластикой	с пластикой аллотрансплантатом
1-й степени	5 (5,2%)	–	–	–
2-й степени	38 (39,2%)	15 (15,5%)	–	–
3-й степени	–	18 (18,5%)	4 (4,2%)	17 (17,5%)
Всего ...	43 (44,3%)	33 (34,0%)	4 (4,2%)	17 (17,5%)

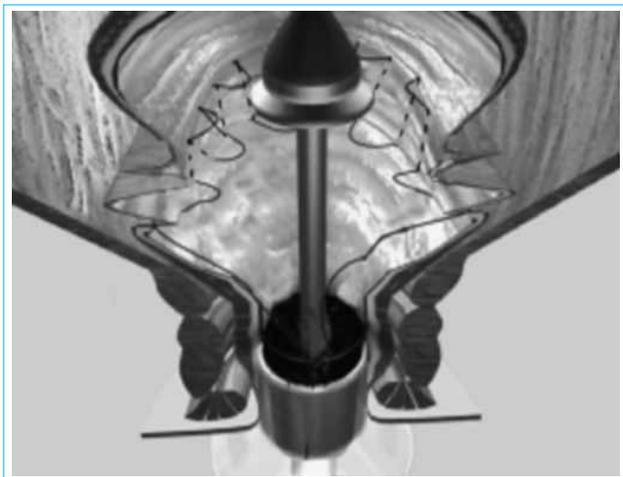


Рис. 2. Схема модифицированного кисетного шва по передней полуокружности при выполнении ЭСПР прямой кишки

положительным эффектом. Такое грозное осложнение, как послеоперационное ректальное кровотечение, отмечено у 1 (1,0%) больной, что потребовало экстренного оперативного вмешательства (выполнено прошивание кровоточащего сосуда).

Отдаленные результаты лечения изучены у 63 больных (64,9%). Сроки наблюдения составили от

2 до 24 мес. По данным клинических наблюдений, уже через 1 мес происходит постепенная нормализация опорожнения прямой кишки, пациенты не прибегают к использованию ручного пособия при дефекации, применению очистительных клизм и слабительных препаратов. В то же время у 12 больных (12,4%) отмечалось чувство неполного опорожнения, уменьшавшееся на фоне проводимой консервативной терапии. Спустя 3 мес оно сохранялось у 5 пациенток и постепенно нивелировалось на фоне консервативного лечения.

С целью объективизации полученных результатов в отдаленном послеоперационном периоде проводилась дефекография (табл. 8).

После хирургического вмешательства у 72 (80,9%) больных не наблюдалось ранее выявленного выпячивания стенки прямой кишки во влагалище, у 8 (12,7%) пациенток, ранее имевших ректоцеле размером более 4 см, сохранялось выпячивание до 2,0 см, при этом у всех этих больных анастомоз располагался высоко (выше 4–5 см зубчатой линии), но нарушения опорожнения прямой кишки на фоне соблюдения корригирующей высокошлаковой диеты в послеоперационном периоде не было ни у кого. Заднее ректоцеле и избыточная складчатость слизистой оболочки прямой кишки не отмечены ни в одном случае по сравнению с

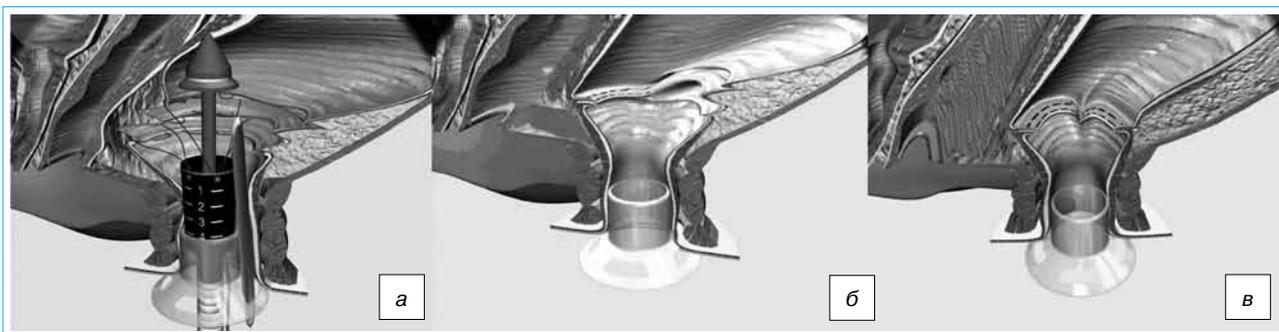


Рис. 3. Схема ЭСПР прямой кишки по методу А. Лонго
 а – наложение полукисетных швов по передней полуокружности, б – вид после резекции передней полуокружности, в – окончательный вид после операции

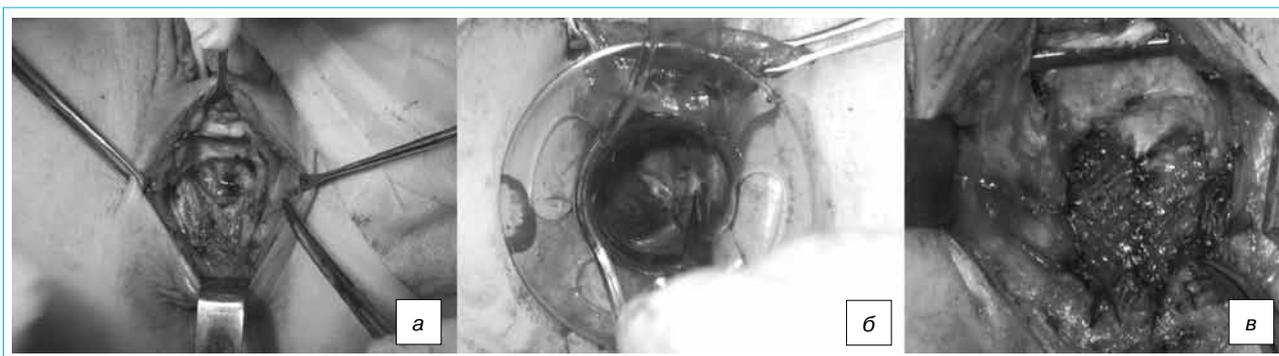


Рис. 4. Схема ЭСПР прямой кишки по методу А. Лонго с пластикой ректовагинальной перегородки аллотрансплантатом

а – расщепление ректовагинальной перегородки и выделение леваторов, б – окончательный вид после выполнения трансанального этапа по методике А. Лонго, в – фиксированная сетка Ultrapro

Таблица 7
Характер и частота ранних послеоперационных осложнений (n=97)

Характер осложнений	Количество осложнений	
	Абс. число	%
Кровотечение из области анастомоза	1	1,0
Рефлекторная задержка мочеиспускания	11	11,3
Отек наружных геморроидальных узлов	15	15,4
Расхождение швов промежностной раны	2	2,0
Анастомозит	1	1,0

Таблица 8
Показатели дефекографии до и после операции, абс. число (%)

Показатель	До операции (n=89)	После операции (n=63)
Переднее ректоцеле	89 (100,0)	8 (12,7)
Нарушение эвакуаторной функции прямой кишки	72 (80,9)	—
Избыточная складчатость слизистой оболочки прямой кишки	29 (32,6)	—
Внутренняя инвагинация прямой кишки	13 (14,6)	1 (1,6)
Заднее ректоцеле	19 (21,3)	—

показателями до операции (21,3 и 32,6% соответственно). У 1 (1,6%) пациентки сохранились рентгенологические признаки внутренней инвагинации прямой кишки, что скорее всего связано с более низкой зоной резекции (1,5 см выше зубчатой линии), в остальных случаях зона анастомоза располагалась в 2–4 см выше зубчатой линии (рис. 5).

В ходе ультразвукового исследования прямой кишки у всех оперированных больных отсутствовали ранее выявленные пролабирование стенки прямой кишки в преддверие влагалища и избыточная циркулярная складчатость слизистой оболочки. При этом четко визуализировался анастомоз в нижнеампулярном отделе, где было выявлено утолщение кишечной стенки ($3,6 \pm 1,3$ мм) за счет мышечного слоя.

При сравнительной оценке электрофизиологических данных до и после операции отмечается снижение амплитуды и времени релаксации внутреннего сфинктера при отсутствии изменений со стороны наружного сфинктера. Этот факт говорит об улучшении адаптационной функции прямой кишки и нормализации рефлекторных ответов со стороны внутреннего сфинктера.

Результаты проведенного обследования оценивались комплексно по следующим критериям:

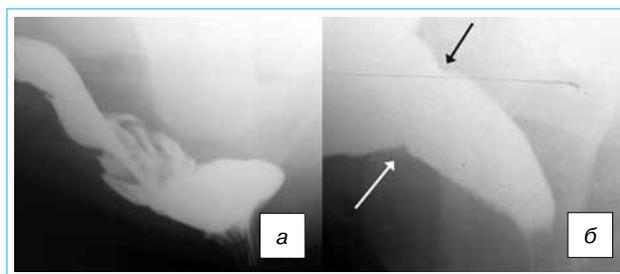


Рис. 5. Дефекография в фазе натуживания а – до операции, б – после операции через 3 мес. Стрелками указана зона анастомоза

хорошие, удовлетворительные, неудовлетворительные: хорошие – отсутствие жалоб, клинических, рентгенологических и ультразвуковых симптомов ректоцеле; удовлетворительные – самостоятельное опорожнение прямой кишки на фоне корректирующей диеты без применения ручного пособия, наличие выпячивания кишки во влагалище в размере до 2 см по данным инструментальных обследований; неудовлетворительные – сохранение затрудненного опорожнения, использование ручного пособия при дефекации, отсутствие уменьшения размеров ректоцеле.

Хорошие результаты отмечены в 80,9% случаев. При этом большая часть из них наблюдалась у больных, имевших до операции размеры ректоцеле в пределах 4–5 см. Удовлетворительные результаты зарегистрированы у 19,1%, но сохранность незначительного выпячивания по данным дефекографии выявлена только у 8 (12,7%) больных из 63 обследованных в отдаленные сроки.

Обсуждение результатов исследования

Причинами образования ректоцеле на ранних стадиях, по нашему мнению, являются микро-разрывы продольной мышцы подслизистого слоя, формирующиеся под воздействием различных травматических факторов (роды, запоры и др.), что приводит при натуживании к избыточному пролабированию и подвижности подслизистой основы, перерастяжению и расхождению непосредственно мышечной оболочки прямой кишки. В дальнейшем наблюдаются истончение всей стенки кишки, формирование грыжеподобного дефекта в подслизисто-мышечном слое и образование дивертикулоподобного выпячивания кишечной стенки во влагалище.

При прогрессировании заболевания длительное перерастяжение и пролабирование стенки прямой кишки приводят и к расхождению передней порции леваторов, и к изменению топографо-анатомических взаимоотношений органов малого таза, что подтверждается результатами ультразвукового исследования [7, 8, 11, 14].

При выполнении леваторопластики укрепление ректовагинальной перегородки и создание удерживающего каркаса стенки кишки происходит лишь по передней полуокружности [1, 3, 5, 7, 8, 13, 15]. Существенным недостатком данной операции является сохранение циркулярного пролапса кишечной стенки, приводящего к нарушению дефекации [3, 10–12, 15]. При известных трансанальных способах хирургической коррекции ректоцеле достигается, как правило, ликвидация пролапса слизистой оболочки прямой кишки только по передней полуокружности с низведением мобилизованного участка слизистой оболочки без укрепления кишечной стенки и сшивания ее истонченных структур. Также при указанных методиках велика вероятность ретракции низведенного лоскута стенки кишки, что повышает риск развития гнойно-воспалительных осложнений [6, 7, 9].

В основе эндоректальной циркулярной проктопластики, выполняемой с помощью циркулярного сшивающего аппарата, лежит одновременная резекция пролапса слизисто-подслизистого слоя нижеампулярного отдела прямой кишки и истонченных анатомических структур с ликвидацией дефекта мышечного слоя кишечной стенки, при этом используется сшивание неизмененных

мышечных структур стенки механическим швом и формируется соединительно-мышечный каркас стенки кишки. Преимуществами циркулярной ЭСПР являются: малая травматичность, невыраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде, сокращение сроков пребывания в стационаре и времени медицинской и социальной реабилитации больных.

Выводы

При ректоцеле 1-й и 2-й степени, когда дивертикулоподобное выпячивание стенки прямой кишки по данным рентгенологического исследования не превышает 4 см, показано выполнение модифицированной эндоректальной циркулярной резекции слизисто-подслизистого слоя нижеампулярного отдела кишки.

При ректоцеле, размеры которого составляют от 4 до 5 см, рекомендуется выполнять ЭСПР по методике, предложенной А. Лонго с использованием двух сшивающих аппаратов.

При наличии ректоцеле размерами свыше 5 см целесообразно применять данную методику с дополнительным укреплением ректовагинальной перегородки при помощи аллотрансплантата.

Список литературы

1. *Абдуллаев М.Ш.* Клиника, диагностика и лечение ректоцеле: Дис. ... канд. мед. наук. — Алма-ата, 1989. — С. 73–78, 114–128.
2. *Аптова Л.Р.* Определение морфофункциональных изменений дистального отдела прямой кишки и замыкательного аппарата у больных ректоцеле и обоснование методов хирургической коррекции: Дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2000. — С. 27–80.
3. *Воробьев Г.И.* Основы колопроктологии. — Ростов н/Д: Феникс, 2001. — С. 203–209.
4. *Зароднюк И.В.* Рентгенологическая дефекография в обследовании колопроктологических больных // Радиология-практика. — 2004. — № 2. — С. 26–30.
5. *Мудров А.А.* Хирургическое лечение ректоцеле перинеально-анальным доступом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — С. 115–132.
6. *Altomare D.F., Rinaldi M.A.* Veglia Combined perineal and endorectal repair of rectocele by circular stapler. A novel surgical technique // Dis. Colon Rectum, 1999. — Vol. 45, N 11. — P. 1549–1551.
7. *Voccasanta P., Venturi M., Calabro G.* et al. Which surgical approach for rectocele? A multicentric report from Italian coloproctologists // Tech. Coloproctol. — 2001. — Vol. 5, N 3. — P. 149–156.
8. *Gorsch R.W.* Proctologic anatomy. — Baltimore, 1955. — P. 21–23, 35–42.
9. *Khubchandani I.D., James A.S., Jonh J.S., Ayman R.H.* Endorectal repair of rectocele // Dis. Colon Rectum. — 1983. — Vol. 26. — P. 792–796.
10. *Meurette G., Lehur P.A.* Commentary: STARR and Transtar procedures // Colorectal. Dis. — 2009. — Vol. 11, N 8. — P. 828–830.
11. *Oster S., Astrup A.* A new vaginal operation for recurrent and large rectocele using dermis transplant // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1981. — N 5. — P. 493–495.
12. *Pucciani M.L., Rottoli A., Bologna M.* et al. Anterior rectocele and anorectal dysfunction // Int. J. Colorect. Dis. — 1996. — N 11. — P. 1–9.
13. *Reboa G., Gippioni M., Logorio M.* et al. The impact of stapled transanal rectal resection on anorectal function in patients with obstructed defecation syndrome // Dis. Colon Rectum. — 2009. — Vol. 52, N 9. — P. 1598–604.
14. *Regadas F.S., Regadas S.M., Rodrigues L.V.* et al. Transanal repair of rectocele and full rectal mucosectomy with one circular stapler: a novel surgical technique // Tech. Coloproctol. — 2005. — N 9. — P. 63–66.
15. *Sullivan E.S., Longaker C.J., Lee P.V.* Total pelvic mesh repair a ten-year experience // Dis. Colon Rectum. — 2001. — Vol. 44, N 6. — P. 857–863.

УДК [616.351-006.6-06:616.36-004]-08:616.351-089.87

Экстирпация прямой кишки по поводу рака у больного с декомпенсированным циррозом печени и портальной гипертензией

(Клиническое наблюдение)

П.В. Царьков¹, В.М. Лебевез², В.И. Стамов³, В.В. Никода³, А.Ю. Кравченко¹,
Е.Д. Любивый², Б.Н. Башанкаев¹, М.А. Данилов¹

(¹Отделение колопроктологии с хирургией тазового дна, ²отделение портальной гипертензии,
³отделение анестезиологии и реанимации Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН)

Extirpation of rectum for cancer in patient with decompensated liver cirrhosis and portal hypertension

(Clinical case)

P.V. Tsarkov, V.M. Lebezev, V.I. Stamov, V.V. Nikoda, A.Yu. Kravchenko,
Ye.D. Lyubiviy, B.N. Bashankayev, M.A. Danilov

Цель публикации. Оценить эффективность мультидисциплинарного подхода в лечении больных раком прямой кишки, сочетающимся с портальной гипертензией и циррозом печени на примере клинического наблюдения.

Основные положения. Больному 71 года (диагностированы рак нижнеампулярного отдела прямой кишки и сопутствующие заболевания – декомпенсированный цирроз печени, портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода и желудка, печеночно-клеточная недостаточность класса С по классификации Чайлда–Пью) выполнена одномоментная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с парааортальной лимфаденэктомией, формированием концевой забрюшинной колостомы, спленэктомией, деваскуляризацией желудка, гастротомией с прошиванием варикозно-расширенных вен нижней трети пищевода и желудка. На основе зарубежного опыта проанализированы риски подобных хирургических вмешательств и, основываясь на успешном клиническом наблюдении

The aim of publication. To estimate efficacy of multidisciplinary approach in treatment of patients with rectal cancer together with portal hypertension and liver cirrhosis using the example of clinical case.

Original positions. 71 year-old male patient with diagnosed low rectal cancer and concomitant: decompensated liver cirrhosis, portal hypertension with varicose esophageal and stomach veins and hepatocellular failure of class C by Child-Pugh. Patient was treated by simultaneous abdomino-perineal rectal excision with para-aortic lymphadenectomy and retroperitoneal end colostomy, splenectomy, devascularization of the stomach, gastrotomy with stitching of varicose veins at the lower third of the esophagus and the stomach. On the basis of foreign experience, risks of such surgical interventions were analyzed and, based on current clinical case, optimal surgical concept for patients of this category is proposed.

Conclusion. Multidisciplinary approach in diversified clinic allows to provide adequate treatment of patients with cancer of the rectum combined with portal hypertension and liver cirrhosis.

Царьков Петр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ РАМН. Контактная информация для переписки: tsarkov@proctosite.ru; 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

Лебевез Виктор Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, отделение портальной гипертензии РНЦХ РАМН

Стамов Виталий Иванович – кандидат медицинских наук, отделение анестезиологии и реанимации РНЦХ РАМН

Никода Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, отделение анестезиологии и реанимации РНЦХ РАМН

Кравченко Александр Юрьевич – кандидат медицинских наук, отделение колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ РАМН.

Любивый Евгений Дмитриевич – кандидат медицинских наук, отделение портальной гипертензии РНЦХ РАМН

Башанкаев Бадма Николаевич – отделение колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ РАМН

Данилов Михаил Александрович – отделение колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ РАМН

нии, предлагается оптимальная концепция хирургического лечения больных данной категории.

Заключение. Мультидисциплинарный подход в условиях многопрофильной клиники позволяет обеспечить адекватное лечение больных раком прямой кишки, сочетающимся с портальной гипертензией и циррозом печени.

Ключевые слова: рак прямой кишки, брюшно-промежностная экстирпация, портальная гипертензия, варикозно-расширенные вены пищевода и желудка, цирроз печени, мультидисциплинарный подход.

Key words: rectal cancer, abdomino-perineal excision, portal hypertension, varicose veins of the esophagus and the stomach, liver cirrhosis, multidisciplinary approach.

В настоящее время отмечается рост хронических заболеваний печени, являющихся причинами отказа от принятых протоколов хирургического лечения различных патологических состояний. Это обусловлено увеличением заболеваемости вирусным гепатитом и наличием гепатотропных токсических факторов, что приводит к развитию *цирроза печени* (ЦП) с печеночно-клеточной недостаточностью и, как следствие, — портальной гипертензии [14].

Около 10% пациентов с ЦП подвергаются хирургическому лечению по поводу варикозно-расширения вен портальной системы, гепатоцеллюлярной карциномы и пупочной грыжи. Периоперационный период у них отличается более высоким уровнем послеоперационных осложнений и летальности, чем среди больных общей выборки. При этом частота осложнений и смертельных исходов напрямую коррелирует с тяжестью печеночно-клеточной недостаточности [11, 18]. По данным А. Ziser и соавт. [21], послеоперационная летальность у больных циррозом варьирует от 8 до 25% в зависимости от объема и вида хирургического вмешательства, тогда как в группе без хронических заболеваний печени данный показатель не превышает 1%. Среди пациентов, подвергнутых коло-ректальной хирургии, при наличии у них цирроза печени число смертельных исходов достигает 41% [7]. При сочетании ЦП с портальной гипертензией стационарная летальность возрастает вдвое [13].

В доступной литературе встречаются лишь единичные работы, описывающие одномоментные сочетанные хирургические вмешательства по поводу портальной гипертензии и рака прямой кишки. В связи с этим публикация таких наблюдений является актуальной с точки зрения определения тактики ведения больных в подобных ситуациях.

Описание клинического случая

В январе 2011 г. в отделение колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН обратился пациент Д. 71 года с наблюдавшимися в последние 2 месяца жалобами на постоянные боли в заднем проходе, усиливающиеся во время акта дефекации, примесь

крови в кале. При амбулаторном обследовании по месту жительства диагностирована высокодифференцированная аденокарцинома прямой кишки. Кроме того, из анамнеза жизни известно, что 25 лет назад выявлен вирусный гепатит В и D, исходом которого стал цирроз печени. На момент обращения симптомами данного заболевания были боли в правом подреберье, усиливающиеся после погрешности в диете, метеоризм, частые носовые и десневые кровотечения, периодические подъемы температуры тела до 38,0 °С, кожный зуд. На протяжении последних 10 лет пациент находился под наблюдением у гастроэнтеролога по месту жительства. Помимо указанных жалоб больной отмечает аллергическую реакцию на йодсодержащие вещества в виде кожной сыпи и затруднения дыхания.

Характерными особенностями клинического осмотра были: снижение питания, иктеричный оттенок кожных покровов и склер, на коже верхней половины туловища классические «печеночные знаки» — сосудистые телеангиоэктазии, гинекомастия. Живот увеличен в размерах, при перкуссии в отлогих местах живота притупление перкуторного звука. Пальпация печени болезненная, край ее острый и плотный, не выходит за пределы реберной дуги. Селезенка увеличена в размерах. Паховые лимфатические узлы без изменений. При пальцевом исследовании прямой кишки на уровне зубчатой линии по задней полуокружности определялся нижний полюс циркулярного, бугристого, плотного и болезненного при пальпации, контактно кровоточивого опухолевидного образования с язвенным дефектом в центре.

Пациенту был выполнен ряд обследований, направленных на установление тяжести заболевания и степени операционного риска. При *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) органов брюшной полости печень имеет ровные контуры, нормальные размеры, повышенную эхогенность паренхимы. Селезенка увеличена до 9,0×22,4 см. Вены портальной системы варикозно расширены, извиты, окружают поджелудочную железу; особенно крупные сосуды (до 2,2–2,8 см) определяются между левой долей печени, стенкой желудка и поджелудочной железой. Диаметр портальной вены 1,8 см (максимальная скорость кровотока

0,23 м/с, средняя скорость 0,15 м/с, объемная скорость 1,9 л/мин), диаметр селезеночной вены 1,7 см, печеночных вен – 0,8 см, нижней полой вены – 1,8 см. Данных за тромбоз вен портальной системы нет.

При *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) диагностированы: варикозное расширение вен пищевода 3-й степени с преимущественной локализацией в верхней и средней трети с высоким риском кровотечения (по правой и задней стенкам пищевода два венозных ствола до 3–4 мм, переходящие в четыре магистральных ствола до 5–6 мм в диаметре, немного извитые, с четкообразными утолщениями, слизистая над венами с явлениями васкулопатии), варикозное расширение вен желудка (до 0,8–1,0 см начиная с 22 см от резцов по левой полуокружности задней стенки пищевода-желудочного перехода вплоть до дна желудка с формированием венозного конгломерата, не спадающегося при инсuffляции воздуха, слизистая над венозными узлами очагово гиперемирована).

В клинических анализах крови выявлена анемия средней степени тяжести (гемоглобин 95 г/л, гематокрит 27,5%), выраженная тромбоцитопения (тромбоциты $40 \cdot 10^9$ /л), гипокоагуляция (фибриноген 1,29 г/л, протромбиновый индекс 43,71%, международное нормализованное отношение 2,23) и гипербилирубинемия (билирубин общий 78,3 мкмоль/л, прямой 15,5 мкмоль/л). Результаты серологического исследования крови на антитела к ВИЧ, HCV, реакция Вассермана – отрицательные, анализ на антитела к Hbs положительный. Уровень раковоэмбрионального антигена 9,1 нг/мл.

При трансректальном УЗИ определяется неравномерное опухолевое утолщение стенок средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки без признаков прорастания в прилежащие органы. По результатам магнитно-резонансной томографии органов малого таза опухолевая инфильтрация длиной до 10 см распространяется на анальный канал, ниже- и среднеампулярный отделы прямой кишки. Опухоль вовлекает внутренний и наружный анальный сфинктеры, леватор по правой полуокружности, прорастает в мезоректальную клетчатку преимущественно в задних и боковых отделах с вовлечением мезоректальной фасции и пузырно-прямокишечного кармана брюшины, но без поражения семенных пузырьков, мочевого пузыря, мочеточников.

Ректороманоскопия и колоноскопия не проводились в связи со стенозирующим характером опухоли и выраженным болевым синдромом. Рентгенография органов грудной клетки не выявила патологических изменений. Компьютерная томография брюшной полости и грудной клетки не выполнялась из-за непереносимости больным йодсодержащих контрастных препаратов.

С целью определения тактики лечения был проведен мультидисциплинарный консилиум с участием онкологов, колопроктологов, специалистов по лечению портальной гипертензии, анестезиологов, реаниматологов, трансплантологов. Учитывая наличие у больного стенозирующей злокачественной опухоли нижеампулярного отдела прямой кишки с переходом на анальный канал и риск развития толстокишечной непроходимости, было рекомендовано проведение хирургического вмешательства в объеме удаления опухоли. От лучевой, химио- или химиолучевой терапии решено отказаться в связи с угрозой развития непроходимости и проявлениями гепатоцеллюлярной недостаточности. Однако, принимая во внимание тяжелую конкурирующую патологию – декомпенсированный цирроз печени, портальную гипертензию с варикозным расширением вен пищевода и желудка, печеночно-клеточную недостаточность (класс С по классификации Чайлда–Пью), риск выполнения указанного оперативного вмешательства был крайне высок в связи со значительной вероятностью развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка в послеоперационном периоде.

Так как необходимость удаления опухоли была продиктована жизненными показаниями, принято решение о проведении сочетанного оперативного вмешательства – одномоментной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с парааортальной лимфаденэктомией, формированием концевой забрюшинной колостомы, спленэктомией, деваскуляризацией желудка, гастротомией с прошиванием варикозно-расширенных вен нижней трети пищевода и желудка. От механической подготовки толстой кишки к операции решено отказаться.

После специальной подготовки (коррекция нутритивно-метаболического статуса препаратом «Импакт» производства «Nestle», Швейцария, трансфузионно-корректирующая терапия, назначение β -блокаторов для первичной профилактики кровотечения) 27 января 2011 г. была выполнена запланированная операция. Хирургическое вмешательство проводилось в положении больного на спине с полусогнутыми разведенными в стороны ногами в условиях комбинированной многокомпонентной анестезии (на основе ингаляции севофлурана в комбинации с закисью азота и фракционным введением фентанила и цисатракурия) при *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ). Интраоперационный комплексный мониторинг безопасности (Гарвардский стандарт) дополнен инвазивным измерением *артериального давления* (АД), регистрацией центрального венозного давления и электрической активности головного мозга (биспектрального индекса).

После срединной лапаротомии и установки ретракторной системы (производства «MT

Sattler», Германия) выполнена ревизия органов брюшной полости, при которой выявлены следующие особенности: значительное (до 2 л) количество асцитической жидкости, варикозное расширение вен пищевода и желудка (максимальный размер до 3 см), печень плотной консистенции, нормальных размеров, поверхность ее крупнобугристая, селезенка занимает $\frac{1}{2}$ брюшной полости, опухоль прямой кишки расположена ниже тазовой брюшины, для пальпации недоступима.

Первым этапом выполнена спленэктомия с мобилизацией селезенки, лигированием и перевязкой ствола селезеночной вены (В.М.Л.) — рис. 1. Кровотечение из коллатералей остановлено коагуляцией и прошиванием. Затем проведена гастротомия в проксимальном отделе желудка. В области фундального отдела и пищеводно-желудочного перехода выявлены и лигированы стволы варикозно-расширенных вен. В желудке оставлен назогастральный зонд, гастротомическое отверстие ушито двухрядным непрерывным швом викрил 2-0. В левое поддиафрагмальное пространство установлен трубчатый дренаж. Длительность данного этапа операции составила около 3 ч, кровопотеря не превысила 500 мл.

Вторым этапом в исходном положении больного выполнена парааортальная лимфаденэктомия, а затем — радикальная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с формированием забрюшинной концевой колостомы (А.Ю.К.) — рис. 2. Благодаря использованию современных аппаратов для рассечения и коагуляции тканей — ультразвукового скальпеля Sonosurge («Olympus», Япония) и биполярного коагулятора LigaSure («ValeyLab», США) длительность второго этапа минимизирована до 2 ч, а объем кровопотери составил всего 100 мл. Через прокол в правой подвздошной области в полость малого таза установлен дренаж. Раны промежности и передней брюшной стенки ушиты послойно узловыми швами. Больной транспортирован в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Ранний послеоперационный период характеризовался длительным временем пробуждения и замедленным восстановлением у больного мышечного тонуса, что потребовало пролонгированной ИВЛ и применения в течение 20 ч вспомогательных режимов вентиляции. Из других особенностей непосредственного послеоперационного периода следует отметить артериальную гипертензию, которую корригировали системным введением обезболивающих препаратов (трамадол) и постоянной инфузией гипотензивных средств. Основными направлениями интенсивной терапии в этот период являлись: назначение анальгетиков, антибактериальных средств, инфузионная терапия, профилактическое введение антисекреторных лекарственных препаратов (ингибиторы протонной помпы) и антикоагулянтов (низкомолекуляр-

ные гепарины). Кормление препаратом «Импакт» через назогастральный зонд начато в день операции, со 2-х суток больному разрешено пить и есть жидкую пищу.

Послеоперационный период протекал на фоне фебрильной температуры, длительного серозно-асцитического отделяемого по дренажу из полости малого таза (до 400 мл за сутки). Переведен в палату отделения на 3-и сутки. На фоне применения антибактериальных (ципрофлоксацин, метронидазол, комбинация цефоперазона и сульбактама) и противовоспалительных средств, коррекции белкового дисбаланса (переливание *свежезамороженной плазмы* — СЗП, альбумина), диуретической терапии с контролем баланса жидкости отмечалась медленная тенденция к уменьшению объема асцита и отделяемого по дренажам. Дренажная трубка из полости малого таза удалена на 28-е сутки, дренажное отверстие ушито. Больной выписан на 30-й день послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии: на момент выписки температура тела нормальная, мочеиспускание самостоятельное, стома функционирует адекватно, швы с лапаротомной и промежностной ран сняты.

По результатам гистологического исследования удаленного препарата опухоль имеет строение высокодифференцированной аденокарциномы рТ4N2M0 с прорастанием через все слои стенки кишки и участками инвазии в мезоректальную клетчатку и врастанием в мышцу, поднимающую задний проход. Циркулярная линия резекции без опухолевого роста с минимальным расстоянием до опухоли 0,3 см. Метастатическое поражение выявлено в 4 из 17 исследованных лимфатических узлов (в 2 из 3 периколических лимфоузлов, в 2 из 11 промежуточных лимфоузлов, в 3 апикальных лимфатических узлах метастазы не обнаружены).

Пациент наблюдается и обследуется по разработанной в отделении программе мониторинга больных колоректальным раком. Спустя 3 мес после выписки состояние удовлетворительное, жалобы на снижение качества жизни, обусловленное наличием колостомы. При контрольной ЭГДС отмечена эрадикация варикозно-расширенных вен: в верхней и средней трети пищевода вены не определяются, на уровне кардии — ствол варикозно-расширенной вены диаметром около 3 мм, спадающейся при инфуляции, в остальных отделах без патологических изменений.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует успешное хирургическое лечение больного раком прямой кишки стадии рТ4N2M0 с тяжелой сопутствующей патологией — декомпенсированным циррозом печени класса С по Чайлду–Пью, портальной гипертензией с варикозным расширением вен пищевода и желудка, печеночно-клеточной

Таблица 1

Классификация цирроза печени по Чайлду–Пью [1]

Критерий	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Отсутствует	Умеренный	Напряженный
Энцефалопатия	Отсутствует	1–2-я степень	3–4-я степень
Билирубин, мг%	<2,0	2,0–3,0	>3,0
Альбумин, г/дл	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Протромбиновое время, с	<4	4–6	>6
Питание	Хорошее	Среднее	Сниженное

Примечание. Класс цирроза выставляется в зависимости от суммы баллов по всем параметрам. Сумма баллов 5–6 соответствует классу А, 7–9 – классу В, 10–15 – классу С.

Таблица 2

Факторы, влияющие на частоту послеоперационных осложнений [21]

Фактор риска	Частота послеоперационных осложнений, %	Летальность, %	
		в первые 30 сут	в первые 6 мес
7–10 баллов по Чайлду–Пью	42	15	31
Асцит	48	20	39
Повышенный креатинин	42	21	36
Хронические болезни легких	41	18	39
Очаг инфекции на дооперационном этапе	74	49	60
Кровотечения из верхних отделов ЖКТ	70	12	23
Оценка соматического статуса по классификации Американского общества анестезиологов (ASA) 4–5 баллов	68	32	52
«Большая хирургия»	39	12	23
Низкое интраоперационное артериальное давление	45	15	26
Криптогенный цирроз	33	14	24

недостаточностью. Согласно нашим данным, это первая публикация в отечественной и зарубежной литературе, описывающая подобное симультанное хирургическое вмешательство.

Имеющиеся на сегодняшний день сведения свидетельствуют, что среди оперированных больных с компенсированным ЦП (без асцита, печеночной недостаточности и острого гепатита) частота осложнений и летальных исходов не превышает таковую у «нецирротических» пациентов [4]. При декомпенсированной форме заболевания основная сложность в достижении успешного результата хирургического лечения обусловлена белковой недостаточностью и асцитом в результате печеночно-клеточной недостаточности, изменениями гемодинамики и системы гемостаза, а также высокой вероятностью развития полиорганной недостаточности.

Тщательное обследование и предоперационная подготовка больных имеют важное значение для оценки тяжести печеночной недостаточности. В течение периоперационного периода медицинскому персоналу приходится сталкиваться с разной выраженностью полиорганной недостаточности. Индекс Чайлда–Пью (табл. 1) отражает степень компенсации функции печени, которая

коррелирует с коморбидностью у оперированных пациентов с ЦП. По данным А. Ziser и соавт. [21], при циррозе класса С по классификации Чайлда–Пью (7–10 баллов) частота послеоперационных осложнений составляет 42%, летальность в первые 30 сут – 15%, в течение первых 6 мес – 31% (табл. 2). Однако при наличии у больного асцита коморбидность возрастает до 48%, летальность до 20 и 39% соответственно.

Отмечающаяся у пациентов с ЦП селезеночная секвестрация тромбоцитов приводит к различной степени тромбоцитопении. Циркулирующие тромбоциты обладают функциональным эффектом. Дефицит факторов свертывания I, II, V, VII, IX, X из-за нарушения печеночного синтеза коррелирует с тяжестью печеночной недостаточности. Поэтому крайне важна периоперационная коррекция тромбоцитопении. Первичный фибринолиз, как правило, осложняется инфекцией, а гиперкоагуляция у больных циррозом приводит чаще к тромбоэмболическим осложнениям. Спленэктомия относительно компенсирует дисбаланс тромбоцитов, а обязательная антикоагулянтная терапия в послеоперационном периоде при условии выполнения деваскуляризации желуд-

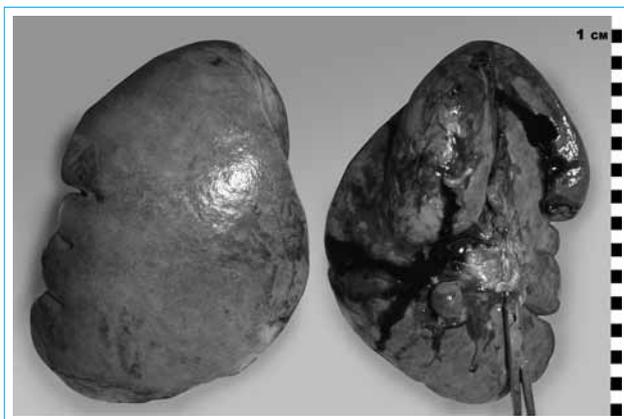


Рис. 1. Удаленная селезенка. Слева – диафрагмальная поверхность, справа – висцеральная поверхность (ворота селезенки)

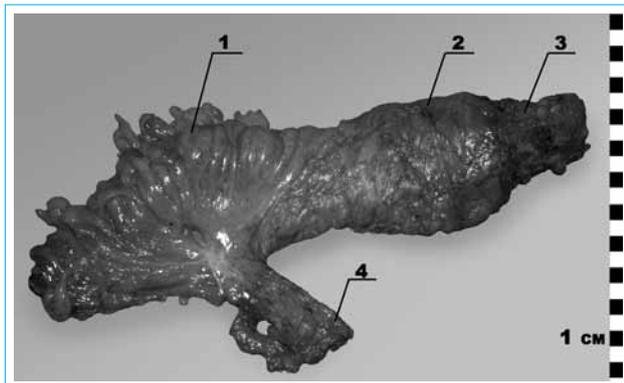


Рис. 2. Удаленная прямая кишка с опухолью 1 – удаленная часть сигмовидной кишки; 2 – прямая кишка, окруженная мезоректальной клетчаткой; 3 – переход прямой кишки в анальный канал, покрытый резецированными мышцами, поднимающими задний проход (mm. levatori ani); 4 – удаленная жировая клетчатка по ходу нижнебрыжеечной артерии

ка снижает риск тромбоэмболических осложнений [16].

Вне зависимости от этиологии для пациентов с ЦП и портальной гипертензией характерен гипердинамический тип циркуляции крови с увеличением сердечного выброса, снижением системного сосудистого сопротивления за счет периферической вазодилатации и усиленного артериовенозного шунтирования. Объем циркулирующей крови не изменен или повышен, но при этом происходит его перераспределение с развитием спланхнической гиперволемии и центральной гиповолемии. Кровоток в портальной вене обычно снижен, а в печеночной артерии не изменен, но в целом печеночный кровоток снижен [5].

Почечный кровоток не изменен либо снижен, причем часто имеет место значительное уменьшение клубочковой фильтрации даже при нормальном уровне креатинина сыворотки крови [2]. Причинами повышенного кровенаполнения в спланхническом бассейне считают вазодилатирующие эффекты глюкагона, оксида азота, простаци-

лина и эндотоксинов, уровни которых при циррозе повышены [12]. Дополнительными факторами, способствующими возникновению функциональной почечной недостаточности, являются избыточная интраоперационная кровопотеря, обильная эвакуация асцитической жидкости и агрессивная диуретическая терапия. Замедление скорости кровотока в системе портальных вен увеличивает риск возникновения портального тромбоза. С целью раннего выявления тромбоза воротной системы в настоящем наблюдении УЗИ органов брюшной полости с дуплексным сканированием портальной вены и ее ветвей выполнялось каждые 2 дня.

К другим характерным для цирроза печени патофизиологическим расстройствам относят дисфункцию жизненно важных систем – дыхательной (гидроторакс, вентиляционно-перфузионное несоответствие и гепатопульмональный синдром), мочевыделительной (гепаторенальный синдром, острый тубулярный некроз), центральной нервной (печеночная энцефалопатия), эндокринной (снижение толерантности к глюкозе), а также алиментарную недостаточность [12, 17]. В рассмотренном клиническом наблюдении у пациента помимо печеночной недостаточности и выраженной коагулопатии имели место белково-энергетическая недостаточность, умеренная легочная гипертензия и хронический бронхит без вентиляционных нарушений.

Частым симптомом, который сопровождает течение ЦП, является асцит [6]. Послеоперационный асцит – одно из основных осложнений у больных циррозом, подвергшихся абдоминальной хирургии. Ряд авторов полагают, что риск асцита выше в группе пациентов с дренированием брюшной полости [19]. В настоящее время самым эффективным способом коррекции асцита в периоперационном периоде считается диуретическая терапия (спиронолактон, торасемид и пр.) Пропотевание асцитической жидкости через швы на передней брюшной стенке обнаруживается у 2% оперированных, притом наличие дренажа не предохраняет от этого. Следствием просачивания жидкости во внешнюю среду может являться эвентрация и асцит-перитонит. Экспертный консенсус рекомендует использовать грубые швы брюшной стенки медленно рассасывающимися нитями и тугое закрытие проколов от дренажей [8]. Кроме того, предлагается либо избегать дренажей, либо применять стерильные аспирационные системы [4]. Собственный опыт демонстрирует, что использование узловых швов на переднюю брюшную стенку и рану промежности совместно с установкой дренажа в брюшную полость и полость малого таза снижают риск расхождения краев ран.

Установлено, что инфекционные осложнения возникают у 13–40% больных ЦП, подвергающихся различным хирургическим вмешательствам [19]. Частота таких осложнений повышается, если интраоперационно вскрывается просвет поло-

органа, а наиболее распространенными локализациями инфекционного процесса являются легкие и мочевыводящие пути (инфицированный асцит, реже – сепсис) [20].

Одним из важнейших факторов, определяющих успешность хирургического вмешательства, является качество анестезии и послеоперационного обезболивания. Сегодня нет специально разработанного протокола анестезии для пациентов с ЦП. Локорегиональная и эпидуральная анестезия, предпочтительная у больных колоректальным раком, у пациентов с ЦП может применяться только при наличии нормальных показателей гемостазиограммы [2, 12]. Учитывая выраженную гипокоагуляцию у наблюдавшегося больного, от выполнения эпидуральной блокады решено было воздержаться. Другое принципиальное требование заключается в тщательном титровании препаратов для анестезии в связи с их выраженными фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями и меньшей предсказуемостью действия при ЦП [12, 17]. Предпочтение отдается средствам с более коротким периодом полувыведения.

Анестезиологическое обеспечение должно включать меры по коррекции электролитного и кислотно-основного дисбаланса под контролем уровня центрального венозного давления, адекватную респираторную протекцию, поддержание нормального среднего АД. Особенность инфузионной программы при циррозе печени и портальной гипертензии состоит в превентивном введении свежемороженой плазмы (10–20 мл/кг) для восполнения факторов свертывания [12, 15]. В данном наблюдении за время анестезии, продолжавшейся 6 ч, было перелито 1685 мл СЗП (из них не менее 1 л до начала операции) и одна доза эритроцитарной массы. Стабильность гемодинамики обеспечивалась путем инфузии допамина со скоростью 2–3 мкг/кг/мин.

Назначение с целью послеоперационного обезболивания морфина нежелательно, поскольку он медленно элиминируется и способен спровоцировать или усугубить печеночную энцефалопатию [17]. Применение нестероидных противовоспалительных средств имеет ряд ограничений по причине ингибирования синтеза простагландинов в почках, что может стать причиной почечной ишемии [2]. Препаратами выбора остаются трамадол и спазмолитики. В задачи послеоперационной терапии должна входить также профилактика инфекции, тромбоемболических осложнений, пареза желудочно-кишечного тракта.

Особенности колоректального рака у пациентов с циррозом печени

В выборке пациентов с циррозом печени метастазирование колоректального рака в печень происходит реже, чем в общей популяции больных,

не превышая 10% [9]. Изменения внеклеточного матрикса, стимуляция клеток Купфера, дефекты ангиогенеза и наличие спонтанных портокавальных шунтов могут объяснить более низкий риск печеночных метастазов у данной категории обследуемых [3]. В литературе имеется описание двух крупных клинических исследований, посвященных лечению больных колоректальным раком на фоне цирротически измененной печени.

В клинике Мейо [9] накоплен опыт хирургического лечения колоректального рака у 72 пациентов с ЦП: класса А (43%), класса В (42%) и класса С (15%). Летальность составила 13%, несостоятельность анастомоза диагностирована у 3% больных. Цирротические осложнения были в основном вторичными по отношению к печеночной недостаточности и отнесены в группу инфекционных осложнений. Авторами выявлены следующие факторы риска послеоперационной летальности – гипербилирубинемия и низкий уровень протромбина. Одно-, двух- и трехлетняя выживаемость составила соответственно 69, 49 и 35%. Данный показатель был лучше у пациентов класса А, чем классов В и С. Мультивариантный анализ определил уровень сывороточного альбумина и протромбиновый индекс как факторы, достоверно влияющие на выживаемость. Стадирование заболевания по классификации TNM не являлось статистически значимым для прогнозирования выживаемости.

В исследованиях Французской хирургической ассоциации [4, 19] приводится опыт лечения 54 пациентов с циррозом печени, которые были оперированы по поводу колоректального рака, дивертикулита и других заболеваний толстой кишки. Семнадцать больных подвергнуты хирургическому вмешательству в экстренном порядке: по поводу перитонита ($n=10$), толстокишечной непроходимости ($n=5$), кровотечения ($n=2$). Среди 54 пациентов, которым были выполнены резекции с анастомозом, несостоятельность последнего отмечена в 7% наблюдений. Асцит и инфекционные осложнения были диагностированы в 51% наблюдений. Общая летальность составила 23%. Необходимость срочного хирургического вмешательства и наличие интраоперационного асцита были предикторами периоперационной смерти. По мнению французских авторов, факторами риска являются: экстренный характер операции, содержание сывороточного альбумина менее 30 г/л, наличие асцита, низкий протромбин. Эти факторы учитываются классификацией Чайлда–Пью и позволяют различать две категории: пациенты класса А, которые могут подвергаться плановой хирургии, имея риски, сопоставимые с пациентами без цирроза, и класса С – с высокой операционной смертностью (40–50%), для которых операции должны осуществляться только в исключительных случаях. Для больных класса В степень печеночной недостаточности должна быть

тщательно оценена, на основе чего принимается решение о возможности выполнения хирургического вмешательства.

Не менее важной проблемой лечения рака прямой кишки у пациентов с портальной гипертензией является кровотечение из стенки выводимой в виде колостомы кишки. Имеются сообщения, что у больных после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки данное осложнение может носить фатальный характер [10]. Однако в приведенном нами наблюдении превентивное прошивание варикозно-расширенных вен пищевода и желудка наряду со спленэктомией позволило избежать такого серьезного осложнения.

Основным методом лечения рака прямой кишки является радикальная операция, но наличие тяжелой сопутствующей патологии в виде декомпенсированного цирроза печени с портальной гипертензией в условиях нашей страны может стать в большинстве случаев причиной отказа в хирургическом лечении. Рассмотренное клиническое наблюдение может послужить примером взаимодействия различных хирургических и клинических служб в рамках одного многопрофильного учреждения, что дало возможность выполнить крайне рискованную операцию с хорошим результатом.

Список литературы

1. *Садовникова И.И.* Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 5, № 2. — С. 37–42.
2. *Arroyo V., Jimenez W.* Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 32, N 1 (suppl.). — P. 157–170.
3. *Barsky S.H., Gopalakrishna R.* High metalloproteinase inhibitor content of human cirrhosis and its possible conference of metastasis resistance // J. Natl. Cancer Inst. — 1988. — Vol. 80, N 2. — P. 102–108.
4. *Belghiti J.* Chirurgieoesophagienne chez le cirrhotique // La chirurgie digestive chez le cirrhotique / Eds. *Belghiti J., Gillet M.* — Paris: Monographiesdel'AFC, 1993. — P. 61–72.
5. *Blei A.T., Mazhar S., Davidson C.J.* et al. Hemodynamic evaluation before liver transplantation: insights into the portal hypertensive syndrome // J. Clin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 41 (suppl. 3). — P. 323–329.
6. *Brown M.W., Burk R.F.* Development of intractable ascites following upper abdominal surgery in patients with cirrhosis // Am. J. Med. — 1986. — Vol. 80, N 5. — P. 879–883.
7. *Del Olmo J.A., Flor-Lorente B., Flor-Civera B.* et al. Risk factors for nonhepatic surgery in patients with cirrhosis // World J. Surg. — 2003. — Vol. 27, N 6. — P. 647–652.
8. *Douard R., Lentschener C., Ozier Y., Douset B.* Operative risks of digestive surgery in cirrhotic patients // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2009. — Vol. 33, N 6–7. — P. 555–564.
9. *Gervaz P., Pak-art R., Nivatvongs S.* et al. Colorectal adenocarcinoma in cirrhotic patients // J. Am. Coll. Surg. — 2003. — Vol. 196, N 6. — P. 874–879.
10. *Goldstein W.Z., Edoga J., Crystal R.* Management of colostomal hemorrhage resulting from portal hypertension // Dis. Colon Rectum. — 1980. — Vol. 23, N 2. — P. 86–90.
11. *Jackson F.C., Christophersen E.B., Peternel W.W., Kiriimli B.* Preoperative management of patients with liver disease // Surg. Clin. North Am. — 1968. — Vol. 48, N 4. — P. 907–930.
12. *Kaufman B., Roccaforte J.* Hepatic anatomy, function, and physiology // Clinical anesthesia, 6th ed. / Eds. *Barash P.G., Cullen B.F., Stoelting R.K.* et al. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. — P. 1247–1278.
13. *Nguyen G.C., Correia A.J., Thuluvath P.J.* The impact of cirrhosis and portal hypertension on mortality following colorectal surgery: a nationwide, population-based study // Dis. Colon Rectum. — 2009. — Vol. 52, N 8. — P. 1367–1374.
14. *Noble J.A., Caces M.F., Steffens R.A., Stinson F.S.* Cirrhosis hospitalization and mortality trends, 1970–87 // Public Health Rep. — 1993. — Vol. 108, N 2. — P. 192–197.
15. *Nonami T., Hirai A., Takagi H.* Surgical treatment for colorectal carcinoma combined with liver cirrhosis // Nippon Geka Gakkai Zasshi. — 1997. — Vol. 98, N 8. — P. 680–684.
16. *Northup P.G., Sundaram V., Fallon M.B.* et al. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease // J. Thromb. Haemost. — 2008. — Vol. 6, N 1. — P. 2–9.
17. *O'Connor C., Rothenberg D., Tuman K.* Anesthesia and the hepatobiliary system // Anesthesia, 6th ed. / Ed. *Miller R.D.* — Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005. — P. 2209–2230.
18. *Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L.* et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices // Br. J. Surg. — 1973. — Vol. 60, N 8. — P. 646–649.
19. *Valla D.* Complications postoperatoires chez les malades atteints de cirrhose // La chirurgie digestive chez le cirrhotique / Eds. *Belghiti J., Gillet M.* — Paris: Monographiesdel'AFC. — 1993. — P. 41–52.
20. *Zarski J., Bichard P., Bourbon P.* et al. La chirurgie digestive extrahepatique chez le cirrhotique: mortalite, morbidite, facteurs pronostiques preoperatoires // Gastroenterol. Clin. Biol. — 1988. — Vol. 12. — P. 43–47.
21. *Ziser A., Plevak D.J., Wiesner R.H.* et al. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery // Anesthesiology. — 1999. — Vol. 90, N 1. — P. 42–53.

Мультидисциплинарный подход к лечению больных колоректальным раком в сочетании с портальной гипертензией при тщательной оценке возможных рисков в ходе операции, анестезии и послеоперационном периоде позволяет расширить показания к хирургическому вмешательству у столь тяжелого контингента пациентов.

Заключение

Неотъемлемым условием хирургического лечения рака толстой кишки, сочетающегося с портальной гипертензией, является всесторонняя оценка статуса больного на дооперационном этапе и возможности выполнения не только онкологических операций, но и вмешательств на венах портальной системы (как эндоскопических, так и полостных). Протокол лечения такого рода пациентов должен базироваться на точном определении риска развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, степени печеночно-клеточной недостаточности и компенсаторных ресурсов печени, что позволяет выработать правильную концепцию этапности лечения крайне неблагоприятного в прогностическом плане сочетания — злокачественной опухоли прямой кишки, портальной гипертензии и цирроза печени.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Т.Н. Сергеева — **Полипы кардио-эзофагеального перехода у детей: причины возникновения, динамика развития, тактика лечения и прогноз.**

T.N.Sergeyeva — **Polyps of cardioesophageal junction at children: causes, development, treatment approach and prognosis**

(The theses for MD degree)

Цель исследования — на основе анализа причин возникновения и оценки эффективности различных методов лечения полипов *кардио-эзофагеального перехода* (КЭП) у детей разработать алгоритм ведения и обосновать принципы терапии при данной патологии.

Группу исследования составили 105 детей с полипами КЭП, выявленными при проведении *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС), со сроком катamnестического наблюдения от 1 года до 9 лет ($3,1 \pm 1,8$ года). В первую группу вошли 55 детей с полипами размером менее 5–6 мм, наблюдавшихся консервативно, без проведения *эндоскопической полипэктомии* (ЭП). Вторую группу составили 50 детей с полипами размером более 5 мм или другими показаниями к их удалению, которым была проведена ЭП. Также были обследованы 20 взрослых пациентов 18–27 лет, у которых полипы были обнаружены в детском возрасте в 1993–2003 гг.

Детям проводилось обследование, включавшее изучение жалоб и анамнеза заболевания, инструментальную диагностику — ЭГДС с биопсией ткани полипа и *слизистой оболочки* (СО) антрального отдела желудка и морфологическим исследованием биоптатов, эндоскопическую рН-метрию, суточное мониторирование рН в пищеводе и желудке, а также диагностику *H. pylori*. Проводилось изучение архивных историй болезней детей.

Описание эндоскопических изменений (в том числе полипов) и формулировка заключений осуществлялись в соответствии с Минимальной стандартной терминологией эндоскопии пищеварительной системы (З. Маржатка, Е.Д. Фёдоров, 1996). Для оценки степени повреждения СО пищевода использовалась классификация рефлюкс-эзофагита у детей по G. Tytgat в модификации В.Ф. Приворотского и соавт. (2004): I степень

— очаговая эритема и (или) рыхлость СО абдоминального отдела пищевода; II степень — то же + появление одиночных эрозий; III степень — то же + распространение воспаления на грудной отдел пищевода, множественные эрозии; IV степень — язва пищевода, пищевод Баррета, стеноз пищевода.

Проводилось морфологическое исследование биоптатов. Гистологический тип полипа устанавливался в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей пищевода и желудка № 18 на основе рекомендаций ВОЗ (К. Oota, L. Sobin, 1982).

Диагностику инфекции *H. pylori* осуществляли бактериоскопическим методом и с помощью быстрого уреазного теста в биоптатах СО антрального отдела желудка. Инфицирование *H. pylori* диагностировалось при совпадении положительных результатов двух тестов.

Эндоскопическая пристеночная рН-метрия выполнялась с использованием ацидогастрометра АГМ-03 (НПП «Исток-Система», Россия). 24-часовое мониторирование рН проводилось при помощи аппарата «Гастроскан 24» (НПП «Исток-Система», Россия) до назначения антисекреторных препаратов.

Частота выявления полипов КЭП при проведении ЭГДС у детей увеличилась с 4,2% в 2003 г. до 6,2% в 2007 г.

Полипы наиболее часто обнаруживаются у мальчиков в возрасте от 7 до 15 лет преимущественно при впервые проведенной ЭГДС. Крупные полипы (>5 мм) чаще выявляются у детей в возрасте до 12 лет с более коротким анамнезом гастроэнтерологического заболевания ($1,8 \pm 2,1$ года), полипы небольших размеров (≤ 5 мм) — у подростков (13–15 лет) с достоверно более длительным анамнезом ($4,1 \pm 3,2$ года), $p < 0,001$.

Эндоскопическими особенностями полипов КЭП являются: расположение на конце утолщенной складки в области правой и задней стенок пищеводно-желудочного перехода, широкое основание, полусферическая форма. Для крупных полипов (>5 мм) характерно большее разнообразие форм и типов, эрозирование поверхности ($p=0,04$).

Полипы КЭП у 93,3% детей сопровождаются воспалительными явлениями в пищеводе, нередко (63,0%) с образованием линейной эрозии над полипом, нарушениями моторики верхних отделов пищеварительного тракта в виде недостаточности кардии, гастроэзофагеального пролапса (в половине случаев) и *дуодено-гастрального рефлюкса* (ДГР) – 81,9%, явлениями гастрита, дуоденита различной степени выраженности (у всех пациентов).

При морфологическом исследовании выявляются гиперпластические полипы (у 91,2% детей) и редко (у 8,8%) фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки кардиального отдела желудка с высокой частотой воспалительных изменений (64,7%). Диспластические изменения низкой степени регистрировались в 2,9% случаев.

У большинства детей (94,5%) с полипами размером <5 мм, не подвергавшихся полипэктомии, отмечается отсутствие динамики (58,2%) или обратное развитие полипов в виде уменьшения размеров (21,8%) или полной регрессии (14,5%). Обратное развитие полипов чаще происходит в подростковом возрасте (13–15 лет) при отсутствии эрозивного эзофагита. Обратное развитие, а также отсутствие рецидивов после полипэктомии чаще наблюдается у детей, получающих повторные курсы антирефлюксной терапии ингибиторами протонной помпы, прокинетиками, антацидами.

Частота рецидивов полипообразования после эндоскопической полипэктомии составила 46,0%, после повторного ее проведения – 43,0%. Факторами риска рецидивирования явились младший школьный возраст ребенка (6–10 лет), нали-

чие воспалительных изменений на поверхности полипа, прогрессирование эзофагита и нарушений моторики верхних отделов пищеварительного тракта (недостаточность кардии, гастроэзофагеальный пролапс, ДГР), нерегулярная лекарственная терапия после полипэктомии.

У пациентов с рецидивами, получавших только консервативную терапию без повторных полипэктомий, не было роста числа рецидивных полипов (23,1%) или наблюдалось их обратное развитие в виде уменьшения размеров (46,1%) и полной регрессии (30,8%) в течение от 2 мес до 3 лет.

По данным суточного мониторинга pH в пищеводе, у детей с полипами КЭП патологические *гастроэзофагеальные рефлюксы* (ГЭР) выявлялись чаще (в 42,1% случаев), чем у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта без полипов (30,8%), причем с одинаковой частотой кислотные и щелочные. Для детей с полипами характерны большие количество и длительность щелочных рефлюксов, а также более продолжительное время с $pH>7,5$ за сутки. Возникновение щелочных ГЭР в пищеводе совпадало с регистрацией ДГР в теле желудка.

У всех пациентов 18–27 лет отмечалось обратное развитие полипов КЭП, выявленных в детском возрасте и не потребовавших проведения полипэктомии: уменьшение их размеров (17,6% случаев) и полная регрессия (82,4%) на фоне сохраняющихся клинических и эндоскопических проявлений рефлюкс-эзофагита.

Диссертация *на соискание ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **С.И. Эрдес**.

Дата защиты: 15.06.2009 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава».

Правила для авторов

Наиболее желательным способом подачи статьи для рассмотрения на предмет публикации в «Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» является «загрузка» через сайт журнала www.gastro-j.ru. 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 А4 (210×297 мм), через два интервала, размер шрифта 12 пт. Допустимый объем:

- оригинальные исследования – до 15 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы,
- лекции и обзоры – до 20 страниц,
- обмен опытом и описание клинических наблюдений, рецензии – до 6 страниц;

б) резюме (абстракт) на русском языке объемом не более 1/2 страницы;

в) сопроводительное письмо в отсканированном виде.

4. Рукописи оригинальных исследований целесообразно представлять с выделенными разделами: «Введение», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», «Выводы» (IMRAD format – Introduction, Methods, Research [and] Discussion).

5. Резюме (абстракт) оригинального исследования должно быть представлено в виде разделов: «Цель исследования», «Материал и методы», «Результаты», «Выводы», «Ключевые слова» (3–10 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы, обсуждаемые в статье). В качестве ключевых слов следует использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus. Резюме лекции и обзора литературы должно быть представлено в виде разделов: «Цель обзора», «Основные положения», «Заключение», «Ключевые слова». Резюме клинического случая должно содержать конкретные положения, отражающие суть статьи.

6. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения.

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 статьи и названии учебных, лечебных и научных учреждений несут ответственность авторы статьи.

8. Для оперативной связи редакции с автором будет использован адрес электронной почты, указанный при регистрации на сайте автором, подающим статью.

9. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений.

10. Иллюстрации (фотографии, графики, схемы, карты и др.) обязательно должны иметь подрисовочные подписи с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

11. Таблицы должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы – точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным.

12. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ).

13. Пристатейный библиографический список (представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках) должен быть оформлен в соответствии с ГОСТ 7.1–84 «Библиографическое описание документа». Все источники должны быть пронумерованы и соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные материалы не принимаются. Объем библиографического списка не должен превышать 45 источников.

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»; эл. почта editorial@gastro-j.ru