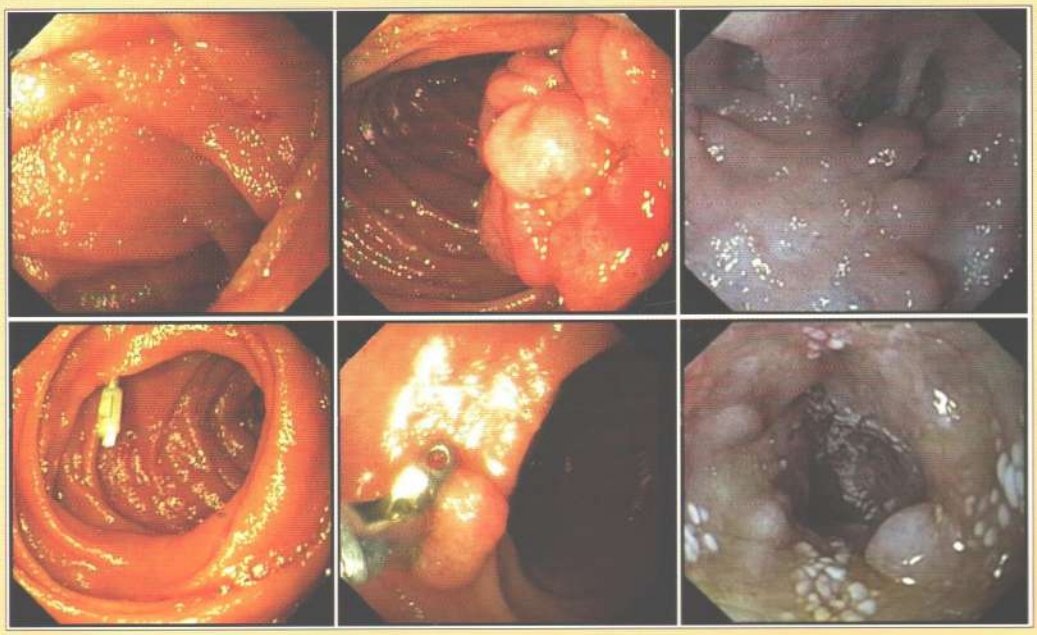
ISSN: 1382-4376

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology



Диагностические возможности однобаллонной энтероскопии.
Пояснения на с. 44–53

№ 2 XX Том 2010

Лекции и обзоры

Д.В. Гарбузенко
Экспериментальные методы изучения портальной гипертензии 4

В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов
Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 13

Оригинальные исследования

В.Е. Сюткин, О.И. Андрейцева, А.А. Салиенко, А.В. Чжао
Эффективность вакцинации против гепатита В у больных, ожидающих трансплантацию печени, в профилактике развития HBV-инфекции трансплантата *de novo* 20

С.В. Герман, И.Е. Зыкова, А.В. Модестова, Н.В. Ермаков
Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы 25

О.Е. Акбашева, В.А. Бурковская, А.Е. Деханд, Э.И. Белобородова, Л.А. Акимова, Е.Л. Наумова, Е.А. Квач
Активность трипсиноподобных протеиназ и деградация коллагена слизистой оболочки кишечника при заболеваниях желудочно-кишечного тракта 31

Н.Н. Буторин, О.С. Ржавичева, О.В. Хоменко, О.В. Штыгашева, В.В. Цуканов
Распространенность и факторы риска изжоги в организованной популяции административного центра Республики Хакасия 39

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

Е.Д. Федоров, Е.В. Иванова, М.Е. Тимофеев, П.Л. Чернякевич, О.Н. Андреева
Диагностические возможности однобаллонной энтероскопии 44

Новости колопроктологии

М.М. Мамедов, Н.И. Мамедов
Эффективность применения новых лазерных технологий при многоэтапном методе хирургического лечения больных с высокими посттравматическими свищами прямой кишки 54

В.И. Помазкин
Субтотальная колэктомия с антиперистальтическим цекоректоанастомозом 62

Методические рекомендации

Диагностика, ведение и лечение HCV-инфекции (Часть 2-я) 66

Обмен опытом

О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин
Нужны ли нам сегодня pH-метрия и исследование двигательной функции пищевода для постановки диагноза и выбора терапии? 73

Дискуссия

А.А. Шептулин
Хронический гастрит и функциональная диспепсия: есть ли выход из тупика? (Размышления, навеянные Римскими критериями III) 84

Информация

Резюме диссертаций: информация из ВАК России 89

The lectures and reviews

D.V. Garbuzenko
Experimental methods of portal hypertension studying 4

V.T. Ivashkin, A.S. Trukhmanov
Evolution of concept of esophageal motor disturbances in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease 13

Original investigations

V.Ye. Syutkin, O.I. Andreytseva, A.A. Saliyenko, A.V. Chzhao
Efficacy of hepatitis B vaccination in patients awaiting liver transplantation in prophylaxis of *de novo* HBV-infection of a graft 20

S.V. German, I.Ye. Zykova, A.V. Modestova, N.V. Yermakov
Prevalence of infection *H. pylori* in Moscow population 25

O.E. Akbasheva, V.A. Burkovskaya, A.E. Dehand, E.I. Beloborodova, L.A. Akimova, E.L. Naumova, E.A. Kvach
Activity trypsin-like proteinases and intestinal mucosa collagen degradation at gastro-intestinal diseases 31

N.N. Butorin, O.S. Rzhavicheva, O.V. Khomenko, O.V. Shtygashyeva, V.V. Tsukanov
Prevalence and risk factors of heartburn in organized population of administrative centre of Khakasia republic 39

National college of gastroenterologist, hepatologist

Ye.D. Fedorov, Ye.V. Ivanova, M.Ye. Timofeyev, P.L. Chernyakevich, O.N. Andreyeva
Diagnostic possibilities of the single-balloon enteroscopy 44

News of coloproctology

M.M. Mamedov, N.I. Mamedov
Efficacy of application of new laser technologies at multistage method of surgical treatment of patients with high posttraumatic fistulas of rectum 54

V.I. Pomazkin
Subtotal colectomy with antiperistaltic cecorectoanastomosis 62

Guideline

Diagnostics, management and treatment of HCV-infection (Part 2) 66

Exchange of experience

O.A. Storonova, A.S. Trukhmanov, V.T. Ivashkin
Whether pH-metry and investigation of esophageal motor function are necessary for diagnosis and choice of therapy for us today? 73

Discussion

A.A. Sheptulin
Chronic gastritis and functional dyspepsia: is there an exit out of the dead spot? (reflections, blown together by Rome criteria III) 84

Information

Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission 89

Российский журнал
Гастроэнтерологии,
Гепатологии,
Колопроктологии

№ 2 • Том 20 • 2010

Russian Journal of
Gastroenterology,
Hepatology,
Coloproctology

Volume 20 • № 2 • 2010

Учредитель:
Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:
ООО «Издательский дом
«М-Вести»

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

Телефон: 8-901562-2287
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 опуб-
ликованы основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за достовер-
ность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

Состав редакционной коллегии и редакционного совета журнала

Главный редактор
В.Т.Ивашкин

Исполнительный директор проекта
Г.Г.Пискунов

Ответственный секретарь
Т.Л.Лапина
(Эл. почта: editorial@gastro-j.ru)

Редакционная коллегия
Е.К.Баранская
А.О.Буеверов
С.А.Булгаков
П.С.Ветшев
Г.И.Воробьев
О.М. Драпкина
А.В.Калинин
(*зам. главного редактора*)
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
Ю.В.Тельных
А.С.Трухманов
П.В. Царьков
С.А.Чернякевич
А.А.Шептулин
(*зам. главного редактора*)
О.С. Шифрин

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
G.I.Vorobiev
O.M. Drapkina
A.V.Kalinin
(*deputy editor-in-chief*)
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
Yu.V.Tel'nykh
A.S.Trukhmanov
P.V. Tzar'kov
S.A.Chernyakevich
A.A.Sheptulin
(*deputy editor-in-chief*)
O.S. Shifrin

Редакционный совет

С.А.Алексеенко	Хабаровск
О.Я.Бабак	Харьков
Э.И.Белобородова	Томск
Э.Г.Григорян	Ереван
А.Р.Златкина	Москва
Г.Ф.Коротько	Краснодар
С.А.Курилович	Новосибирск
В.А.Максимов	Москва
С.Н.Маммаев	Махачкала
Ю.Х.Мараховский	Минск
Г.А.Минасян	Ереван
О.Н.Минушкин	Москва
И.А.Морозов	Москва
Ю.Г.Мухина	Москва
А.И.Пальцев	Новосибирск
Л.К.Пархоменко	Харьков
В.Д.Пасечников	Ставрополь
С.Д.Подымова	Москва
Г.В.Римарчук	Москва
В.И.Симоненков	Санкт-Петербург
А.В.Ткачев	Ростов-на-Дону
Е.Д.Федоров	Москва
И.Л.Халиф	Москва
Г.В.Цодиков	Москва
А.В.Шапошников	Ростов-на-Дону

Editorial council

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

УДК 616.36-002.12-067.2-017

Экспериментальные методы изучения портальной гипертензии

Д.В. Гарбузенко

(Челябинская государственная медицинская академия)

Experimental methods of portal hypertension studying

D.V. Garbuzenko

Цель обзора. Представить методы изучения портальной гипертензии и способы ее медикаментозной коррекции в эксперименте.

Основные положения. Для изучения сложных патофизиологических нарушений, свойственных портальной гипертензии, используются различные экспериментальные модели, которые позволяют дать им комплексную оценку и разработать способы адекватной коррекции. В настоящее время на лабораторных животных детализированы механизмы развития гипердинамического циркуляторного статуса, исследования ex vivo дали физиологическую характеристику медиаторам, вызывающим спланхническую вазодилатацию и увеличение сосудистого тонуса в цирротически измененной печени, а методы молекулярной биологии идентифицировали дефекты в сигнализирующих путях, ответственных за нарушение метаболизма этих веществ.

Заключение. В последние годы применение различных экспериментальных моделей портальной гипертензии способствовало прогрессу не только в понимании лежащих в ее основе патофизиологических механизмов, но и разработке новых перспективных методов лечения. Дальнейшие рандомизированные контролируемые клинические испытания дадут возможность определить их безопасность и эффективность при сравнении с традиционными способами терапии.

Ключевые слова: портальная гипертензия, моделирование, патогенез, терапия.

The aim of review. To present methods of studying of portal hypertension and means of its pharmacological treatment in experiment settings.

Original positions. To study complex pathophysiological disorders, innate to portal hypertension, various pilot models providing complex evaluation and development of adequate treatment methods are used. Nowadays mechanisms of hyperdynamic circulatory status development are detailed on laboratory animals. Ex vivo studies gave physiological characteristic to the mediators causing splanchnic vasodilation and increasing of vascular tension in cirrhotic liver, and methods of molecular biology identified defects in signalling routes responsible for disorders of metabolism of these substances.

Conclusion. In the last years application of various pilot models of portal hypertension promoted progress not only in understanding of pathophysiological mechanisms laying in its basis, but also development of new perspective methods of treatment. The further randomized controlled clinical studies will help to determine their safety and efficacy comparing to traditional treatment methods.

Key words: portal hypertension, modeling, pathogenesis, treatment.

Гарбузенко Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней и урологии ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Росздрава. Контактная информация для переписки: garb@inbox.ru; 454080, г. Челябинск, а/я 12317

Для изучения сложных патофизиологических нарушений, свойственных *портальной гипертензии* (ПГ), используются различные экспериментальные модели, которые позволяют дать им комплексную оценку и разработать методы адекватной коррекции, что не всегда возможно в клинических исследованиях. В настоящее время доказано, что этот синдром является результатом не только повышения печеночного сосудистого сопротивления, но и увеличения портального венозного притока. Важным шагом в понимании этой концепции, еще не признававшейся до 80-х годов прошлого столетия, послужило создание модели ПГ, при которой описанная более полувека назад клиническая картина гипердинамической циркуляции была полностью детализирована на лабораторных животных. Последующие исследования *ex vivo* дали физиологическую характеристику медиаторам, вызывающим развитие спланхнической вазодилатации и увеличение сосудистого тонуса в цирротически измененной печени, а применение методов молекулярной биологии позволило идентифицировать дефекты в сигнализирующих путях, ответственных за нарушение метаболизма этих веществ.

Моделирование портальной гипертензии

Выбор вида экспериментальных животных и методики моделирования ПГ во многом зависит от цели исследования.

Модель внепеченочной портальной гипертензии

Наиболее распространенной моделью внепеченочной ПГ является частичное лигирование воротной вены. Она широко используется для изучения гемодинамических нарушений, характерных для ПГ, и главным образом применяется на крысах, реже — на мышах, кроликах, собаках. Воротную вену, выделенную из окружающих тканей, перевязывают шелковой лигатурой (3–0) на тупоконечной игле 16, 18 или 20 калибра (соответственно ∅1,651, 1,270 и 0,889 мм), лежащей вдоль ее поверхности. Для повышения эффективности метода предлагается перевязывать воротную вену на протяжении трех равноудаленных участков. После извлечения иглы степень стеноза соответствует ее калибру [15].

Патогенетические механизмы, способствующие возникновению, а затем сохранению ПГ, при этой модели изменяются в разные сроки после операции. В 1-й день рост портального давления обусловлен резким увеличением резистентности току по воротной вене из-за ее стеноза. Однако через 4 дня формирование портосистемных коллатералей приводит к уменьшению портального венозного сопротивления, а в поддержании ПГ главную роль начинает играть увеличенный портальный венозный приток вследствие развития спланхнической гипердинамической циркуляции (теория «forward flow»), которая окончательно устанавливается с 8-го дня. Портальное давление к этому времени составляет около 15 мм рт. ст., что на 50% превышает нормальные значения, и остается повышенным весь период наблюдения (до 6 мес) [54]. По портосистемным шунтам поступает до 99% крови, портальный венозный приток увеличивается на 50%, при этом спланхническая сосудистая резистентность снижается [61]. В результате возникших гемодинамических нарушений возможно развитие варикозного расширения вен пищевода [29].

Модель внутрипеченочной портальной гипертензии

Внутрипеченочная ПГ классифицируется как пресинусоидальная, синусоидальная и постсинусоидальная.

Одним из заболеваний, вызывающих *пресинусоидальную внутрипеченочную ПГ*, является шистосомоз, при котором печень поражается после заражения *Schistosoma mansoni* и *Schistosoma japonicum*. Моделируется он путем инъекции церкарий паразита в стенку живота экспериментальным животным (чаще мышам и хомякам). ПГ развивается через 5–7 нед после инокуляции с формированием портосистемных шунтов к 9-й неделе [53].

ПГ с пресинусоидальным компонентом можно воспроизвести также посредством введения в воротную вену микросфер [39] либо лигированием общего желчного протока. Последняя модель применяется главным образом у крыс из-за удобства ее выполнения в связи с отсутствием у них желчного пузыря, реже — у кроликов. На общий желчный проток накладывают две шелковые лигатуры (5–0): одну из них сразу ниже слияния печеночных протоков, другую — выше места впадения панкреатического протока, при этом, чтобы не произошла реканализация, холедох пересекают. Во избежание формирования кисты, которая может сдавливать воротную вену и нарушать ее проходимость, предлагается перед лигированием вводить в желчный проток 10% раствор формалина [10] или препарат Ethibloc®, разработанный для эмболизации сосудов [12], либо перевязывать непосредственно оба долевых печеночных протока [3].

Уже в первые две недели наблюдается повышение активности клеток Купфера. На поверхности набухших синусоидальных клеток происходит адгезия нейтрофилов, что способствует снижению синусоидального кровотока более чем на 30% [28]. Спустя 4–6 нед отмечаются значительная пролиферация внутрипеченочных желч-

ных протоков и обширный портальный фиброз, развивается гипердинамическая циркуляция, в 30–60% случаев формируются портосистемные шунты, а у 60% экспериментальных животных – асцит [22].

Цирроз печени (ЦП) является основной причиной *синусоидальной ПГ*. Предложены разнообразные методики его моделирования, в основном с использованием веществ гепатотоксического действия. В настоящем обзоре будут рассмотрены лишь те из них, которые применяются для изучения ПГ.

1. ЦП, индуцированный *четыреххлористым углеродом* (CCL_4). При данной модели развитие фиброза связано с активацией цитохром Р450-зависимой монооксидазы, расположенной в гладкой эндоплазматической сети перивенулярных гепатоцитов, и с продукцией ими реактивных видов кислорода [30]. Кроме того, сенсибилизация макрофагов способствует выработке провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, *фактор некроза опухоли* α (TNF-α) [46, 50]. Несмотря на то что эти нарушения при прекращении действия токсина обратимы, длительное его применение может привести к формированию ЦП [31].

Данная методика используется у крыс, мышей и кроликов. Наиболее эффективными способами введения препарата являются пероральный, интраперитонеальный или ингаляционный. Чтобы морфологические изменения были более выраженными, его целесообразно сочетать с растворенным в питьевой воде фенобарбиталом (из расчета 0,3 г/л), который назначают за неделю до CCL_4 [1]. Через 12–15 нед после начала эксперимента у 30–60% животных формируется микронодулярный ЦП с ПГ, портосистемным шунтированием и гипердинамической циркуляцией [62], через 16 нед появляются признаки варикозного расширения вен пищевода [47], а к 20-й неделе развивается асцит.

2. ЦП, индуцированный тиоацетамидом. Модель применяется главным образом у крыс и мышей. Препарат назначается с питьевой водой или посредством интраперитонеальных инъекций, при этом последний способ введения предпочтительнее. Токсин действует как на перивенулярную, так и на перипортальную зону. Спустя 12 нед после начала эксперимента формируется макронодулярный ЦП, а с 18-й недели в результате увеличения системного уровня нитратов/нитритов развивается гипердинамическая циркуляция. С этого времени нарастает внутрипеченочная сосудистая резистентность, связанная с дисфункцией эндотелия, имеют место спланхническое полнокровие, портосистемное шунтирование [36] и варикозное расширение вен пищевода [47]. Асцит встречается у 40% животных [40]. В отличие от CCL_4 применение тиоацетамида позволяет добиться более стойкого фиброза печени, даже после отмены препарата [35].

3. Модель ЦП, индуцированного диметилнитрозамином, используется редко ввиду его чрезвычайной токсичности и канцерогенного действия. После интраперитонеального введения препарата из расчета 10 мг/кг через 5 нед у крыс развивается ЦП с ПГ и хорошо выраженной коллатеральной циркуляцией [60].

Одной из причин развития *постсинусоидальной внутрипеченочной портальной гипертензии* является веноокклюзионная болезнь, которая характеризуется повреждением эндотелиальных клеток синусоидов, некрозом перивенулярных гепатоцитов, что приводит к фиброзу и обструкции печеночного венозного оттока. Моделируется данное заболевание на крысах введением в желудок через зонд монокроталина – алкалоида пирролизидина, обнаруженного в растении *Clotalaria* [14]. При этом уже через 12 ч наблюдаются набухание эндотелиальных клеток синусоидов, проникновение через щели между ними в пространство Диссе эритроцитов и отслоение синусоидальной выстилки от паренхиматозных клеток, что способствует окклюзии кровотока по синусоидам. К концу 1-й недели у крыс развиваются гипербилирубинемия, гепатомегалия и асцит [13].

Модель портальной гипертензии, вызванной нарушением венозного оттока из печени

Картину синдрома Бадда–Киари можно воспроизвести у крыс, перевязав шелковой лигатурой (3–0) нижнюю полую вену сразу выше впадения печеночных вен на стеклянном стержне (∅1,3 мм), лежащем вдоль ее поверхности. После его удаления диаметр вены сужается примерно на 50%, вызывая острое нарушение венозного оттока из печени без нежелательного эффекта на венозный возврат из нижней части тела [45]. Следует отметить, что данная модель не позволяет адекватно отразить характер гемодинамических нарушений, свойственных ПГ, в связи с чем применяется редко.

Методы оценки портальной гипертензии у экспериментальных животных

В экспериментальных условиях портальное давление может быть измерено специальным датчиком прямым и непрямым методами. В первом случае – посредством проведения катетера через вену илеоцекального угла в дистальную часть верхней брыжеечной вены. Во втором – давление определяется в пульпе селезенки размещением в ее паренхиме иглы 20 калибра (∅0,889 мм), наполненной жидкостью [54]. Нарушения гемодинамики изучаются с использованием радиоактивных микросфер. Для оценки портосистемного

шунтирования они вводятся в селезенку с последующим подсчетом их количества в печени и легких, а для определения регионального кровотока и сердечного выброса — в левый желудочек [21].

Исследование патофизиологических механизмов портальной гипертензии

Повышение печеночного сосудистого сопротивления как начальный фактор, способствующий развитию портальной гипертензии

ЦП является наиболее частой причиной ПГ. При его развитии факторами повышения печеночного сосудистого сопротивления могут быть не только фиброз и формирование узлов регенерации, которые нарушают архитектуру печени, но и изменение метаболизма местнодействующих вазоактивных веществ. Первым свидетельством наличия функционального компонента послужили экспериментальные исследования на крысах, выполненные P.S. Bhathal и H.J. Grossman [6]. На изолированной перфузированной цирротически измененной печени (CCL_4) было выявлено, что нитропруссид — в то время еще не идентифицированный как донор *оксида азота* (NO) — способен уменьшать внутрипеченочное сопротивление на 15%. Используя эту модель, дальнейшие исследования показали важную роль синусоидальных клеток в регуляции печеночного сосудистого сопротивления. В частности, гиперпродукция ими эндогенных вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1, тромбоксан А2, цистенил-лейкотриены, способствует увеличению печеночного сосудистого тонуса. Гиперчувствительность к ним синусоидов может быть следствием снижения синтеза NO [64]. Существенным достижением в понимании механизмов, влияющих на печеночный сосудистый тонус, явилось доказательство участия в этом процессе звездчатых клеток печени [52].

Гипердинамический циркуляторный синдром при портальной гипертензии

У животных экспериментально индуцированная ПГ характеризуется спланхническим полнокровием вследствие вазодилатации и внутриорганного венозного застоя, а также уменьшением системного сосудистого сопротивления и гипотонией. Эти изменения связаны не только с повышенной выработкой эндотелием местнодействующих вазодилататоров, увеличением содержания в плазме сосудорасширяющих веществ, снижением чувствительности сосудов к циркулирующим эндогенным вазоконстрикторам, но и с перестройкой сосудистого русла и неоангиогенезом.

Чтобы исследовать внутриклеточные механизмы сосудистых функциональных нарушений, обычно используют изолированные *in vitro* аорту, брыжеечные и сонную артерии от животных с моделью ПГ. В настоящее время наиболее изученным медиатором полнокровия является NO. Было установлено, что в результате увеличения уровня TNF-α в сосудах повышается экспрессия *эндотелиальной NO-синтазы* (eNOS). Она Ca^{2+}/кальмодулин-зависима и для своей активации нуждается в кофакторах, одним из которых является *тетрагидробиоптерин* (BH_4). Циркулирующий эндотоксин стимулирует гуанозин-5′-трифосфат-циклогидролазу I, которая, в свою очередь, генерирует выработку BH_4 брыжеечными артериями. Кроме того, ключевыми стимулами гиперактивности eNOS являются белок теплового шока с молекулярной массой 90 кДа (Hsp90) и обусловленное *фактором роста сосудистого эндотелия* (VEGF) напряжение сдвига (англ. *Shear stress*) [25]. Другим источником повышенной выработки NO в брыжеечных артериях является *нейрональная NOS* (nNOS), которая наиболее выражена в периваскулярных нейронах. Отмечалось, что электрическая стимуляция изолированных, лишенных эндотелия брыжеечных артерий крыс с моделью внепеченочной ПГ приводит к увеличению nNOS-обусловленного выделения NO [33].

Помимо NO к биологически активным веществам, обладающим локальными сосудорасширяющими свойствами, относятся *простациклин* (PGI_2) и *монооксид углерода* (CO). Было показано, что вазодилатация у животных с экспериментальной ПГ, индуцированная PGI_2, вызвана ростом активности двух вовлеченных в его синтез изоформ *циклооксигеназы* (COX): конститутивной (COX-1) и индуцибельной (COX-2) [48], а гемодинамические нарушения, обусловленные CO, — повышенной экспрессией гемоксигеназы [25].

Есть сообщения о связи активности эндоканнабиноидной системы с расстройствами кровообращения при ЦП. Увеличение выработки моноцитами анандамида и повышенная экспрессия рецептора CB1 в эндотелиальных клетках приводит к гиперпродукции NO в сосудах брыжейки крыс с CCL_4-индуцированным ЦП и свидетельствует о возможном участии в стимуляции синтеза каннабиноидов бактериального липополисахарида [16].

Увеличение синтеза цАМФ в гипоконтрактильных сосудах может также встречаться независимо от эндотелия при повышении уровня циркулирующего глюкагона. У кроликов с моделью внепеченочной ПГ он индуцирует продукцию цАМФ в ответ на активацию G-протеин-связанных рецепторов в сосудистых гладкомышечных клетках [8].

Известно, что тонус сосудов определяется также *АТФ-чувствительными K^+ каналами* ($K_{АТФ}$ каналами), открытие которых в сосудистых гладкомышечных клетках вызывает гипер-

поляризацию и последующую вазорелаксацию. Эксперименты, использующие модуляторы $K_{АТФ}$ каналов, показали, что они могут быть максимально открытыми в расширенных сосудах брыжейки у крыс с моделью вторичного билиарного ЦП [4]. Кроме того, $K_{АТФ}$ каналы являются мишенью сульфида водорода, недавно идентифицированного как мощный газообразный медиатор вазодилатации.

Помимо повышенной выработки эндотелием местнодействующих вазодилататоров и увеличения содержания в плазме сосудорасширяющих веществ, на нарушение сосудистого тонуса при ПГ влияет эндотелий-независимая гипочувствительность к циркулирующим эндогенным вазоконстрикторам. Большое количество исследований на изолированных перфузированных брыжеечных артериях и аорте крыс с различными моделями ПГ показало, что уменьшенный сосудосуживающий ответ на агонисты α_1-адренорецепторов (фенилэфрин, метоксамин, норадреналин), ангиотензин II, эндотелин-1 и вазопрессин сохранялся после удаления эндотелия или фармакологического ингибирования продукции эндогенного NO [25]. Одной из причин этой гипоконтрактильности может быть дефективная сосудистая RhoA/Rho-киназная сигнализация [23], а нарушение ответа на ангиотензин II – результатом повышенной экспрессии рецептора к G-протеин-связанной киназе 2 и белка β-аррестина 2, связанного с рецептором ангиотензина II 1-го типа [24].

В последние годы важное значение в сохранении гемодинамических нарушений при ПГ придается перестройке сосудистого русла с развитием коллатеральной циркуляции и спланхнической неоваскуляризации, что связано с активацией ангиогенеза. При этом среди основных его медиаторов рассматриваются VEGF, *тромбоцитарный фактор роста* (PDGF) и *плацентарный фактор роста* (PLGF) [18]. У крыс с моделью внепеченочной ПГ было показано, что VEGF за счет стимуляции пролиферации эндотелиальных клеток и последующего образования эндотелиальных трубочек инициирует этот процесс, а PDGF модулирует созревание новых сосудов [17]. В данной патологической ситуации PLGF, связываясь с рецептором VEGFR-I и нейропилином-1, увеличивает эффекты VEGF и таким образом ангиогенез [20].

Экспериментальные методы изучения осложнений портальной гипертензии

Гепатопульмональный синдром

Специфическими проявлениями гепатопульмонального синдрома являются артериальная гипоксемия и расширение внутрилегочных сосудов. Воспроизвести эти изменения можно у крыс, моделируя ЦП, вызванный лигированием общего желчного протока. Уже через 2 нед наблюдается значительная экспрессия эндотелиновых рецепторов типа B_1, что индуцирует *NO-синтазу* (NOS) эндотелиальных клеток, способствуя выделению NO и вазодилатации [42].

Цирротическая кардиомиопатия

Признаками, свойственными цирротической кардиомиопатии, являются базальное увеличение сердечного выброса при одновременном ухудшении ответа желудочков на стресс, систолическая и/или диастолическая дисфункция, отсутствие явной левожелудочковой недостаточности в покое, а также электрофизиологические нарушения, включая хронотропную недостаточность и пролонгированный интервал Q–T. Отмечалось, что ПГ у крыс с вторичным билиарным ЦП сопровождается, помимо уменьшения системной и легочной сосудистой резистентности, редукцией сопротивления коронарных артерий и гипертрофией левого желудочка. Эти изменения коррелировали с выраженностью гемодинамических нарушений. Отсутствие фиброза, нарушения сократимости и повышенной регуляции трансформирующего фактора роста β_1 в кардиомиоцитах позволяет предположить, что гипертрофический ответ обусловлен прежде всего механической перегрузкой, нежели нейроэндокринной активностью. Обнаруженная редукция сопротивления коронарных артерий была вторичной к увеличению синтеза NO посредством eNOS [27].

Дисфункция почек при циррозе печени

Гепаторенальный синдром при ЦП возникает вследствие уменьшения почечного кровотока и снижения величины клубочковой фильтрации в результате стойкой вазоконстрикции без каких-либо существенных морфологических изменений в почках. Определяющими в его развитии являются левожелудочковая систолическая дисфункция и тяжелая системная вазодилатация. Для воспроизведения гепаторенального синдрома предложена модель пресинусоидальной внутрипеченочной ПГ, созданная лигированием общего желчного протока у крыс. Через 4–6 нед после операции на фоне гипердинамической циркуляции отмечалось повышение уровней ангиотензина I, ангиотензина II, ангиотензина-(1–7), увеличение активности ренина плазмы. Кроме того, усиливалась реабсорбция натрия и воды в дистальных канальцах почек, способствуя формированию асцита и гипонатриемии разведения, повышался уровень сывороточного креатинина. Вместе с тем олигурии, характерной для клинического течения заболевания, зафиксировано не было [51]. Билатеральная денервация почек у крыс с моделью вторичного билиарного ЦП

улучшала канальцевую дисфункцию, подтверждая тем самым важную роль в развитии асцита симпатической нервной системы, активация которой приводит к повышенной реабсорбции натрия в проксимальных канальцах [32].

Изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при портальной гипертензии

Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта при ПГ характеризуется отеком, фиброзно-мышечной пролиферацией, полнокровием и венозным застоем, обусловленными гиперпродукцией NO, эндотелина-1, VEGF. Было показано, что частичное лигирование воротной вены у крыс приводит к росту активности NOS [49] и экспрессии мРНК эндотелиновых рецепторов типа А в слизистой оболочке желудка, значительному расширению сосудов и увеличению кровотока по ним [34]. Перестройка сосудистого русла, выявленная при этой модели ПГ, наблюдается и в слизистой оболочке тонкой кишки, что связано с повышенной экспрессией VEGF [5].

Спленомегалия и гиперспленизм

Спленомегалия является типичным признаком ПГ, возникающим в результате увеличения селезеночного венозного давления. Она часто сочетается с гиперспленизмом, который характеризуется анемией и/или цитопенией. При этом тромбоцитопения может быть обусловлена секвестрацией и деструкцией тромбоцитов в селезенке или продукцией в ней аутоантител. Застойная спленомегалия с гиперспленизмом может быть воспроизведена на собаках через 2 мес после частичного лигирования воротной вены с последующей, спустя 3 нед, перевязкой селезеночной вены [11].

Изучение факторов, влияющих на тяжесть кровотечений, ассоциированных с портальной гипертензией

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода является наиболее частым и опасным осложнением ПГ. В настоящее время доказана связь между риском его развития и величиной портального давления. Несмотря на актуальность проблемы, существуют лишь единичные сообщения о факторах, влияющих на тяжесть кровотечений, ассоциированных с ПГ. В одном из них у крыс с моделью внепеченочной ПГ (через 2 нед после частичного лигирования воротной вены) и у крыс с моделью вторичного билиарного ЦП (через 6 нед после перевязки общего желчного протока) была исследована связь между объемом кровопотери из пересеченной расширенной ветви подвздошно-ободочной вены первого порядка и выраженностью гемодинамических нарушений, характерных для ПГ [9].

Разработка методов медикаментозной коррекции портальной гипертензии в эксперименте

Исходя из современных представлений о патогенезе ПГ, ее коррекция должна заключаться либо в устранении гипердинамического циркуляторного статуса, либо в редукции сопротивления портальному кровотоку. Поскольку гемодинамические нарушения поддерживаются увеличенным портальным венозным притоком, целесообразна терапия, основанная на использовании спланхнических вазоконстрикторов. Исходя из этого, применение неселективных β-адреноблокаторов для профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода является лучшим примером успешного внедрения в клиническую практику патофизиологических концепций, разработанных в ходе экспериментальных исследований [7].

Эндотоксемия при ЦП, вызванная перемещением бактерий через слизистую оболочку кишечника, прямо или опосредованно через цитокиновый каскад стимулирует *индуцибельную NOS* (iNOS) эндотелия сосудов, увеличивая продукцию NO [58]. В связи с этим логичным для профилактики осложнений ПГ является применение антибактериальной терапии. Установлено, что подавление грамотрицательной микрофлоры кишечника норфлоксацином значительно уменьшало ее транслокацию, уровень TNF-α в плазме и активность iNOS в аорте крыс с моделью вторичного билиарного ЦП [55]. Кроме того, пероральное назначение талидомида крысам с моделью внепеченочной ПГ (5 мг/кг/сут) ингибировало синтез TNF-α, что снижало продукцию NO, способствуя ослаблению выраженности гипердинамического циркуляторного статуса и редукции портального давления [41].

В настоящее время перспективными и многообещающими при лечении ПГ рассматриваются терапевтические стратегии, направленные на коррекцию ангиогенеза при ЦП [18]. M. Mejias и соавт. [44] исследовали влияние 2-недельного перорального назначения сорафениба (2 мг/кг/сут) на висцеральный, внутрипеченочный и портоколлатеральный кровоток у крыс с моделью внепеченочной ПГ (через 1 нед после частичного лигирования воротной вены) и вторичного билиарного ЦП (через 2 нед после перевязки общего желчного протока). Выявлено, что он ингибирует VEGF, PDGF и Raf сигнализирующие пути, способствуя редукции на 80% спланхнической неоваскуляризации, на 18% — распространенности портосистемных коллатералей и уменьшению выраженности внутриорганной и системной гипердинамической циркуляции. Кроме того, у крыс с ЦП, помимо снижения на 25% порталь-

ного давления, сорафениб позитивно влиял на фиброз печени и ангиогенез.

Учитывая, что повышение печеночного сосудистого тонуса является важным фактором развития ПГ при ЦП, одним из способов его коррекции может быть применение селективно действующих вазодилататоров. Первым был изучен изосорбида-5-мононитрат – донор NO в печени. Согласно результатам исследования, несмотря на эффективное уменьшение портального давления, даже очень низкие дозы препарата индуцировали статистически значимую редукцию артериального давления, что существенно ограничивало его использование в качестве монотерапии.

В работах последних лет отмечалось, что недостаток NO в печени при ЦП вызван прежде всего низкой активностью eNOS, нежели недостаточным уровнем фермента. Это может быть обусловлено повышенной экспрессией кавеолина-1 в перисинусоидальных клетках и увеличением его связывания с eNOS [63], уменьшением фосфориляции eNOS, а также распадом NO в результате гиперпродукции супероксида [59]. Указанные находки легли в основу новых направлений в терапии ПГ.

S. Fiorucci и соавт. [19] показали, что назначение печень-специфичного донора NO NCX-1000 (28 мг/кг/сут), являющегося дериватом урсодезоксихолевой кислоты, крысам с моделью вторичного билиарного ЦП приводило к значительному снижению портального давления, а в последующем ослаблению прессорного ответа на норадреналин изолированной перфузированной печени этих же животных. Учитывая, что в гомогенатах печени авторы зафиксировали повышение уровня цГМФ, указанный позитивный эффект NCX-1000 на ПГ может быть объяснен повышенным содержанием в печени биологически активного NO.

Интраперитонеальное введение BH_4 крысам с CCL_4-индуцированным ЦП (10 мг/кг/сут в течение 3 дней) способствовало росту активности NOS и увеличению синтеза цГМФ в печени, что сопровождалось значительной редукцией портального давления [43]. Кроме того, внутривенное введение аденовирусных векторов, экспрессирующих внеклеточную супероксиддисмутазу, вызывало снижение уровня супероксида в печени, повышало биодоступность NO и улучшало функцию эндотелия [38].

Сообщалось о положительном влиянии на эндотелиальную дисфункцию цирротически измененной печени статинов, ингибиторов редуктазы 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермента А. Так, предварительное назначение симвастатина крысам с CCL_4-индуцированным ЦП (25 мг/кг/сут в течение 3 дней) значительно ослабляло прессорный ответ изолированной перфузированной печени на метоксамин и парадоксальную вазоконстрикцию, индуцированную ацетилхолином. Это может быть связано с увеличением экспрессии eNOS, Akt-зависимой фосфориляции eNOS и содержания цГМФ в печени [2]. Кроме того, применение аторвастатина (15 мг/кг/сут) через 4 нед после лигирования у крыс общего желчного протока способствовало снижению портального давления без влияния на системную гемодинамику. Указанное действие препарата было связано с уменьшением внутрипеченочной резистентности в результате ингибирования RhoA/Rho-киназного пути и активации eNOS/NO сигнализации в печени [56]. Аналогичный эффект был обнаружен при пероральном назначении в течение одной недели мультикиназного ингибитора сорафениба крысам с моделью вторичного билиарного ЦП (60 мг/кг/сут) [26].

Как отмечалось выше, помимо недостаточной продукции NO, в увеличении печеночного сосудистого тонуса важную роль играют и другие вазоактивные вещества. Исследование у крыс острого воздействия нитрофлурбипрофена (250 ммоль/л), ингибитора COX, на сосудистый тонус изолированной перфузированной цирротически измененной печени (индукция тиоацетамидом) показало улучшение эндотелиальной дисфункции и ослабление гиперчувствительности к метоксамину, что объясняется уменьшением продукции тромбоксана А2 и увеличением содержания NO [37]. Подобный эффект в сочетании с антифибротической активностью и положительным влиянием на портальную гипертензию был получен при пероральном назначении высоко селективного ингибитора COX-2 рофекоксиба крысам с CCL_4-индуцированным ЦП (10 мг/кг/сут) [57].

Заключение

В последние годы применение различных моделей ПГ позволило сделать существенный шаг в понимании лежащих в ее основе патофизиологических механизмов и разработать ряд новых перспективных методов лечения. Однако, учитывая, что в большинстве случаев используемые препараты были оценены лишь в экспериментах на животных, необходимо проведение рандомизированных контролируемых клинических испытаний, определяющих их безопасность и эффективность при сравнении с традиционными способами терапии.

Список литературы

1. *Abraldes J.G., Pasarin M., Garcia-Pagan J.C.* Animal model of portal hypertension // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, N 41. – P. 6577–6584.
2. *Abraldes J.G., Rodriguez-Vilarrupla A., Graupera M.* et al. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl_4 cirrhotic rats // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 46, N 6. – P. 1040–1046.
3. *Aller M.A., Duran M., Ortega I.* et al. Comparative study of macro- and microsurgical extrahepatic cholestasis in the rat // Microsurgery. – 2004. – Vol. 24. – P. 442–447.
4. *Atucha N.M., Ortuz M.C., Fortepiani L.A.* et al. Mesenteric hyporesponsiveness in cirrhotic rats with ascites: role of cGMP and K+ channels // Clin. Sci. (Lond.). – 2000. – Vol. 99, N 5. – P. 455–460.
5. *Aydede H., Seda Vatansever H., Erhan Y., Ilkgьl O.* Effects of ocreotide on intestinal mucosa in rats with portal hypertensive enteropathy // Acta Histochem. – 2009. – Vol. 111, N 1. – P. 74–82.
6. *Bhathal P.S., Grossmann H.J.* Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators // J. Hepatol. – 1985. – Vol. 1, N 4. – P. 325–337.
7. *Blanchet L., Lebrec D.R.* Changes in splanchnic blood flow in portal hypertensive rats // Eur. J. Clin. Invest. – 1982. – Vol. 12, N 4. – P. 327–330.
8. *Cahill P.A., Wu Y., Sitzmann J.V.* Altered adenylyl cyclase activities and G-protein abnormalities in portal hypertensive rabbits // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 93, N 6. – P. 2691–2700.
9. *Castaneda B., Debernardi-Venon W., Bandi J.C.* et al. The role of portal pressure in the severity of bleeding in portal hypertensive rats // Hepatology. – 2000. – Vol. 31, N 3. – P. 581–586.
10. *Castaneda R., Morales J., Lionetti R.* et al. Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats // Hepatology. – 2001. – Vol. 33, N 4. – P. 821–825.
11. *Chen Y., Zhang Q., Liao Y.* et al. A modified canine model of portal hypertension with hypersplenism // Scand. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 44, N 4. – P. 478–485.
12. *Cho J.J., Hocher B., Herbst H.* et al. An oral endothelin-A receptor antagonist bloks collagen synthesis and deposition in advanced rat liver fibrosis // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118, N 6. – P. 1169–1178.
13. *DeLeve L.D., Ito Y., Bethea N.W.* et al. Embolization by sinusoidal lining cells obstructs the microcirculation in rat sinusoidal obstruction syndrome // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2003. – Vol. 284, N 6. – P. 1045–1052.
14. *DeLeve L.D., Shulman H.M., McDonald G.B.* Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) // Semin. Liver Dis. – 2002. – Vol. 22, N 1. – P. 27–41.
15. *Diйguez B., Aller M.A., Nava M.P.* et al. Chronic portal hypertension in the rat by triple-portal stenosing ligation // J. Invest. Surg. – 2002 – Vol. 15, N 6. – P. 329–336.
16. *Domenicali M., Ros J., Fernбndez-Varo G.* et al. Increased anandamide induced relaxation in mesenteric arteries of cirrhotic rats: role of cannabinoid and vanilloid receptors // Gut. – 2005. – Vol. 54, N 4. – P. 522–527.
17. *Fernandez M., Mejias M., Garcia-Pras E.* et al. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats // Hepatology. – 2007 – Vol. 46, N 4. – P. 1208–1217.
18. *Fernandez M., Semela D., Bruix J.* et al. Angiogenesis in liver disease // J. Hepatol. – 2009 – Vol. 50, N 3. – P. 604–620.
19. *Fiorucci S., Antonelli E., Brancaleone V.* et al. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, ameliorates portal hypertension and lowers norepinephrine-induced intrahepatic resistance in the isolated and perfused rat liver // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 39, N 6. – P. 932–939.
20. *Geerts A.M., de Vriese A.S., Vanheule E.* et al. Increased angiogenesis and permeability in the mesenteric microvasculature of rats with cirrhosis and portal hypertension: an in vivo study // Liver Int. – 2006. – Vol. 26, N 7. – P. 889–898.
21. *Groszmann R.J., Abraldes J.G.* Portal hypertension: from bedside to bench // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39 (suppl. 2). – P. 125–130.
22. *Heller J., Shiozawa T., Trebicka J.* et al. Acute haemodynamic effects of losartan in anaesthetized cirrhotic rats // Eur. J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 33, N 11. – P. 1006–1012.
23. *Hennenberg M., Biecker E., Trebicka J.* et al. Defective RhoA/Rho-kinase signaling contributes to vascular hypocontractility and vasodilation in cirrhotic rats // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, N 3. – P. 838–854.
24. *Hennenberg M., Trebicka J., Biecker E.* et al. Vascular dysfunction in human and rat cirrhosis: role of receptor-desensitizing and calcium-sensitizing proteins // Hepatology. – 2007. – Vol. 45, N 2. – P. 495–506.
25. *Hennenberg M., Trebicka J., Sauerbruch T., Heller J.* Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension // Gut. – 2008. – Vol. 57, N 9. – P. 1300–1314.
26. *Hennenberg M., Trebicka J., Stark C.* et al. Sorafenib targets dysregulated Rho kinase expression and portal hypertension in rats with secondary biliary cirrhosis // Brit. J. Pharmacol. – 2009. – Vol. 157, N 2. – P. 258–270.
27. *Inserte J., Perello A., Agullo L.* et al. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis // Hepatology. – 2003. – Vol. 38, N 3. – P. 589–598.
28. *Ito Y., Bethea N.W., Baker G.L.* et al. Hepatic microcirculatory dysfunction during cholestatic liver injury in rats // Microcirculation. – 2003. – Vol. 10, N 5. – P. 421–432.
29. *Jensen L.S., Krarup N., Larsen A.* et al. Chronic portal venous hypertension. The effect on liver blood flow and liver function and the development of esophageal varices // Scand. J. Gastroenterol. – 1987. – Vol. 22, N 4. – P. 463–470.
30. *Jeong H.G.* Inhibition of cytochrome P450 2E1 expression by oleanolic acid: hepatoprotective effects against carbon tetrachloride-induced hepatic injury // Toxicol. Lett. – 1999. – Vol. 105, N 3. – P. 215–222.
31. *Jiang Y., Liu J., Waalkes M., Kang Y.J.* Changes in the gene expression associated with carbon tetrachloride-induced liver fibrosis persist after cessation of dosing in mice // Toxicol. Sci. – 2004. – Vol. 79, N 2. – P. 404–410.
32. *Jonassen T.E.N., Brond L., Torp M.* Effects of renal denervation on tubular sodium handling in rats with CBL-induced liver cirrhosis // Am. J. Renal. Physiol. – 2002. – Vol. 284. – P. 555–563.
33. *Jurzik L., Froh M., Straub R.H.* et al. Up-regulation of nNOS and associated increase in nitrergic vasodilation in superior mesenteric arteries in pre-hepatic portal hypertension // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 43, N 2. – P. 258–265.
34. *Kai S., Bandoh T., Ohta M.* et al. Expression of endothelin receptors in the gastric mucosa of portal hypertensive rats // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 21, N 1, Pt. 2. – P. 242–250.
35. *Kreft B., Dombrowski F., Block W.* et al. Evaluation of different models of experimentally induced liver cirrhosis for MRI research with correlation to histopathologic findings // Invest. Radiol. – 1999. – Vol. 34, N 5. – P. 360–366.

36. *Laleman W., van der Elst I., Zeegers M.* et al. A stable model of cirrhotic portal hypertension in the rat: thioacetamide revisited // Eur. J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 36, N 4. — P. 242–249.
37. *Laleman W., van Landeghem L., van der Elst I.* et al. Nitroflurbiprofen, a nitric oxide-releasing cyclooxygenase inhibitor, improves cirrhotic portal hypertension in rats // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132, N 2. — P. 709–719.
38. *Lavica B., Gracia-Sancho J., Rodrнguez-Vilarrupla A.* et al. Superoxide dismutase gene transfer reduces portal pressure in CCl_4 cirrhotic rats with portal hypertension // Gut. — 2009. — Vol. 58, N 1. — P. 118–125.
39. *Li X.N., Benjamin I.S., Alexander B.* A new rat model of portal hypertension induced by intraportal injection of microspheres // World J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 4, N 1. — P. 66–69.
40. *Li X.N., Benjamin I.S., Alexander B.* Reproducible production of thioacetamide-induced macronodular cirrhosis in the rat with no mortality // J. Hepatol. — 2002. — Vol. 36, N 4. — P. 488–493.
41. *Lopez-Talavera J.C., Cadelina G., Olchowski J.* et al. Thalidomide inhibits tumor necrosis factor alpha, decreases nitric oxide synthesis, and ameliorates the hyperdynamic circulatory syndrome in portal-hypertensive rats // Hepatology. — 1996. — Vol. 23, N 6. — P. 1616–1621.
42. *Luo B., Liu L., Tang L.* et al. ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2004. — Vol. 286, N 2. — P. 294–303.
43. *Matei V., Rodrнguez-Vilarrupla A., Deulofeu R.* et al. Three-day tetrahydrobiopterin therapy increases *in vivo* hepatic NOS activity and reduces portal pressure in CCl_4 cirrhotic rats // J. Hepatol. — 2008. — Vol. 49, N 2. — P. 192–197.
44. *Mejias M., Garcia-Pras E., Tiani C.* et al. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circula-tions in portal hypertensive and cirrhotic rats // Hepatology. — 2009. — Vol. 49, N 4. — P. 1245–1256.
45. *Murad S.D., Dom V.A., Ritman E.L.* et al. Early changes of the portal tract on microcomputed tomography images in a newly-developed rat model for Budd-Chiari syndrome // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 23, N 10. — P. 1561–1566.
46. *Natsume M., Tsuji H., Harada A.* et al. Attenuated liver fibrosis and depressed serum albumin levels in carbon tetrachloride-treated IL-6-deficient mice // J. Leukoc. Biol. — 1999. — Vol. 66, N 4. — P. 601–608.
47. *Nishida R., Inoue R., Takimoto Y., Kita T.* Esophageal varices in rat models of liver cirrhosis // Dig. Dis. Sci. — 1998. — Vol. 43, N 6. — P. 1296–1301.
48. *Oberti F., Sogni P., Cailmail S.* et al. Role of prostacyclin in hemodynamic alterations in conscious rats with extrahepatic or intrahepatic portal hypertension // Hepatology. — 1993. — Vol. 18, N 3. — P. 621–627.
49. *Ohta M., Tanoue K., Tarnawski A.S.* et al. Overexpressed nitric oxide synthase in portal-hypertensive stomach of rat: A key to increased susceptibility to damage? // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 112, N 6. — P. 1920–1930.
50. *Orfila C., Lepert J.C., Alric L.* et al. Expression of TNF-alpha and immunohistochemical distribution of hepatic macrophage surface markers in carbon tetrachloride-induced chronic liver injury in rats // Histochem. J. — 1999. — Vol. 31, N 10. — P. 677–685.
51. *Pereira R.M., dos Santos R.A.S., Oliveira E.A.* et al. Development of hepatorenal syndrome in bile duct ligated rats // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, N 28. — P. 4505–4511.
52. *Reynaert H., Urbain D., Geerts A.* Regulation of sinusoidal perfusion in portal hypertension // Anat. Rec. — 2008. — Vol. 291. — P. 693–698.
53. *Sarin S.K., Mosca P., Sabba C., Groszmann R.J.* Hyperdynamic circulation in chronic murine schistosomiasis model of portal hypertension // Hepatology. — 1991. — Vol. 13, N 3. — P. 581–584.
54. *Sikuler E., Kravetz D., Groszmann R.J.* Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model // Am. J. Physiol. — 1985. — Vol. 248, N 6, Pt. 1. — P. 618–625.
55. *Tazi K., Moreau R., Herve P.* et al. Norfloxacin reduces aortic NO synthases and proinflammatory cytokine upregulation in cirrhotic rats: role of Akt signaling // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129, N 1. — P. 303–314.
56. *Trebicka J., Hennenberg M., Laleman W.* et al. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase // Hepatology. — 2007. — Vol. 46, N 1. — P. 242–253.
57. *Tu C.T., Guo J.S., Wang M., Wang J.Y.* Antifibrotic activity of rofecoxib in vivo is associated with reduced portal hypertension in rats with carbon tetrachloride-induced liver injury // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 22, N 6. — P. 877–884.
58. *Vallance P., Moncada S.* Hypothesis: induction of nitric oxide synthase in the vasculature underlies the hyperdynamic circulation of cirrhosis // Lancet. — 1991. — Vol. 337. — P. 776–778.
59. *Van de Casteele M., van Pelt J.F., Nevens F.* et al. Low NO bioavailability in CCl_4 cirrhotic rat livers might result from low NO synthesis combined with decreased superoxide dismutase activity allowing superoxide-mediated NO breakdown: A comparison of two portal hypertensive rat models with healthy controls // Comp. Hepatol. — 2003. — Vol. 2, N 1. — P. 1–8.
60. *Veal N., Oberti F., Moal F.* et al. Spleno-renal shunt blood flow is an accurate index of collateral circulation in different models of portal hypertension and after pharmacological changes in rats // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 32, N 3. — P. 434–440.
61. *Vorobioff J., Bredfeldt J.E., Groszmann R.J.* Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: A primary factor for maintenence of chronic portal hypertension // Am. J. Physiol. — 1983. — Vol. 244, N 1. — P. 52–57.
62. *Vorobioff J., Bredfeldt J.E., Groszmann R.J.* Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats // Gastroenterology. — 1984. — Vol. 87, N 4. — P. 1120–1126.
63. *Xu B., Zhu G.H., Weng J.F.* et al. The roles of caveolin-1 and endothelial nitric oxide synthase in the development of portal hypertension in rats with liver cirrhosis // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. — 2008. — Vol. 16, N 3. — P. 184–187.
64. *Zipprich A.* Hemodynamics in the isolated cirrhotic liver // J. Clin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 41 (suppl. 3). — P. 254–258.

УДК [616.33-008.17-036:611.329]-092

Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов

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

Evolution of concept of esophageal motor disturbances in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease

V.T. Ivashkin, A.S. Trukhmanov

Цель публикации. Представить современные сведения о роли нарушений двигательной функции пищевода в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и механизмы формирования *преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера* (ПРНПС) на функциональную активность антирефлюксного барьера.

Основные положения. Существует несколько составляющих механизма ПРНПС: снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, модулируемое тормозящими импульсами; уменьшение компрессии со стороны ножек диафрагмы; интенсивное сокращение продольных мышц пищевода; расслабление слоя циркулярных мышц его дистальной части. Имеются различия в механизме ПРНПС между здоровыми лицами и пациентами с *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ), обусловливающие то, что у здоровых субъектов в момент ПРНПС из желудка в пищевод поступает только газ в отличие от больных рефлюксной болезнью. Ожирение увеличивает возможность появления ПРНПС, ассоциированных с рефлюксом жидкого содержимого из желудка.

Заключение. С учетом понимания имеющихся регуляторных звеньев остается заманчивой реаль-

The aim of publication. To present up-to-date data on the role of disorders of motor function of the esophagus in development of gastroesophageal reflux disease and mechanisms of *transient lower esophageal sphincter relaxations* (TLESR) on functional activity of antireflux barrier.

Original positions. There are several components of TLESR mechanism: decrease of the lower esophageal sphincter pressure, modulated by inhibiting impulses; decrease of compression by crures of diaphragm; intensive contraction of longitudinal muscles of the esophagus; relaxation of circular musculature layer at its distal part. There are differences in TLESR mechanism between healthy persons and patients with *gastroesophageal reflux disease* (GERD) i.e.: at healthy subjects only gas enters the esophagus from the stomach during TLESR in contrast to patients with reflux disease. Obesity increases potential of TLESR appearance, associated with reflux of liquid contents from the stomach.

Conclusion. Taking into account comprehension of available regulatory parts, reality of influence on esophageal motility and especially LES is tempting. Studying of this function opens encouraging prospects of improvement of treatment of GERD.

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

Трухманов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней. Контактная информация для переписки: gastro@orc.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, ММА им. И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

ность воздействия на двигательную функцию пищевода и особенно НПС. Изучение указанной функции открывает обнадеживающие перспективы улучшения лечения больных ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера, коррекция двигательных нарушений.

Key words: gastroesophageal reflux disease, transient relaxations of lower esophageal sphincter, treatment of motor disorders.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – патология, весьма часто встречающаяся в практике как врача-гастроэнтеролога, так и терапевта. Симптомы ГЭРБ испытывают, по меньшей мере, один раз в неделю от 10 до 30% населения. Эрозивный эзофагит и *неэрозивную рефлюксную болезнь* (НЭРБ) следует считать двумя формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Согласительное совещание экспертов по проблеме НЭРБ в г. Вевё (Швейцария, 2007) утвердило следующее определение НЭРБ: «НЭРБ – это субкатегория ГЭРБ, характеризующаяся наличием симптомов, вызванных [гастроэзофагеальным] рефлюксом и снижающих качество жизни больных, без эрозий / повреждений слизистой оболочки пищевода, выявляемых при проведении обычного эндоскопического исследования, и в отсутствие антсекреторной терапии в данный момент. Подтвердить диагноз НЭРБ могут лекарственные пробы с проведением антисекреторного лечения, обнаружение патологического [гастроэзофагеального] рефлюкса или выявление специфических симптомов при проведении новых [высокотехнологичных] методов эндоскопического исследования» [12].

НЭРБ следует дифференцировать с функциональной изжогой, которая подразумевает отсутствие патологического желудочно-пищеводного рефлюкса. Пациенты с функциональной изжогой представляют гетерогенную группу с различными механизмами развития симптомов. Лекарственные пробы с применением больших доз антисекреторных препаратов нельзя считать специфичными, однако их отрицательный результат демонстрирует высокую вероятность отсутствия ГЭРБ.

В изучении роли нарушений двигательной функции в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни достигнуты большие успехи. Количество работ, посвященных рассматриваемой проблеме, постоянно увеличивается, отражая ее возрастающую актуальность, поэтому становится очевидной необходимость осмысления настоящего положения дел и формулировки насущных задач, стоящих перед клиницистами. Ключевым фактором патогенеза ГЭРБ выступает патологически высокая частота эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод. Эта дисфункция у большой части пациентов сопровождается существенным замедлением восстановления pH дистальной части пищевода после каждого эпизода рефлюкса [5].

Нарушение пищеводного клиренса развивается вследствие комбинации двух факторов – ослабления перистальтики грудного отдела пищевода и снижения секреции слюны. Значительное увеличение секреции соляной кислоты желудка (как, например, при синдроме Золлингера–Эллисона) заметно повышает риск развития ГЭРБ, однако в подавляющем большинстве случаев ее развития желудочная секреция остается нормальной. В связи с этим понимание причин заброса содержимого желудка в пищевод оказывается наиболее важным в расшифровке патогенеза ГЭРБ.

Широко распространенное мнение довольно долго заключалось в том, что эпизоды рефлюкса развиваются из-за значительно ослабленного тонуса *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС), не способного осуществлять барьерную функцию по отношению к ретроградному току желудочного содержимого. До сих пор многие исследователи придерживаются этой достаточно правдоподобной концепции. Тем не менее, указанная точка зрения нередко противоречит полученным результатам.

Начиная с 1978 г. развитие методов исследования двигательной функции пищевода дало возможность достоверно мониторировать изменение тонуса НПС в течение многих часов. Эти методы позволили визуализировать функцию НПС во время ретроградного тока желудочного содержимого в пищевод, который, в свою очередь, может быть верифицирован с помощью pH-зонда или, что является более современным, с помощью пищеводной импедансометрии.

К сегодняшнему дню накоплено огромное количество данных, свидетельствующих о том, что у подавляющего большинства больных ГЭРБ эпизоды рефлюкса возникают преимущественно в процессе так называемых *преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера* (ПРНПС) [6, 11]. В это время антирефлюксный барьер между желудком и пищеводом исчезает обычно на 10–15 с, хотя длительность ПРНПС может составлять от 3 до 30 с. Возникают ПРНПС вне какой-либо связи с актом глотания. Расслабление сфинктера в ответ на глотание существенно короче – не более 1–2 с, падение тонуса при этом имеет меньшие величины, а форма комплексов похожа друг

на друга в отличие от ПРНПС. У здоровых лиц и у пациентов с НЭРБ, а также с умеренно выраженным эрозивным эзофагитом, которые в совокупности составляют подавляющее большинство больных ГЭРБ, преходящие расслабления НПС могут быть причиной эпизодов рефлюкса почти в 85% случаев [6]. У той части больных ГЭРБ, у которых имеют место выраженный эрозивный эзофагит или большая *грыжа пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД), действительно отмечаются длительные периоды низкого давления НПС (ниже 5 мм рт. ст.). Если эпизоды рефлюкса наблюдаются конкретно в указанные периоды, то логично предположить, что заброс содержимого желудка в пищевод обусловлен именно низким базальным давлением. Однако дополнительное изучение таких эпизодов приводит к заключению, что и в этом случае ПРНПС оказываются триггерным механизмом гастроэзофагеального рефлюкса. Изучение функции НПС у этой категории пациентов всегда будет сложной проблемой по причине низкого базального давления НПС.

Преходящие расслабления и ассоциированный с ними кислотный рефлюкс впервые были описаны у здоровых лиц и послужили объяснением того, почему каждый человек — кто чаще, кто реже, испытывает изжогу. Обнаружено, что растяжение желудка находящимся в нем газом выступает причинным фактором появления ПРНПС, и именно этим путем желудок освобождается от проглоченного во время еды воздуха или, например, образовавшегося при употреблении газированных напитков углекислого газа [18]. То есть отрыжка как физиологический акт совершается благодаря ПРНПС. Понимание того, что ПРНПС — нормальное событие в двигательной активности желудка и пищевода и что у многих видов животных возникает необходимость освобождать желудок от проглоченного воздуха, привело к обнаружению ПРНПС у собак, кошек и крыс. Появилась возможность изучать данное явление в экспериментах и получить сведения, раскрывающие пути чувствительной и двигательной иннервации, задействованные в появлении ПРНПС, а также их основные триггерные и регулирующие механизмы.

Перистальтика пищевода и расслабление НПС, инициированные глотанием, — это следствие возбуждения рецепторов глотки. Афферентные стимулы направляются к чувствительному ядру (*nucleus tractus solitarius*). Последовательность событий на пути от дорсального ядра блуждающего нерва (*nucleus dorsalis*) и *nucleus ambiguus* опосредует перистальтику пищевода и расслабление НПС. Эфферентные волокна вагуса сообщаются с нейронами межмышечного сплетения, которые осуществляют расслабление. Постганглионарными трансмиттерами являются оксид азота и вазоактивный интестинальный пептид. ПРНПС, принципиальный механизм рефлюкса, осуществляются, как полагают, через те же проводящие пути. Механорецепторы, расположенные в верхней части желудка, реагируют на растяжение стенки органа и посылают сигналы в задний мозг по афферентным волокнам блуждающего нерва. В тех центрах заднего мозга, которые воспринимают данные сигналы, происходит формирование структурированных моторных программ преходящих расслаблений, достигающих по нисходящим путям нижнего пищеводного сфинктера. Эфферентные пути осуществляются через блуждающий нерв, где оксид азота является постганглионарным нейротрансмиттером. Этот процесс весьма значительно подвержен влиянию высших центров, вследствие чего ПРНПС блокируются, например, во время глубокого сна или общего наркоза [6, 11]. Сокращение ножек диафрагмы контролируется дыхательным центром в стволе мозга и ядром диафрагмального нерва. Ножки диафрагмы получают иннервацию от правого и левого диафрагмальных нервов через N-холинорецепторы.

Тонус нижнего пищеводного сфинктера является лишь одним из компонентов антирефлюксного барьера и соответственно его изменение — один из компонентов ПРНПС. Так, в норме зона пищеводно-желудочного перехода во время спокойного вдоха дополнительно испытывает компрессию со стороны ножек диафрагмы, которые, как зажимом, сдавливают ее. Внутрибрюшное давление усиливает этот эффект. Во время же ПРНПС ножки диафрагмы расслабляются. Этот процесс модулируется тормозящей иннервацией. Причем данный механизм расслабления селективен для ножек диафрагмы, тонус ее реберной части при вдохе не подвержен изменениям [6, 11]. Интенсивное сокращение продольных мышц пищевода оказывается третьим компонентом ПРНПС. Этот компонент проявляется довольно существенным смещением нижнего пищеводного сфинктера вверх — в среднем на 2, а иногда — и на 5 см [13]. Наконец, некоторые наблюдения свидетельствуют о том, что четвертым компонентом ПРНПС можно считать расслабление слоя циркулярных мышц дистальной части пищевода [7]. Мощное ингибирование функциональной активности НПС и ножек диафрагмы нивелирует компрессию пищеводно-желудочного перехода, смыкающего просвет дистальной части пищевода. Размыканию просвета активно способствует также сокращение продольной мускулатуры органа [6].

Используя чувствительные методы верификации рефлюкса (как жидкости, так и газа в дистальной части пищевода), можно обнаружить, что 90% эпизодов ПРНПС у здоровых лиц сопровождаются признаками желудочно-пищеводного рефлюкса. У больных ГЭРБ последние наблюдаются в 87% случаев ПРНПС, причем рефлюксы у

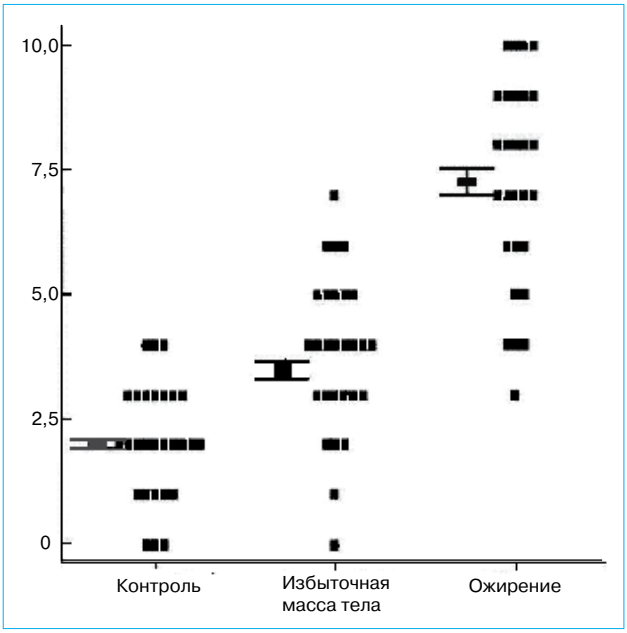


Рис. 1. Количество эпизодов преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера в течение 2 ч после еды в зависимости от массы тела больных ГЭРБ

них оказываются кислыми (pH<4) или слабокислыми (4≤pH<7) чаще, чем у здоровых субъектов [16]. То есть существуют различия в механизме ПРНПС между этими категориями обследуемых, обусловливающие то, что у здоровых в момент ПРНПС из желудка в пищевод поступает только газ в отличие от больных рефлюксной болезнью. Имеются свидетельства того, что ожирение увеличивает возможность появления ПРНПС, ассоциированных с рефлюксом жидкого содержимого из желудка в пищевод. По данным J.C. Wu (рис. 1), количество эпизодов ПРНПС в течение 2 ч после еды у больных с ожирением и избыточной массой тела статистически достоверно превышает таковое у здоровых лиц (7,3±2,0 vs 3,8±1,6 vs 2,1±1,2, p<0,001) [17].

Исследование, проведенное в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии ММА им. И.М. Сеченова, продемонстрировало значение избыточной массы тела для развития ГЭРБ. Средний *индекс массы тела* (ИМТ) в группе больных ГЭРБ составил у мужчин 27±3,5, у женщин 29±4,6, в контрольной группе – 23±1,9 и 27±5,3. Полученные данные представлены в таблице. В группе с ГЭРБ пациентов с избыточной массой тела и ожирением было больше (54%), чем в контроле (29%). В обеих группах женщины чаще страдали ожирением, чем мужчины (p=0,04).

Интенсивность и частота изжоги (как дневной, так и ночной) прямо зависели от показателей ИМТ, что соответствует предрасположенности людей с избыточной массой тела к гастроэзофагеальному рефлюксу. Однако зависимость выраженности эрозивного эзофагита от ИМТ имела корреляцию невысокой степени, отличия в частоте ожирения среди больных разными формами эрозивной ГЭРБ также не достигали достоверных величин.

По нашим данным, имеется прямая связь ИМТ и основных показателей суточного мониторирования pH (рис. 2). В частности, степень избыточной массы тела коррелирует с длительностью снижения pH в пищеводе до 4 и ниже. Следовательно, при избыточной массе тела и ожирении слизистая оболочка пищевода дольше подвергается воздействию кислого содержимого желудка. Одной из причин можно назвать повышение внутрибрюшного давления, способствующее гастроэзофагеальному рефлюксу.

В большинстве исследований по данной проблеме установлено, что частота эпизодов ПРНПС у пациентов с ГЭРБ равна таковой у здоровых субъектов. Однако в этих исследованиях имеется ряд потенциальных противоречий, связанных с отсутствием в дизайне целей сравнения частоты ПРНПС в группах обследуемых [15]. Результаты работы, выполненной P. Kahrilas и соавт. для решения данной проблемы, показали, что при растяжении желудка у больных ГЭРБ с наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы количество ПРНПС в 2 раза превышает их соответствующее количество у пациентов без грыжи и у здоровых лиц [9].

Методы регистрации двигательной активности пищевода, применяющиеся как в амбулаторных, так и стационарных условиях, демонстрируют устойчивость антирефлюксной функции нижнего пищеводного сфинктера к повышению внутри-

Распределение пациентов с ГЭРБ и лиц контрольной группы по индексу массы тела

Группа	Показатели ИМТ	Количество больных по показателям ИМТ, %
Пациенты с ГЭРБ	Норма	46
	Избыточная масса тела (>25)	39
	Ожирение (>30)	15
Контрольная	Норма	71
	Избыточная масса тела (>25)	25
	Ожирение (>30)	4

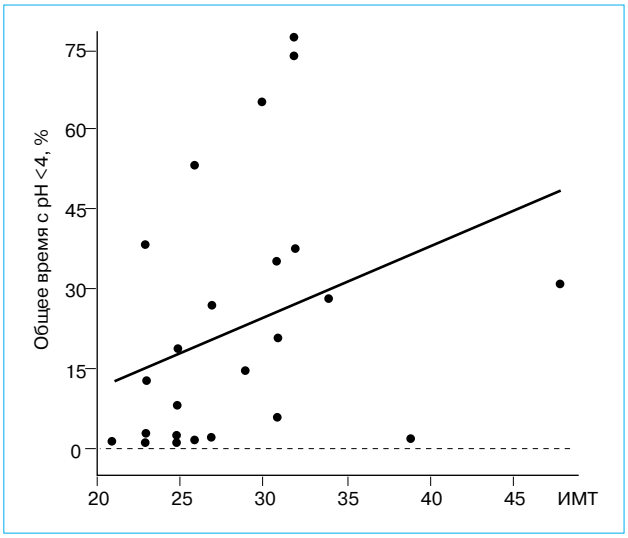


Рис. 2. Общее время с pH<4 в пищеводе за сутки и индекс массы тела у пациентов с ГЭРБ: кривая линейной регрессии

брюшного давления, вызванного обычной двигательной активностью человека в течение дня. В то же время если подобный эпизод повышения давления случайно совпадает с преходящим расслаблением НПС, то вероятность кислого рефлюкса существенно увеличивается [6]. В целом расшифровка тонких механизмов влияния повышения внутрибрюшного давления на формирование гастроэзофагеального рефлюкса — это одно из наиболее перспективных направлений изучения проблемы ГЭРБ.

Сегодня в понимании двигательных нарушений при ГЭРБ следует руководствоваться парадигмой взаимного влияния между преходящими расслаблениями НПС и последствиями деструктуризации пищеводно-желудочного соединения. Она включает в себя несколько компонентов. Слабость ножек диафрагмы, выраженная в различной степени, приводит либо к задержке во времени начала воздействия, либо к существенной деградации самого компрессионного эффекта влияния сокращения диафрагмы на нижний пищеводный сфинктер. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы в зависимости от ее размеров и строения оказывает целый спектр механических воздействий на НПС, ухудшая антирефлюксную функцию как во время ПРНПС, так и/или на собственно тоническую составляющую сфинктера. Следует понимать, что наиболее важным следствием деструктуризации зоны пищеводно-желудочного соединения, оказывается то, что это приводит к забросу из желудка в пищевод относительно бóльших объемов жидкого содержимого в период ПРНПС.

Процессы, приводящие к деструктуризации зоны пищеводно-желудочного перехода, окончательно не расшифрованы, хотя очевидно, что они должны быть связаны со слабостью структур соединительной ткани. Представляют интерес недавно опубликованные данные о связи развития ГЭРБ на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы с геном коллагена III альфа I типа [4]. Безусловно, возможны ситуации, когда факторы, приводящие к появлению рефлюкса на фоне ПРНПС, могут вызвать его и вне преходящих расслаблений. Это может иметь место в случаях исходно низкого тонуса НПС.

По нашим наблюдениям, у больных ГЭРБ относительно низкий базальный тонус НПС выявляется в среднем в 35,3% случаев. Среднее значение тонуса НПС составляет 11,6±l,8 мм рт. ст. (15,6±l,7 мм рт. ст. у больных НЭРБ и 9,6±0,9 мм рт. ст. у пациентов со 2–3-й степенью тяжести рефлюкс-эзофагита), в контроле аналогичные показатели составляют 27,0±2,9 мм рт. ст. ($p<0,001$). По данным исследования двигательной функции пищевода*, ГПОД у пациентов с ГЭРБ обнаруживается в 52,9% случаев. При проведении pH-метрии* можно выявить, что все показатели у подавляющего большинства больных ГЭРБ со сниженным тонусом НПС значительно и достоверно отличаются от соответствующих показателей в норме. Общее время с pH<4 повышено у 94,4% таких больных, итоговый показатель — у 88,9%.

Вид кривой записи двигательной функции пищевода и нижнего пищеводного сфинктера в период преходящих расслаблений НПС имеет характерные особенности и четко отличается от вида кривой записи расслаблений НПС во время глотка. До 10 с перед ПРНПС кривая демонстрирует наличие тонуса сфинктера с четкими фазами дыхательных движений, отражающими компрессию этой зоны ножками диафрагмы. За 10 с до ПРНПС видно быстрое и полное падение тонуса вплоть до внутрижелудочного базального уровня. Датчик, воспринимающий изменение давления в глотке, показывает отсутствие глотательного движения вплоть до появления признаков рефлюкса как такового. Перистальтические волны, появляющиеся вслед за глотками в течение 4 с после такого рефлюкса, не проводятся к дистальной части грудного отдела пищевода, что отражает торможение деятельности циркулярного слоя мышц при расслаблениях НПС. ПРНПС нивелирует барьер между желудком и пищеводом, созданный тоническим сокращением нижнего пищеводного сфинктера, и продолжается до 30 с. Этот паттерн четко дифференцируется с кривой, индуцируемой глотком, характеризующейся градиентом перистальтических волн вдоль грудного отдела пищевода, быстрым, неполным расслаблением сфинктера, сохранением дыха-

* Исследование двигательной функции пищевода и внутрипищеводная pH-метрия выполняются с использованием аппаратуры и программного обеспечения отечественной компании «Исток Система».

тельных движений диафрагмы. Во время ПРНПС дыхательные волны отсутствуют, что дает четкое инструментальное доказательство селективного ингибирования сокращения ножек диафрагмы в период преходящих расслаблений.

С учетом понимания имеющихся регуляторных звеньев остается заманчивой возможность влияния на двигательную функцию пищевода и особенно НПС. В течение последних лет было опубликовано значительное количество работ, в которых исследовалось воздействие на рецепторы нейронов, регулирующих деятельность пищевода. Было показано, что некоторые средства снижают частоту ПРНПС, в частности антагонисты холецистокинина А, антихолинергические агенты, антагонисты рецепторов серотонина типа 3, ингибиторы NOS, морфин, соматостатин и агонисты рецепторов ГАМК типа В. Многие из этих средств неприменимы в клинической практике вследствие побочных эффектов или недостаточной эффективности при пероральном приеме.

Препаратом нового поколения прокинетиков при лечении ГЭРБ в сочетании с функциональной диспепсией является итоприда гидрохлорид (ганатон). Это новый препарат с комбинированным механизмом действия – антагонистическим в отношении дофаминовых рецепторов и блокирующим активность ацетилхолинэстеразы. Влияние итоприда в дозе 300 мг в день на выраженность гастроэзофагеального рефлюкса было оценено по изменению клинической картины ГЭРБ и показателям внутрипищеводной pH-метрии в работе Y.S. Kim и соавт. [10]. У больных достоверно снижалась интенсивность симптомов ГЭРБ, уменьшалось время с pH<4 в пищеводе, снижался показатель deMeester. Это позволяет сделать вывод о том, что итоприд, назначаемый по 100 мг 3 раза в день, влияет на уменьшение гастроэзофагеального рефлюкса и поэтому потенциально эффективен в лечении пациентов с ГЭРБ [10]. В исследовании, предпринятом K. Inoue и соавт. [8], было показано, что в группе из 30 пациентов с неязвенной диспепсией и рефлюкс-эзофагитом, принимавших итоприд в дозе 50 мг 3 раза в день в течение 8 нед, существенное улучшение состояния наступило у 20. Авторы пришли к заключению, что препарат весьма эффективен в устранении симптомов, прежде всего изжоги, у пациентов с ГЭРБ и неязвенной диспепсией.

Отечественные исследования [1–3] также демонстрируют высокую эффективность итоприда в лечении больных ГЭРБ. Так, О.Н. Минушкин и Ю.Н. Лощинина наблюдали стабильную положительную клиническую динамику: изжога уменьшилась к 7-му дню лечения у всех больных и была полностью купирована на 8-й день терапии в 90% случаев. По результатам Российского многоцентрового клинического исследования было отмечено, что у больных с изжогой применение итоприда в течение 4 нед привело к полному устранению симптома в 60,4%, значительному уменьшению ее выраженности – в 27,8%, отрыжка исчезла полностью у 48,1%, значительно уменьшилась у 34,7% пациентов, регургитация (срыгивание) – соответственно у 88,1 и 11,9%. Терапия итопридом характеризовалась высокой приверженностью больных к лечению и отсутствием серьезных побочных эффектов. В стандартных дозах итоприд не приводит к повышению уровня пролактина в крови, увеличению секреции гастрина и желудочной секреции [14].

Заключение

В целом дальнейшее изучение двигательной функции пищевода открывает обнадеживающие перспективы улучшения лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С.* Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 6. – С. 17–22.
2. *Маев И.В., Самсонов А.А., Одинцова А.Н.* Перспективы применения нового прокинетика с двойным механизмом действия в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. – 2009. – № 2. – С. 1–5.
3. *Минушкин О.Н., Лощинина Ю.Н.* Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии и гепатологии. – 2008. – № 3. – С. 20–24.
4. *Asling B., Jirholt J., Hammond P.* et al. Collagen type III alpha I is a gastroesophageal reflux disease susceptibility gene and a male risk factor for hiatus hernia // Gut. – 2009. – Vol. 58. – P. 1063–1069.
5. *Boeckxstaens G.E.* Review article: the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 26. – P. 149–160.
6. *Dent J.* Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease and novel options for its therapy // Neurogastroenterol. Motil. – 2008. – Vol. 20 (suppl. 1). – P. 91–102.
7. *Dent J., Holloway R.H., Toouli J., Dodds W.J.* Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastrooesophageal reflux // Gut. – 1988. – Vol. 29. – P. 1020–1028.
8. *Inoue K.* et al. Effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with reflux esophagitis // Clin. Med. – 1999. – Vol. 15, N 11. – P. 1803–1809.
9. *Kahrilas P.J., Shi G., Manka M., Joehl R.J.* Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 688–695.
10. *Kim Y.S.* et al. Effect of itopride, a new procinetic, in patients with mild GERD: A pilot study // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, N 27. – P. 4210–4214.
11. *Mittal R.K., Holioway R.H., Penagini R.* et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation //

Gastroenterology. — 1995. — Vol. 109. — P. 601–610.
12. *Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P.* et al. Nonerosive reflux disease — defining the entity and delineating the management // Digestion. — 2008. — Vol. 78 (suppl 1). — P. 1–5.
13. *Pandolfino J.E., Zhang Q.G., Ghosh S.K.* et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 131. — P. 1725–1733.
14. *Sawant P., Kalokhe S., Patil S.* Itopride: A new armamentarium for the management of gastric motility disorders // Gastroenterology Today. — 2002. — Vol. 6. — P. 1–6.
15. *Sifrim D., Holloway R.* Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 2529–2532.
16. *Sifrim D., Holloway R., Silny J.* et al. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 647–655.
17. *Wu J.C., Mui L.M., Cheung C.M.* et al. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation // Digestion. — 2007. — Vol. 132, N 3. — P. 883–889.
18. *Wyman J.B., Dent J., Heddle R.* et al. Control of belching by the lower esophageal sphincter // Gut. — 1990. — Vol. 31. — P. 639–646.

УДК 616.36-089.843-06:[616.98:578.891]

Эффективность вакцинации против гепатита В у больных, ожидающих трансплантацию печени, в профилактике развития HBV-инфекции трансплантата *de novo*

В.Е. Сюткин, О.И. Андрейцева, А.А. Салиенко, А.В. Чжао
(НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, отделение трансплантации печени, Москва)

Efficacy of hepatitis B vaccination in patients awaiting liver transplantation in prophylaxis of *de novo* HBV-infection of a graft

V.Ye. Syutkin, O.I. Andreytseva, A.A. Saliyenko, A.V. Chzhao

Цель исследования. Оценить эффективность вакцинации против гепатита В больных, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени, в профилактике развития гепатита В трансплантата *de novo*.

Материал и методы. Проанализированы результаты вакцинации против гепатита В у 41 больного циррозом печени, находящихся в Листе ожидания *ортотопической трансплантации печени* (ОТП), и динамика сывороточных маркеров HBV у 72 пациентов до и после ее проведения.

Результаты. Только у 9 (22%) больных, вакцинированных против гепатита В, содержание анти-HBs к моменту проведения ОТП составляло более 100 мМЕ/мл. У трети пациентов, у которых до операции отсутствовали признаки перенесенной HBV-инфекции, после ОТП были выявлены анти-HBc. У половины из них отмечено развитие HBV-инфекции трансплантата *de novo*. Наличие анти-HBs в сыворотке крови реципиентов препятствовало развитию HBV-инфекции даже в случае появления анти-HBc после ОТП.

Заключение. Вакцинация против гепатита В больных циррозом печени, этиологически не связ-

Aim of investigation. To estimate the efficacy of vaccination against hepatitis B in patients in the Waiting list for liver transplantation, in prophylaxis of de novo infection of a graft.

Material and methods. Results of vaccination against hepatitis B in 41 patients with liver cirrhosis included into the Waiting list for *orthotopic liver transplantation* (OLT), and dynamics of HBV seromarkers in 72 patients before and after liver transplantation were analyzed.

Results. Only in 9 (22%) of the patients vaccinated against hepatitis B, the level of anti-HBs to the moment of OLT was over 100 mMU/ml. At one third of patients who had no signs of HBV-infection in past history before operation, anti-HBc have been revealed after OLT. In half of them de novo graft HBV-infection developed. Presence of anti-HBs in blood serum of recipients prevented infection even if anti-HBc appeared after OLT.

Conclusion. Vaccination against hepatitis B of patients with liver cirrhosis, etiologically not related to HBV-infection, standard doses of vaccine under the accelerated mode in most of the cases does not provide

Сюткин Владимир Евгеньевич – научный сотрудник Центра трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, кандидат медицинских наук. Контактная информация для переписки: vsyutkin@rambler.ru; 129010, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, корп. 5
Андрейцева Ольга Ивановна – старший научный сотрудник Центра трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, кандидат медицинских наук
Салиенко Анастасия Александровна – хирург Центра трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского
Чжао Алексей Владимирович – руководитель Центра трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, профессор, доктор медицинских наук

занным с HBV-инфекцией, стандартными дозами вакцины по ускоренной схеме в большинстве случаев не позволяет обеспечить эффективный и устойчивый иммунитет и не предотвращает развитие HBV-инфекции в трансплантате *de novo*.

Ключевые слова: вакцинация, гепатит В, *de novo*, трансплантация печени.

effective and sustained immunodefence and does not prevent development of graft HBV-infection *de novo*.

Key words: vaccination, hepatitis B, *de novo*, transplantation of the liver.

Известно, что у пациентов, перенесших *ортотопическую трансплантацию печени* (ОТП) в связи с заболеванием печени, не связанным с HBV-инфекцией, возможно развитие данной инфекции в трансплантате *de novo*. В регионах, не эндемичных по HBV-инфекции, это наблюдается с частотой менее 5% случаев, в эндемичных – до 15% [5, 12, 14]. Подобное инфицирование может приводить к формированию хронического гепатита, *цирроза печени* (ЦП) и последующему нарушению функций трансплантата.

Основной источник заражения трансплантата печени *de novo* вирусом гепатита В – печень донора, имеющего в сыворотке крови анти-HBc. При отсутствии мер профилактики риск заражения реципиента, не имеющего маркеров инфекции HBV, после трансплантации печени, полученной от донора с позитивным тестом на анти-HBc в сыворотке крови, составляет 33–78% [2, 3, 11]. Несмотря на это, из-за дефицита донорских органов пересадка печени от донора с анти-HBc реципиенту без маркеров перенесенной инфекции HBV является общепринятой практикой в России и за рубежом.

Имеется ряд сообщений, в которых показано, что наличие анти-HBs в сыворотке крови реципиента препятствует развитию инфекции HBV в трансплантате *de novo* [1, 13]. Анти-HBs могут быть следствием пассивной иммунизации или вакцинации против гепатита В. Специфический HB- иммуноглобулин обладает высокой эффективностью, однако его широкое применение ограничено высокой стоимостью и необходимостью длительного парентерального введения. Понимание важности поддержания высоких концентраций защитных антител в сыворотке крови реципиента на протяжении продолжительного времени послужило предпосылкой для изучения роли активной иммунизации против гепатита В пациентов, находящихся в Листе ожидания и после ОТП.

Цель настоящего исследования – изучить эффективность активной иммунизации против гепатита В больных, находящихся в Листе ожидания ОТП, в профилактике развития гепатита В трансплантата *de novo*.

Материал и методы исследования

При внесении больных в *Лист ожидания* (ЛО) трансплантации печени в Центре трансплантации печени рутинно проводят исследование полного спектра сывороточных маркеров HBV-инфекции. При отсутствии антител к антигенам HBV пациентам рекомендуется проведение вакцинации против гепатита В по ускоренной схеме (0, 7, 21-й день и через 12 мес после первого введения вакцины) стандартными дозами (20 мкг). После ОТП всем проводится исследование сывороточных маркеров HBV-инфекции (не реже 1 раза в 3 месяца).

Сведения о вакцинации против гепатита В и динамике сывороточных маркеров HBV были доступны, к сожалению, не о всех пациентах в связи с коротким периодом пребывания в Листе ожидания, операцией, проведенной по поводу фульминантной печеночной недостаточности, или из-за небольшого периода наблюдения после ОТП. Количество больных, информация об изучаемых показателях которых была доступна для анализа, представлена в таблице.

Распределение больных, об изучаемых показателях которых имелась информация*

Показатель	Количество больных
Маркеры HBV у больных из ЛО, которым проведена ОТП	77
Вакцинация против HBV больных из ЛО, которым проведена ОТП	87
Содержание анти-HBs до ОТП	76
Динамика анти-HBc у больных, которым проведена ОТП	72

*Исключены больные, имевшие HBsAg.

Результаты исследования

С сентября 2000 г. по июль 2009 г. в Центре трансплантации печени 121 больному выполнено 125 ОТП (в 4 случаях потребовалась ретрансплантация). У 21 пациента операция была проведена в связи с заболеванием печени, этиологически связанным с вирусом гепатита В, у остальных на момент ОТП в сыворотке крови HBsAg не определялся. Из последних 100 больных у 77 имелись сведения относительно полного спектра сывороточных маркеров HBV.

Изолированные анти-HBs (в отсутствие других маркеров HBV) выявлены у 20 (26%) пациентов, из них у 13 ранее проводилась вакцинация

против HBV, у 7 происхождение анти-HBs не известно.

Анти-HBc обнаруживались у 22 (28,6%) больных или изолированно (7), или в сочетании с анти-HBs (15). Такой спектр маркеров характеризовал перенесенную в прошлом инфекцию HBV.

У оставшихся 35 (45%) пациентов антитела к антигенам HBV в сыворотке крови отсутствовали.

Из 100 больных, у которых на момент ОТП не определялся HBsAg, информация о вакцинации против гепатита В имелась в 87 случаях: у 41 (47%) пациента вакцинация проводилась в сроки от 1 до 71 мес до ОТП (медиана – 11,8 мес), оставшиеся 46 (53%) вакцинированы не были.

В группе вакцинированных содержание анти-HBs перед операцией было: менее 10 мМЕ/мл у 17 (41,5%) больных, от 10 до 100 мМЕ/мл – у 10 (24,4%), более 100 мМЕ/мл – у 9 (22%), у 5 человек данные отсутствовали.

Из 19 вакцинированных, у которых содержание анти-HBs перед операцией составляло более 10 мМЕ/мл (46,4% от числа вакцинированных), после операции анти-HBs перестали определяться в 12 (63%) случаях (в 4 из них в послеоперационный период развился гепатит В *de novo*). У большинства пациентов анти-HBs перестали определяться в первые 3 месяца после ОТП. Еще у 2 больных отмечалось значимое снижение концентрации анти-HBs, у 2 оценка динамики анти-HBs после операции не проводилась из-за короткого периода наблюдения. Только у 3 (15,7%) больных количество анти-HBs в сыворотке крови сохраняется без тенденции к уменьшению в течение 9–29 мес после ОТП (35–59 мес после завершения вакцинации).

Из 34 пациентов с положительным тестом на анти-HBs в сыворотке крови до ОТП, имевших поствакцинальное, постинфекционное или неуточненное происхождение, у 20 (59%) отмечено исчезновение данных антител после операции.

Из 100 больных, у которых в сыворотке крови на момент ОТП не определялся HBsAg, у 72 исследована динамика анти-HBc после операции. Из них у 34 (47,3%) анти-HBc отсутствовали как до, так и после операции. У 14 (19,4%) пациентов они были найдены до ОТП и сохранялись после нее, у 7 (9,7%) перестали выявляться после операции. У 17 (23,6%) больных анти-HBc появились после операции *de novo*. То есть у 17 (33%) из 51 пациента, у которых до ОТП анти-HBc отсутствовали, они были обнаружены *de novo* после нее.

Из этих 17 больных инфекция HBV *de novo* в виде появления HbsAg и ДНК HBV развилась в 9 (53%) случаях. Длительность наблюдения за пациентами до первого выявления HBsAg составляла 4–16 мес после ОТП. При этом у 5 из 9 больных анти-HBc в сыворотке крови появились за 1,5–8 мес до выявления HBsAg, а у 3 были зарегистрированы одновременно. Лишь у одного пациента анти-HBc были обнаружены спустя 3 мес после появления HBsAg. Ни у одного из 42 больных, имевших антитела к антигенам HBV до ОТП, в том числе изолированные анти-HBc в отсутствие анти-HBs, не отмечено развития HBV-инфекции трансплантата *de novo*.

В группе больных (n=17), у которых анти-HBc появились после операции, у 2 (11,8%) перестали определяться анти-HBs. Из 6 оставшихся больных у 2 анти-HBs отсутствовали до операции, у 2 других их содержание после ОТП постепенно снижалось (до 15–19 мМЕ/мл). Один из этих пациентов умер через 3 мес после ОТП. У 2 (11,8%) пациентов, несмотря на появление в сыворотке крови анти-HBc, анти-HBs сохранялись в концентрации более 200 мМЕ/мл на протяжении соответственно 28 и 72 мес после операции.

У 3 из 9 больных, у которых развилась инфекция HBV *de novo*, в течение первого, шестого, и десятого месяцев после ОТП отмечалось постепенное снижение уровня анти-HBs. Через 3–4 мес после снижения концентрации анти-HBs менее 10 мМЕ/мл был выявлен HBsAg.

Обсуждение результатов исследования

Профилактика гепатита В трансплантата *de novo* входит в число первоочередных задач пред- и послеоперационного ведения пациентов. Одним из путей решения этой задачи является активная иммунизация больных, находящихся в Листе ожидания ОТП.

Цели вакцинации здоровых лиц и больных, ожидающих ОТП, различны. В первой группе речь идет о необходимости предотвращения первичного заражения HBV. В том случае, когда имеются признаки перенесенного гепатита В (анти-HBc), вакцинация нецелесообразна. У лиц со сниженным иммунитетом, имеющих анти-HBc, в том числе получающих лечение иммуносупрессантами, программным гемодиализом или химиотерапию, вакцинация имеет целью предотвратить реактивацию инфекции HBV, что достигается поддержанием в сыворотке крови высокого уровня защитных анти-HBs.

Вакцинация против гепатита В по ускоренной схеме стандартными дозами вакцины у половины пациентов обследованной нами группы оказалась неэффективной. В четыре опубликованных контролируемых нерандомизированных исследования, посвященных оценке эффективности вакцинации против гепатита В, было включено от 20 до 86 больных ЦП. Группу сравнения составили 26–53 здоровых лиц. Вакцинация считалась успешной, если содержание анти-HBs через 1–2 мес после ее завершения было более 10 мМЕ/мл. В исследовании B. Kallinowski и соавт. [8] сообщается об

эффективности вакцинации больных ЦП стандартными дозами вакцины (20 мкг) по ускоренной схеме (0, 7, 21-й день) в 36% случаев. S.H. Engler и соавт. [4] сравнили результаты вакцинации против гепатита В больных, ожидающих трансплантацию печени, по ускоренной схеме (0, 7 и 21-й день) в стандартных (20 мкг) и двойных (40 мкг) дозах. Эффективность вакцинации оказалась низкой в обеих группах и составила лишь 26–31%. В США были опубликованы результаты исследования [7], в котором больные ЦП получали более высокие (40 мкг) дозы вакцины через 1 и 2 мес, а в случае неэффективности более высокую дозу (80 мкг) через 3 мес после начала иммунизации. Эффективность последней составила 42%, но была существенно ниже по сравнению с контрольной группой (92,3%). Имеется единственное сообщение о более высокой (70%) эффективности вакцинации больных компенсированным ЦП (класс А по Child–Pugh) стандартными дозами вакцины (20 мкг) по стандартной схеме (0, 1 и 6-й месяц). [9]. Ценность работы снижается из-за малого количества пациентов (20 человек).

Аналогичные данные были получены в ретроспективных исследованиях. В двух наиболее крупных из них, включавших 140 и 157 больных ЦП, которым проводилось троекратное введение вакцины двойными (40 мкг) дозами, эффективность составила 37 и 32% соответственно [6, 10]. Наше исследование также носит ретроспективный характер и сопоставимо по количеству обследованных больных с указанными выше работами.

Кроме оценки эффективности вакцинации, мы проследили длительность сохранения защитных антител после ОТП. В тех случаях, когда вакцинация оказывалась эффективной, в послеоперационный период у 63% наблюдавшихся нами больных отмечалось быстрое снижение концентрации защитных антител. У многих их не находили уже в ранний послеоперационный период. В исследовании J.C. Horlander и соавт. [6] анти-HBs перестали определяться в посттрансплантационный период у 35% пациентов, у которых вакцинация до операции была эффективной. Только у 15% наших больных циррозом, не связанным с инфекцией HBV, имевших до ОТП поствакцинальный иммунитет, последний стойко сохранялся на протяжении 9–29 мес послеоперационного наблюдения.

Еще одним важным результатом, полученным в проведенной нами работе, является установление факта, что из 51 пациента, у которого до операции отсутствовали признаки перенесенной инфекции HBV (анти-HBc), у 17 они появились *de novo* после трансплантации. Причем у 9 из этих 17 пациентов через 4–16 мес после операции развилась инфекция HBV трансплантата *de novo*. То есть риск развития HBV-инфекции *de novo* в отсутствие посттрансплантационной профилактики в указанные сроки составляет более 17%.

В 5 из 9 наших случаев анти-HBc были зарегистрированы в сыворотке крови до появления HBsAg. A.M. Roque-Afonso и соавт. [13] наблюдали развитие инфекции HBV *de novo* у 5 больных, которым была трансплантирована печень от донора, имевшего анти-HBc. У всех анти-HBc *de novo* были зарегистрированы в сыворотке крови реципиента через 1–5 мес после ОТП. HBsAg появился значительно позднее – через 5–14 мес после обнаружения анти-HBc. Более интересно то, что при ретроспективном анализе образцов сыворотки крови этих больных ДНК HBV была найдена у каждого из них одновременно с первой регистрацией анти-HBc и задолго до появления HBsAg. Мы не располагаем данными о наличии анти-HBc в сыворотке крови доноров. Тем не менее, выявленная последовательность появления маркеров инфекции HBV у наблюдавшихся нами больных с высокой степенью вероятности позволяет предполагать, что источником развития HBV *de novo* инфекции является печень донора.

У нас имеется возможность проанализировать последовательность появления маркеров HBV, включая ДНК, в сыворотке крови одного из наших больных, оперированного в феврале 2002 г., у которого впоследствии развился хронический гепатит В трансплантата *de novo*. За 5 мес до ОТП у этого пациента выявлялись анти-HBs в количестве 28 мМЕ/мл, переставшие определяться к моменту ОТП. Через 2 нед после операции у него вновь стали обнаруживаться анти-HBs в количестве 75 мМЕ/мл и впервые появляются анти-HBc. Содержание анти-HBs в сыворотке крови постепенно уменьшалось вплоть до полного исчезновения через 6 мес после ОТП. Интересно, что ДНК HBV не определялась в сыворотке крови до тех пор, пока сохранялись защитные анти-HBs. Сразу после их исчезновения в сыворотке крови обнаружена ДНК HBV ($8{,}6\times10^6$ копий/мл), а через месяц впервые зарегистрирован HBsAg.

Мы не наблюдали одновременного развития гепатита В *de novo* при наличии анти-HBs в сыворотке крови, даже после появления и длительного сохранения анти-HBc. R. Barcena и соавт. [1] проанализировали исходы ОТП у 23 пациентов, получивших печень от доноров, имевших анти-HBc. У 9 реципиентов до операции имелись анти-HBc, у 12 – анти-HBs после успешной вакцинации, у 2 больных вакцинация не была успешной (медиана наблюдения – 46 мес). За это время инфекция HBV *de novo* развилась только в одном случае у больного, имевшего слабый ответ на вакцинацию, и была обусловлена «ускользающим» мутантом HBV. Авторы пришли к выводу, что наличие анти-HBs поствакцинального или постинфекционного генеза позволяет предотвратить развитие инфекции HBV *de novo* у больных, получивших печень от донора, имевшего анти-HBc.

Заключение

У трети больных, у которых до ОТП отсутствовали признаки перенесенной инфекции HBV, после операции появляются анти-HBc. У половины этих больных развивается инфекция HBV трансплантата *de novo*. Присутствие анти-HBs в сыворотке крови реципиентов препятствует развитию HBV-инфекции даже в случае появления анти-HBc после ОТП. Вакцинация больных циррозом печени, этиологически не связанным с инфекцией HBV, стандартными дозами вакцины по ускоренной схеме, как правило, не позволяет обеспечить эффективный и устойчивый иммунитет и в случае проведения ОТП – предотвратить развитие инфекции HBV трансплантата *de novo*. Необходимы разработка новых подходов к активной иммунизации, включающих более раннюю вакцинацию больных хроническими заболеваниями печени, использование новых, более иммуногенных формул вакцины (содержащих адъюванты или дополнительные пре-S1/пре-S2 рекомбинантные антигены) как на стадии Листа ожидания, так и в посттрансплантационный период.

Список литературы

1. *Barcena R., Moraleda G., Moreno J.* et al. Prevention of *de novo* HBV infection by the presence of anti-HBs in transplanted patients receiving core antibody-positive livers // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, N 13. – P. 2070–2074.
2. *Dickson R.C., Everhart J.E., Lake J.R.* et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 113, N 5. – P. 1668–1674.
3. *Douglas D.D., Rakela J., Wright T.L.* et al. The clinical course of transplantation-associated *de novo* hepatitis B infection in the liver transplant recipient // Liver Transplant. – 1997. – Vol. 3, N 2. – P. 105–111.
4. *Engler S.H., Sauer P.W., Golling M.* et al. Immunogenicity of two accelerated hepatitis B vaccination protocols in liver transplant candidates // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol. 13, N 4. – P. 363–367.
5. *Fabia R., Levy M.F., Crippin J.* et al. *De novo* hepatitis B infection after liver transplantation: sources of disease, incidence and impact // Liver Transplant. – 1998. – Vol. 4, N 1. – P. 119–127.
6. *Horlander J.C., Boyle N., Manam R.* et al. Vaccination against hepatitis B in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation // Am. J. Med. Sci. – 1999. – Vol. 318, N 5. – P. 304–307.
7. *Idilman R., Colantoni A., De Maria N.* et al. Impaired antibody response rates after high dose short interval hepatitis B virus vaccination of immunosuppressed individuals // Hepatogastroenterology. – 2003. – Vol. 50, N 49. – P. 217–221.
8. *Kallinowski B., Benz C., Bucholz L.* et al. Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in liver transplant candidates // Transplant. Proc. – 1998. – Vol. 30, N 3. – P. 797–799
9. *Mattos A.A., Gomes E.B., Tovo C.V.* et al. Hepatitis B vaccine efficacy in patients with chronic liver disease by hepatitis C virus // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 41, N 3. – P. 180–184
10. *Pascasio J.M., Aoufi S., Gash A.* Response to a vaccination schedule with 4 doses of 40 microg against hepatitis B virus in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation // Transplant. Proc. – 2008. – Vol. 40, N 9. – P. 2943–2945
11. *Prieto M., Gomez M., Berenguer M.* et al. *De novo* hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody–positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population // Liver Transplant. – 2001. – Vol. 7, N 1. – P. 51–58.
12. *Roche B., Samuel D., Gigou M.* et al. *De novo* and apparent *de novo* hepatitis B virus infection after liver transplantation // J. Hepatol. – 1997. – Vol. 26, N 3. – P. 517–526.
13. *Roque-Afonso A.M., Feray C., Samuel D.* et al. Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBC positive donors // Gut. – 2002. – Vol. 50, N 1. – P. 95–99.
14. *Su W.J., Ho M.C., Ni Y.H.* et al. High-titer antibody to hepatitis B surface antigen before liver transplantation can prevent *de novo* hepatitis B infection // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2009. – Vol. 48, N 2. – P. 203–208.

УДК 616.9:616.342:616.33-06

Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы

С.В. Герман, И.Е. Зыкова, А.В. Модестова, Н.В. Ермаков

(ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН, Центр медико-биологических и экологических проблем РАЕН, Москва)

Prevalence of infection *H. pylori* in Moscow population

S.V. German, I.Ye. Zykova, A.V. Modestova, N.V. Yermakov

Цель исследования. Изучить распространенность пилорической геликобактерной инфекции среди трудоспособного населения г. Москвы.

Материал и методы. Диагностика инфекции *H. pylori* проводилась у 863 работающих жителей мегаполиса. В сыворотке крови иммуноферментным методом определяли антигеликобактерные антитела класса IgG. У 264 человек с диагностированной инфекцией *H. pylori* изучалось наличие антител к CagA-антигену. Путем случайной выборки было взято интервью по разработанной нами анкете у 634 человек.

Результаты. Обнаружена чрезвычайно высокая распространенность инфекции – 88%. Выявлены факторы риска инфицирования среди жителей города: возраст, недостаточное образование, плохие жилищные условия (проживание в общежитии или в коммунальной квартире), отсутствие канализации, контакт со сточными водами. Не отмечено зависимости распространенности инфекции от пола обследованных, употребления некипяченой московской водопроводной воды для питья и от контакта с домашними животными.

Заключение. Москва относится к городам с чрезвычайно высокой распространенностью *H. pylori*-инфекции, с преобладанием вирулентных штаммов бактерии. Установлены факторы риска инфицирования *H. pylori* в мегаполисе.

Ключевые слова: инфекция *H. pylori*, распространенность инфицирования, антитела против *H. pylori,* факторы риска, рак желудка.

Aim of investigation. To study the prevalence of *H. pylori* infection among able-bodied population of Moscow.

Material and methods. Diagnostics of *H. pylori* infection was implemented at 863 working inhabitants of megacity. Antihelicobacter IgG antibodies were determined in blood serum by immunoenzyme method. In 264 persons with diagnosed *H. pylori* infection anti-CagA-antibodies were studied. Interview of 634 persons have been taken using original questionnaire by random sample.

Results. Extremely high prevalence of infection – 88% was found. Risk factors of infection among population of the town were revealed: age, poor education, bad living conditions (residing at hostel or in shared apartment), absence of the water drain and contact with sewage. No relation of infection prevalence to gender, drinking of non-boiled Moscow tap water and contact with domestic animals was marked.

Conclusion. Moscow falls into group of cities with extremely high *H.pylori*-infection prevalence, with predominance of virulent bacteria strains. Risk factors of *H. pylori* infection in megacity were revealed.

Key words: *H. pylori* infection, infection prevalence, anti-*H.pylori* antibodies, risk factors, stomach cancer.

Герман Серафима Вениаминовна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН. Контактная информация для переписки: clinlab21@yandex.ru; 119992, Москва, Погодинская ул., д. 10/15, стр. 1

Зыкова Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, академик РАЕН, директор Центра медико-биологических и экологических проблем РАЕН

Модестова Анна Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН

Ермаков Николай Валентинович – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией Московского института медицинской экологии департамента здравоохранения г. Москвы

Инфекция *Helicobacter pylori* представляет серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему. Пилорическим геликобактером инфицирована половина человечества. *H. pylori*-инфекция – главная причина хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, мальтомы желудка. Она является важнейшим фактором риска рака желудка. В 1994 г. Международным агентством по изучению рака ВОЗ *H. pylori* была отнесена к канцерогенам желудка I класса, т. е. к несомненным канцерогенам человека.

Эпидемиологические исследования показали, что рак желудка у инфицированных *H. pylori* встречается в 4–6 раз чаще, чем у неинфицированных [9, 14, 15, 17]. Во многих странах отмечена зависимость между распространенностью *H. pylori* и возникновением аденокарциномы желудка [8, 19, 21, 23]. На рисунке представлена частота обнаружения *H. pylori* у взрослых в различных регионах мира и частота рака желудка у мужчин на 100 000.

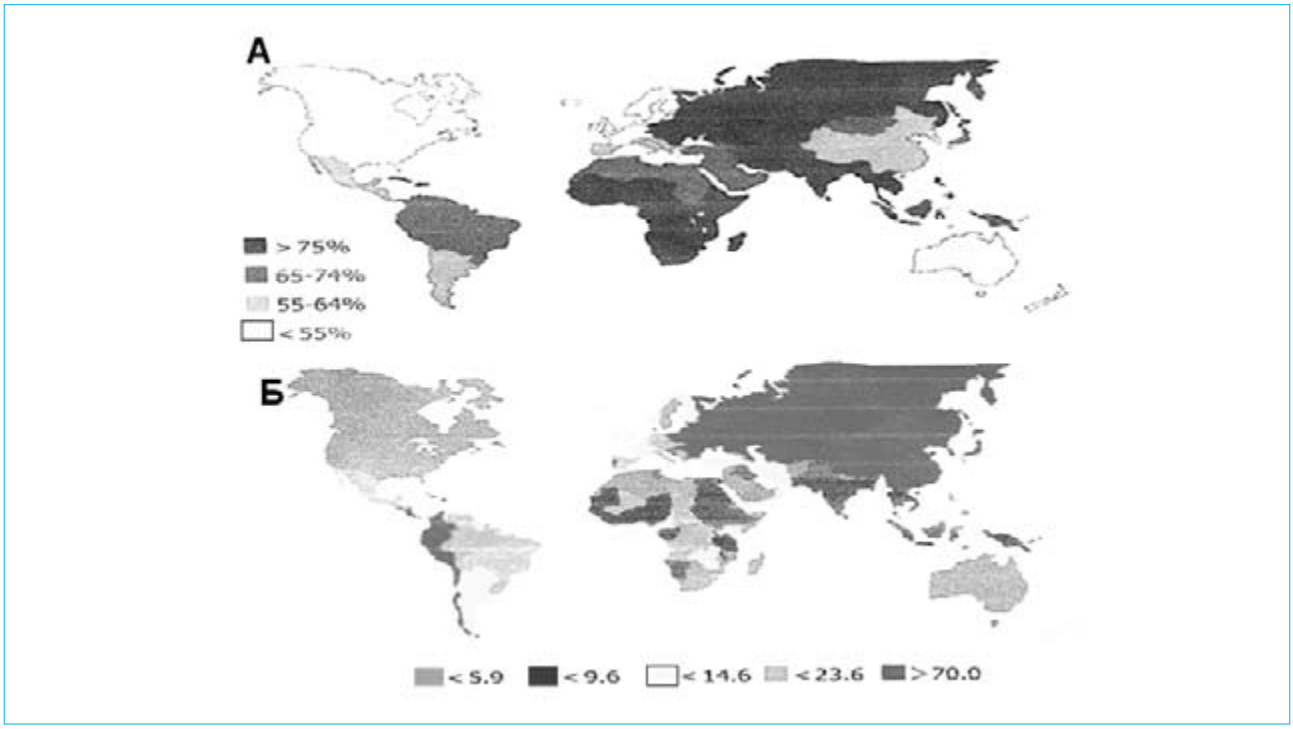
Россия относится к числу стран с высокой распространенностью рака желудка (заболеваемость составляет 31,4 на 100 000 населения). Среди онкологической патологии он занимает второе место у мужчин после рака легкого и третье – у женщин после рака молочной железы и матки. При этом в России преобладает некардиальный рак желудка, важнейшим кофактором которого признана инфекция *H. pylori*.

В экономически развитых государствах в последние десятилетия наблюдается заметное снижение частоты рака желудка, обусловленное улучшением условий жизни и снижением распространенности *H. pylori*. Для защиты населения России от рака желудка необходим комплекс мер, и прежде всего профилактика геликобактерной инфекции, по показаниям – ее эрадикация в случаях заражения. Разработка стратегии профилактики инфекции и ассоциированных с ней заболеваний требует знания ее эпидемиологии. Однако отечественные работы, как правило, базируются на клинических данных, т. е. на результатах обследования уже больных людей. Распространенность инфекции у практически здоровых лиц изучалась лишь в Сибири [4]. Оказалось, что она варьирует от 71% в Якутии до 86% в Тыве. Имеются единичные исследования, касающиеся инфицирования *H. pylori* военнослужащих и доноров [1, 3].

Известно, что распространенность инфекции различается не только в отдельных популяциях, но и внутри них. Мы не встретили работ, посвященных анализу распространенности *H. pylori* у работающего населения Москвы, что и послужило причиной настоящего исследования. Ставились следующие задачи:

– установить распространенность *H. pylori* инфекции среди работающих жителей Москвы (на примере сотрудников ряда предприятий);

– провести анализ зависимости распространен-



А – Частота инфекции *H. pylori* в % у взрослых (бессимптомных) людей в различных странах.
Б – Частота рака желудка у мужчин на 100 000 (по Crew K.D., Neugut A.I., 2006 [8])

ности инфекции от пола, возраста, состояния здоровья обследуемых лиц, социально-экономического статуса (социального положения, образования, уровня дохода в семье), жилищных условий в детстве и в настоящее время, некоторых привычек, контакта со сточными водами, с домашними животными и др.;

— оценить распространенность среди инфицированных *H. pylori* одного из факторов вирулентности бактерии — белка, экспрессируемого цитотоксинассоциированным геном, — Cag A-антигена.

Материал и методы исследования

В исследование на наличие инфекции *H. pylori* было включено 863 работника различных предприятий мегаполиса, проходивших диспансеризацию. Мужчин было 533 (62%), женщин — 330 (38%), возраст от 17 до 69 лет. Все они на момент обследования не имели симптомов со стороны пищеварительной системы. Однако временами различные диспептические явления (не всегда связанные с гастродуоденальной патологией) отмечались у 115 (13,3%) человек, 58 из них имели в анамнезе язвенную болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки.

Инфекцию выявляли с помощью *иммуноферментного анализа* (ИФА) по наличию в сыворотке крови специфических антигеликобактерных антител класса IgG. Использовали диагностические наборы «BIOHIT» (Финляндия) — у 413 человек и «Эколаб» (Москва) — у 450. В 23 случаях наличие антител к *H. pylori* изучали с применением обоих диагностических наборов. У 264 инфицированных определяли суммарные антитела IgM, IgA и IgG к антигену CagA с помощью набора «ХеликоБест-антитела» («Вектор-Бест», Новосибирск), используя ИФА.

Титр антител к *H. pylori* ≥30 U/ml при использовании диагностического набора «BIOHIT» и титр $\geq 15\times10^3$ при использовании набора «Эколаб» расценивались как положительные тесты (наличие инфекции). На антитела к CagA тест считался положительным при титре $\geq 20\times10^3$.

Путем случайной выборки проводилось интервьюирование обследуемых по разработанной нами анкете. Она включала вопросы о характере трудовой деятельности, социально-экономическом статусе, состоянии здоровья, перенесенных заболеваниях, наследственности, условиях проживания в настоящее время и в детстве, некоторых привычках, контакте с животными. Собрано 634 интервью.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи компьютерной программы «Статистика» с использованием критерия Пирсона χ^2. Различия считали значимыми при $p\leq0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Инфекция *H. pylori* была диагностирована у 759 из 863 обследованных, что составляет 88%. Принимая во внимание значительное количество исследований, проведенных среди работающих людей, проходящих ежегодно медицинский осмотр, т. е. у трудоспособных лиц, и высокий показатель инфицированности у них, Москву, по-видимому, можно отнести к числу городов с большой распространенностью *H. pylori*. Инфекция встречалась одинаково часто у мужчин (89%) и у женщин (87%).

Обследуемые были разделены по возрасту на группы: I группа — до 30 лет, II — 31—40 лет, III — 41—50 лет, IV — 51—60 лет, V — 61 год и старше. В первых 4 группах *H. pylori* была обнаружена соответственно у 78, 87, 90 и 93%. Высокий показатель у лиц в возрасте до 30 лет свидетельствует об инфицировании многих из них еще в детстве. В таких случаях при продолжающейся персистенции инфекции повышается риск развития со временем тяжелой гастродуоденальной патологии, включая рак желудка. С увеличением возраста работающих жителей мегаполиса постепенно возрастает частота инфицирования, достигая 97% у лиц старше 60 лет, т. е. в этой возрастной группе инфекция диагностируется почти у всех обследованных.

По данным литературы, распространенность *H. pylori* тесно связана с социально-экономическим состоянием популяции. Результаты наших исследований подтверждают это положение. Среди жителей Москвы служащие по сравнению с рабочими оказались инфицированными реже — соответственно в 84 и 91% случаев. Различие, хотя и не велико, но статистически значимо ($\chi^2=7,890$, $p=0,006$).

Отмечена обратная зависимость между уровнем образования и распространенностью инфекции. У лиц с высшим образованием частота ее обнаружения составила 80%, с начальным и средним — 91% ($\chi^2=17,577$, $p<0,005$). Возможно, бóльшее число инфицированных среди рабочих и лиц с недостаточным образованием по сравнению со служащими и лицами с высшим образованием связано прежде всего с разницей в уровне общей культуры и соблюдении правил личной гигиены.

Влияние экономического статуса на показатели инфицирования *H. pylori* оценивалось при сопоставлении частоты выявления специфических антител у лиц с разной величиной месячного дохода на одного члена семьи. Антитела обнаружены у 93% работников с доходом менее 7000 рублей (опрос проводился в 2005—2007 гг.) и у 87% — при доходе 7000 рублей и более — уровень различий оказался статистически незначимым

(χ^2=3,644, p=0,147). Возможно, отсутствие достоверной зависимости объясняется очень высокой частотой серопозитивных результатов у обследованных и небольшим количеством лиц с низким доходом. Месячный доход на 1 члена семьи менее 7000 рублей встречался у 15%, а менее 5000 – у 3% работников. Большая распространенность *H. pylori*-инфекции в такой ситуации может маскировать имеющиеся связи.

Частые острые респираторные заболевания и наличие аллергии – маркеры нарушенного иммунитета – не сказывались на распространенности пилорического геликобактериоза.

Из 863 протестированных на наличие *H. pylori* 58 имели в анамнезе язвенную болезнь желудка (3), двенадцатиперстной кишки (52) или сочетанную локализацию язвы (3). У 54 человек выявлены антитела к *H. pylori*, у 4 инфекция не обнаружена. Установлено, что каждому из серонегативных субъектов ранее проводился курс антигеликобактерного лечения. Следовательно, все обследованные с язвенной болезнью в анамнезе либо оказались серопозитивными, либо были серопозитивными ранее, до проведения эрадикационной терапии. Это подтверждает связь язвенной болезни с *H. pylori*. Среди инфицированных язвенная болезнь диагностировалась в 8% случаев, что соответствует мировым статистическим данным о частоте последствий наличия инфекции в организме.

До настоящего времени обсуждается вопрос о возможных источниках и путях заражения *H. pylori*. Влияние контакта со сточными водами на частоту инфицирования до сих пор мало привлекало внимание. В единичных зарубежных работах были получены неоднородные результаты. Так, в исследованиях, проведенных в Швеции [12] и Швейцарии [13], у работающих со сточными водами отмечено повышение частоты выявления антител к *H. pylori*. С другой стороны, K. Celinski и соавт. [7] не получено данных о зависимости между способами отведения сточных вод (типом домашнего туалета) и распространенностью инфекции.

Для выяснения значимости сточных вод как источника заражения *H. pylori* нами была сопоставлена частота обнаружения антител к бактерии у людей, имеющих на работе контакт со сточными водами (225 человек), и у лиц без такого контакта (638). В первой группе серопозитивными оказалось 92% обследованных, во второй инфекция обнаружена у 86% (χ^2=4,922, p=0,032). Это говорит о том, что контакт со сточными водами сопровождается повышением частоты инфицирования *H. pylori*.

Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что заражение *H. pylori* часто происходит в детском и подростковом возрасте. Ежегодный прирост числа инфицированных среди взрослых значительно меньше, чем у детей. Мы сравнили распространенность инфекции у лиц, которые родились и провели детские годы в деревне, живя в доме с туалетом на улице (245 человек), и у субъектов, чье детство прошло в городской квартире с канализацией (389). У проживавших ранее в разных условиях взрослых людей серопозитивными оказались соответственно 84 и 94% (χ^2=5,023, p=0,026). Наличие связи инфицирования *H. pylori* с отсутствием канализации в доме и контактом на работе со сточными водами свидетельствует о важности фекально-орального пути распространения инфекции в обследованной популяции.

Микробиологами установлено, что *H. pylori* чрезвычайно не устойчива вне макроорганизма и не способна к размножению во внешней среде. Но некоторые штаммы бактерии вследствие перехода из спиралевидной формы в кокковую могут выживать в непривычных условиях обитания, в том числе при более низкой температуре. *H. pylori* иногда находят в различных водных источниках, в водопроводной воде [10, 16]. Имеется работа, в которой показано более частое заражение людей, пьющих некипяченую воду [18].

Нами изучена распространенность *H. pylori* у жителей Москвы в зависимости от употребления «сырой» воды для питья. Установлено, что ее прием не влиял на частоту обнаружения антител к *H. pylori*. Лица, пившие некипяченую воду, были инфицированы в 88% случаев, а употреблявшие только кипяченую – в 87%. Таким образом, в обследованной нами популяции заражение через воду из московских водопроводных источников маловероятно.

Скученность проживания считается фактором, повышающим риск инфицирования. При оценке распространенности *H. pylori* среди жителей мегаполиса, имеющих общую площадь проживания на 1 члена семьи менее 15 м^2, и среди тех, чья площадь была больше, значимой разницы не отмечено – соответственно 90 и 86% (χ^2=1,734, p=0,231). Следует подчеркнуть, что, хотя многие субъекты имеют жилье недостаточной площади, большинство из них проживает в отдельных квартирах. Все обитатели коммунальных квартир и общежитий – 21 человек (из 634) – оказались инфицированными.

До настоящего времени окончательно не выяснено, могут ли резервуаром *H. pylori* помимо человека быть животные. Одни эпидемиологические исследования указывают на возможность заражения от домашних животных и от домашнего скота [7, 20], другие – отрицают [2]. Мы не обнаружили бóльшей распространенности *H. pylori* инфекции у жителей, имеющих домашних животных, по сравнению с теми, кто постоянно не контактирует с ними (соответственно 90 и 86%; χ^2=0,050, p=0,868).

У курильщиков *H. pylori* обнаруживали достоверно реже, чем у некурящих (соответственно 83 и 91%; χ^2=6,098, p=0,019). Предшествующие исследования, напротив, выявляли положительную связь с курением [6] либо не находили ее [5, 11, 22]. S. Kikuchi и соавт. [16] при обследовании более 8000 человек получил результаты, сходные с нашими. Обнаруженный феномен мало понятен. Известно, что курение, как и *H. pylori*-инфекция, относится к факторам риска рака желудка. Можно лишь предположить, что во вдыхаемом и заглатываемом табачном дыме содержатся субстанции, оказывающие неблагоприятное воздействие на микроорганизм (возможна и роль высокой температуры дыма). При состоявшемся же инфицировании курение может не только не препятствовать, но даже способствовать развертыванию каскада патологических реакций в слизистой оболочке желудка. Изучение этого вопроса следует продолжить.

У 264 человек, инфицированных *H. pylori*, при случайной выборке оценивали распространенность CagA-положительных штаммов бактерии. Антитела к CagA-антигену обнаружены в 214 (81%) случаях. Высокая частота CagA-положительных штаммов микроорганизма у обследованных работающих жителей Москвы, подавляющее большинство которых не имели желудочно-кишечной симптоматики, указывает на то, что для этой популяции характерен вирулентный тип инфекции.

В группу тестирования на наличие CagA-антигена при случайной выборке попали 19 человек с язвенной болезнью в стадии ремиссии, Все они оказались CagA-положительными. Этот результат соответствует мнению о более серьезных последствиях при инфицировании CagA-положительными штаммами *H. pylori*.

Заключение

Распространенность пилорической геликобактерной инфекции у обследованных трудоспособных жителей Москвы чрезвычайно высокая — 88%. Она значительна у молодых людей (до 30 лет) — 78% и продолжает нарастать с увеличением возраста — до 97% у лиц 61 года и старше.

Согласно полученным результатам, факторами риска инфицирования являются возраст, недостаточное образование, плохие жилищные условия (проживание в общежитии или в коммунальной квартире), отсутствие канализации, контакт со сточными водами. Не выявлено зависимости распространенности инфекции от употребления для питья «сырой» московской водопроводной воды и от контакта с домашними животными.

У обследованных жителей мегаполиса преобладают вирулентные штаммы *H. pylori*. CagA-антиген обнаружен у 81% инфицированных.

Весьма высокая распространенность *H. pylori* среди населения города, в том числе у молодых субъектов, с доминированием вирулентных штаммов указывает на необходимость широкого внедрения в практику здравоохранения профилактических мероприятий с целью предупреждения развития рака желудка и других заболеваний, ассоциированных с данным микроорганизмом.

Известно, что основной источник *H. pylori*-инфекции — человек и передача ее наиболее часто происходит в семье. Образование, соблюдение личной гигиены способствуют снижению риска заражения. Улучшение условий жизни может существенно уменьшить распространенность инфекции. Профилактика инфицирования — проблема не только медицинская, но и социальная.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Положенцев С.Д., Султанов В.К.* и др. О патогенной роли *Helicobacter pylori* // Тер. арх. — 1993. — № 2. — С. 11–13.
2. *Исаков В.А., Доморадский И.В.* Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика, 2003. — 411 с.
3. *Калинин А.Д., Спесивцев В.Н., Скворцов С.В., Лыцарь Б.Н.* Инфицированность *Helicobacter pylori* различных групп больных многопрофильного стационара и доноров крови // Клин. мед. — 1993. — № 3. — С. 38–39.
4. *Курилович С.А., Решетников О.В., Шлыкова Л.Г.* Некоторые итоги и перспективы изучения *Helicobacter pylori*-инфекции в Западной Сибири // Педиатрия. — 2002. — № 2 (приложение). — С. 65–71.
5. *Abasivanik M.F., Tunc M., Salih B.A.* Enzyme immunoassay and immunoblotting analysis of *Helicobacter pylori* infection in Turkish asymptomatic subjects // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 50, N 3. — P. 173–177.
6. *Brown L.M. Helicobacter pylori*: Epidemiology and routes of transmission // Epidemiol. Rev. — 2000. — Vol. 22. — P. 283–297.
7. *Celinski K., Kurzeja-Miroslaw A., Slomka M.* et al. The effects of environmental factors on the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in inhabitants of Lublin province // Ann. Agric. Environ. Med. — 2006. — Vol. 13. — P. 185–191.
8. *Crew K.D., Neugut A.I.* Epidemioilogy of gastric cancer // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, N 3. — P. 354–362.
9. The EUROGAST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer (no authors listed) // Lancet. — 1993. — Vol. 341, N 8861. — P. 1668.
10. *Fan X.G., Chua A., Li T.G.* et al. Survival of *Helicobacter pylori* in milk and tap water // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 13, N 11. — P. 1096–1098.
11. *Fawcett J.P., Barbezat G.O., Poulton R.* et al. *Helicobacter pylori* serology in a birth cohort of New Zealanders from age 11 to 26 // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11, N 21. — P. 3273–3276.
12. *Friis L., Engstrand L., Edling C.* Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among sewage workers // Scand. J. Work Environ. Health. — 1996. — Vol. 22. — P. 364–368.

13. *Jeggli S., Steiner D., Joller H.* et al. Hepatitis E. *Helicobacter pylori*? And gastrointestinal symptoms in workers exposed to waste water // Occup. Environ. Med. — 2004. — Vol. 61. — P. 622–627.
14. *Jemal A., Thomas A., Murray T., Thun M.* Cancer statistic, 2002 // CA Cancer J. Clin. — 2002. — Vol. 52. — P. 23–47.
15. *Kato M., Asako M., Nakamura T.* et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents the development of gastric cancer — results of a long-term retrospective study in Japan // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 24 (suppl. 4). — P. 203–206.
16. *Kikuchi S., Yagyu K., Obata Y.* et al. Serum pepsinogen values and *Helicobacter pylori* status among control subjects of a nested case-control study in JACC study // J. Epidemiol. — 2005. — Vol. 15. — N 5. — P. 197–204.
17. *Kokkola A., Louhimo J., Puolakkainen P. Helicobacter pylori* infection and low serum pepsinogen 1 level as risk factors for gastric carcinoma // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 21. — Vol. 11, N 7. — P. 1032–1036.
18. *Mitipat N., Siripermpool P., Jadwattanakul T., Chaunthongkum S.* The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with gastrointestinal symptoms in Chon Buri, Thailand // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. — 2005. — Vol. 36, N 2. — P. 341–346.
19. *Parkin D.M.* International variation // Oncogene. — 2001. — Vol. 23. — P. 6329–6340.
20. *Plonka M., Konturek P.C., Bielinski W.* et al. Relationship between ghrelin and *Helicobacter pylori* infection in Polish adult shepherds and their children // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 24 (suppl. 4). — P. 160–168.
21. *Plummer M., Franceschi S., Munos N.* Epidemiology of gastric cancer // IARC Sci. Publ. — 2004. — Vol. 157. — P. 311–326.
22. *Shi R., Xu S., Zhang H.* et al. Prevalence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Chinese populations // Helicobacter. — 2008. — Vol. 13, N 2. — P. 157–165.
23. *Sipponen P., Marshall B.J.* Gastritis and gastric cancer. Western countries // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2000. — Vol. 29. — P. 579–592.

УДК 616.34-036.12-091.8-018.2:577.1

Активность трипсиноподобных протеиназ и деградация коллагена слизистой оболочки кишечника при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

О.Е. Акбашева[1], В.А. Бурковская[2], А.Е. Деханд[1], Э.И. Белобородова[2], Л.А. Акимова[3], Е.Л. Наумова[3], Е.А. Квач[4]

([1]Кафедра биохимии и молекулярной биологии,
[2]Кафедра терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Сибирского государственного медицинского университета,
[3]Кафедра терапии Томского военно-медицинского института,
[4]Эндоскопическое отделение областной клинической больницы, г. Томск)

Activity trypsin-like proteinases and intestinal mucosa collagen degradation at gastro-intestinal diseases

O.E. Akbasheva, V.A. Burkovskaya, A.E. Dehand, E.I. Beloborodova, L.A. Akimova, E.L. Naumova, E.A. Kvach

Цель исследования. Определить активность трипсино-, коллагеназо-, эластазоподобных протеиназ, α_1-протеиназного ингибитора, α_2-макроглобулина и содержание гидроксипролина в слизистой оболочке кишки и в плазме крови больных с заболеваниями кишечника.

Материал и методы. Обследовано 60 пациентов с язвенным колитом, 42 – с болезнью Крона, 18 – с синдромом раздраженного кишечника и 30 практически здоровых лиц. Супернатант, полученный из биоптатов слизистой оболочки кишечника, использовали для определения биохимических показателей. Активность трипсиноподобных протеиназ оценивали по гидролизу синтетического

Aim of investigation. To determine activity of trypsin-, collagenase- and elastase-like proteinases, α_1-proteinase inhibitor, α_2-macroglobulin and contents of hydroxyproline in intestinal mucosa and blood plasma of patients with bowel diseases.

Material and methods. Sixty patients with ulcerative colitis, 42 – with Crohn's disease, 18 - with irritable bowel syndrome and 30 practically healthy persons were investigated. A supernatant, obtained from biopsy specimens of intestinal mucosa, was used for assessment of biochemical parameters. Activity of trypsin-like proteinases was estimated by hydrolysis of synthetic substrate *N-benzoyl-L-arginine ethyl ester* (BAEE). Activity of α_1-*proteinase inhibitor* (α_1-PI) and α_2-*macro-*

Акбашева Ольга Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»). Контактная информация для переписки: akbashoe@yandex.ru; 634050, г. Томск, Московский тракт 2, ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, кафедра биохимии и молекулярной биологии
Бурковская Вера Антоновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава
Деханд Анна Евгеньевна – интерн кафедры биохимии и молекулярной биологии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава.
Белобородова Эльвира Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава
Акимова Лидия Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии Томского военно-медицинского института
Наумова Елена Леонидовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии Томского военно-медицинского института
Квач Елена Анатольевна – зав. отделением эндоскопии ОГУЗ «Томская областная клиническая больница»

субстрата N-бензоил-L-аргинин-этилового эфира (БАЭЭ). Активность α_1-протеиназного ингибитора (α_1-ПИ) и α_2-*макроглобулина* (α_2-МГ) определяли унифицированным методом по торможению гидролиза БАЭЭ. Деградацию фибриллярных белков соединительной ткани оценивали по активности эластазо- и коллагеназоподобных протеиназ и содержанию фракций гидроксипролина. Активность эластазо- и коллагеназоподобных протеиназ определяли, используя в качестве субстрата соответственно *N-бутил-оксикарбонил-L-аланин-пара-нитрофениловый эфир* (БАНЭ).

Результаты. Выявлена активация протеолиза в слизистой оболочке кишечника и плазме крови больных на фоне снижения активности ингибиторов протеиназ и повышения содержания гидроксипролина. Изменения наиболее выражены при болезни Крона по сравнению с язвенным колитом и синдромом раздраженного кишечника. При язвенном колите с нарастанием степени его тяжести повышаются активность трипсино-, эластазоподобных протеиназ и уровень свободного гидроксипролина слизистой оболочки кишечника. Методом логистической регрессии рассчитано, что дефицит α_2-МГ в 3,85 раза увеличивает риск развития болезни Крона.

Заключение. При язвенном колите и болезни Крона в слизистой оболочке кишечника наблюдается активация трипсино-, эластазо- и коллагеназоподобных протеиназ на фоне снижения активности α_1-ПИ и α_2-МГ, что приводит к деградации соединительнотканных белков. Наиболее выраженное нарушение метаболизма коллагена и эластина, выражающееся в значительном увеличении продуктов распада коллагена, активности протеиназ на фоне дефицита ингибиторов в слизистой оболочке кишечника и плазме крови происходит при болезни Крона.

Ключевые слова: трипсиноподобные протеиназы, α_1-протеиназный ингибитор, α_2-макроглобулин, фракции гидроксипролина, коллагеназо-, эластазоподобные протеиназы, болезнь Крона, язвенный колит, синдром раздраженного кишечника.

globulin (α_2-MG) was determined by unified method on of BAEE hydrolysis inhibition. A degradation of fibrous proteins of connective tissue was estimated by activity of elastase- and collagenase-like proteinases and by the contents of hydroxyproline fractions. Activity of elastase- and collagenase-like proteinases was determined, using *N-butoxycarbonyl-L-alanine p-nitrophenyl ester* (BANE) as substrate.

Results. Activation of proteolysis in mucosa of intestine and blood plasma of patients on a background of decrease of activity of proteinase inhibitors and elevation of hydroxyproline contents was revealed. Changes were most severe at Crohn's disease in comparison to ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. At ulcerative colitis along with increase of severity grade activity of trypsin-, elastase-like proteinases and level of free hydroxyproline of intestinal mucosa increased. By logistical regression method it was calculated, that deficiency of α_2-MG increases the risk of Crohn's disease development 3,85 times.

Conclusion. At ulcerative colitis and Crohn's disease in mucosa of intestine activation of trypsin-, elastase- and collagenase-like proteinases on a background of decrease of activity of α_1-PI and α_2-MG that results in degradation of connective tissue proteins is observed. The most severe disorder of collagen and elastin metabolism, i.e. substantial increase of collagen decomposition products, proteinases activity on the background of deficiency of inhibitors in mucosa of intestine and blood plasma occurs in Crohn's disease.

Key words: trypsin-like proteinases, α_1-proteinase inhibitor, α_2-macroglobulin, hydroxyproline fractions, collagenase-like, elastase-like proteinases, Crohn's disease, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome.

Трипсиноподобные протеиназы плазмы крови способны влиять на процессы внутриклеточного метаболизма через активацию интегральных мембранных белков PARs (proteinase activated receptors), приводя к запуску множество путей внутриклеточной сигнальной трансдукции. Связывание трипсина и тромбина с внеклеточной петлей PAR-2 и PAR-1 сопровождается активацией фосфолипазы С, протеинкиназы С, Pyk2, Raf1, Src, JAKs, MAPK, NF-kB, STAT2, STAT3 [22, 24], увеличением концентрации InsP3, Ca^{2+} и DAG, ПГЕ2, ПГF1α и повышением активности матриксных металлопротеиназ [28].

Активация трипсином и тромбином PARs, локализованных в желудке и кишке, стимулирует секрецию пепсина [25, 26], вызывает диарею при воспалении [19, 20]. Стимуляция рецепторов происходит при повреждении кишечника и проникновении протеиназ в интерстиций [21, 29, 30]. Предрасполагающим фактором повышенной активности трипсиноподобных протеиназ является дефицит их ингибиторов [2, 5]. Генетическая или приобретенная недостаточность ингибиторов протеиназ, таких как α_1-протеиназного ингибитора и α_2-макроглобулина, может способствовать неконтролируемой активации протеолиза, повышению активности коллагеназо- и эластазоподобных ферментов, вызывая деградацию коллагеновых и эластиновых волокон и изъязвление стенки кишки [6, 12, 17, 27].

Активация протеолитических ферментов играет существенную роль в патогенезе желудочно-кишечных заболеваний. Практическое здравоохранение столкнулось сегодня с серьезной проблемой широкого распространения среди населения функциональных и деструктивных заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Среди функциональных нарушений широко представлен синдром раздраженного кишечника, который проявляется нарушением моторики кишки и не сопровождается визуальными органическими изменениями [4, 6]. К деструктивным заболеваниям относятся язвенный колит и болезнь Крона, при развитии которых происходит повреждение слизистой оболочки кишки и образуются язвы. Клиническая картина и морфологические проявления язвенного колита и болезни Крона во многом сходны. Однако считается, что при болезни Крона язвенный процесс затрагивает все слои кишечника, осложняясь пенетрацией и образованием свищей [13]. Степень деградации определяется по продукту распада коллагена – гидроксипролину. Исследование тканей кишечника, которое может дать более полную картину воспалительно-деструктивного процесса, до настоящего времени не проводилось. В связи с этим изучение активности трипсиноподобных протеиназ и показателей деградации соединительной ткани при заболеваниях ЖКТ будет иметь важное диагностическое и прогностическое значение.

Цель исследования заключалась в изучении содержания фракций гидроксипролина, активности трипсино-, коллагеназо-, эластазоподобных протеиназ, их ингибиторов в слизистой оболочке кишки и плазме крови пациентов с синдромом раздраженного кишечника, язвенным колитом и болезнью Крона.

Материал и методы исследования

Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Обязательным условием включения в обследование было информированное согласие его участников. В исследование были включены 120 человек в возрасте 20–60 лет, отобранных согласно Римским критериям II–III (*основная группа*). У 60 пациентов диагностирован язвенный колит (31 женщина и 29 мужчин), у 42 – болезнь Крона (23 мужчины и 19 женщин) и у 18 – синдром раздраженного кишечника (среди последних преобладали женщины в возрасте 20–30 лет). Верификация диагноза проводилась с помощью колонофиброскопии, биопсии слизистой оболочки толстой кишки и комплекса общеклинических исследований для оценки тяжести основного процесса. С целью исключения инфекционной бактериальной патологии использовались микробиологические и серологические методы диагностики на выявление преимущественных групп патогенных кишечных микроорганизмов. *Контрольная группа* включала 30 практически здоровых лиц и была сопоставима по характеристикам с основной группой.

В соответствии с классификацией Trulove и Witts по тяжести течения **язвенного колита** были выделены 3 подгруппы: легкая степень – 24 человека, средняя – 26 и тяжелая – 10. При легкой степени преобладали дистальные поражения толстой кишки (проктосигмоидит – 50% больных, левостороннее – 33,3%, тотальное – 16,7%). При морфологическом исследовании слизистой оболочки толстой кишки в этих случаях обнаружена хроническая воспалительная инфильтрация, в основном лимфоплазмоцитарная с примесью эозинофилов и иногда нейтрофилов. При средней степени тяжести проктосигмоидит диагностирован лишь у 2 человек (7,7%), а на долю левостороннего и тотального процессов приходилось 30,8 и 61,5% соответственно, дополнительно выявлены эрозивно-язвенные изменения в сочетании с крипт-абсцессами**.** Тяжелая степень была представлена доминирующей тотальной локализацией поражения (80%) при наличии левостороннего у 20% человек с отсутствием локализации по типу проктосигмоидита. При тяжелом течении заболевания у 80% больных выявлена воспалительная инфильтрация, у 40% из них – с фиброзными изменениями, у 40% – с эрозивно-язвенными в сочетании с крипт-абсцессами. Биоптаты брали из зон с визуально максимально выраженным воспалением.

Среди пациентов с **болезнью Крона** было 17 человек с легкой степенью ее тяжести, 12 – со средней и 13 – с тяжелой. Легкое течение колита отмечено у 7 (41,2%) больных, илеоколит – у 3 (17,6%), изолированный терминальный илеит – у 5 (29,4%), с дополнительным вовлечением зоны тощей кишки – у 2 (11,8%). При средней степени тяжести чаще встречались пациенты с колитом – 8 (66,7%), а на долю изолированного терминального илеита пришлось 2 наблюдения (16,7%), илеоколита и болезни Крона с вовлечением тощей кишки – по 1 случаю (8,3%). Для тяжелой степени типичным явилось отсутствие больных с изолированным терминальным илеитом при наличии колита у 6 (46,2%) человек, илеоколита – у 4 (30,8%) и патологического процесса с вовлечением участка тощей кишки – у 3 (23,0%). Для болезни Крона характерна полиморфная эндоскопическая картина, иногда сочетающая разные степени воспалительного процесса. На начальном этапе развития болезни появляются участки очагового отека и гиперемии слизистой оболочки, в дальнейшем присоединяются поверхностные очерченные афтоидные язвы с тенденцией к сливному процессу, приводящие на поздних этапах к формированию щелевидных продольных язв и картины «булыжной мостовой». Полученные у наблюдав-

шихся больных морфологические образцы соответствовали участкам максимальных изменений слизистой оболочки кишечника, независимо от локализации поражения. При проведенном исследовании выявлены воспалительная инфильтрация в слизистой оболочке толстой кишки, глубокие щелевидные язвы, разрастание грануляционной ткани, гиперплазия лимфоидных фолликулов, фиброзные изменения и редко крипт-абсцессы. Гранулемы не были найдены, что, вероятно, связано с глубиной поражения при болезни Крона, частым их расположением в подслизистом слое.

У больных с **синдромом раздраженного кишечника**, несмотря на отсутствие визуальных признаков повреждения последнего, морфологические воспалительные изменения обнаружены в 83,3% случаев, а атрофические изменения – в 22,2%. В биоптатах выявлялись поверхностные отек и инфильтрация слизистой оболочки, представленная преимущественно мононуклеарными клетками (с незначительным содержанием лейкоцитов, низкой степени плотности). Как правило, эти изменения отмечались при наличии в клинической картине диарейного компонента.

Биоптат слизистой оболочки кишечника получали с помощью колонофиброскопии, гомогенизировали в 10 мМ фосфатном буфере (pH 7,2), содержащем 150 мМ NaCl, подвергали однократному «замораживанию-оттаиванию», центрифугировали 15 мин при 1500 об./мин. Супернатант использовали для определения биохимических показателей.

Активность трипсиноподобных протеиназ оценивали по гидролизу синтетического субстрата *N-бензоил-L-аргинин-этилового эфира* – БАЭЭ (ICN, Biomedicals Inc, USA) [10]. Активность *α_1-протеиназного ингибитора* (α_1-ПИ) и *α_2-макроглобулина* (α_2-МГ) определяли унифицированным методом по торможению гидролиза БАЭЭ (ICN, Biomedicals Inc, USA) [9]. Деградацию фибриллярных белков соединительной ткани оценивали по активности эластазо- и коллагеназоподобных протеиназ и содержанию фракций гидроксипролина. Активность эластазо- и коллагеназоподобных протеиназ определяли, используя в качестве субстрата соответственно *N-бутил-оксикарбонил-L-аланин-пара-нитрофениловый эфир* – БАНЭ (ICN, Biomedicals Inc, USA) и коллаген I типа (Sigma, Germany) [10, 15]. Содержание гидроксипролина изучали по цветной реакции с диметилбензальдегидом [14]. Исследовали содержание свободного, пептидно- и белковосвязанного гидроксипролина при разных условиях выделения фракций [8, 14].

Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Для оценки значимости различия показателей в группах предварительно определяли соответствие полученных выборок нормальному закону распределения. Использовали непараметрический критерии Манна–Уитни. Для определения взаимосвязи между изучаемыми показателями рассчитывали коэффициент корреляции (тест Спирмена). При анализе связи между несколькими независимыми и зависимой переменными применена мультиноминальная логистическая регрессия.

Результаты исследования и их обсуждение

Деструктивные заболевания кишечника характеризовались увеличением активности трипсиноподобных протеиназ (табл. 1). При язвенном колите в слизистой оболочке кишечника она увеличивалась в 1,8 раза относительно показателей при синдроме раздраженного кишечника. При болезни Крона возрастала более выраженно по сравнению с язвенным колитом (в 1,8 раза) и превышала показатели при синдроме разраженного кишечника (в 3,2 раза).

Активность трипсиноподобных протеиназ увеличивалась и в плазме крови: при синдроме раздраженного кишечника – в 2,8 раза (до 183,2±18,8 нмоль/мин·мл), при язвенном колите – в 3,3 раза (до 213,9±20,6 нмоль/мин·мл) относительно практически здоровых лиц (65,1±4,6 нмоль/мин·мл). У пациентов с болезнью Крона этот показатель возрастал в 4,6 раза (до 297,9±18,9 нмоль/мин·мл) по сравнению с практически здоровыми лицами и в 1,4 раза – с больными язвенным колитом. Высокая активность трипсиноподобных протеиназ может являться признаком активации процессов кининогенеза [11], обеспечивающего усиленное кровоснабжение кишечника при дискинезии.

Активация протеолиза в слизистой оболочке кишечника при болезни Крона сопровождалась дефицитом ингибиторов протеиназ: активность α_1-ПИ была на 33%, а α_2-МГ на 36% ниже, чем у больных язвенным колитом (см. табл. 1). В плазме крови больных язвенным колитом она уменьшалась соответственно на 21 и 34%, а при болезни Крона – на 43 и 51% относительно контроля (26,4±0,9 ИЕ/мл для α_1-ПИ и 3,9±0,1 ИЕ/мл для α_2-МГ). Эти изменения, вероятно, связаны с истощением ингибиторного потенциала на фоне высокой активности протеиназ в течение длительного патологического процесса [3, 11]. Продолжительность заболевания при язвенном колите до 1 года зарегистрирована у 28,3% больных, 2–5 лет – у 38,3%, 6–10 лет – у 15%, более 10 – у 18,4%; при болезни Крона – соответственно у 21,4, 42,8, 14,3 и 21,5% обследованных. Дефицит α_1-ПИ, очевидно, приводит к неконтролируемой активации протеолитических ферментов, деструкции ткани, язвенным поражениям кишечника и развитию болезни Крона

Таблица 1

Активность трипсиноподобных протеиназ, их ингибиторов в слизистой оболочке кишки и показатели деградации фибриллярных белков соединительной ткани при синдроме раздраженного кишечника, язвенном колите и болезни Крона, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Показатель	Синдром раздраженного кишечника, n=9	Язвенный колит, n=53	Болезнь Крона, n=36	Достоверность различий
	1	2	3	
Трипсиноподобные протеиназы, нмоль/мин·мг белка	182,3±14,7	321,8±14,1	576,0±60,5	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
α_1-ПИ, мИЕ/мг	2,9±0,4	2,6±0,1	1,8±0,2	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
α_2-МГ, мИЕ/мг	0,26±0,02	0,2±0,02	0,14±0,03	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Коллагеназоподобные протеиназы, мкмоль/ч·мг белка	20,5±1,5	29,6±1,1	37,0±2,7	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Эластазоподобные протеиназы, нмоль/мин·мг белка	156,7±6,7	392,7±19,3	452,2±34,3	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Свободный гидроксипролин (СО), мкг/мг	86,9±6,0	101,5±4,1	106,4±4,1	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Пептидно-связанный гидроксипролин (ПСО), мкг/мг	15,6±0,3	14,8±0,6	12,2±0,2	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
СО/ПСО	5,5	6,9	8,7	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$

[14, 18, 27]. Методом логистической регрессии рассчитано, что низкая активность α_1-ПИ и α_2-МГ увеличивает риск развития болезни Крона соответственно в 1,1 и в 3,85 раза.

В слизистой оболочке кишки при деструктивных заболеваниях кишечника выявлено увеличение активности ферментов, гидролизующих фибриллярные белки соединительной ткани. Так, активность коллагеназо-, эластазоподобных протеиназ при язвенном колите возрастала соответственно в 1,4 и в 2,5 раза, а при болезни Крона – в 1,8 и 2,9 раза (см. табл. 1). Повышение показателей эластазоподобных протеиназ может свидетельствовать о наличии воспалительного процесса в организме, так как источником эластазы могут быть нейтрофилы, инфильтрирующие слизистую оболочку кишечника на фоне ее гиперемии и усиленной моторики [6, 16]. Нейтрофильная эластаза также снижает синтез PGI2 эндотелия, в связи с чем уменьшаются защитные функции слизистой оболочки ЖКТ и образуются язвы [23]. Методом корреляционного анализа обнаружена связь между активностью эластазоподобных протеиназ слизистой оболочки кишки и активностью трипсиноподобных (r_{xy}=0,65) и коллагеназоподобных (r_{xy}=0,57) протеиназ плазмы крови, предполагающая однонаправленность изменений протеолиза тканей и плазмы крови. Установлено также, что при язвенном колите активность коллагеназоподобных протеиназ находится под контролем ингибитора α_2-МГ (r=–0,63), в то время как при болезни Крона подобная взаимосвязь отсутствует (p>0,05).

Увеличение активности коллагеназо- и эластазоподобных протеиназ на фоне дефицита их ингибиторов может служить патогенетическим фактором повышенной деградации соединительной ткани и изъязвлений слизистой оболочки кишечника. При изучаемых деструктивных заболеваниях отмечена деградация соединительной ткани, т. е. возрастание содержания свободного гидроксипролина и снижение пептидно-связанного гидроксипролина (см. табл. 1). Гидроксипролин является маркерной аминокислотой, по которой судят о скорости распада коллагена [8, 14]. Считают, что преобладание свободного гидроксипролина и увеличение коэффициента отношения *свободного гидроксипролина* к *пептидно-связанному* (СО/ПСО) отражает интенсивность процессов деградации коллагена [1, 7, 14]. Изменения были минимальными при синдроме разраженного кишечника и максимальными при болезни Крона.

Таблица 2

Активность протеиназ слизистой оболочки кишки и соотношение СО/ПСО в зависимости от степени тяжести язвенного колита, $x \pm m_x$

Показатель	I степень тяжести, n=34	II степень тяжести, n=43	III степень тяжести, n=24
	1	2	3
Трипсиноподобные протеиназы, нмоль/мин·мг белка	281,18±21,87	319,48±22,48 $p_{1-2}>0,05$	380,62±28,12 $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Коллагеназоподобные протеиназы, мкмоль/ч·мг белка	28,68±1,81	30,19±1,91 $p_{1-2}>0,05$	30,15±2,21 $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Эластазоподобные протеиназы, нмоль/мин·мг белка	319,91±26,31	415,68±29,34 $p_{1-2}<0,05$	460,91±43,47 $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
СО/ПСО	5,4	6,8 $p_{1-2}<0,05$	8,6 $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$

Таблица 3

Активность протеиназ слизистой оболочки кишки и соотношение СО/ПСО в зависимости от степени тяжести болезни Крона, $x \pm m_x$

Показатель	I степень тяжести, n=15	II степень тяжести, n=21	III степень тяжести, n=11
	1	2	3
Трипсиноподобные протеиназы, нмоль/мин·мг белка	628,93±112,39	507,61±108,44 $p_{1-2}>0,05$	521,61±106,22 $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Коллагеназоподобные протеиназы, мкмоль/ч·мг белка	36,94±4,05	33,23±4,40 $p_{1-2}>0,05$	34,71±5,19 $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Эластазоподобные протеиназы, нмоль/мин·мг белка	417,38±51,16	454,29±60,39 $p_{1-2}>0,05$	420,76±65,44 $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
СО/ПСО	8,0	7,9 $p_{1-2}>0,05$	10,9 $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$

Сказанное свидетельствует о поражении стенки кишечника за счет активации протеолиза и последующем разрушении коллагеновых и эластиновых волокон при синдроме раздраженного кишечника, язвенном колите и особенно болезни Крона.

При анализе полученных данных в зависимости от степени тяжести деструктивного заболевания установлена более выраженная активация трипсиноподобных протеиназ слизистой оболочки кишки при язвенном колите. В случае его тяжелого течения активность трипсиноподобных ферментов была в 1,4 раза выше по сравнению с легкой формой (табл. 2). От степени тяжести язвенного колита зависела выраженность деградации соединительной ткани. Так, активность эластазоподобных протеиназ в слизистой оболочке кишки при тяжелом течении болезни была в 1,4 раза выше, чем при легком. Повышалось и содержание свободного гидроксипролина – до 130,50±8,57 мкг/мг, что было в 1,6 раза выше по сравнению с легким течением болезни. В 1,6 раза возрастал также коэффициент соотношения СО/ПСО.

В плазме крови увеличение содержания свободного гидроксипролина в отличие от других изучаемых показателей также зависело от тяжести течения язвенного колита. При легкой степени оно составило 1,89±0,12 мкг/мл, при средней – 2,13±0,20 мкг/мл, а при тяжелой – 2,99±0,21 мкг/мл ($p<0,05$). По мере прогрессирования язвенного колита содержание пептидно-связанного гидроксипролина снижалось с 0,22±0,01 мкг/мл (легкая степень) до 0,16±0,02 мкг/мл (тяжелая степень).

При болезни Крона в отличие от язвенного колита (табл. 3) не выявлено существенной зависимости исследуемых показателей от степени тяжести заболевания за исключением содержания гидроксипролина. Коэффициент соотношения СО/ПСО при тяжелом течении болезни у этих пациентов был в 1,4 раза выше, чем при легком. Обращает внимание отсутствие отличий в

содержании гидроксипролина при легкой и средней степени тяжести болезни Крона. Схожесть результатов в таких случаях может быть обусловлена тем, что патологический процесс при болезни Крона начинается всегда с подслизистого слоя и поверхностные изменения могут быть не столь ярко выражены, как при тяжелой степени. Кроме того, при болезни Крона в кишечнике рядом формируются различные по тяжести морфологических проявлений участки, которые могут попадать в зоны биопсии, в связи с чем одной морфологической картине могут соответствовать различные степени тяжести заболевания.

Заключение

При язвенном колите и болезни Крона в слизистой оболочке кишечника больных наблюдается активация трипсино-, эластазо- и коллагеназоподобных протеиназ на фоне снижения активности α_1-протеиназного ингибитора и α_2-макроглобулина, что приводит к деградации соединительнотканных белков. Наиболее выраженное нарушение метаболизма коллагена и эластина, выражающееся в значительном увеличении продуктов распада коллагена, повышении активности протеиназ на фоне дефицита ингибиторов в слизистой кишечника и плазме крови, происходит при болезни Крона. Диффузный однотипный характер распространения процесса по слизистому и подслизистому слоям при язвенном колите отчетливо нарастает в зависимости от степени тяжести заболевания, что подтверждается пропорциональным увеличением активности протеолиза и деградацией соединительной ткани в слизистой оболочке кишечника. При болезни Крона имеются большие различия в зонах протяженности пораженной ткани, в глубине поражения у разных больных, подчас в пределах одного биоптата, что, возможно, приводит к отсутствию прямо пропорциональной зависимости показателей протеолиза от степени тяжести заболевания, несмотря на значительные изменения исследуемых параметров. Интегральный коэффициент соотношения содержания свободного и пептидно-связанного гидроксипролина коррелирует со степенью тяжести заболевания и может использоваться как дополнительный диагностический критерий оценки состояния больных.

Список литературы

1. *Бычкова В.И., Смирнова Б.И., Лесничук Л.В.* Биохимические показатели соединительной ткани в диагностике начальной стадии цирроза печени // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – № 1. – С. 10–14.
2. *Веремеенко К.Н.* Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике // Врач. дело. – 1994. – № 1. – С. 8–13.
3. *Загромова Т.А., Акбашева О.Е., Ермаков С.Ю.* Активность ингибиторов протеиназ плазмы крови при язвенной болезни в зависимости от морфофенотипа конституции больных // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 4. – С. 30–35.
4. *Златкина А.Р.* Синдром раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2000. – Т. 10, № 1. – С. 13–17.
5. *Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Левченко В.Г.* Универсальный регулятор – α_2-макроглобулин // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 11. – С. 18–21.
6. *Исламова Е.А.* Оценка эффективности терапии синдрома раздраженного кишечника и НЯК по маркерам метаболизма соединительной ткани и серотонинсекретирующих клеток толстой кишки: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Саратов, 2004. – 22 с.
7. *Корепанов А.М., Шкляев А.Е., Шараев П.Н.* Особенности метаболизма коллагена при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клин. лаб. диагностика. – 2005. – № 5. – С. 14–16.
8. *Кузнецова К.П., Прошина Л.Я., Приваленко М.Н.* Модификация содержания оксипролина в сыворотке крови // Лаб. дело. – 1998. – № 8. – С. 8–10.
9. *Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С.* Унифицированный метод определения активности α_1-антитрипсина и α_2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека // Вопросы мед. химии. – 1979. – Т. 25, № 4. – С. 494–499.
10. *Оглоблина О.Г., Платонова Л.В., Пасхина Т.С.* Измерение активности трипсино- и эластазоподобных протеиназ полиморфноядерных лейкоцитов и уровня их кислотостабильных ингибиторов в бронхиальном секрете человека. – М.: МГУ, 1984. – 14 с.
11. *Пехтерева-Донченко Е.В.* Состояние кининогенеза у детей при язвенной болезни и хроническом гастродуодените: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Томск, 2000. – 15 с.
12. *Пузырев В.П., Савюк В.Я.* Клинико-генетические аспекты недостаточности α_1-антитрипсина // Мед. генетика. – 2002. – № 5. – С. 202–209.
13. *Халиф И.Л., Лоранская И.Д.* Воспалительные заболевания кишечника: неспецифический язвенный колит и болезнь Крона (Клиника, диагностика и лечение). – М., 2004. – 200 с.
14. *Шараев П.Н.* Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови // Лаб. дело. – 1981. – № 5. – С. 283–285.
15. *Шараев П.Н., Пишков В.Н., Заворыгина Н.Г.* Определение коллагенолитической активности плазмы крови // Лаб. дело. – 1987. – № 1. – С. 60–62.
16. *Akutsu H., Iwama H.* Concentrative relationship between polymorphonuclear elastase and urinary trypsin inhibitor in amniotic fluid // Arch. Gunecol. Obstet. – 2000. – Vol. 263, N 4. – P. 156–159.
17. *Audrain M.A., Sesboue R., Baranger T.A.* et al. Analysis of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): frequency and specificity in a sample of 191 homozygous (PiZZ) alpha1-antitrypsin-deficient subjects // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16, N 1. – P. 39–44.
18. *Biancone L., Onali S., Calabrese E.* et al. Non-invasive techniques for assessing postoperative recurrence in Crohn's disease // Dig. Liver Dis. – 2008. – Vol. 40 (suppl 2). – P. 265–270.
19. *Buresi M.C., Buret A.G., Hollenberg M.D.* et al. Activation of proteinase-activated receptor 1 stimulates epithelial chloride secretion through a unique MAP kinase- and cyclo-oxygenase-dependent pathway // FASEB J . – 2002. – N 16. – P. 1515–1525.
20. *Buresi M.C., Schleihauf E., Vergnolle N.* et al. Protease-activated receptor-1 stimulates Ca^{2+}-dependent Cl^- secretion in human intestinal epithelial cells // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol . – 2001. – Vol. 281. – P. 323–332.
21. *Bustos D., Negri G., De Paula J.A.* et al. Colonic pro-

teinases: increased activity in patients with ulcerative colitis // Medicina. — 1998. — Vol. 58. — P. 262–264.
22. *DeFea K.A., Zalevsky J., Thoma M.S.* et al. Beta-arrestin-dependent endocytosis of proteinase-activated receptor 2 is required for intracellular targeting of activated ERK1/2 // J. Cell Biol. — 2000. — Vol. 148. — P. 1267–1281.
23. *Harada N., Okajima K., Liu W.* et. al. Activated neutrophils impair gastric cytopritection role of neutrophil elastase // Dig. Dis. Sci. — 2000. — Vol. 45, N 6. — P. 1210–1216.
24. *Kanke T., Macfarlane S.R., Seatter M.J.* et al. Proteinase-activated receptor-2-mediated activation of stress-activated protein kinases and inhibitory kappa B kinases in NCTC 2544 keratinocytes // J. Biol. Chem. — 2001. — N 18. — P. 18.
25. *Kawabata A., Kinoshita M., Nishikawa H.* et al. The protease-activated receptor-2 agonist induces gastric mucus secretion and mucosal cytoprotection // J. Clin. Invest. — 2001. — Vol. 107. — P. 1443–1450.
26. *Kawao N., Sakaguchi Y., Tagome A.* et al. Protease-activated receptor-2 (PAR-2) in the rat gastric mucosa: immunolocalization and facilitation of pepsin/pepsinogen secretion // Br. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 135. — P. 1292–1296.
27. *Kotlowski R., Bernstein C.N., Silverberg M.S.* et al. Population-based case-control study of alpha 1-antitrypsin and SLC11A1 in Crohn's disease and ulcerative colitis // Inflamm. Bowel. Dis. — 2008. — Vol. 14, N 8. — P. 1112–1117.
28. *Ossovskaya V.S., Bunnett N.W.* Protease-activated receptors: Contribution to physiology and disease // Physiol. Rev. — 2004. — Vol. 84. — P. 579–621.
29. *Raithel M., Winterkamp S., Pacurar A.* et al. Release of mast cell tryptase from human colorectal mucosa in inflammatory bowel disease // Scand. J. Gastroenterol. — 2001. — N 36. — P. 174–179.
30. *Yang P.C., Berin M.C., Yu L., Perdue M.H.* Mucosal pathophysiology and inflammatory changes in the late phase of the intestinal allergic reaction in the rat // Am. J. Pathol. — 2001. — Vol. 158. — P. 681–690.

УДК 616.345-008.6-07-012

Распространенность и факторы риска изжоги в организованной популяции административного центра Республики Хакасия

Н.Н. Буторин[1], О.С. Ржавичева[2], О.В. Хоменко[3], О.В. Штыгашева[4], В.В. Цуканов[3]

([1]Хакасская республиканская больница, г. Абакан;
[2]Дорожная больница, г. Красноярск;
[3]Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАМН, г. Красноярск;
[4]ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова»)

Prevalence and risk factors of heartburn in organized population of administrative centre of Khakasia republic

N.N. Butorin, O.S. Rzhavicheva, O.V. Khomenko, O.V. Shtygashyeva, V.V. Tsukanov

Цель исследования. Проанализировать распространенность и факторы риска изжоги в организованной популяции административного центра Республики Хакасия.

Материал и методы. Эпидемиологический скрининг гастроэзофагеальной рефлюксной болезни осуществлен одномоментным (поперечным) методом на предприятии «Абаканвагонмаш» в г. Абакане у 1411 человек (506 коренных, 905 пришлых) – общий охват 93%. Результаты клинического осмотра и интервьюирования регистрировались в стандартном опроснике клиники Мэйо для изучения изжоги.

Aim of investigation. To analyze prevalence and risk factors of heartburn in organized population of administrative centre of Khakasia republic.

Material and methods. The epidemiologic screening diagnostics of gastroesophageal reflux disease was carried out by simultaneous (transverse) method at «Abakanvagonmash» enterprise in the city of Abakan at 1411 persons (506 native, 905 extraterrestrial) – the total scope was 93%. Results of clinical survey and interviewing were recorded in standard questionnaire of Mayo clinic for studying of heartburn.

Results. Prevalence of common heartburn was 31,4% in Caucasians and 25,5% — in Khakases,

Буторин Николай Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова». Контактная информация для переписки: hbutor@mail.ru; г. Абакан, ул. Хакасская, 68

Штыгашева Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, ректор ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова». Контактная информация для переписки: rektor@khsu.ru; г. Абакан, ул. Хакасская, 68

Ржавичева Ольга Сергеевна – заведующий отделением гастроэнтерологии Дорожной больницы. Контактная информация для переписки: rsimpn@scn.ru; г. Красноярск, ул. Ломоносова, 45

Цуканов Владислав Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель гастроэнтерологического отделения НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН. Контактная информация для переписки: rsimpn@scn.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3-г

Хоменко Оксана Владимировна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник гастроэнтерологического отделения НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН. Контактная информация для переписки: rsimpn@scn.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3-г

Результаты. Распространенность общей изжоги составила 31,4% у европеоидов и 25,5% у хакасов, p=0,02, еженедельной изжоги – соответственно 14,7 и 10,3%, p=0,02. В обеих этнических группах изучавшиеся показатели находились в прямой зависимости от увеличения возраста, избыточной массы тела и ожирения. У европеоидов злоупотребление курением табака было фактором риска как у мужчин (ОШ 3,25), так и у женщин (ОШ 1,71). У хакасов эта закономерность прослеживалась только у мужчин (ОШ 2,79), но не у женщин (ОШ 1,31).

Заключение. Зарегистрированы этнические особенности клинико-эпидемиологической характеристики ГЭРБ в обследованных популяциях.

Ключевые слова: изжога, ГЭРБ, факторы риска.

p=0,02, weekly heartburn – 14,7 and 10,3% respectively, p=0,02. In both ethnic groups studied scores were in direct relation to increase of age, excessive body weight and obesity. At Caucasians tobacco smoking abuse was a risk factor both in men (OR 3,25), and in women (OR 1,71). At Khakases only men (OR 2,79) showed this pattern, but not women (OR 1,31).

Conclusion. Ethnic features of clinical and epidemiologic characteristic of GERD were registered in studied populations.

Key words: heartburn, GERD, risk factors.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является нозологической единицей, которая в последние 15 лет «переживает вторую молодость». Связано это с тем, что в странах Западной Европы и Северной Америки наблюдается снижение распространенности язвенной болезни, сопровождающееся повышением частоты возникновения ГЭРБ [9]. В итоге в США ГЭРБ вышла на первое место среди других заболеваний пищеварительного тракта по финансовым затратам [8]. Выраженная динамика эпидемиологии ГЭРБ обусловливает дискуссию и по факторам риска этой патологии. Нет ясной точки зрения о влиянии на ГЭРБ гендерных отличий [6], возраста [19], избыточной массы тела [2, 15, 21], курения и алкоголя [10, 17].

Методы исследования

Эпидемиологический скрининг гастроэзофагеальной рефлюксной болезни осуществлен одномоментным (поперечным) методом на предприятии «Абаканвагонмаш» в г. Абакане. Всего обследовано 1411 человек (506 коренных, 905 пришлых) – общий охват 93%. В контексте данной работы коренными жителями мы считали хакасов, пришлыми – всех лиц другой национальности. Более 95% среди обследованных пришлых жителей составляли русские, украинцы и белорусы, в связи с чем эту группу обозначали также европеоидами. Результаты клинического осмотра и интервьюирования регистрировали в стандартном опроснике клиники Мэйо для изучения изжоги [14]. Анкета состояла из 96 пунктов и содержала вопросы, в которых фиксировались социальный статус, анамнез, результаты объективного осмотра, учитывались все возможные клинические проявления ГЭРБ, в том числе частота их возникновения, интенсивность, продолжительность.

Согласно Монреальскому консенсусу, под изжогой понимали чувство жжения в ретростернальной области, а к ГЭРБ относили наличие изжоги не менее 1 раза в неделю [22]. Диагностика функциональной диспепсии проводилась на основании определения данной нозологической единицы Римскими критериями III [20].

Статистическая обработка проведена на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «Statistic for Windows» (версия 7,0), SPSS v. 12,0 for Windows, «Panalyzer». В ходе статистической обработки вычисляли среднюю арифметическую (M), среднее квадратичное отклонение (s), среднюю ошибку средней арифметической (m). Достоверность различий средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента в доверительном интервале более 95%. Анализ статистической значимости различий качественных признаков осуществляли с помощью критерия χ^2. Для оценки факторов риска вычисляли *отношение шансов* (ОШ) и *доверительный интервал* (ДИ) для ОШ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В организованной популяции г. Абакана распространенность общей изжоги составила 31,4% у европеоидов (30,8% у мужчин и 31,8% у женщин) и 25,5% у хакасов (24,3% у мужчин и 26,9% у женщин), p=0,02. Распространенность еженедельной изжоги у европеоидов равнялась 14,7% (15,2% у мужчин и 14,3% у женщин), у хакасов – 10,3% (9,1% у мужчин и 11,2% у женщин), p=0,02. Как у европеоидов, так и у хакасов типичными симптомами ГЭРБ являлись ощущение кислоты и/или горечи в горле, срыгивание пищи, расстройство глотания (табл. 1).

Одним из первых авторов, который пришел к выводу об этнических отличиях в распространенности изжоги, является J. Dent, который в 2005 г. в журнале «Gut» опубликовал обзорную

Таблица 1

Распространенность типичных симптомов ГЭРБ в организованной популяции г. Абакана, абс. число/%

Обследуемые		Кислота и/или горечь в горле	Срыгивание пищи	Расстройство глотания	Изменение голоса
Европеоиды	1. Мужчины *n*=402	101/25,1	27/6,7	14/3,5	17/4,2
	2. Женщины *n*=503	96/19,1	34/6,8	18/3,6	14/2,8
	3. Всего *n*=905	197/21,8	61/6,7	32/3,5	31/3,4
Хакасы	4. Мужчины *n*=276	39/14,1	7/2,9	7/2,9	10/3,6
	5. Женщины *n*=230	26/11,3	5/2,2	8/3,5	7/3,1
	6. Всего *n*=506	65/12,9	12/2,4	15/2,9	17/3,4
p_{1-4}		0,0005	0,01	0,5	0,7
p_{2-5}		0,008	0,01	0,9	0,8
p_{3-6}		<0,001	0,0004	0,6	0,9

Примечание. Достоверность различий показателей вычислена при помощи критерия χ^2.

Таблица 2

Распространенность еженедельной изжоги в зависимости от пола и возраста, абс. число/%

Обследуемые		16–19 лет	20–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60 лет и старше	Всего
Европеоиды	1. Мужчины *n*=402	0/0	2/4,3	6/8,8	17/12,4	20/16,3	5/21,7	50/15,2
	2. Женщины *n*=503	0/0	2/3,8	5/8,7	23/10,9	24/15,1	6/28,6	60/14,3
	3. Всего *n*=905	0/0	4/4,0	11/8,8	40/10,5	44/15,6	11/25,0	110/12,2
Хакасы	4. Мужчины *n*=276	0/0	4/5,3	5/7,5	12/14,3	8/20,5	2/33,3	31/11,2
	5. Женщины *n*=230	0/0	1/4,2	3/7,5	9/8,5	4/10,3	4/19,0	21/9,1
	6. Всего *n*=506	0/0	5/5,1	8/7,6	21/11,1	12/15,5	6/22,2	52/10,3
ОШ; ДИ p_{1-4}		–	0,81; 0,18–4,38; 0,9	1,86; 0,6–5,4; 0,4	1,10; 0,54–2,26; 0,9	1,05; 0,39–2,6; 0,8	0,56; 0,8–3,3; 0,9	1,42; 0,89–2,25; 0,2
ОШ; ДИ p_{2-5}		–	0,1	1,85; 0,46–6,33; 0,6	1,51; 0,74–2,9; 0,3	0,96; 0,35–2,36; 0,9	0,9	1,66; 0,99–2,72; 0,06
ОШ; ДИ p_{3-6}		–	0,82; 0,21–3,13 0,9	0,1; 0,03–0,34 <0,001	1,29; 0,76–2,08 0,4	1,59; 0,81–3,14 0,2	0,69; 0,11–3,43 0,9	1,50; 1,06–2,09 0,02

Примечание. Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов.

статью, показывающую диапазон колебаний симптомов ГЭРБ от 5% в Азии до 10–20% в Западных странах [2]. В последнее время эти данные находят подтверждение в других исследованиях [3]. В одной из наших работ мы впервые в России показали этнические отличия распространенности изжоги среди пришлого и коренного населения Восточной Сибири [1]. Поэтому полученные различия распространенности изжоги у европеоидов и хакасов, хотя и не являются принципиальными, но укладываются в обозначенную парадигму существования этнической дифференциации в распространенности патологии.

В обеих этнических группах распространенность изжоги находилась в прямой зависимости от увеличения возраста, который был одним из основных факторов риска этой патологии (табл. 2).

С нашей точки зрения, интересным фактом является тесная ассоциация изжоги с диспепсией, которая наблюдалась в обеих популяциях. При этом болевой вариант диспепсии был в большей степени связан с изжогой, чем постпрандиальная диспепсия (табл. 3). Мы не оспариваем подходы современных консенсусов, которые четко разграничивают диагностическую значимость изжоги и диспепсии для определения ГЭРБ [22]. Вместе с тем совершенно очевидно, что пациентов с диспепсией необходимо тщательно обследовать на предмет патологии пищевода.

В последнее время большое внимание как к выраженному фактору риска ГЭРБ уделяется

Таблица 3

Частота диспепсии у пациентов с изжогой, абс. число/%

Обследуемые		Диспепсия	Болевой вариант диспепсии	Постпрандиальная диспепсия
Европеоиды				
Мужчины *n*=402	1. С изжогой *n*=124	65/52,4	49/39,5	16/12,9
	2. Без изжоги *n*=278	36/12,9	19/6,8	26/9,3
Женщины *n*=503	3. С изжогой *n*=160	81/50,6	35/21,8	56/35,0
	4. Без изжоги *n*=343	82/23,9	8/2,3	65/18,9
Всего *n*=905	5.С изжогой *n*=284	146/51,4	84/29,4	72/25,4
	6. Без изжоги *n*=621	118/19,0	27/4,3	91/14,6
Хакасы				
Мужчины *n*=276	7. С изжогой *n*=67	21/31,3	12/17,9	9/13,4
	8. Без изжоги *n*=209	23/11,0	13/6,2	17/8,1
Женщины *n*=230	9. С изжогой *n*=62	30/48,4	7/11,3	23/37,1
	10. Без изжоги *n*=168	27/16,0	3/1,8	17/10,1
Всего *n*=506	11.С изжогой *n*=129	51/39,5	19/14,7	32/24,8
	12. Без изжоги *n*=377	50/13,2	16/4,2	34/9,0
$p_{1–2}$		<0,001	<0,001	0,3
$p_{3–4}$		<0,001	<0,001	<0,001
$p_{5–6}$		<0,001	<0,001	0,0001
$p_{7–8}$		<0,001	0,004	0,2
$p_{9–10}$		<0,001	0,002	<0,001
$p_{11–12}$		<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. Достоверность различий показателей вычислена при помощи критерия χ^2.

Таблица 4

Частота избыточной массы тела и ожирения у пациентов с изжогой, абс. число/%

Показатель		Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение
Европеоиды	1. Изжога есть *n*=284	156/54,9	66/23,1	62/21,8
	2. Изжоги нет *n*=621	449/72,3	108/17,5	64/10,2
Хакасы	3. Изжога есть *n*=129	79/61,2	23/18,2	27/20,9
	4. Изжоги нет *n*=377	292/77,4	55/14,7	30/8,1
ОШ; ДИ $p_{1–2}$		0,78; 0,59–1,03 0,1	1,03; 0,76–1,38 0,9	1,06; 0,63–1,73 0,9
ОШ; ДИ $p_{3–4}$		0,67; 0,45–1,00 0,07	1,09; 0,69–1,73 0,8	1,77; 1,06–2,98 0,04
ОШ; ДИ $p_{1–3}$		0,74; 0,48–1,110,2	1,38; 0,86–2,17 0,2	1,77; 1,06–2,98 0,04

Примечание. Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов.

избыточной массе тела [4, 7, 18]. В нашей работе избыточная масса тела и ожирение верифицированы в качестве факторов риска как общей (табл. 4), так и еженедельной изжоги.

У европеоидов злоупотребление курением табака было фактором риска как у мужчин – частота курения у лиц с изжогой достигала 84,6% (ОШ 3,25; ДИ 1,85–5,47; p<0,001), так и у женщин – соответственно 29,3% (ОШ 1,71; ДИ 1,11–2,63; p=0,01). У хакасов эта закономерность прослеживалась только у мужчин – частота курения у лиц с изжогой составляла 83,6% (ОШ 2,79; ДИ 1,34–5,40; p=0,005), но не у женщин – соответственно 24,2% (ОШ 1,31; ДИ 0,66–2,62; p=0,6).

Определена тенденция превалирования употребления алкоголя у мужчин: среди европеоидов

частота его употребления у лиц с изжогой составила 82,2% (ОШ 1,68; ДИ 0,97–2,81; p=0,07), среди хакасов – соответственно 80,6% (ОШ 1,96; ДИ 0,98–3,7; p=0,06). У женщин в обеих популяциях эта закономерность не наблюдалась.

Роль курения табака и злоупотребления алкоголя в развитии ГЭРБ является спорной. Ряд ученых придерживается мнения, что курение табака провоцирует развитие ГЭРБ [16, 17], но японские исследователи [5] не находят подобной закономерности. Противоречивы результаты исследований ассоциации употребления алкоголя и ГЭРБ [11–13].

Таким образом, зарегистрированы этнические особенности клинико-эпидемиологической характеристики ГЭРБ в обследованных популяциях. Распространенность общей и еженедельной изжоги превалирует у европеоидов в сравнении с хакасами. Факторами риска изжоги в обеих этнических группах являлись увеличение возраста, избыточная масса тела и ожирение, курение табака у мужчин. Роль алкоголя в развитии ГЭРБ нуждается в дальнейшем изучении.

Список литературы

1. *Цуканов В.В., Хоменко О.В, Ржавичева О.С.* Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов Восточной Сибири // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – Т. 19, N 3. – С. 38–41.
2. *Dent J., El-Serag H.B.* Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. – 2005. – Vol. 54, N 5. – P. 710–717.
3. *El-Serag H.B., Ergun G.A., Pandolfino J., Fitzgerald S.* Obesity increases esophageal acid exposure // Gut. – 2007. – Vol. 56, N 4. – P. 749–755.
4. *Festi D., Scalio E., Baldi F.* Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease // World J. Gastroenterology. – 2009. – Vol. 15, N 14. – P. 1690–1701.
5. *Fujiwara Y., Higuchi K., Iwakiri R.* Differences in clinical characteristics between patients with endoscopy-negative reflux disease and erosive esophagitis in Japan // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100, N 4. – P. 754–758.
6. *Fujiwara Y., Higuchi C., Iwakiri R.* Prevalence of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease symptoms in Japan // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 20, N 1. – P. 26–29.
7. *Jacobson B.C., Somers S.C., Horbach P., Sander S.* Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354, N 7. – P. 2340–2348.
8. *Jennifer H., Michael N., Eden P., Thronhill J.* Gastroesophageal reflux disease (GERD) treatment patterns and economic outcomes in a managed care population // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95, N 7. – P. 2630.
9. *Kahrilas P.J.* Gastroesophageal reflux disease // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359, N 5. – P. 1700–1707.
10. *Kaltenbach T., Crockett S.* Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease?: an evidence-based approach // Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166, N 9. – P. 965–971.
11. *Kang J.Y.* Systematic review: geographical and ethnic differences in gastroesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. – Vol. 20, N 7. – P. 705–717.
12. *Kim N., Lee S.W., Cho S.E.* The prevalence of GERD and risk factors for erosive esophagitis and non-erosive reflux disease: a nationwide multicentre prospective study in Korea // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 27, N 2. – P. 173–185.
13. *Labenz J., Jaspersen D., Kulig M.* Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99, N 9. – P. 1652–1656.
14. *Locke G.R., Talley N.J., Fett S.L.* A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease // Mayo Clin. Proc. – 1994. – Vol. 69, N 3. – P. 539–547.
15. *Murray L., Johnston B., Lane H., Hasrey I.* Relationship between body mass and gastroesophageal reflux symptoms: The Bristol Helicobacter project // Int. J. Epidemiol. 2003. – Vol. 32, N 5. – P. 645–650.
16. *Nandurkar S., Locke G.R., Fett S.L.* Relationship between body mass index, diet, exercise and gastroesophageal reflux symptoms in a community // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 20, N 5. – P. 497–505.
17. *Nilsson M., Johnsen R, Ye W., Hveem K.* Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastroesophageal reflux // Gut. – 2004. – Vol. 53, N 12. – P. 1730–1735.
18. *Nocon M., Labenz J., Jaspersen D.* Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: results of the progression of gastroesophageal reflux disease study // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22, N 12. – P. 1728–1731.
19. *Ruigomez A., Wallander M.A., Johanson S., Graffner H.* Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 20, N 7. – P. 751–760.
20. *Tack J., Talley N.J., Stanghellini V.* Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, N 5. – P. 1466–1479.
21. *Talley N.J., Howell S., Poulton R.* Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99, N 9. – P. 1807–1814.
22. *Vakil N., van Zanden S.V., Kahrilas P.* The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, N 8. – P. 1900–1920.

УДК 616.34-072.1

Диагностические возможности однобаллонной энтероскопии

Е.Д. Федоров, Е.В. Иванова, М.Е. Тимофеев, П.Л. Чернякевич, О.Н. Андреева

(ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Росздрава; Научно-образовательный центр (НОЦ) абдоминальной хирургии и эндоскопии: кафедра госпитальной хирургии № 2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии; Городская клиническая больница № 31, Москва, Россия)

Diagnostic possibilities of the single-balloon enteroscopy

Ye.D. Fedorov, Ye.V. Ivanova, M.Ye. Timofeyev, P.L. Chernyakevich, O.N. Andreyeva

Цель публикации. Рассматриваются основные вопросы, которые возникают как у лечащего врача, назначающего пациенту исследование тонкой кишки, так и у врача-эндоскописта, которому предстоит выполнение этого инвазивного вмешательства. Кратко освещены история вопроса, показания, противопоказания и ограничения метода, технические аспекты проведения исследования, диагностические и лечебные возможности глубокой энтероскопии.

Основные положения. Основываясь на данных литературы и собственном опыте, авторы показывают, что баллонная энтероскопия позволяет осуществлять стабильный доступ в глубокие отделы тонкой кишки и осуществлять высокоэффективную диагностику ее заболеваний. Возможность выполнения биопсии слизистой оболочки и лечебных вмешательств является одной из наиболее привлекательных особенностей данного метода.

Заключение. Авторы полагают, что широкое применение глубокой энтероскопии в клинической практике изменит существовавшие ранее представления о частоте встречаемости, происхождении и сущности различных патологических изменений тонкой кишки.

Ключевые слова: тонкая кишка, энтероскопия, показания, методика выполнения, диагностическая значимость.

The aim of publication. Main questions which arise both at the attending physician, who prescribes investigation of the small intestine, and at endoscopist doctor who plans to perform this invasive intervention are discussed. History of the issue, indications, contraindications and restrictions of this method, technical aspects of investigation, diagnostic and medical options of deep enteroscopy are briefly covered.

Original positions. Being based on literature data and personal experience authors show, that balloon enteroscopy provide stable access to deep regions of the small intestine and helps to carry out high performance diagnostics of its diseases. The option of biopsy of mucosa and medical interventions is one of the most attractive features of this method.

Conclusion. Authors believe, that wide application of deep enteroscopy in clinical practice will change existing concept on frequency, origin and nature of various pathological changes of small intestine.

Key words: small intestine, enteroscopy, indications, technique of performance, diagnostic value.

Федоров Евгений Дмитриевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник и руководитель эндоскопического отделения НОЦ абдоминальной хирургии и эндоскопии ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И.Пирогова Росздрава. Контактная информация для переписки: efedo@mail.ru; 119415, Москва, ул. Лобачевского, д.42, Городская клиническая больница № 31

Иванова Екатерина Викторовна – кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист, Городская клиническая больница № 31

Тимофеев Михаил Евгеньевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НОЦ абдоминальной хирургии и эндоскопии ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава

Чернякевич Павел Леонидович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением оперативной эндоскопии № 1, Городская клиническая больница № 31

Андреева Ольга Николаевна – врач-анестезиолог, Городская клиническая больница № 31

Тонкая кишка на протяжении нескольких десятков лет оставалась областью желудочно-кишечного тракта, трудно достижимой для эндоскопического исследования. Соответственно диагностика тонкокишечных кровотечений, воспалительных, аутоиммунных и неопластических поражений тонкой кишки представлялась непростой задачей для хирургов и гастроэнтерологов. Лечебные эндоскопические вмешательства в глубоких отделах тощей и подвздошной кишки выполнялись от случая к случаю и большей частью лишь во время интраоперационной интестиноскопии.

Впервые осмотр тонкой кишки за связкой Трейтца с помощью гибкого эндоскопа был выполнен K. Ogoshi и соавт. [10] в 1973 г. у больных с тонкокишечными кровотечениями. Зондовый фиброэнтероскоп впервые описан M. Tada и соавт. в 1977 г. Рабочая длина используемых в диагностике зондовых энтероскопов составляла 250–400 см [14]. Работы по энтероскопии с использованием колоноскопа были впервые опубликованы H.W. Parker и J.D. Agayoff [12] в 1983 г., а в России представлены В.П. Стрекаловским [3]. Но эти, достаточно длительные и трудоемкие как для врача, так и для пациента исследования не нашли широкого применения в клинической практике. Методика интраоперационной энтероскопии, разработанная в середине 80-х годов прошлого столетия, достаточно долгое время была единственным способом активного тотального осмотра тонкой кишки [1, 2, 7]. Но интраоперационную интестиноскопию уже не отнесешь к малотравматичным диагностическим исследованиям, и ей было зарезервировано свое место на этапе ревизии брюшной полости во время оперативного вмешательства.

Видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ) произвела переворот в эволюции диагностических методов и позволила значительно улучшить диагностику заболеваний тонкой кишки [4, 6, 13]. Первые сообщения о «беспроводной» видеоэндоскопии появились в середине 90-х годов, а в клинической практике она начала широко применяться с 2001 г. [8, 9]. Параллельно с внедрением ВКЭ японский доктор H. Yamomoto в сотрудничестве с компанией «Fujinon» создал в начале 2001 г. двухбаллонный видеоэндоскоп. Это дало возможность не только наблюдать за состоянием просвета и слизистой оболочки глубоких отделов тонкой кишки, но и выполнять биопсию, удалять новообразования, останавливать кровотечения и осуществлять баллонную дилатацию стриктур [16].

В 2006 г. компанией «Olympus» был разработан новый однобаллонный энтероскоп для исследования и лечения заболеваний тонкой кишки. В 2006–2008 гг. отдельные клинические центры Японии, Америки, Италии и Франции представили первые положительные результаты применения нового аппарата [8, 9, 11, 13, 17]. По данным T. Tsujikawa и соавт. [15], однобаллонный энтероскоп, обладая всеми описанными положительными качествами, имеет некоторые преимущества в сравнении с двухбаллонной системой: он более прост в обработке и подготовке к исследованию, обеспечивает более короткую продолжительность самого исследования в связи с отсутствием необходимости раздувания второго баллона. По мере овладения методикой однобаллонной энтероскопии становится возможным ее выполнение одним врачом без привлечения дополнительного ассистента [5, 15].

Новые возможности доступа в дистальные отделы тощей и проксимальные отделы подвздошной кишки, которые обеспечивает видеокапсульная и инструментально ассистированная (баллонная) энтероскопия, заставили клиницистов тщательно пересмотреть показания к этим видам эндоскопического исследования и, в первую очередь, ответить на вопрос: кому необходимо выполнение глубокой еюноилеоскопии.

По мнению большинства специалистов, **баллонную энтероскопию рекомендуется выполнять**:

I. *С целью диагностики*

• при подозрении на тонкокишечное кровотечение, одним из важнейших проявлений которого, особенно при оккультных вариантах течения, служит железодефицитная анемия;

• в случаях подозрения на синдром мальабсорбции, часто проявляющийся клинически как диарея неясного генеза;

• при подозрении на наличие опухоли тонкой кишки;

• при обнаружении патологических изменений тонкой кишки во время рентгенологического исследования;

• для получения образцов тканей тонкой кишки для гистологического исследования (щипцовая биопсия).

II. *С лечебной целью*

• для остановки тонкокишечного кровотечения с помощью аргоноплазменной коагуляции или эндоскопического клипирования;

• для удаления новообразований из тонкой кишки;

• для баллонной дилатации при стриктурах тонкой кишки;

• для извлечения из тонкой кишки инородных тел.

III. *С целью наблюдения*

• при клинических синдромах, протекающих с множественным поражением тонкой кишки полипами (синдром Пейтца–Егерса, семейный аденоматозный полипоз)

• для оценки состояния тонкой кишки в динамике у пациентов с ранее диагностированными заболеваниями этого органа, в частности для контроля эффективности консервативной терапии при болезни Крона, энтеропатиях.

Противопоказания к проведению глубокой энтероскопии соответствуют противопоказаниям к проведению эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии.

Ограничениями, которые могут воспрепятствовать полноценному выполнению энтероскопии, являются:

— вовлечение и грубая деформация тонкой кишки спаечным процессом после ранее перенесенных объемных операций на органах брюшной полости;

— опухолевые и рубцовые стриктуры самой тонкой кишки;

— плохая подготовка пациента к исследованию.

Однобаллонная энтероскопия выполняется с использованием системы, состоящей из эндоскопа, тубуса с баллоном на дистальном конце, который размещается поверх эндоскопа, и контролирующего блока. Видеоэндоскоп SIF-Q180Y («Olympus», Япония) имеет рабочую длину 200 см, внешний диаметр 9,2 мм, снабжен стандартным инструментальным каналом диаметром 2,8 мм и не имеет баллона на своем дистальном конце (рис. 1). Аппарат совместим с процессорами серии Excera и способен работать в широкоформатном и узкоспектральном режиме (NBI).

Гибкий силиконовый тубус (ST-SB1, «Olympus») имеет длину 140 см и наружный диаметр 13,2 мм (рис. 2). Гидрофильное покрытие с внутренней стороны тубуса облегчает скольжение аппарата в ходе исследования. На дистальном конце имеется рентгеноконтрастный конусовидный наконечник, позволяющий легко определять положение тубуса при рентгенологическом контроле. Плотно прикрепленный к дистальному концу тубуса единственный силиконовый баллон раздувается и сдувается с помощью воздуха, подача и давление которого контролируются блоком управления нагнетания воздуха в баллон (MAJ-1725, «Olympus»). Диапазон нагнетаемого давления от –6,0 до +6,0 мм рт. ст.; наличие пульта управления позволяет удобно и быстро контролировать подачу воздуха во время исследования (рис. 3).

Рис. 1. Однобаллонный энтероскоп SIF-Q180Y («Olympus», Япония)

Рис. 2. Гибкий силиконовый тубус с одним баллоном на дистальном конце.

Рис. 3. Блок управления нагнетания воздуха в баллон (XMAJ-1725; «Olympus», Япония)

Техника выполнения однобаллонной энтероскопии

Трансоральная энтероскопия. Выполняется после адекватной подготовки тонкой кишки с использованием фортранса и симетикона, желательно в условиях рентгеноэндоскопической операционной (особенно на этапе освоения методики), под общим внутривенным обезболиванием

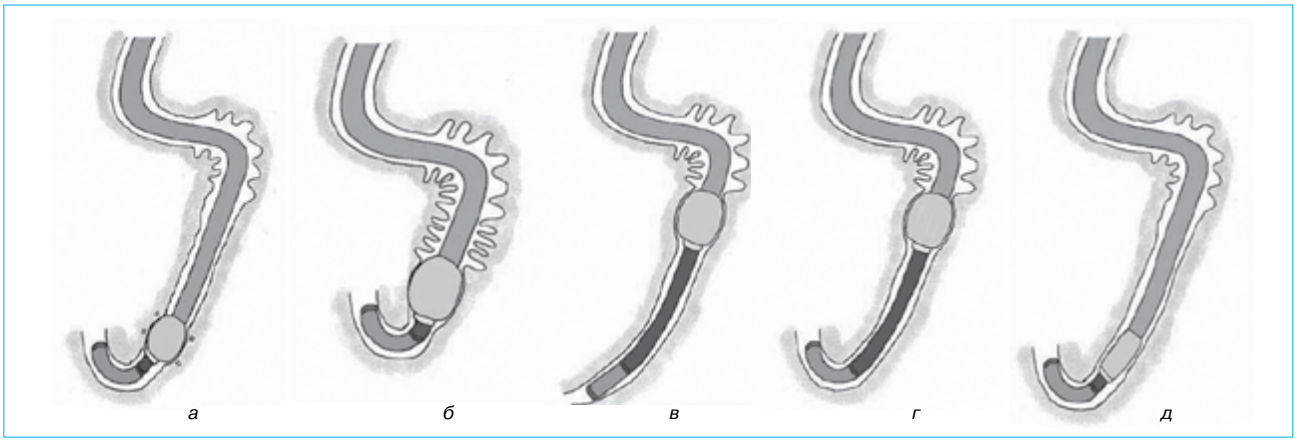


Рис. 4 . Третий этап трансоральной энтероскопии: присборивание тонкой кишки

(пропофол) с сохранением спонтанного дыхания. В процессе вмешательства возможно, а при активной перистальтике тонкой кишки необходимо использовать парентеральную форму бускопана.

Техника трансоральной эндоскопии состоит из 4 основных этапов, на которых предусматривается выполнить следующее.

Этап 1. Проведение энтероскопа через пищевод, желудок, привратник в вертикальный отдел двенадцатиперстной кишки

Перед началом исследования нанести гель на дистальный конец эндоскопа для лучшего скольжения аппарата. Затем провести энтероскоп через ротовую полость в пищевод и далее в желудок. Низвести тубус по аппарату в желудок, оставляя свободными 10 см дистального конца энтероскопа. После этого провести энтероскоп в нисходящий отдел двенадцатиперстной кишки.

Важно подчеркнуть:

• подача воздуха при проведении эндоскопа через желудок должна быть минимальной;

• необходимо предотвращать «провисание» эндоскопа и тубуса в желудке.

На уровне вертикального отдела двенадцатиперстной кишки следует изогнуть дистальный конец эндоскопа на 90°, подтянуть и спрямить эндоскоп аналогично тому, как это делается при выполнении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Для улучшения скольжения на наружную поверхность тубуса нанести гель и низвести тубус по эндоскопу в двенадцатиперстную кишку. При этом необходимо стремиться держать эндоскоп в выпрямленном состоянии. После того как тубус будет низведен в двенадцатиперстную кишку, необходимо избегать раздувания баллона в зоне большого дуоденального соска из-за опасности развития панкреатита.

Затем следует провести эндоскоп в нижнегоризонтальный отдел двенадцатиперстной кишки, зафиксировать его в этом положении изогнутым дистальным концом. После чего низвести по эндоскопу в нижнегоризонтальный отдел двенадцатиперстной кишки тубус, слегка подтягивая эндоскоп назад, раздуть баллон, что обеспечит фиксацию тубуса на этом уровне. Подтянуть тубус и эндоскоп и тем самым присборить двенадцатиперстную кишку.

Этап 2. Прохождение связки Трейтца

Провести эндоскоп в тощую кишку за связку Трейтца как можно дальше, слегка подтягивая при этом тубус. Зафиксировать дистальный конец эндоскопа в тощей кишке путем изгибания его дистального конца. Для лучшей фиксации аппарата дистальный конец важно изгибать в «подходящем» для этого изгибе кишки, т. е. там, где кишка делает достаточно резкий поворот. Затем сдуть баллон и низвести тубус в тощую кишку, слегка подтягивая эндоскоп.

Этап 3. Присборивание тонкой кишки

Раздуть баллон и в результате зафиксировать тощую кишку дистальным концом тубуса. Подтянуть тубус и эндоскоп, расправив тем самым образованную петлю, и сосборить тонкую кишку (рис. 4 *а*, *б*).

Слегка подтягивая тубус, провести энтероскоп дальше, до «подходящего» изгиба тонкой кишки, за который можно зацепиться. Зафиксировать дистальный конец эндоскопа в «подходящем» изгибе кишки путем сгибания его дистального конца. Сдуть баллон и низвести тубус по эндоскопу, слегка подтягивая последний (рис.4 *в*, *г*, *д*).

Повторять подобные циклы продвижения — присборивания, всякий раз фиксируя расстояние, на которое удалось пройти по тонкой кишке в дистальном направлении.

Если поступательное продвижение энтероскопа приостановилось и далее невозможно, а петли кишки начинают постепенно «соскальзывать» с тубуса тотчас после удаления воздуха из балло-

на, это означает, что достигнут предел введения аппарата, кишка осмотрена максимально глубоко и можно приступать к следующему этапу энтероскопии. Рекомендуется оставить метку (металлическую клипсу или подслизистую инъекцию китайской туши) на этом пограничном рубеже, особенно если планируется трансанальная илеоскопия.

Этап 4. Осмотр тонкой кишки на выходе

Энтероскоп необходимо извлекать медленно и постепенно, тщательно осматривая слизистую оболочку тонкой кишки, обращая внимание на мельчайшие детали изменения просвета, строения ворсинок, поверхности, цвета, сосудистого рисунка.

Сосборенная кишка может легко «соскочить» с тубуса и эндоскопа, поэтому при осмотре на выходе следует осторожно извлекать энтероскоп и осматривать кишку по сегментам, используя раздутый баллон в качестве фиксатора.

Как только расстояние от дистального края тубуса до дистального конца эндоскопа составит примерно 10 см, следует сдуть баллон, аккуратно подтянуть тубус на 15–20 см проксимальнее, раздуть баллон и продолжать осмотр кишки, извлекая эндоскоп. При необходимости повторять подтягивание тубуса. Когда осмотр тонкой кишки окончен и аппарат выведен в желудок, необходимо сдуть баллон и постепенно извлечь тубус, подтягивая его по эндоскопу наружу. Затем извлечь энтероскоп.

Трансанальная илеоскопия. Залогом успешного проведения трансанальной колоно-илеоскопии является хорошая очистка толстой и подвздошной кишки перед исследованием. С этой целью пациенты получают фортранс (4 л в течение 4 ч вечером накануне исследования – при выполнении колоно-илеоскопии в первой половине дня либо 2 л вечером и 2 л утром в день исследования, если оно проводится после полудня), а также эспумизан (50 мл эмульсии за 30 мин до начала приема фортранса + 30 мл за 2–3 ч до исследования). Исследование желательно проводить в условиях эндоскопической операционной, под общим внутривенным обезболиванием (пропофол) с сохранением спонтанного дыхания. В ходе вмешательства используется дробное внутривенное введение бускопана.

Методика трансанальной колоно-илеоскопии на этапе прохождения прямой и ободочной кишки во многом похожа на методику колоноскопии, но имеет свои особенности. Главная из них заключается в том, что тонкий энтероскоп с надетым на него тубусом менее пригоден для реализации ротационной методики колоноскопии, но этот относительный недостаток компенсируется наличием «шинирующего» тубуса и уникальной возможностью сосборивания кишки с помощью баллона. Техника же самой илеоскопии в части продвижения аппарата, низведения, фиксации тубуса и сосборивания подвздошной кишки похожа на описанную выше технику трансоральной энтероскопии.

Основными анатомическими зонами, в которых проводится раздувание баллона тубуса в толстой кишке, являются:

– селезеночный угол ободочной кишки,
– поперечная ободочная кишка,
– печеночный угол ободочной кишки.

Одним из непростых этапов колоно-илеоскопии считается прохождение илеоцекального клапана и проведение энтероскопа в подвздошную кишку. При достижении энтероскопом купола слепой кишки следует зафиксировать аппарат, низвести тубус, раздуть баллон и подтянуть энтероскоп вместе с тубусом. Затем аккуратно пройти в терминальный отдел подвздошной кишки через илеоцекальный клапан.

Во избежание внезапного и нежелательного «отхождения» энтероскопа из подвздошной кишки необходимо:

• энтероскоп вводить постепенно, стараясь провести его как можно дальше (более 15 см) по просвету кишки, создавая тем самым страхующий задел для последующего низведения тубуса;

• тубус низводить плавно, контролируя расположение дистального конца энтероскопа в подвздошной кишке.

После того как тубус надежно низведен в подвздошную кишку, следует раздуть баллон и подтянуть (выпрямить) энтероскоп вместе с тубусом. Затем можно продолжать проведение эндоскопа в подвздошную кишку, последовательно выполняя циклические действия по его продвижению в ретроградном направлении путем фиксации дистального конца, низведения и раздувания баллона и присборивания тонкой кишки вплоть до достижения предела введения энтероскопа или визуализации метки, оставленной при трансоральной энтероскопии.

Извлечение энтероскопа, осмотр подвздошной и, если это необходимо, ободочной и прямой кишки осуществляются аналогично технике 4-го этапа трансоральной энтероскопии.

Собственный опыт глубокой еюноилеоскопии

В значительной мере ответ на поставленный выше вопрос «зачем» необходимо выполнение глубокой еюноилеоскопии заключен в кумулированном ответе на вопрос «кому» оно требуется. И пока в мире происходит накопление выверенных до уровня IA доказательств и рекомендаций, постараемся показать, что привносит однобаллонная энтероскопия в диагностику и лечение пациентов на примере отдельной отечественной клиники. Проведение энтероскопии с помощью однобаллонного энтероскопа SIF-Q180Y в нашей клинике началось с 14 февраля 2007 г. За период

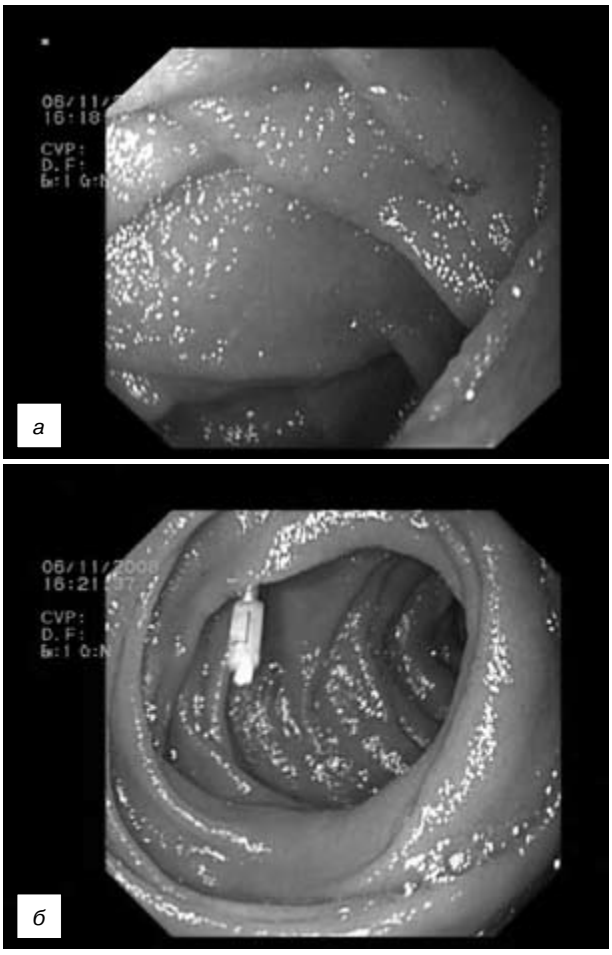


Рис. 5. Ангиодисплазия тонкой кишки (*а*), клиппирование ангиодисплазии тонкой кишки (*б*)

с 14.02.07 по 03.10.08 г. исследование назначалось в 69 случаях, в 62 из них оно проведено в полном объеме, а в 7 выполнить его в запланированном объеме не удалось в связи с резкой деформацией просвета кишки спаечным процессом (4) и стенозами кишки при болезни Крона (3). Успешным и полноценным оно было у 49 больных – 26 мужчин и 23 женщин в возрасте от 21 до 89 лет, средний 53,6±15,1 года. В запланированном объеме выполнено 62 исследования, в том числе 4 повторных с целью контроля за течением ранее выявленных заболеваний тонкой кишки:

– 44 энтероскопии перорально (включая 7 лечебных);

– 18 колоно-илеоскопий (в том числе 1 лечебная).

В плановом порядке проведено 59 вмешательств, в экстренном – 3. Объемные операции на органах брюшной полости в анамнезе были у 16 (32,7%) больных, у 3 из них реконструкция по Бильрот II, по Бальфуру и по Ру с наличием длинной приводящей петли.

С целью обезболивания в 4 случаях использовался эндотрахеальный наркоз, в 41 – тотальная внутривенная анестезия с сохранением спонтанного дыхания, в 14 – внутримышечная премедикация (атропин, долак, реланиум, папаверин).

При энтероскопии общая продолжительность вмешательств колебалась от 20 до 130 мин (в среднем 74,9±23,3 мин), при колоно-илеоскопии – от 60 до 110 мин (в среднем 80,0±14,1 мин).

При пероральной энтероскопии удалось осмотреть от 100 до 500 см тонкой кишки, в среднем 394,0±18,5 см, при колоно-илеоскопии – во всех случаях преодолеть баугиниеву заслонку и осмотреть от 100 до 250 см подвздошной кишки (в среднем 190,0±33,3 см). Пройденное энтероскопом расстояние оценивалось по циклам продвижения – присборивания тонкой кишки: в среднем было использовано 9±3 цикла при трансоральной энтероскопии и 6±2 – при трансанальной энтероскопии. Проведение аппарата контролировалось рентгеноэндоскопически у 18 больных, в остальных случаях – визуально.

Показаниями для выполнения энтероскопии в клинике были:

– тонкокишечное кровотечение – 14 (28,6%);

– образования тонкой кишки – 11 (22,4%);

– болезнь Крона (лимфома?) тонкой кишки – 9 (18,4%);

– энтеропатия – 9 (18,4%);

– острая спаечная непроходимость – 2 (4,1%);

– заболевания желчевыводящих путей у пациентов с перенесенными операциями на желудке – 4 (8,1%).

По сведениям зарубежных авторов, тонкокишечные кровотечения являются одним из лидирующих показаний к выполнению энтероскопии, составляя от 22 до 75% (в среднем 42,3%) от общего числа предпринимаемых исследований [8, 9, 11, 13, 17]. Чаще всего источниками кровотечения оказываются ангиодисплазии, эрозии и язвы тонкой кишки. По нашим данным, из 14 больных с подозрением на тонкокишечное кровотечение у 2 были обнаружены ангиоэктазии (рис. 5 *а*), в 2

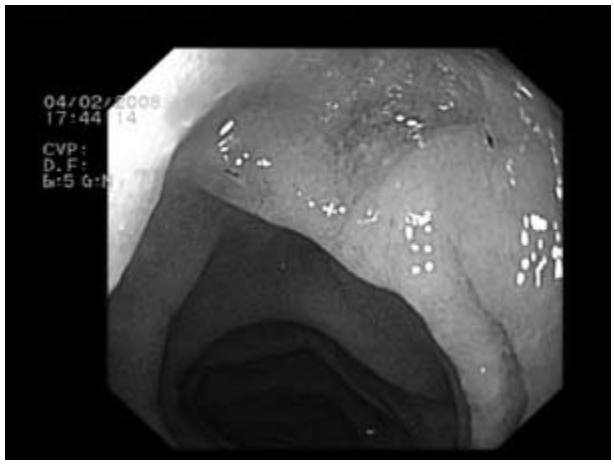


Рис. 6. Эрозии тонкой кишки

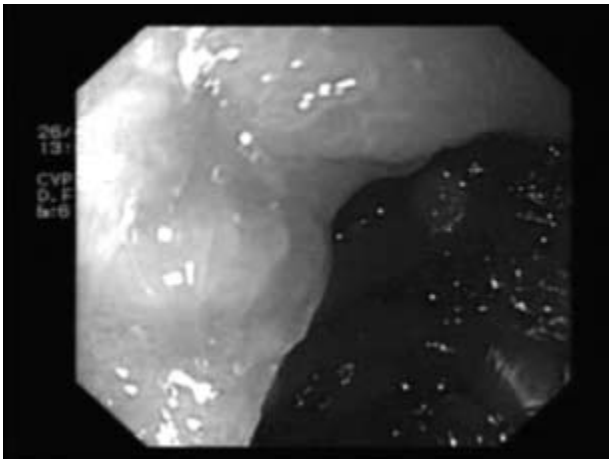


Рис. 7. Эпителиальное образование тонкой кишки

случаях в сочетании с флебэктазией, в 4 — эрозивно-геморрагический энтерит (рис. 6).

Источник кровотечения не был обнаружен у 8 человек, причем у 6 из них выявлены признаки лимфэктазии, а у 1 — полип тонкой кишки. Диагностическое исследование тонкой кишки у этих больных в большинстве случаев выполнялось через некоторое время после перенесенного кровотечения, что, вероятно, и обусловило достаточно низкий уровень выявления источника последнего. При наличии источника кровотечения энтероскопия позволяет не только обнаружить и детально охарактеризовать его, но и выполнить эндоскопический гемостаз методом инъецирования, аргоноплазменной коагуляции или клиппирования (рис. 5б).

Опухоли тонкой кишки (аденокарциномы, лимфомы и др.) обнаруживаются при энтероскопии в 4,9–30,0% исследований, в среднем в 16%, полипы встречаются в 5,0–11,1%, в среднем в 7,1% [8, 9, 11, 13, 17]. Из 11 наблюдавшихся нами больных с подозрением на наличие полипов тонкой кишки они были обнаружены у 6: у 3 не потребовалось их удаление, у 1 удален гиперпластический полип, у 1 пациентки с семейным аденоматозным полипозом обнаружено эпителиальное образование слизистой оболочки тонкой кишки (рис. 7). В плановом порядке выполнено его эндоскопическое удаление путем резекции слизистой оболочки несущей данное образование. Согласно гистологическому заключению, удалена тубулярно-ворсинчатая аденома слизистой оболочки тонкой кишки с дисплазией I–II степени тяжести (рис. 8 *а*, *б*). У 1 пациентки с полипозом тонкой кишки при синдроме Пейтца–Егерса (рис. 9 *а*) проведено удаление наиболее крупного полипа — до 5 см в диаметре (рис. 9 *б*, *в*).

Таким образом, при наличии новообразований тонкой кишки энтероскопия позволяет выполнить биопсию с целью получения материала для гистологического заключения, а также полипэктомию и удалить эпителиальные образования методом резекции слизистой оболочки.

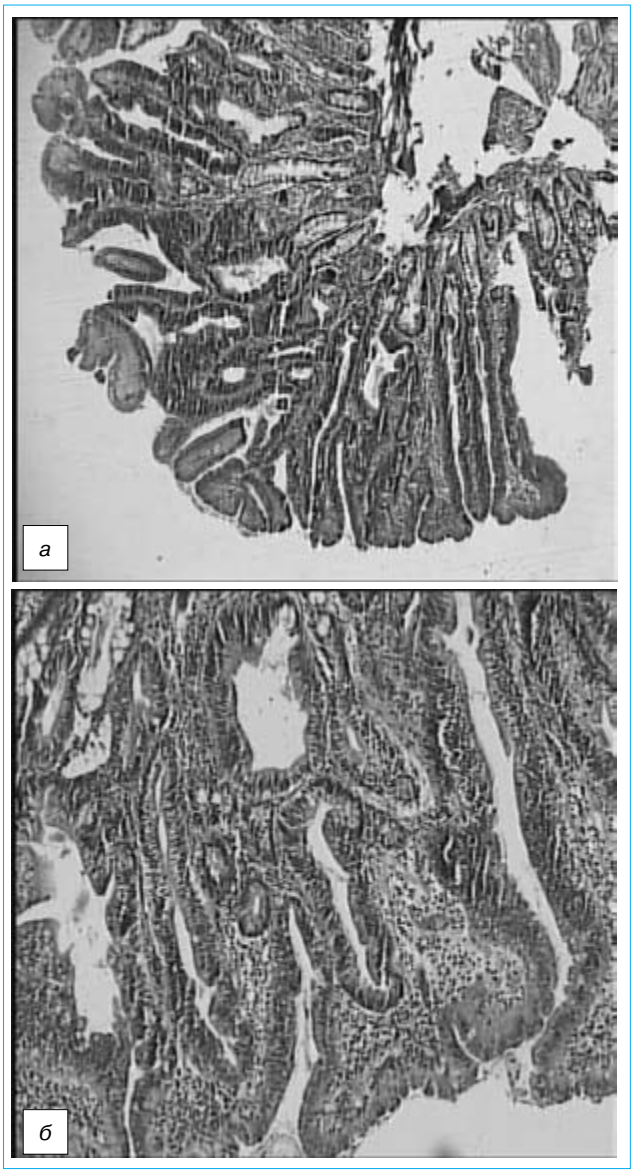
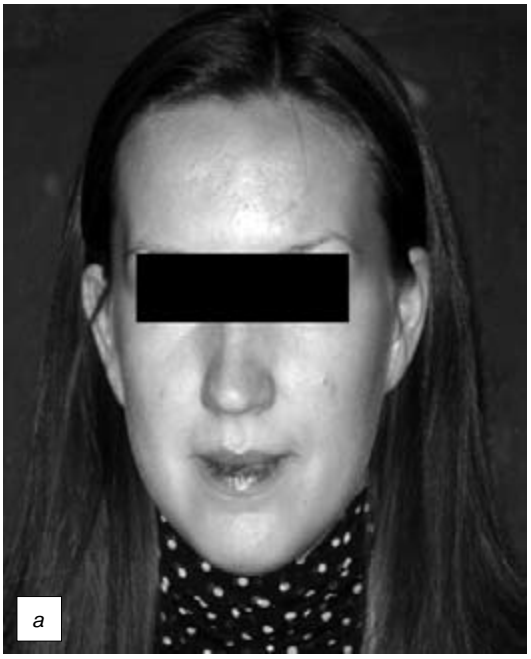


Рис. 8. Тубулярно-ворсинчатая аденома слизистой оболочки тонкой кишки с дисплазией I–II степени тяжести. Окраска гематоксилином и эозином: ×20 (*а*), ×40 (*б*)

Стриктуры тонкой кишки встречаются в 8,5% случаев (в среднем в 2,0–13,3%), болезнь Крона — в 6,2% (3,7–10,0%). [8, 9, 11, 13, 17]. Из 9 больных с подозрением на болезнь Крона, диагноз был подтвержден в 5 случаях (рис. 10 *а*, *б*, *в*) и в 4 — отвергнут.

При воспалительных заболеваниях тонкой кишки с помощью энтероскопии возможно не только обнаружить характерные поражения слизистой оболочки, но и высказаться об их локализации и протяженности, выявить воспалительные и рубцовые сужения и стриктуры, наличие которых опасно при назначении видеокапсульной



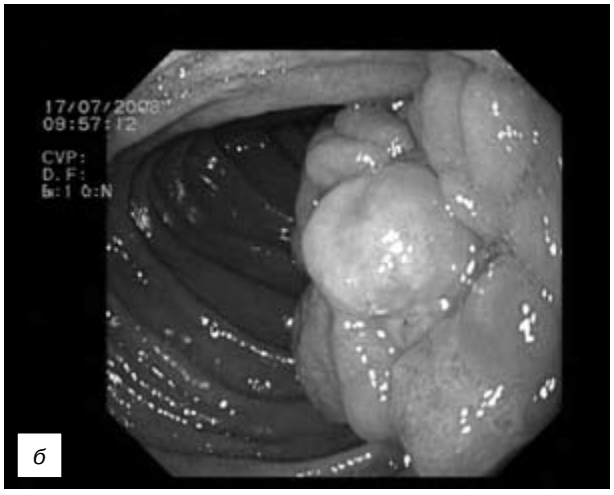
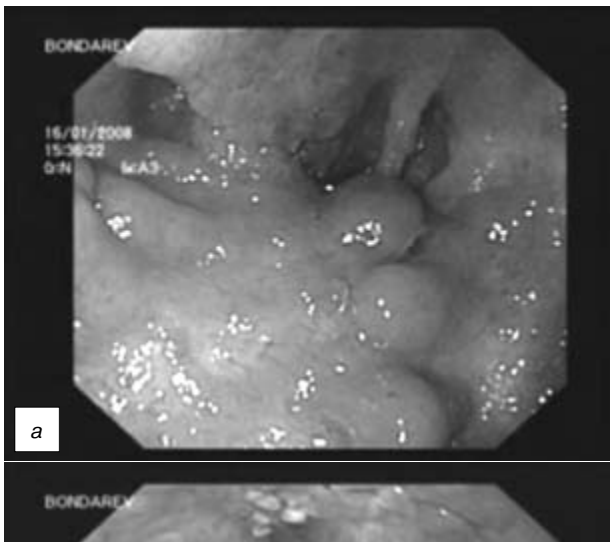


Рис. 9. Характерная пигментация слизистой оболочки губ при синдроме Пейтца—Егерса (*а*), полипоз тонкой кишки при синдроме Пейтца—Егерса (*б*, *в*) — эндоскопическое изображение



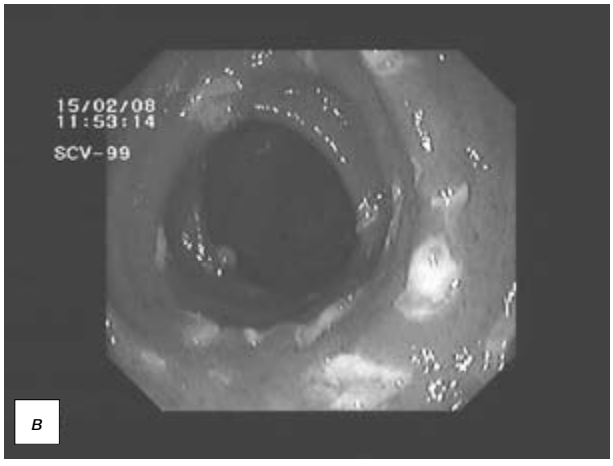


Рис. 10. Изменения слизистой оболочки тонкой кишки при болезни Крона: псевдополипы (*а*), рубцовый стеноз (*б*), язвы (*в*)

эндоскопии. По наблюдениям ряда авторов, при стенозах тонкой кишки, развившихся при болезни Крона, успешно выполнялась баллонная дилатация, осложнений в процессе и после выполнения вмешательства не зарегистрировано [8, 11, 17].

По материалам зарубежных исследователей, диагностированные при однобаллонной энтероскопии макроскопические признаки энтеропатии встречаются в 5,0—44,4% случаев (в среднем в

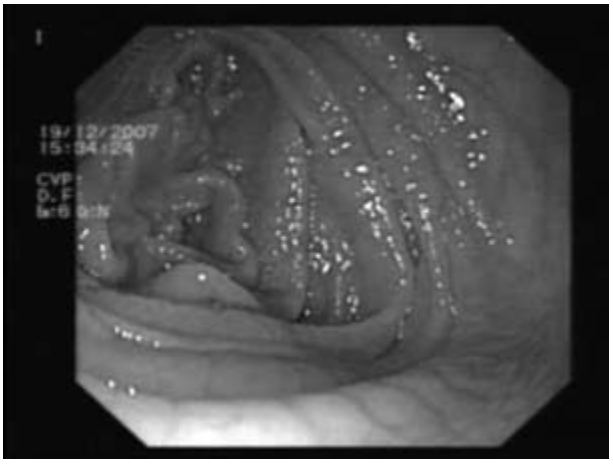


Рис. 11. Целиакия (эндоскопическое изображение)

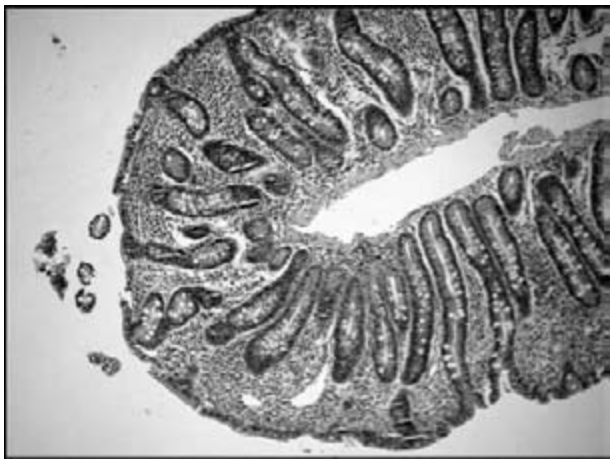


Рис. 12. Гистологическое заключение: слизистая оболочка тонкой кишки с умеренным отеком, диффузной умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией из лимфоидных и плазматических клеток с примесью эозинофилов; отмечаются атрофия ворсинок (ворсинки короткие, широкие), углубления крипт. Окраска гематоксилином и эозином, ×40

19,8%), последующее гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки показало, что наиболее частой энтеропатией является целиакия [9, 15].

Из 9 больных с подозрением на наличие энтеропатии, согласно результатам энтероскопии и гистологического исследования, у 3 имелась целиакия (рис. 11, 12), у 1 — эозинофильный энтерит, у 1 — экссудативная энтеропатия, у 2 подтвержден хронический энтерит, у 2 изменений кишки не выявлено (в том числе у 1 пациентки с подозрением на лучевой энтерит и задержкой эвакуации видеокапсулы более чем на 8 дней).

У 2 больных с острой тонкокишечной непроходимостью было подтверждено нарушение пассажа по тощей кишке и установлен зонд для ее декомпрессии (в одном случае непроходимость разрешилась, в другом проведена операция).

У 4 пациентов после реконструкции по Бильрот II, по Бальфуру и по Ру (2 больных), несмотря на наличие длинной приводящей петли, удалось достичь желчевыводящих путей и в 2 случаях осуществить их санацию.

Побочных эффектов и осложнений при выполнении диагностических и лечебных энтероскопий, а также после лечебных вмешательств у всех наблюдавшихся нами пациентов не было.

Заключение

Опыт использования однобаллонной энтероскопии показывает, что труднодостижимые ранее участки желудочно-кишечного тракта стали доступны для высококачественной визуальной диагностики и проведения лечебной эндоскопии. Появившиеся в настоящее время возможности полного эндоскопического осмотра тонкой кишки и получения материала для морфологического исследования, безусловно, изменят существовавшие ранее представления о частоте встречаемости, происхождении и сущности различных патологических изменений в этой зоне. Освоение нового метода позволит безопасно и более широко использовать его в повседневной клинической практике, а выполнение энтероскопии в лечебных целях даст возможность расширить показания к малоинвазивным вмешательствам при «хирургических» заболеваниях тощей и подвздошной кишки, а в измененных анатомических условиях — на желчевыводящих путях и протоках поджелудочной железы.

Список литературы

1. *Притула Н.А.* Энтероскопия в диагностике и лечении заболеваний тонкой кишки: Дис. … канд. мед. наук. — М., 1998.
2. *Рахманов Р.К.* Эндоскопия тонкой кишки // Вестн. хир. — 1998. — № 3. — С. 134–136.
3. *Стрекаловский В.П., Ханкин С.Л.* Эндоскопия тонкой кишки // Клин. мед. — 1978. — № 3. — С. 99–104.
4. *Ell C., Remke S., May A.* et. al. The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding // Endoscopy. — 2003. — Vol. 34, N 9. — P. 685–689.
5. *Hartmann D., Eickhoff A., Tamm R., Reimann J.F.* Balloon-assisted enteroscopy using a single-balloon technique // Endoscopy. — 2007. — Vol. 39. — P. 276.
6. *Iddan G., Meron G., Glukhovsky A., Swain P.* Wireless capsule endoscopy // Nature. — 2000. — Vol. 405(6785). — P. 417.
7. *Moncure A.C., Tompkins R.G., Athanasoulis C.A., Welch C.E.* Occult gastrointestinal bleeding: newer techniques and diagnosis and therapy // Adv. Surg. — 1989. — Vol. 22. — P. 141–177.
8. *Nakahara T., Tsujikawa T., Imaeda A.* et. al. Efficacy of novel single balloon enteroscope for the small intestine // Gut. — 2007. — Vol. 56 (suppl. 3). — P. 383.

9. *Nista E.C., Riccioni M., Urgesi R.* et. al. Capsule endoscopy combined with single balloon enteroscopy in diagnosis and treatment of small bowel diseases // Gut. – 2007. – Vol. 56 (suppl. 3). – P. 383.
10. *Ogoshi K., Hara Y., Ashizawa S.* New technic for small intestinal fiberoscopy // Gastrointest. Endosc. – 1973. – Vol. 20. – P. 64–65.
11. *Ohtsuka K., Kashida H., Kodama K.* et. al. Diagnosis and treatment of small intestinal diseases using newly developed single balloon enteroscope // Gut. – 2007. – Vol. 56 (suppl. 3). – P. 383.
12. *Parker H.W., Agayoff J.D.* Enteroscopy and small bowel biopsy utilizing a peroral colonoscope (letter) // Gastrointest. Endosc. – 1983. – Vol. 29. – P. 139–140.
13. *Rey J., Kuznetsov K.* Single balloon enteroscopy: a new technology // Gut. – 2007. – Vol. 56 (suppl. 3). – P. 383–384.
14. *Tada M., Akasaka Y., Misaki F.* et al. Clinical evaluation of a sonde-type small intestinal fiberoscope // Endoscopy. – 1977. – Vol. 9. – P. 33–38.
15. *Tsujikawa T., Saitoh Y., Andoh A.* et. al. Novel single-balloon enteroscopy for diagnosis and treatment of the small intestine: preliminary experiences // Endoscopy. – 2008. – Vol. 40. – P. 11–15.
16. *Yamamoto H., Sekine Y., Sato Y.* et. al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method // Gastrointest. Endosc. – 2001. – Vol. 53. – P. 216–220.
17. *Yokoyama K., Kobayashi K., Ishiguro Y.* et. al. Clinical usefulness and safety of a new model single-balloon enteroscope (SIF-Q260) for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases // Gut. – 2007. – Vol. 56 (suppl. 3). – P. 384.

УДК [616.147.17-007.64-06.616.155]-08

Эффективность применения новых лазерных технологий при многоэтапном методе хирургического лечения больных с высокими посттравматическими свищами прямой кишки

М.М. Мамедов, Н.И. Мамедов

(Научный центр хирургии им. М.А. Топчибашева, Баку, Азербайджан)

Efficacy of application of new laser technologies at multistage method of surgical treatment of patients with high posttraumatic fistulas of rectum

M.M. Mamedov, N.I. Mamedov

Цель исследования. Изучить возможность применения современной лазерной техники и новых технологий при многоэтапном методе хирургического лечения больных с высокими посттравматическими свищами прямой кишки.

Материал и методы. У 46 больных с посттравматическими свищами прямой кишки был использован многоэтапный метод хирургического лечения с применением современной лазерной техники, специальных инструментов и новых технологий. Во время операции (при резекции кишечника, иссечении некротических тканей и культи свищевого хода, обработке гнойной полости) использовали углекислотный лазерный аппарат «Ланцет-2» (длина волны 10,6 мкм) и контактный лазерный аппарат «Аткус-15» (длина волны 0,81 мкм). Хирургическое вмешательство в 2 этапа было выполнено у 11 (23,9%), в 3 этапа – у 31 (67,4%) и в 4 этапа – у 4 (8,7%) пациентов.

Результаты. Многоэтапный метод хирургического лечения с применением современной лазерной техники и новых технологий позволяет купировать воспалительный процесс в параректальной клетчатке, обеспечивает возможность выполнения сочетанных хирургических пособий, способствует улучшению функциональных результатов, уменьшению частоты рецидивов, сокращению сроков заживле-

Aim of investigation. To study potential of application of up-to-date laser technique and new technologies at multistage method of surgical treatment of patients with high posttraumatic fistulas of rectum.

Material and methods. At 46 patients with posttraumatic fistulas of rectum the multistage method of surgical treatment with application of modern laser technique, specific instruments and new technologies was utilized. During operation (at resection of intestine, resection of necrotic tissues and stumps of fistulous tract, management of purulent sinus) carbon dioxide laser device «Lancete-2» (wave length – 10,6 microns) and contact laser device «Atkus-15» (wave length – 0,81 microns) were used. The surgical intervention in 2 stages has been executed at 11 (23,9%), in 3 stages – at 31 (67,4%) and in 4 stages – at 4 (8,7%) patients.

Results. The multistage method of surgical treatment with application of modern laser technique and new technologies allows to stop inflammatory process in pararectal fat, provides an option of combined surgical interventions, improves functional results, decreases of frequency of relapses, shortens terms of wound repair and decreases the risk of development of incompetence of anal sphincter.

Conclusions. At localization of internal fistulous orifice in lower-, middle- and highampullary parts of

Мамедов Маграмали Мубатович – доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник Научного центра хирургии им. М.А. Топчибашева. Контактная информация для переписки: sevilmm@rambler.ru; 1122, Азербайджан, г. Баку, ул. Шарифзаде, 196

Мамедов Назим Ильясович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник Научного центра хирургии им. М.А. Топчибашева

ния раны и снижению риска возникновения недостаточности анального сфинктера.

Выводы. При локализации внутреннего свищевого отверстия в нижне-, средне- и верхнеампулярном отделах прямой кишки с наличием выраженных воспалительных осложнений и гнойных полостей по ходу свища, сопутствующим анальным недержанием хирургическое лечение должно быть многоэтапным.

Применение разработанной нами методики позволяет добиться полноценной медицинской и социальной реабилитации больных.

Ключевые слова: свищи, травма, лазер, прямая кишка.

rectum with severe inflammatory complications and purulent sinuses on within fistula tract, concomitant anal incontinence multistage surgical treatment is required.

Application of original procedure allows to achieve high-grade medical and social rehabilitation of patients.

Key words: fistulas, trauma, laser, rectum.

Высокий, или свищ прямой кишки «высокого уровня», — это такой свищ, который полностью проходит снаружи от мышц *запирательного аппарата прямой кишки* (ЗАПК), включая лонно-прямокишечную мышцу, и внутренним отверстием сообщается с просветом прямой кишки в ампулярной ее части, т. е. над аноректальным кольцом. Выбор метода хирургического вмешательства у больных с высокими посттравматическими свищами представляет наиболее сложную задачу, что обусловлено следующими причинами. При хирургическом вмешательстве пересекается не только анальный жом, но и лонно-прямокишечная мышца, которая, являясь составной структурой ЗАПК, оказывает существенное влияние на его функцию. Повреждение анатомических структур ЗАПК неизбежно приводит к ухудшению его функционального состояния.

Операция по ликвидации высокой фистулы сложна технически. Любой разрез при каудальном доступе не позволяет широко раскрыть рану в зоне операции, особенно в области внутреннего свищевого отверстия, а выраженные рубцовые и воспалительные процессы вокруг свища еще более затрудняют работу хирурга. Кроме того, высокое расположение внутреннего отверстия свища, как правило, не позволяет достичь полного купирования гнойно-воспалительного процесса [2, 3, 5, 6]. Несмотря на большое число предложенных методик хирургического лечения свищей прямой кишки, рецидивы заболевания наблюдаются у 5–16% пациентов [1, 8], а выполнение повторных хирургических вмешательств часто сопровождается развитием элементов неврогенной или моторной инконтиненции вследствие обширной травмы ЗАПК [7, 12, 13].

Все перечисленные факторы при высоких посттравматических свищах диктуют необходимость отключения прямой кишки, т. е. наложения колостомы и применения многоэтапного хирургического лечения с использованием новых технологий [9,10].

Целью исследования было изучение возможности применения современной лазерной техники и новых технологий при многоэтапном методе хирургического лечения больных с высокими посттравматическими свищами прямой кишки.

Материал и методы исследования

С 2001 по 2009 г. в Государственном научном центре лазерной медицины МЗ РФ и НЦХ им. М.А. Топчибашева, Республиканской клинической больнице им. М.А. Миркасимова на стационарном лечении находились 76 (56,7%) больных, страдавших сложными экстрасфинктерными высокими посттравматическими свищами прямой кишки. Из них многоэтапное хирургическое вмешательство было выполнено у 46 (60,5%) больных — у 16 (34,8%) женщин и 30 (65,2%) мужчин в возрасте от 21 года до 73 лет (*основная группа*). В этой группе были использованы новые подходы при диагностике и лечении. В *контрольную группу* вошли 30 (39,5%) больных в возрасте от 20 до 70 лет — 10 (33,3%) женщин и 20 (66,7%) мужчин, у которых использовалась общепринятая лечебная тактика.

Причины, приведшие к формированию свищей прямой кишки, в обеих группах были в основном идентичными. В основной группе к их числу наиболее часто относились травмы, полученные во время падения на острые предметы (травма по типу «падения на кол») — 12 (26,1%) пациентов. После ятрогенных повреждений прямой кишки свищи сформировались у 10 (21,7%) больных. Огнестрельное ранение отмечено в анамнезе у 8 (17,4%) человек. В 6 (13,1%) наблюдениях этиологическим фактором послужили ножевые ранения.

В 5 (10,9%) случаях свищи возникли в результате нагноения послеоперационной раны. Несостоятельность швов на стенке прямой кишки привела к возникновению свищей у 3 (6,5%) больных. У 2 (4,3%) пациентов в анамнезе было дорожно-транспортное происшествие.

В ходе обследования мы прежде всего уточняли локализацию наружного и внутреннего свищевых отверстий, отношение свищевого хода к волокнам

наружного жома заднего прохода, исследовали сократительную способность ЗАПК.

Результаты исследования

Распределение больных в зависимости от сложности патологии, т. е. от уровня локализации внутреннего свищевого отверстия в стенке прямой кишки, отношения свищевого хода к сфинктеру заднего прохода, распространенности воспалительного процесса в околопрямокишечной клетчатке, выраженности рубцовых изменений по ходу свища и в области внутреннего отверстия осуществляли согласно классификации, предложенной В.Д. Федоровым и соавт. [11].

Экстрасфинктерные свищи прямой кишки «высокого» уровня I степени сложности диагностированы у 3 (7,5%) из 40 больных, у которых было установлено наличие свищевого канала с прямым ходом без гнойных полостей и затеков, без выраженного рубцового процесса в окружающих тканях, при диаметре внутреннего свищевого отверстия в прямой кишке менее 0,5 см и отсутствии явлений недостаточности сфинктера заднего прохода.

У 4 (10,0%) пациентов имелись экстрасфинктерные свищи прямой кишки «высокого» уровня II степени сложности с наличием свищевого хода различной формы (прямой, извитой, ветвистый), отсутствием гнойных полостей и затеков, выраженных рубцовых процессов в окружающих тканях, явлений недостаточности сфинктера заднего прохода с диаметром внутреннего свищевого отверстия в прямой кишке 0,5–0,8 см.

Экстрасфинктерные свищи «высокого» уровня III степени сложности отмечались у 23 (57,5%) больных. При этом диаметр внутреннего свищевого отверстия в прямой кишке составлял 0,8 см без рубцового процесса вокруг него, но с наличием воспалительных изменений в параректальных, клетчаточных пространствах и отсутствием явлений недостаточности сфинктера заднего прохода.

IV степень сложности выявлена у 10 (25,0%) пациентов с широкими внутренними отверстиями (более 0,8–1,0 см), окруженными рубцами в околопрямокишечных клетчаточных пространствах, в которых наблюдались воспалительные инфильтраты либо гнойные полости.

В основной группе наиболее часто внутренние свищевые отверстия были расположены в нижнеампулярном – 20 (43,5%) и среднеампулярном – 12 (26,1%) отделах прямой кишки. В 8 (17,4%) случаях дефект располагался в стенке верхнеампулярного отдела прямой кишки. Все эти фистулы, по сути, являются внесфинктерными (экстрасфинктерными) свищами прямой кишки, т. е. свищами «высокого» уровня.

Свищи «низкого» уровня в данной группе обнаружены у 6 (13,0%) больных. Они характеризовались размерами внутреннего отверстия более 0,8 см, значительной выраженностью рубцового процесса, наличием вокруг свищевого хода гнойных полостей. Свищи III степени сложности диагностированы у 4 человек, IV степени сложности – у 2.

Анальная инконтиненция I–II степени (недержание газов и жидкого кала) выявлена у 4 пациентов, III степени (полное недержание кишечного содержимого) – у 2. Во всех 6 случаях была избрана тактика многоэтапного лечения ввиду наличия у больных сложных по строению экстрасфинктерных свищей с множественными гнойными полостями в околопрямокишечных клетчаточных пространствах и выраженным рубцовым процессом в мышцах ЗАПК.

Все пациенты после клинического, лабораторного и эндоскопического обследования были оперированы. Во время операции (при резекции кишечника, иссечении некротических тканей и культи свищевого хода, обработке гнойной полости) обычно использовали углекислотный лазерный аппарат «Ланцет-2» с длиной волны 10,6 мкм, мощностью до 20 Вт и контактный лазерный аппарат «Аткус-15» с длиной волны 0,81 мкм, мощностью до 15 Вт.

В послеоперационный период проводили промывание раневого канала в параректальной клетчатке антисептиками в сочетании с чрезкожным и чрездренажным лазерным облучением модифицированным аппаратом «ИГЛА» в течение 10–12 дней (длина волны 0,89 мкм, мощность на выходе 20 мВт, экспозиция 10–12 мин).

Высота расположения внутреннего отверстия по отношению к мышцам запирательного аппарата прямой кишки и его исходные функциональное состояние, активность и распространенность воспалительного процесса в околопрямокишечной клетчатке, выраженность рубцовых изменений по ходу свища и в области внутреннего отверстия, наличие анальной инконтиненции определяли выбор способа хирургического пособия.

Первый этап хирургического лечения заключался в ликвидации свища. На втором этапе выполнялись пластические операции, направленные на восстановление мышц ЗАПК.

В качестве первого этапа хирургического лечения у больных с посттравматическими свищами «высокого» уровня в 40 (86,9%) случаях была наложена колостома, из них в 16 (40,0%) – в экстренном и в 24 (60,0%) – в плановом порядке. Двуствольную петлевую сигмостому сформировали у 16 (40,0%) больных, одноствольную – у 14 (35,0%), первичноотсроченный анастомоз и приводящую колостому – у 6 (15,0%), пристеночную сигмостому – у 3 (7,5%), трансверзостому – у 1 (2,5%) пациента.

В **основной группе** были выполнены:

– иссечение свища на протяжении, ушивание внутреннего отверстия без захвата слизистой +

сфинктеролеваторопластика – у 6 (13,0%) больных;

– формирование колостомы, проведение комплексной консервативной терапии, ликвидация колостомы – у 5 (10,9%);

– формирование первичноотсроченного анастомоза и приводящей колостомы, иссечение свищевого хода на протяжении и ликвидация культи свищевого хода с помощью имплантата (клиппа), ликвидация колостомы – у 3 (6,5%);

– формирование колостомы + иссечение свища на протяжении, иссечение внутреннего отверстия, ушивание дефекта в стенке прямой кишки без захвата слизистой, ликвидация колостомы – у 16 (34,8%);

– формирование первичноотсроченного анастомоза и приводящей колостомы, иссечение свищевого хода на протяжении с проведением лигатуры через внутреннее отверстие; ликвидация колостомы – у 3 (6,5%);

– формирование колостомы, иссечение свища на протяжении, иссечение внутреннего отверстия, ушивание дефекта в стенке прямой кишки без захвата слизистой оболочки со сфинктеролеваторопластикой, ликвидация колостомы – у 5 (10,9%);

– формирование колостомы, иссечение свища на протяжении, иссечение внутреннего отверстия, ушивание дефекта в стенке прямой кишки без захвата слизистой, сфинктеропластика, ликвидация колостомы – у 4 (8,7%);

– формирование колостомы, иссечение свища на протяжении с проведением лигатуры через внутреннее отверстие, ликвидация колостомы – у 4 (8,7%) пациентов.

В **контрольной группе** выполнены:

– иссечение свища с проведением лигатуры – у 10 (33,3%) больных;

– иссечение свища с ушиванием сфинктера (сфинктеропластика) – у 5 (16,7%);

– иссечение свища с ушиванием его культи в промежностной ране, ущивание внутреннего отверстия свища с низведением слизисто-мышечного лоскута прямой кишки – у 5 (16,7%);

– иссечение свища с ушиванием его культи в промежностной ране, ущивание внутреннего отверстия свища и задняя дозированная сфинктеротомия по А.Н. Рыжиху – у 3 (10,0%);

– иссечение свища на протяжении с перемещением слизистой оболочки дистального отдела прямой кишки по Н.М. Блинничеву – у 3 (10,0%);

– иссечение свища на протяжении с перемещением слизистой оболочки дистального отдела прямой кишки по А.М. Аминеву – у 2 (6,7%);

– иссечение свища на протяжении, ушивание внутреннего отверстие без захвата слизистой оболочки со сфинктеролеваторопластикой – у 2 (6,7%) пациентов.

В основной группе в 45 (97,8%) случаях осуществлялось иссечение свища на протяжении. У 8 больных этой группы внутреннее отверстие свища локализовалось в нижнеампулярном отделе на задней стенке прямой кишки. Эти клинические ситуации потребовали выбора позадипрямокишечного доступа, когда разрез производят посередине между копчиком и задним проходом с обязательным рассечением анокопчиковой связки. Этот прием способствовал адекватному обзору операционного поля и облегчал выполнение хирургических манипуляций в области внутреннего отверстия свища. Иссечение проводили с использованием контактного аппарата «Аткус-15» со специальными лазерными инструментами. После иссечения свища на протяжении и его внутреннего отверстия сшивание стенки кишки выполняли в продольном направлении атравматической рассасывающейся нитью без захвата слизистой оболочки. Операцию завершали дренированием ретроректального пространства с последующим ежедневным чрездренажным лазерным излучением полости модифицированным аппаратом «ИГЛА» (Россия).

В 12 случаях внутреннее отверстие свища располагалось на боковой стенке нижнеампулярного отдела прямой кишки, не превышало 0,5 см в диаметре и характеризовалось минимальной выраженностью рубцов. У этих больных мы производили полулунный разрез в перианальной области через седалищно-прямокишечную ямку с частичным рассечением мышцы, поднимающей задний проход. После иссечения внутреннего отверстия свища контактным лазерным скальпелем дефект в стенке кишки ушивали однорядными узловыми швами без захвата слизистой оболочки (по Черни). Первым накладывали шов у верхнего полюса дефекта, который использовали как держалку. Линию швов обрабатывали спиртом и накладывали второй ряд швов, который стремились размещать в промежутках между лигатурами первого ряда. Операцию завершали восстановлением мышц ЗАПК после обработки гнойной полости в параректальной клечатке с использованием скальпеля «Аткус-15». В послеоперационный период всем больным проводили промывание раневого канала в параректальной клетчатке антисептиками в сочетании с чрезкожным и чрездренажным лазерным облучением модифицированным аппаратом «ИГЛА» (10–12 мин) в течение 10–12 дней.

Значительные трудности возникли при выборе хирургической тактики у больных с локализацией внутреннего отверстия свища в средне- и верхнеампулярном отделах прямой кишки. Такая локализация была выявлена у 20 больных, при этом размер внутреннего отверстия свища превышал 0,5 см в диаметре, во всех случаях обнаружены выраженный рубцовый процесс по ходу свищевой трубки и гнойные полости в параректальной клетчатке.

Как показал накопленный опыт, при наличии свища «высокого» уровня любой из вариантов промежностных доступов не обеспечивает адекватного хирургического доступа. Наиболее выгодным мы считаем применение парасакрального доступа с резекцией копчика по следующей методике.

Разрез производим по парасакральной линии крестцово-копчиковой области от второго крестцового позвонка до верхушки копчика. Обнажаем заднюю поверхность копчика и два крестцовых позвонка. Продольно рассекаем анокопчиковую связку и частично прикрепленную мышцу, поднимающую задний проход. Копчик резецируем под защитой металлического шпателя. При этом задняя поверхность кишки полностью обнажается. Этот доступ создает оптимальные условия для хирургических манипуляций по ходу свищевой трубки и в области внутреннего отверстия свища, что позволяет выполнить коррекцию в зоне ушитой раны стенки кишки. Недостатком данного доступа является возможное развитие остеомиелита и смещение заднего прохода кпереди. Однако подобных осложнений в своих исследованиях мы не отмечали.

В рассматриваемой группе из 20 больных было выполнено иссечение свища и рубцовых тканей по ходу свищевой трубки на протяжении с использованием контактного лазера «Аткус-15», а обширные дефекты в стенке прямой кишки ушиты в поперечном направлении рассасывающейся атравматической нитью со швами по Альберту. Первый ряд швов захватывает всю стенку, и вкол иглы производится со стороны слизистой оболочки, затем также через все слои, но уже внутрь. Выкол иглы осуществляется через слизистую оболочку с противоположной стороны. Каждая лигатура выводится через задний проход и берется на отдельный зажим. Нити завязываются со стороны просвета кишки и отсекаются. После сшивания стенки прямой кишки выполнялись иссечение пиогенных оболочек гнойных полостей параректальной клетчатки с использованием контактного лазерного скальпеля «Аткус-15» и дренирование пресакрального пространства.

Иссечение свища на протяжении, ушивание внутреннего отверстия без захвата слизистой оболочки + передняя сфинктеролеваторопластика были выполнены у 6 больных. Показаниями служили травматическая (после операций на прямой кишке и промежности) недостаточность сфинктера II–III степени, наличие дефекта менее $^1/_4$ его окружности по передней полуокружности заднепроходного канала на фоне выраженных рубцовых и воспалительных процессов в околопрямокишечной клетчатке.

Формирование колостомы, иссечение свища на протяжении прямой кишки с использованием контактного лазера «Аткус-15» со сфинктеролеваторопластикой были осуществлены у 5 пациентов. Показаниями явились недостаточность сфинктера II–III степени, наличие дефекта до $^1/_4$ его окружности по передней или задней полуокружности заднепроходного канала на фоне выраженных рубцовых и воспалительных процессов в околопрямокишечной клетчатке. В зависимости от локализации дефектов в наружном жоме заднего прохода выполняли переднюю или заднюю сфинктеролеваторопластику.

Суть операции состояла в следующем. Производили поперечный разрез кожи промежности отступя 2 см от переходной складки по передней полуокружности заднего прохода. Иссекали наружное отверстие свища. Острым путем, не повреждая наружный сфинктер, выделяли переднюю стенку дистального отдела прямой кишки, пересекая свищевой ход с использованием контактного лазера «Аткус-15». Затем иссекали рубцы вокруг свищевого отверстия в стенке кишки и ушивали дефект последней отдельными узловыми швами кетгутом без захвата слизистой оболочки. Проводили гидропрепаровку тканей 1% раствором диоксидина с 0,25% раствором новокаина. В латеральных частях выделяли ножки лонно-прямокишечной мышцы. Собственную фасцию этой мышцы рассекали по ходу мышечных волокон справа и слева. Начиная от краниального края раны, прошивали монофильной нитью на атравматической игле вновь сформированный задний листок собственной фасции лонно-прямокишечной мышцы. Этой же лигатурой накладывали гофрирующие швы на переднюю стенку прямой кишки на 1–2 см дистальное вкола на заднем листке фасции. Выкол производили на противоположном заднем листке фасции, на уровне первого вкола. В итоге накладывали 6–7 швов от краниального края раны к каудальному, прикрывая этими мышцами ранее закрытое свищевое отверстие. Операцию дополняли сфинктеролеваторо- и сфинктероглютеопластикой. Кожную рану ушивали в продольном направлении. Такие операции были выполнены у 2 больных.

Локализация внутреннего отверстия свища в области задней стенки прямой кишки диагностирована в 3 случаях. Этим больным выполнено иссечение свища на протяжении с использованием контактного лазера «Аткус-15» в сочетании с задней сфинктеролеваторопластикой.

Техника операции заключалась в следующем. Производили поперечный разрез кожи промежности, отступя на 2 см от задней полуокружности. По зонду иссекали рубцово-измененные ткани и стенки свищевого хода с использованием контактного лазера «Аткус-15», выделяли внутреннее отверстие свища на задней стенке прямой кишки, пересекая при этом анокопчиковую связку. Затем иссекали рубцы вокруг свищевого отверстия в стенке кишки и ушивали его отдельными узловы-

ми швами кетгутом без захвата слизистой оболочки. После этого выделенные медиальные порции леваторов и концы наружного жома заднего прохода ушивали отдельными швами.

Трем больным с экстрасфинктерными свищами прямой кишки были выполнены наложение первичноотсроченного анастомоза и приводящей колостомы (положительное решение о выдаче предварительного патента на изобретение № U 20080005 от 05.01.2009) [4], иссечение свища на протяжении с использованием контактного лазера «Аткус-15» и ликвидация свищевого хода с помощью имплантата (клиппа) из сплава никелида-титана с «памятью» формы, ликвидация колостомы. Показанием для данного хирургического вмешательства явилось наличие свищей II и IV степени сложности.

Наложение первичноотсроченного анастомоза и приводящей колостомы выполнялось следующим образом. Под эндотрахеальным наркозом произведен срединный разрез. В левой подвздошной области после мобилизации ободочной кишки последняя была резецирована лазерным скальпелем и ушита. Обе культи погружены в кисетный шов, сформирован первичноотсроченный анастомоз. Проксимально, в 12–15 см от культи, к оральному отрезку толстой кишки в продольном направлении наложены серозно-мышечные швы, которые на протяжении 5–6 см фиксируют аборальный отрезок (швы накладывали начиная с брыжеечного края кишки). На расстоянии 0,3–0,5 см от линии швов между стенками толстой кишки укладывали имплантат (кольца) из никелида-титана. Двумя серозно-мышечными кетгутовыми швами, фиксировали его между стенками кишки. После чего на вторую полуокружность имплантата также продолжали накладывать узловые серозно-мышечные швы. При этом оральные и аборальные отрезки кишки располагаются перпендикулярно друг к другу. Проксимальный отдел кишки был выведен в качестве одноствольной (приводящей) колостомы (рис. 1).

Иссечение свища на протяжении с использованием лазерного аппарата «Аткус-15» и ликвидация культи свищевого хода с помощью имплантата (клиппа) из сплава никелида-титана с «памятью» формы выполнялись следующим образом.

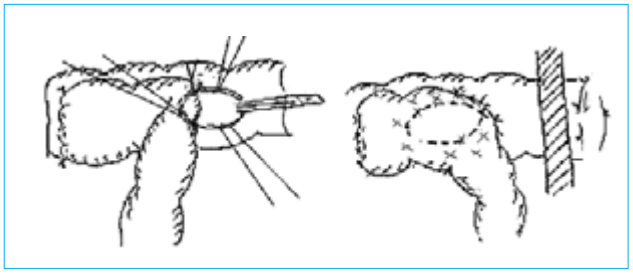


Рис. 1. Схема первичноотсроченного анастомоза и приводящей колостомы

В наружный свищевой ход вводят раствор метиленового синего, производят разрез в промежности, очерчивающий наружное свищевое отверстие. Свищевой ход препарируют контактным лазерным скальпелем в глубину в виде тяжа до стенки прямой кишки. После этого отпрепарированный свищевой ход отсекают у основания на 0,5 см. Культю свищевого хода тщательно выделяют и обрабатывают антисептиками, а затем на нее фиксируют компрессионное устройство линейной формы, состоящее из сплава никелида-титана с «памятью» формы (рис. 2.). Культю свищевого хода укрывают окружающими тканями.

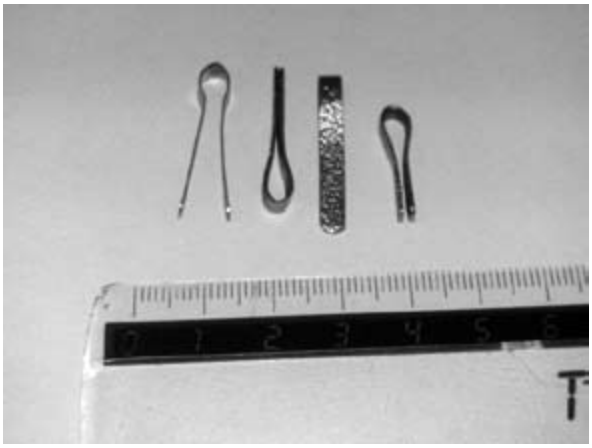


Рис. 2. Компрессионное устройство (клиппы) из сплава никелида-титана с «памятью» формы

Наложение первичноотсроченного анастомоза и приводящей колостомы, иссечение свища на протяжении с использованием лазерной техники со специальными инструментами и проведением лигатуры через внутреннее отверстие, ликвидация колостомы выполнены у 3 больных со свищами III степени сложности.

В 4 (8,7%) случаях при свищах IV степени сложности на фоне превентивной колостомы осуществлялось иссечение свища на протяжении с использованием контактного лазера «Аткус-15» и проведением лигатуры через внутреннее отверстие. Показанием для данного способа хирургического лечения явилось наличие рубцового процесса в области внутреннего отверстия и по ходу свищевой трубки, а также множественных гнойных полостей в параректальной клетчатке.

Применялась следующая методика. Иссекали свищ на протяжении со стороны промежностной раны. Затем делали поперечный разрез от нижнего угла раны к средней линии, до задней комиссуры заднего прохода. Обязательно рассекали анокопчиковую связку. Далее иссекали внутреннее отверстие свища, бережно устраняя наиболее рубцово-измененные ткани. Ткани вокруг внутреннего отверстия свища тщательно обрабатывали

ложкой Фолькмана. В заднепроходном канале иссекали полоску слизистой оболочки, образуя «бороздку», по которой снаружи внутрь укладывали и сразу же тонически затягивали лавсановую нить № 6. Гнойные полости в параректальной клетчатке дренировали. В послеоперационный период у всех больных промывали раневой канал в параректальной клетчатке антисептиками и проводили чрездренажное лазерное облучение модифицированным аппаратом «ИГЛА» (10–12 мин в течение 10–12 дней). Заключительным этапом было внутрибрюшинное закрытие колостомы.

Хирургическое лечение в **2 этапа** осуществлено у 11 (23,9%) больных, из них у 5 в качестве первого этапа была наложена превентивная колостома. Затем при помощи комплекса консервативной терапии только у 1 (2,2%) пациента с несформированным свищом прямой кишки удалось достичь заживления. Следует отметить, что у этого пациента внутреннее отверстие свища не превышало 0,5 см и отсутствовали активные воспалительные процессы в параректальной клетчатке, после заживления фистулы колостома была ликвидирована.

Хирургическое лечение в **3 этапа** выполнено у 31 (67,4%) больного со свищами III и IV степени сложности. Из них у 16 первым этапом сформировали петлевую сигмостому в экстренном порядке. Второй этап заключался в иссечении свища на протяжении с использованием аппарата «Аткус-15», в 5 случаях данную операцию сочетали со сфинктеролеваторопластикой. После иссечения и заживления свища третьим завершающим этапом являлось внутрибрюшинное закрытие колостомы.

Хирургическое лечение в **4 этапа** проведено у 4 (8,7%) пациентов со свищами III степени сложности. Характерными признаками свищей в данной группе были: размер внутреннего отверстия, приближающийся к 0,8 см, значительная выраженность рубцового процесса и наличие гнойных полостей вокруг свищевого хода. Во всех случаях при обследовании выявлена анальная инконтиненция I и II степени. Наличие рубцов, деформирующих анальный канал, служило препятствием к его герметичному смыканию. Недержание кишечного содержимого, кроме того, было обусловлено дефектами в мышцах ЗАПК. Наличие активных воспалительных процессов в параректальной клетчатке препятствовало проведению одномоментной ликвидации свища и коррекции анальной инконтиненции. В связи с этим после формирования колостомы мы проводили комплекс консервативной терапии. Затем вторым этапом выполняли иссечение свища на протяжении с применением контактного хирургического лазера «Аткус-15». Третьим этапом явилась пластическая операция по восстановлению функции мышц ЗАПК с последующей ликвидацией колостомы.

В ходе пластических операций во всех случаях был выявлен дефект анального сфинктера, не превышающий $^1/_4$ его окружности, что позволило выполнять вмешательства в объеме сфинктеропластики.

Техника операции была следующей. Отступя на 2–3 см от края заднего прохода, производили дугообразный разрез кожи промежности длиной 3 см. Далее выделяли рубцовую ткань на всю глубину. При этом оберегали целостность стенки анального канала. На переднюю стенку последнего со стороны раны накладывали гофрирующие швы. Обнажив ножки мышц, поднимающих задний проход, рассекали их собственную фасцию, сформировав ее передние и задние листки. После этого сшивали однородные ткани, отдельно фасции и мышцу. Сфинктер выделяли на протяжении 1–2 см в каждую сторону. Рубцовые ткани иссекали до здоровых тканей. На концы сфинктера накладывали 2–3 П-образных шва, рана принимала радиальное направление. На кожу накладывали отдельные узловые швы.

В 31 (77,5%) случае колостома ликвидирована внутрибрюшинным, в 9 (22,5%) – внебрюшинным способом, при этом у 6 пациентов по разработанной нами методике.

Операции, выполняемые с помощью лазерной техники и новых технологий, протекали бескровно, технически прецизионно. Послеоперационный период проходил гладко и характеризовался незначительными болевыми ощущениями и отеком в области послеоперационных ран.

Среди 76 больных, находившихся на стационарном лечении со свищами «высокого» уровня, отдаленные результаты в основной группе изучены у 36 (47,4%): в сроки от 1 до 3 лет после выписки – у 26, от 3 до 5 лет – у 10, в контрольной группе – у 28 (36,8%) пациентов в сроки от 3 до 5 лет.

Обсуждение результатов исследования

Результаты лечения оценивались на основании жалоб больных, осмотра и данных клинико-инструментальных исследований по трехбалльной системе: хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные.

Хорошими результатами считали выздоровление при отсутствии жалоб, связанных с перенесенным хирургическим лечением, полное восстановление трудоспособности, отсутствие признаков недостаточности ЗАПК и нарушений ритма дефекации. К удовлетворительным относили случаи, когда пациенты имели жалобы на периодические боли в области послеоперационных рубцов, преходящие нарушения при дефекации в виде неполного опорожнения прямой кишки. К неудовлетворительным – случаи развития рецидивов

свища и возникновение недостаточности анального сфинктера.

Таким образом, из числа прослеженных 36 (78,3%) больных основной группы хорошие результаты были достигнуты у 25 (69,4%), удовлетворительные – у 9 (25,0%) и неудовлетворительные – у 2 (5,6%). Неудовлетворительный результат проявлялся недостаточностью ЗАПК I степени у 1 (2,8%) больного и развитием рецидива свища – у 1 (2,8%) пациента.

В контрольной группе хорошие результаты получены у 14 (50,0%) больных, удовлетворительные – у 13 (46,4%) и неудовлетворительные – у 1 (3,6%) пациента. В последнем случае отмечен рецидив свища и недостаточность ЗАПК II степени через 2 года после операции, при повторном хирургическом вмешательстве выполнены иссечение свища и задняя сфинктеролеваторопластика.

Выводы

При локализации внутреннего свищевого отверстия в нижне-, средне- и верхнеампулярном отделах прямой кишки с наличием выраженных воспалительных осложнений и гнойных полостей по ходу свища, сопутствующим анальным недержанием хирургическое лечение должно быть многоэтапным.

В качестве первого этапа этим больным показано временное наложение колостомы. Только после ликвидации активного воспалительного процесса и уменьшения его распространенности на фоне проводимого комплекса консервативных мероприятий можно приступить ко второму этапу – иссечению свища на протяжении с ушиванием внутреннего отверстия.

Отключение прямой кишки позволяет купировать воспалительный процесс в параректальной клетчатке и обеспечивает выполнение сочетанных хирургических вмешательств, т. е. дает возможность ликвидировать свищ и корригировать анальную инконтиненцию.

При локализации внутреннего отверстия свища на задней стенке средне- или верхнеампулярного отдела прямой кишки его иссечение можно осуществлять из парасакрального доступа с резекцией копчика.

В случае локализации свища в нижнеампулярном отделе на задней стенке прямой кишки рекомендуется иссечение свища позадипрямокишечным доступом (разрез производят посередине между копчиком и задним проходом с обязательным рассечением анокопчиковой связки).

Накладывать швы на кишечную стенку желательно после иссечения рубцов с использованием контактного хирургического лазера «Аткус-15» в области внутреннего отверстия свища прямой кишки

Применение разработанной нами методики позволяет добиться полноценной медицинской и социальной реабилитации больных.

Список литературы

1. *Аминев А.М.* Повреждения и заболевания прямой кишки // Многотомное руководство по хирургии. – Л., 1960–1967. – Т. 7. – С. 530–576.
2. *Безлуцкий Г.С., Горбань В.А.* Травматические повреждения прямой кишки как причина образования острого и хронического парапроктита // Актуальные вопросы проктологии – Уфа, 1987. – С. 83–84.
3. *Дульцев Ю.В., Лебедев А.В., Полетов Н.Н.* Клиника и лечение травматических свищей прямой кишки // Хирургия. – 1990. – № 7. – С. 97–102.
4. *Калантаров Т.К.* и др. Есть ли альтернатива колостоме? // Материалы конф. «Ранения толстой кишки в военное и мирное время». – Красногорск, 1997. – С. 114–115.
5. *Коплатадзе А.М., Бондарев Ю.А.* Травмы и инородные тела прямой кишки // Хирургия. – 1990. – № 9. – С. 53–56.
6. *Мамедов Н.И., Мамедов М.М., Мусаев Х.Н.* и др. Проволочное устройство из титана-никелида в хирургии прямой и ободочной кишки (Положительное решение о выдаче предварительного патента на изобретение № U 20080005 от 05.01.2009 г., выданное Госпатентом Республики Азербайджан).
7. *Родкин С.А.* Травмы прямой кишки и анального канала. Хирургия желудочно-кишечного тракта. – Куйбышев–М., 1987. – С. 64–65.
8. *Рыжих А.Н.* Атлас операций на прямой и толстой кишках. – М., 1968. – С. 76–104.
9. *Скобелкин О.К., Ицкович Л.Н., Федин И.А.* Новый комплект инструментов для лазерной хирургии // Материалы междунар. конф., Москва, 26–27 ноября 1996 г. «Новые направления лазерной медицины» / Под ред. *О.К. Скобелкина*. – М., 1996. – С. 373–375.
10. *Соловьев О.Л., Наумов А.А., Наумов А.И., Хомочкин В.В.* Новая операция при сложных параректальных свищах с использованием АИГ-неодимового лазера (ВМА Волгоград) // Материалы междунар. конф., Москва, 26–27 ноября 1996 г. «Новые направления лазерной медицины» / Под ред. *О.К. Скобелкина*. – М., 1996. – С. 94–95.
11. *Федоров В.Д., Воробьев Г.И., Ривкин В.Л.* Клиническая оперативная колопроктология. – М.: Медицина, 1994. – 450 с.
12. *Komer J.* et al. Latrogenic rectum perforation // Coloproctology. – 1985. – Vol. 74. – P. 216–219.
13. *Roche B., Michel J.M., Deleavat J.* et al. Traumatic lesionis of the anorectum // Swiss Surg. – 1998. – N 5. – P. 249–252.

УДК [616.002.12-064]-07.002

Субтотальная колэктомия с антиперистальтическим цекоректоанастомозом

В.И. Помазкин

(Государственное учреждение «Свердловская областная клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург)

Subtotal colectomy with antiperistaltic cecorectoanastomosis

V.I. Pomazkin

Цель исследования. Оценить результаты субтотальной колэктомии с наложением антиперистальтического цекоректоанастомоза без дислокации восходящей и слепой кишки.

Материал и методы. Операция выполнена у 25 больных. Из них 20 пациентов оперированы по поводу хронического запора с замедленным пассажем по толстой кишке (1-я группа); у 5 больных с колостомами проведены одномоментное удаление патологически измененных отделов толстой кишки, ликвидация стомы и восстановление непрерывности кишечного тракта (2-я группа).

Результаты. Послеоперационных осложнений не было. Через месяц у 11 больных отмечался периодический частый стул, требующий медикаментозной коррекции. Через 6 мес после операции средняя частота стула в сутки в 1-й группе составила 1,7, во 2-й – 2,2.

Заключение. Субтотальная колэктомия с антиперистальтическим цекоректоанастомозом – простой и эффективный метод оперативного лечения как тяжелого кологенного запора, так и других заболеваний, вызывающих необходимость удаления большей части ободочной кишки.

Ключевые слова: субтотальная колэктомия, цекоректоанастомоз, хронический запор.

Aim of investigation. To estimate results of subtotal colectomy with antiperistaltic cecorectoanastomosis without dislocation of ascending colon and caecum.

Material and methods. Operation is executed at 25 patients. From them 20 patients are operated for chronic constipation with delayed passage through the large intestine (1-st group) and 5 patients with colostomas underwent simultaneous resection of affected regions of the large intestine, liquidation of stoma and restitution of continuity of intestinal tract (2-nd group).

Results. No postoperative complications were found. In 1 month at 11 patients periodically had frequent defecations requiring medicamental treatment. In 6 months after surgery average frequency of defecations in the 1-st group was 1,7 per day, in the 2-nd – 2,2 per day.

Conclusion. A subtotal colectomy with antiperistaltic cecorectoanastomosis is a simple and effective method of operative treatment of both severe cologenic constipation, and other diseases demanding resection of the most part of the colon.

Key words: subtotal colectomy, cecorectoanastomosis, chronic constipation.

Помазкин Вадим Игоревич – кандидат медицинских наук, сотрудник отделения колопроктологии, Государственное учреждение «Свердловская областная клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Свердловской области, г. Екатеринбург. Контактная информация для переписки: yunker@yandex.ru; 620043, г. Екатеринбург, ул. Викулова д. 63/3, кв. 3

К настоящему времени многими исследованиями доказано, что субтотальная колэктомия является наилучшим методом хирургического лечения тяжелого хронического запора, вызванного замедленным транзитом по толстой кишке [1, 4, 7]. Показаниями к субтотальной колэктомии могут служить также первично-множественные опухоли толстой кишки, дивертикулярная болезнь с обширным распространением дивертикулов по ободочной кишке, ее воспалительные заболевания. Основной недостаток полного удаления ободочной кишки с наложением илеоректоанастомоза является частое возникновение диареи, обусловленное постоянным и неритмичным поступлением содержимого подвздошной кишки в прямую кишку.

Для профилактики развития послеоперационной диареи предложено сохранять часть правых отделов ободочной кишки с илеоцекальным клапаном [5, 6, 8]. Традиционная методика данной операции требует полной мобилизации остающейся части восходящего отдела и слепой кишки с их полным поворотом на 180° и наложением изоперистальтического асцендоректоанастомоза. Негативными факторами этого способа являются техническая сложность, неизбежный перегиб подвздошно-ободочнокишечных сосудов и повышение риска развития послеоперационных осложнений.

Целью нашей работы являлась оценка результатов субтотальной колэктомии с наложением антиперистальтического цекоректоанастомоза без дислокации восходящей и слепой кишки.

Материал и методы исследования

С 2005 по 2008 г. в отделении колопроктологии Свердловской областной клинической больницы № 1 Екатеринбурга субтотальная колэктомия с формированием антиперистальтического цекоректоанастомоза выполнена 25 больным (6 мужчин и 19 женщин, средний возраст 42,1 года). Показанием к хирургическому лечению у 20 больных, составивших 1-ю группу, был хронический запор с замедленным транзитом по толстой кишке. Во 2-ю группу вошли 5 пациентов с колостомами, направленных для восстановительной операции. Из их числа сформированную одноствольную асцендостому после неотложной резекции поперечной ободочной кишки имели 4 больных. При предоперационном обследовании этих пациентов возникли показания к удалению и левой половины ободочной кишки. У 2 из них, ранее оперированных по поводу рака поперечной ободочной кишки, обнаружены метахронные опухоли соответственно нисходящей и сигмовидной кишки. У 2 ранее оперированных в связи с перфорацией дивертикулов толстой кишки выявлена осложненная дивертикулярная болезнь с поражением оставшейся части левой половины ободочной кишки. У 1 пациента, у которого диагностирована болезнь Крона с множественными продленными стриктурами поперечной ободочной, нисходящей и сигмовидной кишки, имелась сформированная двуствольная сигмостома.

Больные из группы с хроническим запором на протяжении многих лет были вынуждены использовать слабительные средства в больших дозах, очистительные клизмы. Интервал между стулом у них до операции составлял от 7 до 24 дней. Все эти пациенты обследовались с использованием пассажа твердых рентгеноконтрастных маркеров по толстой кишке. У каждого при этом были исключены проктогенные причины запоров, нарушения функции тазового дна.

Во 2-й группе больные с опухолевыми поражениями и асцендостомой до первичной неотложной операции нарушений стула не отмечали. Пациенты с дивертикулярной болезнью и болезнью Крона до момента операции, закончившейся формированием колостомы, периодически испытывали запор до 3 дней. Средний интервал между хирургическими вмешательствами у стомированных пациентов составил 7,4 мес.

Все больные были оперированы после стандартной подготовки под эндотрахеальным наркозом из среднесрединного лапаротомного доступа. У пациентов с толстокишечным стазом толстую кишку мобилизовали и резецировали от ректосигмоидного отдела до середины восходящего отдела ободочной кишки (см. рисунок). Подвздошно-ободочную артерию и ее ветви сохраняли. Оставшуюся часть ободочной кишки, для свободного низведения купола слепой кишки в малый таз, при необходимости мобилизовали только частично рассечением брюшины правого бокового канала. У больных с ранее выполненной резекцией поперечной ободочной кишки и сформированной асцендостомой удаляли оставшиеся левые отделы толстой кишки и проводили частичную резекцию восходящей ободочной кишки с ликвидацией стомы. У всех пациентов выполняли аппендэктомию. Антиперистальтический анастомоз между куполом слепой кишки и культей прямой кишки в 19 случаях накладывали с применением циркулярного сшивающего аппарата, вводя съемную головку аппарата в культю прямой кишки, а сам аппарат через срез восходящего отдела ободочной кишки ретроградно проводили в купол слепой кишки (см. рисунок). После наложения цекоректоанастомоза и удаления сшивающего аппарата из просвета восходящего отдела его ушивали. У 6 человек цекоректоанастомоз накладывали ручным 2-рядным швом.

Результаты исследования

В ранний послеоперационный период осложнений ни у кого из пациентов не возникало.

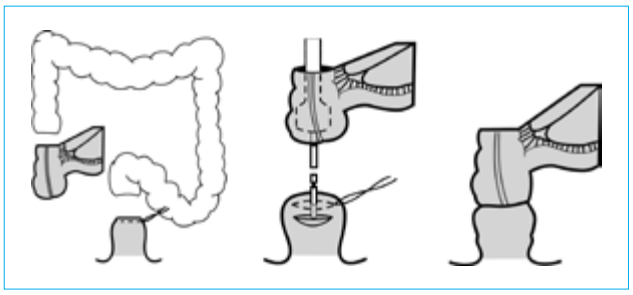


Схема этапов субтотальной колэктомии с антиперистальтическим цекоректоанастомозом

Среднее послеоперационное пребывание в стационаре составило 9,4 дня. Через месяц в группе больных с хроническим толстокишечным стазом у 8 (40,0%) периодически отмечался частый стул до 8 раз в сутки. В группе пациентов с колостомами в этот срок после операции у 3 (60,0%) также наблюдалось учащение стула, требовавшее периодического приема антидиарейных препаратов. У остальных обследованных кратность стула была 2–3 раза в день и не требовала какой-либо коррекции.

Поздние результаты в сроки от 6 до 8 мес мы имели возможность изучить у 22 больных. Из них 17 были из группы оперированных по поводу хронического запора и 5 – из группы с колостомами. Средняя частота стула в 1-й группе составила 1,7 раза в день. Периодические запоры, легко корригирующиеся приемом слабительных средств (дюфалак, форлакс), отмечали 5 (29,4%) человек. Характерно, что необходимая доза слабительных при этом была значительно меньшей, чем средняя рекомендуемая. Эпизоды частого стула до 4–5 раз в сутки, обычно провоцируемые употреблением определенного вида продуктов, зарегистрированы у 5 (29,4%) пациентов. Для нормализации стула антидиарейными средствами также требовался прием небольших их доз (не более 1–2 капсул лоперамида в сутки). Периодические боли и чувство наполнения в правой подвздошной области отмечали 3 (17,6%) пациента, одна из больных вынуждена регулярно принимать спазмолитики.

Во 2-й группе пациентов у 4 средняя частота стула была 2,2 раза в сутки без существенных нарушений. Лишь у больного, оперированного по поводу болезни Крона, имелись жалобы на регулярные поносы до 4–5 раз в сутки, требовавшие практически постоянного приема антидиарейных средств.

Все пациенты были удовлетворены результатами оперативного вмешательства, указывали на значительное улучшение качества жизни по сравнению с дооперационным. Никто не отмечал признаков анального недержания, аноректальных болей. При эндоскопическом и рентгенологическом послеоперационном исследовании изменений прямой кишки, оставшихся отделов ободочной кишки и зоны цекоректоанастомоза не выявлено. В ходе наблюдения форма и размеры культи ободочной кишки существенно не изменялись.

Обсуждение результатов исследования

Функциональные результаты колэктомии с илеоректоанастомозом, выполняемой по поводу тяжелого запора с замедленным пассажем по толстой кишке, часто являются неудовлетворительными из-за нередко возникающей послеоперационной диареи. Кроме того, удаление илеоцекального клапана с антирефлюксным механизмом способствует попаданию толстокишечной флоры в тонкую кишку, а удаление терминального отдела подвздошной кишки вызывает нарушение всасывания воды, желчных кислот, витамина B_{12}, электролитов. Сохранение части правых отделов толстой кишки с илеоцекальным клапаном значительно уменьшает риск развития поносов и не нарушает нормальную физиологию пищеварения в подвздошной кишке.

Стандартная методика такой операции, предложенная L. Deloyers в 1964 г., и ее модификации [3, 8] включают необходимость полной мобилизации оставшихся отделов ободочной кишки, изменения их положения с разворотом на 180° в краниокаудальном направлении, наложения изоперистальтического асцендоректоанастомоза. Это приводит к перегибу подвздошно-ободочных сосудов, увеличивая риск ишемических нарушений. Модификация данной методики подразумевает поворот восходящей ободочной и слепой кишки во фронтальной плоскости справа налево с переносом их в левую подвздошную область [5]. Это не сопровождается значительным перегибом сосудов, но создает опасность тонкокишечной непроходимости, связанной с возможным ущемлением петель тонкой кишки в пространстве между брыжейкой перемещенных отделов и задней брюшной стенкой.

Способ наложения антиперистальтического цекоректоанастомоза при субтотальной колэктомии, предложенный L. Sarli и соавт. [6], позволяет значительно упростить технику выполнения операции, не приводя к возможным сосудистым нарушениям и не создавая предпосылки угрозы послеоперационной кишечной непроходимости. Полученные нами результаты такой операции, выполняемой в случаях тяжелых запоров, вызванных замедленным пассажем по толстой кишке, продемонстрировали значительное улучшение качества жизни больных. В то же время это не приводило к существенному неконтролируемому послаблению стула, хотя и требовало некоторого времени для его стабилизации.

При наличии сформированной колостомы и необходимости удаления отключенных отделов

толстой кишки восстановительное оперативное лечение часто разделяется на два этапа. На первом проводится резекция патологически измененной отключенной кишки, на втором ликвидируется стома с воссозданием непрерывности кишечного тракта. Это не только удлиняет время существования колостомы, но и создает дополнительные технические трудности, увеличивая риск послеоперационных осложнений.

По нашему опыту, у пациентов с асцендостомой, небольшой культей восходящей ободочной кишки и необходимостью удаления левых ее отделов формирование цекоректоанастомоза по описанной методике позволяет одномоментно устранить патологический процесс, ликвидировать колостому и восстановить непрерывность кишечного тракта с приемлемыми результатами.

Заключение

Субтотальная колэктомия с формированием антиперистальтического цекоректоанастомоза — простой и эффективный метод оперативного лечения как тяжелого кологенного запора, так и других заболеваний, при которых требуется удаление большей части ободочной кишки.

Список литературы

1. *Ачкасов С.И., Саламов К.Н., Капуллер П.П.* и др. Запоры при аномалиях развития и положения толстой кишки у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 2. — С. 58–62.
2. *Яремчук А.Я., Круцяк В.Н., Пойда А.И., Ватаман В.Н.* Способ дислокации илеоцекального отдела кишечника и восходящей ободочной кишки // Вестн. хир. — 1989. — № 1. — С. 126–127.
3. *Deloyers L.* La bascule du colon droit permet sans exception de conserver le sphincter anal aprиs les colectomies йtendues du transverse et du colon gauche (rectum y comris) // Lyon. Chir. — 1964. — Vol. 60. — P. 404–413.
4. *Lubowski D., Chen F., Kennedy M., King D.* Results of colectomy for severe slow transit constipation // Dis. Colon Rectum. — 1996. — Vol. 39. — P. 23–29.
5. *Perrier G., Peillon C., Testart J.* Modifications a apporter au procйdй de Deloyers afin de rйaliser une anastomose caeco-rectale sans torsion du pйdicule vasculaire // Ann. Chir. — 1999. — Vol. 53. — P. 254.
6. *Sarli L., Iusco D., Violi V., Roncoroni L.* Subtotal colectomy with antiperistaltic cecorectal anastomosis // Tech. Coloproctol. — 2002. — Vol. 6. — P. 23–26
7. *Wexner S., Daniel N., Jagelman D.* Colectomy for constipation: physiologic investigation is the key to success // Dis. Colon Rectum. — 1991. — Vol. 34. — P. 851–856.
8. *Zinzindohoué F.* Anastomose colo-colique ou colo-rectale difficile: les anastomoses transmйsentйriques et les anastomoses avec retournemet colique droit // Ann. Chir. — 1998. — Vol. 52. — P. 571–573.

Диагностика, ведение и лечение HCV-инфекции*

(Часть 2-я)

Diagnostics, management and treatment of HCV-infection
(Part 2)

Ранний вирусологический ответ

Понятие *ранний вирусологический ответ* (РВО) подразумевает снижение вирусной нагрузки на 2 log и более по сравнению с исходным значением либо отрицательный результат ПЦР (HCV RNA) в сыворотке крови на 12-й неделе *противовирусной терапии* (ПВТ). Наличие и отсутствие РВО имеют разную прогностическую значимость. Так, в ретроспективных мультицентровых исследованиях отсутствие раннего вирусологического ответа у пациентов, ранее не получавших ПВТ и инфицированных 1-м генотипом HCV, ассоциировалось с отсутствием *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) в 97–100% случаев. Это свидетельствует о том, что отсутствие РВО наиболее точно прогнозирует ожидаемую неэффективность лечения. Поэтому пациентам без раннего вирусологического ответа продолжение терапии нецелесообразно.

Какова же предсказательность наличия у больного раннего вирусологического ответа? Установлено, что лишь у 65–72% пациентов с РВО отмечается устойчивый вирусологический ответ, т. е. наличие РВО менее точно прогнозирует устойчивый вирусологический ответ. Полный РВО (негативный результат HCV RNA на 12-й неделе терапии) в отличие от частичного (снижение вирусной нагрузки на 2 log и более) в бóльшей степени предсказывает вероятность УВО, что составляет 83 и 21% соответственно.

Принимая во внимание высокую эффективность современных схем противовирусной терапии у пациентов со 2-м или 3-м генотипом HCV определение РВО у этой категории больных не имеет большой клинической значимости.

Быстрый вирусологический ответ

Быстрый вирусологический ответ (БВО) также позволяет с высокой точностью предсказывать вероятность устойчивого вирусологического ответа независимо от генотипа HCV и схемы ПВТ. Однако частота БВО составляет лишь 15–20% у пациентов с 1-м генотипом HCV и несколько выше – со 2-м или 3-м генотипом (66%). Значимость определения БВО наглядно продемонстрирована в результате ретроспективного анализа исследований, в которых пациенты с 1-м генотипом HCV получали терапию *пегинтерфероном альфа-2а* (Пег-ИФНα-2а). Устойчивый вирусологический ответ отмечался у 91% больных с быстрым вирусологическим ответом, у 75% – с полным ранним вирусологическим ответом и лишь у 45% – с отрицательным тестом на HCV RNA на 24-й неделе терапии. Полученные данные позволили предположить некоторым экспертам возможность сокращения сроков противовирусного лечения у пациентов с быстрым вирусологическим ответом. И напротив, низкая негативная прогностическая значимость отсутствия БВО не дает оснований для применения этого параметра в качестве аргумента для прекращения терапии.

* Продолжение. Часть 1-я опубликована в 1-м номере журнала за 2010 год.

Значимость быстрого вирусологического ответа у пациентов с 1-м генотипом HCV

Клиническая значимость БВО у пациентов с 1-м генотипом HCV была оценена в нескольких исследованиях. В одном из них больные получали 24- или 48-недельную терапию Пег-ИФНα-2a в комбинации с рибавирином, доза которого была фиксированной (800 мг/сут) либо рассчитывалась с учетом массы тела (800–1200 мг/сут). Быстрый вирусологический ответ, независимо от дозы рибавирина, был зарегистрирован у 24% обследованных пациентов, получавших лечение в течение 24 нед. Устойчивый вирусологический ответ отмечен у 89% больных с БВО и лишь у 19% пациентов без БВО независимо от продолжительности терапии (24 или 48 нед). Благоприятными факторами в достижении быстрого вирусологического ответа были низкая вирусная нагрузка до начала лечения (≤200 000 МЕ/мл) и 1b подтип HCV.

В другом исследовании пациенты с 1-м генотипом HCV и низкой вирусной нагрузкой (<600 000 МЕ/мл) получали терапию Пег-ИФНα-2b в дозе 1,5 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином в дозе от 800 до 1400 мг/сут в течение 24 нед. В общей популяции УВО отмечен у 50% больных, однако при дополнительном анализе выявлена существенно более высокая его частота у пациентов с быстрым вирусологическим ответом (89%) в сравнении с пациентами без БВО (20%).

Представленные выше результаты дали основание предположить возможность сокращения сроков противовирусного лечения до 24 нед у больных с 1-м генотипом HCV, у которых получен быстрый вирусологический ответ.

Быстрый вирусологический ответ у пациентов со 2-м или 3-м генотипом HCV

Возможность сокращения продолжительности ПВТ у таких пациентов была исследована в нескольких клинических испытаниях. Сделано заключение, что у пациентов со 2-м или 3-м генотипом HCV в случае получения быстрого вирусологического ответа возможно сокращение сроков лечения до 12–16 нед, так как частота УВО у них (62–94%) сопоставима с таковой у лечившихся в течение 24 нед (70–95%). Однако, несмотря на отсутствие различий в эффективности терапии, сокращение ее продолжительности сопровождалось почти двукратным увеличением числа рецидивов HCV-инфекции (10–30% при 12–16-недельном курсе лечения и 3–13% – при 24-недельном). Вместе с тем проведение повторного курса терапии длительностью 24 нед пациентам с рецидивом HCV-инфекции после 12–16 нед лечения приводило к УВО в абсолютном большинстве случаев.

Благоприятными прогностическими факторами УВО у рассматриваемой категории больных были: 1) 2-й генотип HCV; 2) низкая вирусная нагрузка до начала лечения (≤800 000 МЕ/мл); 3) отсутствие тяжелого фиброза и *цирроза печени* (ЦП). У пациентов, получавших ПВТ в течение 24 нед, отсутствие быстрого вирусологического ответа (преимущественно у больных с 3-м генотипом HCV, высокой вирусной нагрузкой и ЦП) ассоциировалось с низкой частотой УВО. В этой связи такие пациенты, возможно, нуждаются в более продолжительном лечении.

С учетом полученных данных возникла концепция о сокращении сроков противовирусной терапии с 24 нед до 12–16 нед у больных со 2-м или 3-м генотипом HCV в случаях наличия быстрого вирусологического ответа. Причиной пересмотра указанной концепции послужили результаты клинического исследования, в котором 1469 пациентов со 2-м и 3-м генотипами HCV получали комбинированную терапию (Пег-ИФНα-2a 180 мкг/нед + рибавирин 800 мг/сут) длительностью 16 или 24 нед независимо от быстрого вирусологического ответа. В отличие от результатов, полученных в предшествующих наблюдениях, в настоящем исследовании эффективность 24-недельной терапии достоверно превосходила таковую при 16-недельной: частота УВО составляла 76 и 65% соответственно ($p<0,001$) независимо от наличия БВО (85 и 79%).

Таким образом, у пациентов со 2-м или 3-м генотипом HCV с быстрым вирусологическим ответом сокращение 24-недельного курса терапии до 12–16 нед возможно либо при мотивации больного, либо при плохой переносимости лечения. При этом необходимо информировать пациента о повышенном риске рецидива HCV-инфекции в случае сокращения сроков терапии и, как следствие, о потребности проведения повторного курса длительностью от 24 до 48 нед. Учитывая более низкую эффективность лечения у больных с 3-м генотипом HCV, имеющих высокую вирусную нагрузку, в сравнении с пациентами со 2-м генотипом HCV и низкой вирусной нагрузкой, первая категория больных нуждается в увеличении продолжительности лечения.

Роль определения быстрого вирусологического ответа у пациентов с 4-м генотипом HCV

Роль определения БВО оценивалась у тех пациентов, которым назначали терапию Пег-ИФНα-2b в дозе 1,5 мкг/кг/нед в сочетании с рибавирином в дозе 10,6 мг/кг/сут различной длительности: 48 нед – независимо от раннего или быстрого вирусологического ответа, 24 нед – при наличии быстрого вирусологического ответа, 36 нед – при полном раннем вирусологическом ответе, 48 нед – при выявлении негативного результата ПЦР на HCV RNA после 12 нед лечения. Частота УВО в группах составила 58, 86, 76, и 56% соответ-

ственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что сокращение сроков ПВТ у пациентов с 4-м генотипом HCV возможно только при условии получения быстрого вирусологического ответа.

Эффективность применения высоких доз препаратов и увеличения продолжительности лечения

Методы повышения эффективности ПВТ у пациентов, относящихся к категории трудно поддающихся лечению, включают применение более высоких в сравнении со стандартными доз пегинтерферона и/или рибавирина и увеличение продолжительности лечения. Назначение высоких индукционных доз интерферона оказалось неэффективным. В одном из исследований эффективность индукционной терапии высокими дозами Пег-ИФНα-2b (3 мкг/кг в течение первой недели, 1,5 мкг/кг/нед в последующие 3 недели и затем 1 мкг/кг/нед на протяжении 44 нед) была сопоставима с таковой при назначении низких доз Пег-ИФНα-2b (0,5 мкг/кг/нед в течение 48 нед). Применение высоких доз пегинтерферона сопровождалось более ранним наступлением вирусологического клиренса по сравнению с пациентами, получавшими стандартные дозы (22 и 4% соответственно). Однако частота вирусологического ответа на момент окончания лечения не имела значимых различий между группами (71 и 61,5% соответственно). Результаты относительно частоты УВО в данном исследовании представлены не были.

Оценка действия высоких доз рибавирина (1600–3000 мг/сут) в комбинации со стандартными дозами пегинтерферона проводилась в пилотном исследовании, включавшем 10 пациентов с 1-м генотипом HCV и высокой вирусной нагрузкой (≥800 000 МЕ/мл). Устойчивый вирусологический ответ отмечался у 90% больных. Однако, несмотря на такие результаты, возникает вопрос, насколько безопасно применение столь высоких доз рибавирина. Выраженная анемия наблюдалась у всех пациентов, что потребовало назначения факторов роста. У 2 больных проведены гемотрансфузии.

В попытке повысить эффективность противовирусного лечения у пациентов, ранее не получавших его, в случаях отсроченного вирусологического ответа (HCV RNA обнаружена на 12–24-й неделе терапии) было предложено увеличить продолжительность последней. В исследования были включены лица, ранее не получавшие противовирусные средства. В первом исследовании рандомизация проводилась следующим образом: при выявлении HCV RNA на 12-й неделе лечение продолжалось в течение 48 или 72 нед. Во втором исследовании длительность ПВТ была определена с момента ее начала (48 или 72 нед). Несмотря на некоторые различия в популяциях пациентов, результаты двух исследований указывают на более высокую частоту устойчивого вирусологического ответа при увеличении сроков терапии до 72 нед. Так, в первом исследовании частота УВО составила 18% при стандартной длительности лечения (48 нед) и 38% – при 72-недельном курсе. Во втором случае аналогичные показатели составили от 17 до 29% соответственно. Одной из причин возрастания доли пациентов с УВО, получавших терапию в течение 72 нед, послужило снижение частоты рецидивов HCV-инфекции.

В другом исследовании было продемонстрировано, что увеличение лечебного курса до 72 нед у пациентов без быстрого вирусологического ответа (HCV RNA обнаружена на 4-й неделе терапии) также позволяет улучшить эффективность лечения. Частота УВО была достоверно выше (45%) у лечившихся в течение 72 нед в сравнении с аналогичным показателем в группе получавших терапию в течение 48 нед (32%). Очевидно, что увеличение сроков лечения не может гарантировать повышение его эффективности, однако в настоящее время существует мнение, что для пациентов с медленным клиренсом HCV (обнаружение HCV RNA между 12-й и 24-й неделями терапии) целесообразен более продолжительный курс. Оптимальную длительность ПВТ для пациентов без быстрого вирусологического ответа предстоит определить в будущем.

Побочные эффекты

Побочное действие пегинтерферона и рибавирина в процессе терапии наблюдается у большинства пациентов и служит основной причиной снижения дозы препаратов либо преждевременного прекращения лечения. В исследованиях с применением Пег-ИФНα-2a или 2b в комбинации с рибавирином отмена терапии в связи с развитием побочных действий потребовалась у 10–14% пациентов. Преимущественно в ходе терапии встречаются гриппоподобный синдром (более 50%) и психические расстройства в виде депрессии, раздражительности, бессонницы (22–31%).

В исследованиях III фазы отклонения лабораторных параметров были наиболее частой причиной уменьшения дозы препаратов, в частности нейтропения регистрировалась в среднем в 18–20% случаев. *Абсолютное количество нейтрофилов* (АКН) в норме составляет 1500 клеток/мкл. В клинических исследованиях при АКН 750 клеток/мкл дозу рибавирина снижали до 50%, при тяжелой нейтропении, наблюдавшейся у 4% пациентов (АКН<500 клеток/мкл), лечение прекращалось. Несмотря на значительное снижение количества нейтрофилов, серьезные

инфекционные осложнения у таких пациентов встречаются нечасто, поэтому назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора требуется в редких случаях, главным образом пациентам с ЦП.

Анемия имела место у $^1/_3$ пациентов. Наиболее выраженное снижение уровня гемоглобина отмечалось на 6–8-й неделе терапии. В исследованиях III фазы коррекция дозы рибавирина вследствие развития анемии (падение уровня гемоглобина <10 г/дл) требовалась у 9–15% пациентов. Применение факторов роста (эритропоэтин, дарбепоэтин) при анемии, развившейся в процессе терапии пегинтерфероном и рибавирином, приводило к улучшению качества жизни и позволяло увеличить дозу последнего, но не способствовало увеличению частоты устойчивого вирусологического ответа.

Пероральный прием агониста рецепторов тромбопоэтина в течение 12 нед (эльтромбопаг), стимулирующего тромбопоэз, позволяет проводить терапию пациентам с HCV-инфекцией при уровне тромбоцитов от 20 до 70 клеток/мкл. Ответ на вопрос, позволит ли данный препарат завершить полный курс ПВТ, будет получен в будущем. Несмотря на свойства факторов роста, в настоящее время не рекомендуется рутинное их применение. Основным способом лечения цитопений признана коррекция дозы препаратов.

К числу нейропсихических расстройств, возникающих на фоне противовирусной терапии, относят депрессию, тревогу, бессонницу, эмоциональную лабильность, изменения настроения, психоз, суицидальные мысли, попытки самоубийства. Большинство факторов риска развития депрессии – наличие симптомов расстройства настроения, беспокойства еще до начала терапии. Указания в анамнезе на депрессию или прием высоких доз интерферона, женский пол относят к факторам риска возникновения нейропсихических нарушений.

Депрессия, индуцированная интерферонотерапией, сочетает в себе 2 синдрома. Первый характерен для депрессии и включает изменения настроения, тревогу и когнитивные расстройства. Второй подразумевает нейровегетативные симптомы и характеризуется слабостью, анорексией, болью, психомоторной медлительностью. В отличие от нейровегетативных симптомов, свойственных депрессии, первые проявления хорошо поддаются терапии серотонинергическими антидепрессантами. Лица с нейровегетативными симптомами чувствительны к средствам, регулирующим катехоламинергические функции. При назначении лечения необходимо учитывать лекарственные взаимодействия, нарушения функции печени и потенциальную гепатотоксичность препарата. Пациентам рекомендуется консультация и дальнейшее динамическое наблюдение психиатра.

Пегилированный интерферон обладает способностью как индуцировать аутоиммунные заболевания (например, аутоиммунный тиреоидит), так и вызывать обострение уже существующей патологии. Поэтому аутоиммунные заболевания служат относительным противопоказанием для терапии препаратами интерферона.

Наиболее частое побочное действие рибавирина – гемолитическая анемия. Учитывая особенности фармакокинетики препарата, необходимо с осторожностью применять его в случаях нарушения функции почек, особенно при почечной недостаточности. К другим возможным побочным эффектам относятся лимфопения, гиперурикемия, кожный зуд, кожная сыпь, кашель и др. В эксперименте рибавирин может вызывать гибель и нарушения развития плода у животных. В этой связи пациентам, получающим рибавирин, настоятельно рекомендуется соблюдать барьерные методы контрацепции в процессе лечения, а также на протяжении 6 мес после его отмены.

Информирование больного о всех возможных побочных эффектах является неотъемлемой частью подготовки к терапии.

Отбор пациентов для лечения

Современные рекомендации по ведению пациентов с хронической HCV-инфекцией разработаны с учетом результатов рандомизированных регистрационных исследований. Учитывая, что участники этих исследований не могут в полной мере соответствовать всей популяции больных гепатитом С, в каждом конкретном случае необходимо придерживаться баланса между потенциальным риском и ожидаемой эффективностью лечения. Ниже приводятся характеристики больных, которым **показана** противовирусная терапия:

- возраст старше 18 лет;
- позитивный результат ПЦР на HCV RNA;
- по данным биопсии печени признаки хронического воспаления с выраженным фиброзом печени (мостовидный и более выраженный);
- компенсированный цирроз печени – общий билирубин <1,5 мг/дл, протромбиновое время 1,5, сывороточный альбумин >3,4, количество тромбоцитов 75 000 и отсутствие признаков декомпенсации функции печени (асцит или печеночная энцефалопатия);
- гематологические и биохимические показатели (гемоглобин >13 г/дл для мужчин и 12 г/дл для женщин, количество нейтрофилов 1500 клеток/мкл и сывороточного креатинина <1,5 мг/дл);
- мотивация пациента к проведению противовирусной терапии и приверженность рекомендациям врача;
- отсутствие противопоказаний.

Категории пациентов, которым **противопоказано** проведение противовирусной терапии:

• с трудом поддающееся коррекции психическое заболевание с депрессией;

• реципиенты солидных органов (почки, сердце или легкие);

• аутоиммунный гепатит или другие аутоиммунные состояния с риском обострения на фоне терапии интерфероном или рибавирином;

• нелеченное заболевание щитовидной железы;

• беременность или нежелание пациента соблюдать меры контрацепции;

• тяжелые конкурирующие заболевания, такие как тяжелая артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, тяжелая коронарная болезнь, декомпенсированный сахарный диабет, ХОБЛ;

• возраст менее 2 лет;

• известная гиперчувствительность к препаратам для лечения HCV-инфекции.

Необходимо отметить, что рекомендации по отбору и ведению пациентов с хронической HCV-инфекцией для проведения противовирусной терапии не имеют жестких ограничений. Решение данного вопроса должно рассматриваться в каждом конкретном случае с учетом индивидуального клинического опыта врача и риска для больного.

Оценка состояния пациента до начала терапии, ведение в процессе и после отмены лечения

До начала терапии рекомендуется выяснить состояние сердечно-сосудистой системы, а также наличие других сопутствующих заболеваний. Обязателен скрининг каждого пациента для исключения симптомов депрессии.

В процессе противовирусного лечения оценивают вирусологический ответ на него и побочные эффекты. В течение первых 12 нед визиты к врачу должны быть ежемесячными, затем 1 раз в 8–12 нед до окончания терапии. Во время каждого визита необходимо исключать наличие или отсутствие побочных эффектов, включая депрессию. Обязателен расспрос пациента на предмет приверженности к лечению. Лабораторный мониторинг включает клинический анализ крови, исследование сывороточного креатинина, АлАТ, HCV RNA (с применением наиболее чувствительного метода) на 4, 12, 24-й неделе терапии, затем через 4–12 нед до ее окончания и через 24 нед после завершения. Исследование гормонов щитовидной железы необходимо проводить каждые 12 нед в ходе лечения.

У пациентов с устойчивым вирусологическим ответом в большинстве случаев происходит улучшение гистологической картины печени, что ассоциируется с благоприятным отдаленным жизненным прогнозом. Больные ЦП, несмотря на эффективность терапии, имеют риск декомпенсации цирроза, развития *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) и смерти в течение 5 лет после завершения терапии. В этой связи данная категория пациентов нуждается в постоянном динамическом наблюдении, включая скрининг ГЦК.

Пациентам с устойчивым вирусологическим ответом проведение повторной биопсии печени не обязательно.

Рекомендации

9. Решение вопроса о противовирусной терапии должно быть индивидуальным с учетом тяжести заболевания печени, потенциального риска развития тяжелых побочных проявлений, ожидаемой эффективности лечения, наличия сопутствующих заболеваний и мотивации больного на проведение терапии.

10. Противовирусная терапия показана пациентам с выраженным фиброзом (по результатам биопсии печени) или компенсированным циррозом печени при отсутствии противопоказаний к лечению.

11. Оптимальная схема терапии хронической HCV-инфекции включает комбинацию препаратов пегинтерферона и рибавирина.

12. Исследование HCV RNA необходимо осуществлять наиболее чувствительным методом либо непосредственно перед началом лечения, либо незадолго до него, а также на 12-й неделе терапии.

Генотипы 1 и 4 HCV

13. Длительность комбинированной терапии пегинтерфероном и рибавирином составляет 48 нед. Пег-ИФНα-2a назначается в дозе 180 мкг/нед подкожно в комбинации с рибавирином в дозе 1000 мг для пациентов с массой тела ≤75 кг и 1200 мг при ее величине >75 кг. Доза Пег-ИФНα-2b составляет 1,5 мкг/кг/нед подкожно в комбинации с рибавирином в следующих дозах: 800 мг для пациентов с массой тела <65 кг, 1000 мг – при ее величине 65–85 кг, 1200 мг – при 85–105 кг и 1400 мг – при >105 кг.

14. Лечение может быть прекращено у пациентов без раннего вирусологического ответа (снижение вирусной нагрузки ≥2 log на 12-й неделе терапии).

15. Больные без полного раннего вирусологического ответа (отрицательный результат ПЦР на HCV RNA на 12-й неделе терапии) должны быть повторно тестированы на 24-й неделе (если результат ПЦР на HCV RNA сохраняется позитивным, лечение целесообразно прекратить).

16. Для пациентов с 1-м генотипом HCV и вирусологическим клиренсом в более поздние сроки (тест на HCV RNA становится негативным в период с 12-й по 24-ю неделю терапии) необходимо рассмотрение вопроса об увеличении продолжительности лечения до 72 нед.

17. Пациентам с 1-м генотипом HCV и дли-

тельностью лечения от 48 до 72 нед, у которых высокочувствительным методом ПЦР получен негативный результат на HCV RNA к моменту окончания лечения, требуется провести повторное исследование HCV RNA через 24 нед после окончания терапии для оценки устойчивого вирусологического ответа (негативный результат HCV RNA через 24 нед после отмены лечения).

Генотип 2 или 3 HCV.

18. Лечение пегинтерфероном в комбинации с рибавирином продолжается 24 нед, доза рибавирина составляет 800 мг/сут.

19. Пациентам, получающим противовирусную терапию в течение 24 нед, имеющим негативный результат на HCV RNA (измеренной высокочувствительным методом ПЦР), для оценки устойчивого вирусологического ответа показано повторное исследование HCV RNA через 24 нед после окончания лечения.

20. Больные циррозом печени HCV-этиологии с устойчивым вирусологическим ответом независимо от генотипа HCV нуждаются в дальнейшем динамическом наблюдении с интервалом в 6–12 мес для скрининга гепатоцеллюлярной карциномы.

Лечение пациентов, не ответивших на противовирусную терапию

Возможности лечения пациентов, не ответивших на стандартную противовирусную терапию, зависят от нескольких обстоятельств: первичного ответа на лечение, схемы противовирусной терапии, а также факторов вируса и «хозяина». У 20–50% больных, получающих терапию пегилированным интерфероном и рибавирином, не возникает устойчивый вирусологический ответ. Причинами могут быть отсутствие первичного ответа на терапию, вирусологический прорыв или рецидив HCV-инфекции. Другие причины – низкая приверженность пациента к лечению, неадекватное снижение дозы препаратов, а также образование антител к пегинтерферону.

Отсутствие ответа на лечение

Приблизительно у 30% пациентов, получающих терапию пегинтерфероном и рибавирином, не происходит клиренс HCV RNA в сыворотке крови. Возможности лечения данной категории больных в настоящее время ограничены. Так, повторное применение аналогичной схемы терапии позволяет достичь УВО лишь у 5% пациентов, и поэтому не может быть рекомендовано для широкого применения.

В странах Европы и США продолжаются исследования по оценке эффективности длительной терапии пегинтерфероном у пациентов, не ответивших на стандартную комбинированную терапию. Цель исследований – изучить влияние длительного лечения пегинтерфероном на прогрессирование заболевания в цирроз печени и/или развитие декомпенсации цирроза. В одном из таких исследований (HALT-C) продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий в прогрессировании заболевания между группами пациентов, длительно получавших терапию пегинтерфероном и не получавших ее (34,1 и 33,8% соответственно). Учитывая результаты данного исследования, больным хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом или циррозом, не ответившим на стандартную схему лечения (пегинтерферон + рибавирин), назначение длительного приема Пег-ИФНα-2а в дозе 90 мкг/нед нецелесообразно. До получения результатов других исследований по оценке альтернативных схем лечения в отношении больных, не ответивших на курс ПВТ, вопрос решается в индивидуальном порядке.

Пациентов с выраженным фиброзом печени, не ответивших на терапию пегинтерфероном и рибавирином, рекомендуется наблюдать согласно положениям по скринингу ГЦК и варикозного расширения вен пищевода, разработанным Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD). При наличии показаний проводится анализ на предмет постановки пациента в Лист ожидания трансплантации печени. Для больных с мягким фиброзом (по шкалам METAVIR и EASL ≤1, по шкалам Batts-Ludwig и Ishak ≤2) рекомендуется динамическое наблюдение, так как противовирусная терапия в таких случаях не показана.

Оценка эффективности терапии Пег-ИФНα-2а или 2b у пациентов, не ответивших на комбинированную терапию стандартным интерфероном с рибавирином или монотерапию интерфероном, осуществлялась в 3 исследованиях. Частота УВО была выше у больных, ранее получавших монотерапию интерфероном (20–40%), чем при комбинированной терапии рибавирином и интерфероном (8–10%). Выделены следующие факторы, которые ассоциировались с более высокой частотой УВО в данных исследованиях: 1) не 1-й генотип HCV; 2) низкая исходная вирусная нагрузка; 3) слабо выраженный фиброз печени; 4) европеоидная раса; 5) интерферонотерапия в анамнезе.

Рецидив HCV-инфекции

В большинстве случаев вирусологический рецидив происходит в течение первых 12 нед после окончания лечения. В более поздние сроки (спустя 24 нед) он встречается значительно реже. Несмотря на эффективность повторного курса аналогичной схемы ПВТ, риск рецидива HCV-инфекции у данной категории пациентов сохраняется. В клинических исследованиях комбинированная терапия различными дозами Пег-ИФНα-2b

и рибавирина после рецидива HCV-инфекции сопровождалась УВО в целом у 42% больных. Однако рекомендации для таких пациентов нуждаются в дальнейшей разработке.

Рекомендации

21. Больным, не ответившим на полноценный курс противовирусной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином, повторное назначение аналогичной схемы лечения (пегилированный интерферон + рибавирин), а также назначение другого вида пегинтерферона не рекомендуется.

22. Для пациентов с циррозом или выраженным фиброзом печени, с рецидивом HCV-инфекции или не ответивших на терапию стандартным интерфероном и рибавирином либо на монотерапию стандартным или пегилированным интерфероном возможно рассмотрение повторного курса противовирусной терапии пегинтерфероном в комбинации с рибавирином.

23. Пациентам с циррозом печени или выраженным фиброзом печени, не ответившим на комбинированную терапию пегинтерфероном и рибавирином, поддерживающая противовирусная терапия не рекомендуется.

Особые группы пациентов

Лечение пациентов с нормальной активностью трансаминаз

Накопленный опыт позволил внести изменения относительно ведения пациентов с хронической HCV-инфекцией, имеющих нормальные значения трансаминаз, прежде всего АлАТ. Как известно, верхнюю границу любого исследуемого показателя в лабораториях устанавливают с помощью проведения скрининга практически здоровых добровольцев и определяют среднее значение ± 2 стандартных отклонения. Принимая во внимание тот факт, что показатель АлАТ может варьировать в зависимости от возраста, расы, пола и индекса массы тела человека, верхним лимитом его нормы для мужчин принято считать 30 МЕ/л, для женщин – 19 МЕ/л. Учитывая способность АлАТ к колебаниям, для констатации стойко нормального уровня аминотрансфераз принято считать значение АлАТ менее 40 МЕ/л в 2–3 разных пробах, выполненных с интервалом как минимум 1 мес в течение периода длительностью более 6 мес.

Известно, что при стойко нормальных значениях АлАТ фиброз печени выражен существенно меньше, чем при повышенных. Вместе с тем, согласно опубликованным данным, у 5–30% больных с нормальной активностью АлАТ выявляют выраженный фиброз, а у 1,3% – цирроз печени. Поэтому пациенты с нормальными показателями АлАТ и выраженным фиброзом печени нуждаются в противовирусной терапии. В серии клинических исследований продемонстрирована высокая эффективность и безопасность современных схем ПВТ у таких больных. Частота УВО у них сопоставима с аналогичным показателем у пациентов с повышенной активностью АлАТ.

Рекомендации

24. Независимо от сывороточного уровня АлАТ решение о проведении противовирусной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином должно приниматься индивидуально с учетом тяжести гистологических изменений (по результатам биопсии печени), потенциального риска развития побочных эффектов, ожидаемой эффективности лечения и сопутствующих заболеваний.

25. Пациентам с нормальной активностью трансаминаз противовирусная терапия проводится с применением схем, предлагаемых для больных, у которых регистрируются их повышенные значения.

УДК 616.33/.34-009.1-073.916.341-089.86-031:611.345

Нужны ли нам сегодня pH-метрия и исследование двигательной функции пищевода для постановки диагноза и выбора терапии?

О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Whether pH-metry and investigation of esophageal motor function are necessary for diagnosis and choice of therapy for us today?

O.A. Storonova, A.S. Trukhmanov, V.T. Ivashkin

Цель публикации. Описать различные методы проведения pH-метрии и исследования двигательной функции пищевода, раскрыть роль этих методов для постановки диагноза и выбора терапии.

Основные положения. Изучение двигательной функции пищевода позволяет получить данные о внутрипросветном давлении, координации и моторике мышц пищевода, провести дифференциальную диагностику первичных и вторичных расстройств рассматриваемой функции, дифференциальную диагностику при болях в грудной клетке некардиогенного происхождения, выявить и оценить дефекты перистальтики перед проведением антирефлюксной хирургии и после оперативного вмешательства, оценить эффективность проводимого лечения. Манометрия является также вспомогательным методом при проведении суточной pH-метрии пищевода. 24-часовая (или 48-часовая) pH-метрия – «золотой стандарт» диагностики ГЭРБ. Метод импедансометрии позволяет наблюдать движение болюса по пищеводу без применения рентгенологического исследования и облучения пациентов, установить физические свойства

The aim of the publication. To describe various methods of pH-metry and investigation of motor function of the esophagus, to expose a role of these methods for diagnosis statement and choice of treatment.

Original positions. Studying of motor function of the esophagus allows to obtain data on intraluminal pressure, coordination and motility of muscles of the esophagus, to carry out differential diagnostics of primary and secondary disorders of this function, differential diagnostics at chest pain of non-cardiac origin, to reveal and estimate defects of peristalsis before antireflux surgery and after surgical intervention, to estimate efficacy of carried out treatment. Manometry is an auxiliary method at carrying out of 24-hour pH-metry of the esophagus as well. 24-hour (or 48-hour) pH-metry is «the gold standard» diagnostics of GERD. Impedance measurement method allows to observe bolus passage in the esophagus without application of X-ray investigation and irradiating of patients, to establish physical properties of refluxate (gas, fluid, mixed), that is important at a choice of treatment.

Conclusion. Disorders of esophageal motility can be revealed by various systems of monitoring.

Сторонова Ольга Андреевна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета. Контактная информация для переписки: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

Трухманов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

рефлюктата (газ, жидкость, смешанный), что важно при выборе терапии.

Заключение. Нарушения моторики пищевода могут быть выявлены с помощью различных систем мониторирования. В настоящее время информативным и доступным для врача методом диагностики является манометрия. Определение физических и химических свойств рефлюктата и параметров перистальтики пищевода необходимо для установления этиологии и патогенеза заболеваний, что позволит назначить пациенту необходимое именно ему лечение.

Ключевые слова: двигательные нарушения, манометрия, pH-метрия, импеданс, моторика пищевода, ГЭРБ.

Nowadays manometry is informative and available diagnostic method for a doctor. Assessment of physical and chemical properties of refluxate and parameters of peristalsis of the esophagus is necessary for establishment of etiology and pathogenesis of diseases that allows to prescribe specific treatment to the patient.

Key words: motor disorders, manometry, pH-metry, impedance, motility of the esophagus, GERD.

Клиницистам давно стало очевидно, что в связи с важностью целенаправленной диагностики патофизиологических и клинических особенностей болезней *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), выбора наиболее эффективного вида медикаментозного или хирургического лечения в практической медицине назрела необходимость изучения функционального состояния пищевода, *верхнего* и *нижнего пищеводных сфинктеров* (ВПС, НПС).

Расстройства моторики пищевода являются причиной возникновения у пациентов ряда симптомов, особенно дисфагии, болей в грудной клетке, симптомов, ассоциированных с *гастроэзофагеальным рефлюксом* (ГЭР). При болях в грудной клетке некардиогенного происхождения нарушения двигательной функции пищевода выявляются достаточно часто (28% случаев), но они в основном неспецифичны (рис. 1) [9].

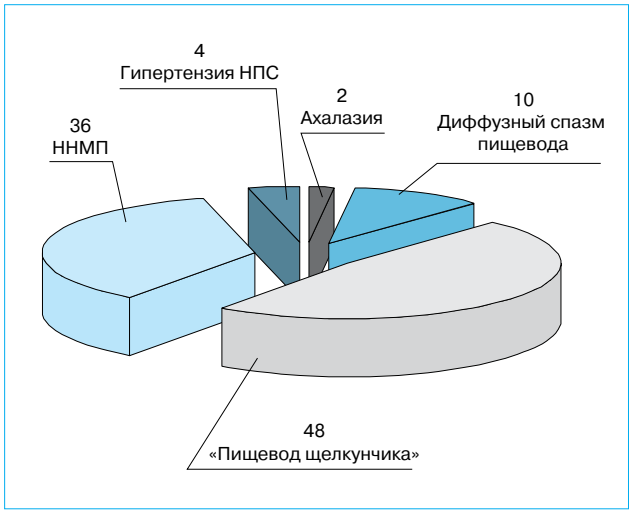


Рис. 1. Нарушения моторики пищевода при болях в грудной клетке некардиогенного генеза, %
ННМП – неспецифические нарушения моторики пищевода.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из самых распространенных нозологий, проявления которой в виде изжоги, регургитации, отрыжки ежедневно испытывают 4–10% населения, причем у 2–5% таких больных развиваются осложнения в виде язв, кровотечений, стриктур, пищевода Баррета. Диагностика ГЭРБ базируется на выявлении симптомов заболевания, данных суточной внутрипищеводной pH-метрии и эзофагогастродуоденоскопии (оцениваются наличие и выраженность изменений слизистой оболочки пищевода).

Общепризнано патогенетическое значение при ГЭРБ дисфункции антирефлюксного барьера и неадекватности клиренса пищевода. Известно, что поддержание зоны высокого давления между желудком и пищеводом осуществляется с помощью НПС, он предотвращает рефлюкс желудочного содержимого в пищевод. Перистальтика тела пищевода обеспечивает, в частности, его клиренс. Развитию ГЭР (и как последствия эзофагита) способствуют низкое давление НПС и увеличение количества его преходящих расслаблений. Нарушения функции НПС имеют решающее значение в этиопатогенезе ГЭРБ [7].

Моторная функция может быть оценена с помощью ряда исследований, таких как рентгенологическое, сцинтиграфия, манометрия, импедансометрия. Однако «золотым стандартом» считается манометрия (эзофагоманометрия). Этот метод позволяет получить точные количественные и качественные данные о внутрипросветном давлении, координации и моторике мышц пищевода (ВПС, тела и НПС). В последние годы интерес к манометрии существенно возрос, чему во многом способствовало развитие лапароскопической антирефлюксной хирургии.

В 1883 г. Kronecker и S.J. Meltzer стали изучать моторную активность ЖКТ, попытавшись использовать для этого наполненный воздухом баллон, соединенный с наружным датчиком дав-

Таблица 1

Классификация первичных расстройств моторики пищевода (Castell D.O., 2001)

Функциональный дефект	Термин	Данные манометрии
Отсутствие перистальтики	Ахалазия	Отсутствие перистальтики[1] Неполное расслабление НПС (остаточное давление >8 мм рт. ст.)[1] Повышенное давление покоя НПС (>45 мм рт. ст.)[2] Повышенное давление в грудном отделе пищевода[2]
Несогласованная моторика	Диффузный спазм пищевода	Одновременные сокращения ≥20% «влажных» глотков, перемежающиеся перистальтикой[1] Повторяющиеся сокращения (≥3 пиков)[2] Удлиненные сокращения (>6 с)[2] Ретроградные сокращения[3] Изолированное неполное расслабление НПС[2]
Гиперкинетическое сокращение	Сегментарный эзофагоспазм – «пищевод щелкунчика» («nutcracer esophagus»)	Повышенная амплитуда сокращений дистальной части грудного отдела пищевода (>180 мм рт. ст.)[1] Большая длительность указанных сокращений (>6 с)[2]
	Кардиоспазм	Давление покоя НПС >45 мм рт. ст.[1] Неполное расслабление НПС (остаточное давление >8 мм рт. ст.)[2]
Недостаточная амплитуда сокращений	Неэффективная моторика пищевода	Повышенное количество непереданных волн перистальтики (>30%) Амплитуда дистальных волн перистальтики <30 мм рт. ст. в ≥30% глотаний[3]
	Гипотония НПС	Давление покоя НПС <10 мм рт. ст.[1]

[1]Обязательный для диагноза признак.
[2]Может быть выявлено, не требуется для диагноза.
[3]Могут быть выявлены любой из двух или оба признака.

ления. В последующем усилия многих ученых были направлены на разработку соответствующего оборудования, технологий и методик манометрии, которые обеспечивали бы качественную и количественную оценку давления пищевода. Последние 30 лет манометрия широко используется в научных исследованиях и практической медицине. Существует несколько методов ее проведения, в частности водно-перфузионный (метод открытых катетеров) и твердотельный (solid-state).

Водно-перфузионный катетер оснащен системой капиллярных трубок, открывающихся в определенных точках (портах) на его поверхности, куда при помощи водной помпы подается вода. Капилляр соединен с датчиком, который фиксирует возрастание давление воды в момент сокращения стенки пищевода. Наиболее часто используются 8-просветные катетеры. Для того чтобы запись была точной, необходимо постоянное нахождение датчика в зоне наивысшего давления. Для выполнения этого требования был изобретен датчик-манжета sleeve sensor (рис. 2). Преимуществами мультипросветного силиконового катетера с датчиком-манжетой являются большая точность при исследовании НПС и лучшая переносимость пациентом. К недостаткам относятся высокая стоимость оборудования и невозможность проведения 3-D векторного анализа.

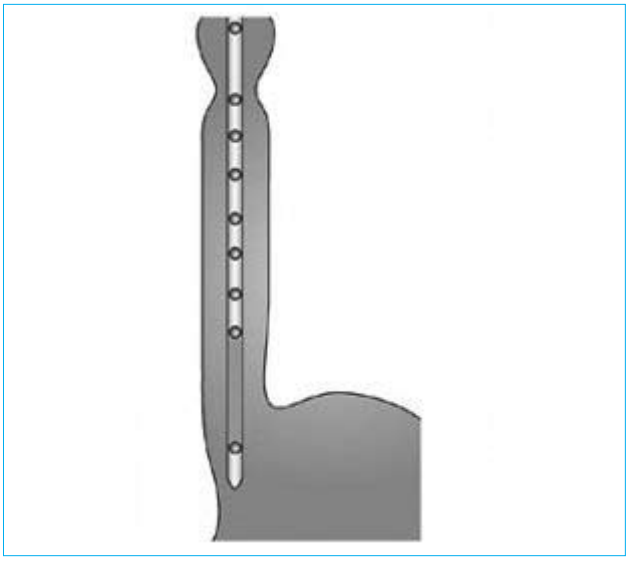


Рис. 2. Схематичное изображение катетера, используемого для манометрии пищевода
10-просветный катетер с датчиком-манжетой (данные R.H. Holloway, 2006)

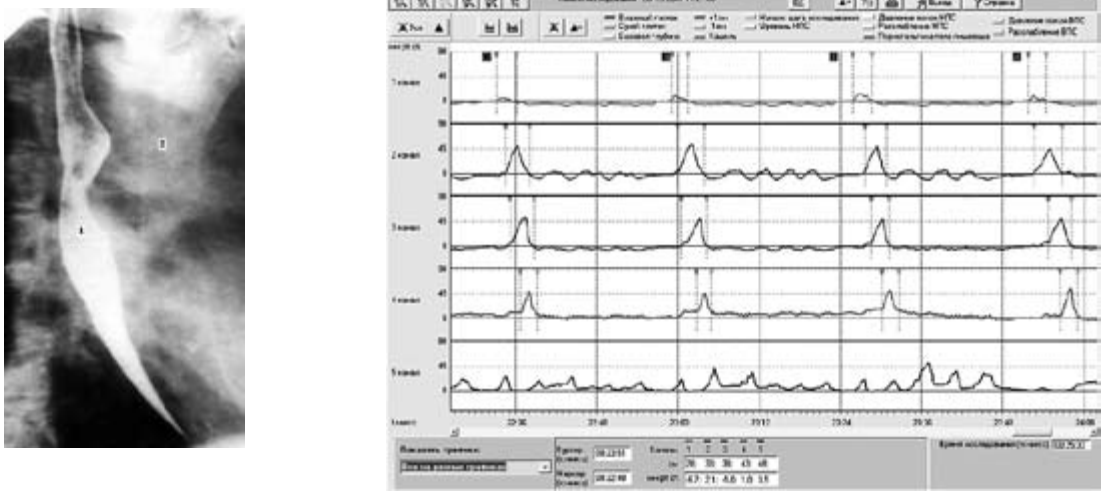


Рис. 3. Рентгенограмма и результаты манометрии пищевода в норме
При каждом глотке (отмечен черным маркёром) наблюдается организованная последовательность сокращений от проксимального (1-й канал) к дистальному (4-й канал) отделу пищевода (перистальтическая волна). Релаксация НПС происходит с каждым глотком (5-й канал)

Твердотельный катетер представляет собой мягкую, гибкую трубку с микротрансдусерами, расположенными внутри самого катетера. Он имеет преимущество перед водно-перфузионным, поскольку измерение происходит непосредственно и не зависит от гидростатического эффекта, а соответственно от положения пациента. Время ответа значительно короче, что позволяет получать более точные данные. Более точную информацию о состоянии ВПС можно получить при помощи именно твердотельных катетеров. Однако эти катетеры дорогие и достаточно хрупкие, что является их недостатком. Наибольшее распространение получил метод открытых катетеров, но он технически более сложен и зависит от точности проведения и анализа результатов. Поэтому данные манометрии надежны настолько, насколько отработана методология исследования [3].

Особое значение манометрия имеет для проведения дифференциальной диагностики между первичными (табл. 1) и вторичными (склеродермия) расстройствами моторики пищевода, которые могут сопровождаться изжогой, некардиальной болью за грудиной и иными симптомами, характерными для ГЭРБ [13].

Перед тем как говорить о нарушениях двигательной функции пищевода, выявляемых с помощью манометрии, следует обратиться к показателям нормы. Визуально же оценить изменения моторики можно при рентгенологическом методе исследования. Справа на рис. 3 представлен график нормальной сократительной активности пищевода и НПС, полученный при помощи отечественного прибора для амбулаторной манометрии «Гастроскан-Д» (производство компании «Исток-Система»), а слева — рентгенограмма пищевода того же пациента.

Амплитуда перистальтической волны — главный показатель способности пищевода к клиренсу. Для эффективного клиренса необходима минимальная амплитуда волн, равная 12 мм рт. ст. в проксимальном участке пищевода и 30 мм рт. ст. в его дистальной зоне. При амплитуде <30 мм рт. ст. говорят о гипотензивной, а при <10 мм рт. ст. — о непроведенной (неудавшейся) перистальтической волне (при такой низкой амплитуде следует исключить окклюзию канала зонда). Амплитуда волны >180 мм рт. ст. считается гипертензивной. В норме перистальтические волны монопиковые, часто бывают с двумя пиками. Волны с тремя и более пиками встречаются реже и определяются как патологические. Волна считается мультипиковой, если амплитуда вершины пиков различается на 10 мм рт. ст. и более, а временной промежуток между пиками ≥1 с. В норме продолжительность перистальтической волны составляет <7 с. Длительные, часто мультипиковые волны обнаруживаются у больных с болями в грудной клетке.

Манометрия является важнейшим методом исследования при постановке диагноза ахалазии кардии и оценке нарушения функции грудного отдела пищевода и НПС. Именно манометрия выявляет отсутствие рефлекторного расслабления НПС и перистальтических сокращений при глотании [6].

Существуют следующие манометрические признаки классической ахалазии [12]:

• неполное расслабление НПС (остаточное давление >8 мм рт. ст.);

• отсутствие перистальтики в теле пищевода при характерных одновременных сокращениях

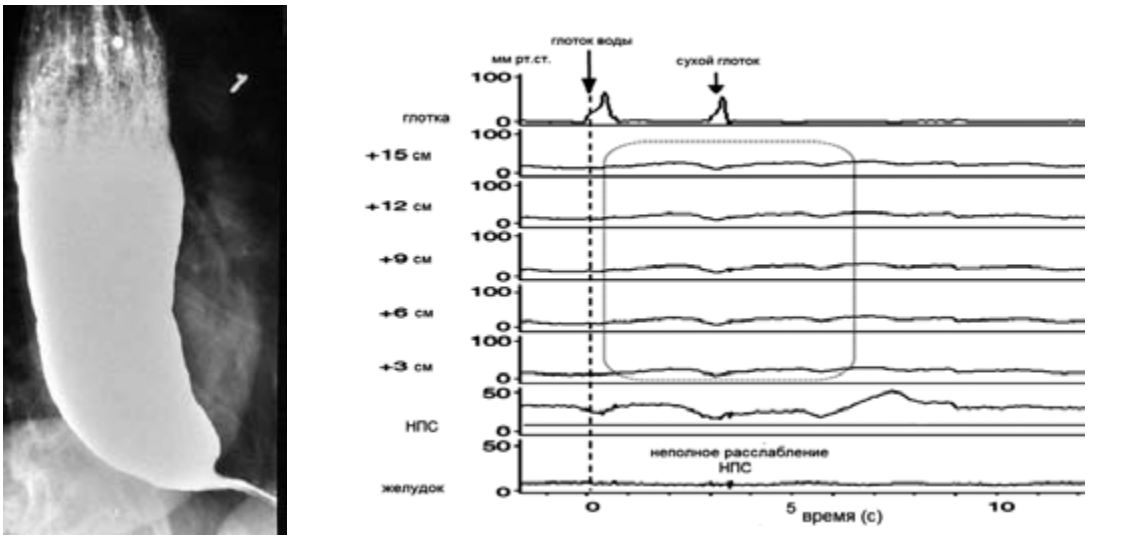


Рис. 4. Рентгенограмма и результаты манометрии пациента с ахалазией
На рентгенограмме пищевод расширен, видны неперистальтические сокращения его стенки, сужение кардиального отдела по типу «хвост морковки». При манометрии в теле пищевода выявляются одновременные сокращения низкой амплитуды (<40 мм рт. ст.). Наблюдается неполное раскрытие НПС при глотках воды (остаточное давление >8 мм рт. ст.)

последнего с амплитудой менее 40 мм рт. ст. либо без каких-либо очевидных сокращений.

Имеется также ряд манометрических особенностей, характерных для классической ахалазии, но не требующихся для установления диагноза:

• повышение давления покоя НПС (>45 мм рт. ст.);

• давление покоя в теле пищевода, превышающее давление покоя в желудке.

Данные, полученные у пациента с ахалазией, представлены на рис. 4.

Диффузный эзофагоспазм характеризуется тем, что распространение перистальтики в проксимальном отделе пищевода почти не нарушено, а в дистальном (гладкомышечном) наблюдаются нескоординированные спастические сокращения мышечной стенки, часто мультипиковые, появляющиеся одновременно в разных участках пищевода и возникающие как после глотания, так и вне его. Внутрипищеводное давление повышается. Эти нарушения и обусловливают болевой синдром и дисфагию. По данным литературы (H. Hayashi, 2003), *диффузный спазм пищевода* (ДСП) часто ассоциирован с ГЭРБ — около 30% всех случаев спазмов связано с ГЭР.

Разработаны основные манометрические критерии ДСП [3]:

• одновременные сокращения, связанные с более чем 10% «влажных» глотков;

• средняя амплитуда одновременных сокращений >30 мм рт. ст.

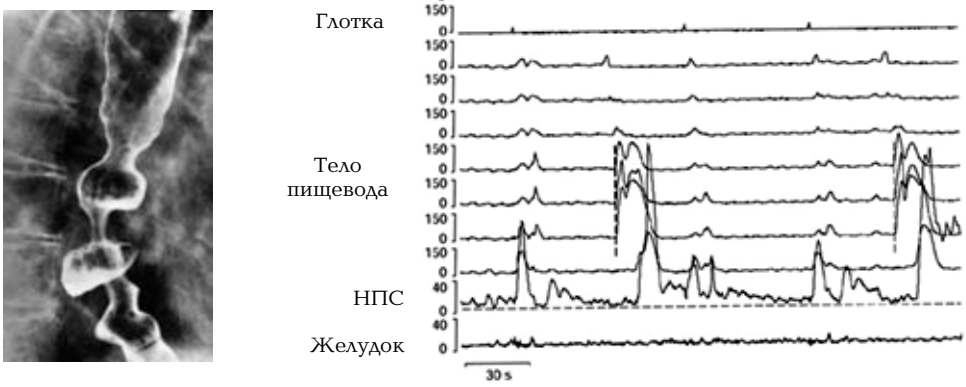


Рис. 5. Рентгенограмма и показатели манометрического исследования пациента с диффузным спазмом пищевода
На рентгенограмме — типичный «штопорообразный» вид в нижней части пищевода. По данным манометрии — одновременные, спонтанные, с множеством пиков, не связанные с глотком сокращения с амплитудой более 30—40 мм рт. ст. в дистальной части пищевода

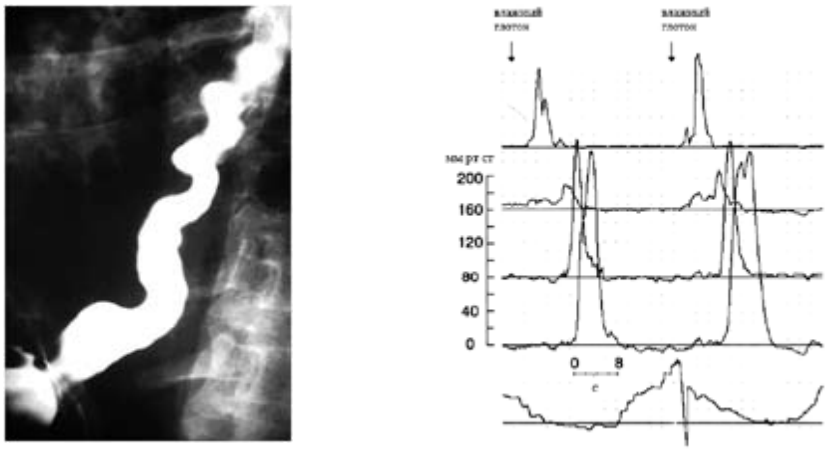


Рис. 6. Рентгенограмма и результаты манометрии при сегментарном спазме пищевода. Амплитуда сокращений высокая (>180 мм рт. ст.), перистальтическая волна многопиковая. Продолжительность сокращений >6 с

В дополнение к ним при ДСП можно выявить следующие признаки (но они не требуются для манометрического диагноза):

- спонтанные сокращения;
- повторные сокращения;
- сокращения с множеством пиков;
- периодическая нормальная перистальтика.

Если в процессе обследования выявлено неполное расслабление НПС (определяемое как среднее, вызванное глотком, падение давления покоя НПС до наименьшего уровня и более чем на 8 мм рт. ст. превышающее давление в желудке), то это состояние лучше классифицировать как атипичное нарушение расслабления НПС. На рис. 5 представлены данные, полученные у пациента с диффузным спазмом пищевода.

При сегментарном спазме пищевода (в англоязычной литературе используется термин «nutcracer esophagus» — «пищевод щелкунчика») обязательным критерием манометрического диагноза является повышенная амплитуда дистальных сокращений пищевода (>180 мм рт. ст.). К числу необязательных признаков относится возможность удлинения времени сокращений >6 с. На манограмме сокращения могут выглядеть также как многопиковые кривые. Давление покоя НПС может быть как в норме, так и повышено. Сфинктер может не полностью раскрываться во время глотания. На рис. 6 продемонстрированы рентгенограмма и данные манометрии у пациента с сегментарным спазмом пищевода.

Большое клиническое значение среди вторичных поражений пищевода имеет склеродермия. Практически у всех больных со склеродермией (90%) в патологический процесс вовлекаются органы ЖКТ, в частности пищевод. Типичными при этом являются дисфагия (затруднено проглатывание как твердой, так и жидкой пищи), а также симптомы ГЭР [2]. В такой ситуации правильный диагноз помогает поставить манометрическое исследование.

Манометрические признаки дисфункции пищевода выявляют примерно у 80% пациентов со склеродермией. Патологический процесс, лежащий в основе заболевания, характеризуется фиброзом и облитерацией сосудов, что ведет к поражению мускулатуры пищевода и ее иннервации. Это проявляется слабостью мышц НПС, что, в свою очередь, предрасполагает к ГЭР. Атрофия мышц в теле пищевода приводит к ослаблению сокращений вплоть до утраты перистальтики, снижая, тем самым, пищеводный клиренс. Как правило, при склеродермии поражается гладкая мускулатура дистальной части пищевода, но в некоторых случаях могут быть вовлечены и поперечнополосатые мышцы его верхней трети.

Давление покоя НПС при склеродермии обычно снижается умеренно. Если перистальтика сохранена, перистальтические волны имеют низкую амплитуду (<30 мм рт. ст.).

Указанные признаки не специфичны для склеродермии. Подобные отклонения моторики могут быть выявлены у пациентов с другими системными заболеваниями, а также при сахарном диабете, амилоидозе, хроническом алкоголизме, микседеме, ГЭРБ. Для описания этих расстройств был предложен термин «*неэффективная моторика пищевода*» (НМП).

Манометрическим критерием диагноза НМП является снижение амплитуды сокращений в дистальном отделе пищевода, по крайней мере, в 30% «влажных» глотков в любой комбинации следующих отклонений [3]:

- перистальтические волны в дистальном пищеводе амплитудой <30 мм рт. ст.;
- одновременные сокращения с амплитудой <30 мм рт. ст.;
- непроведенная перистальтика, при которой

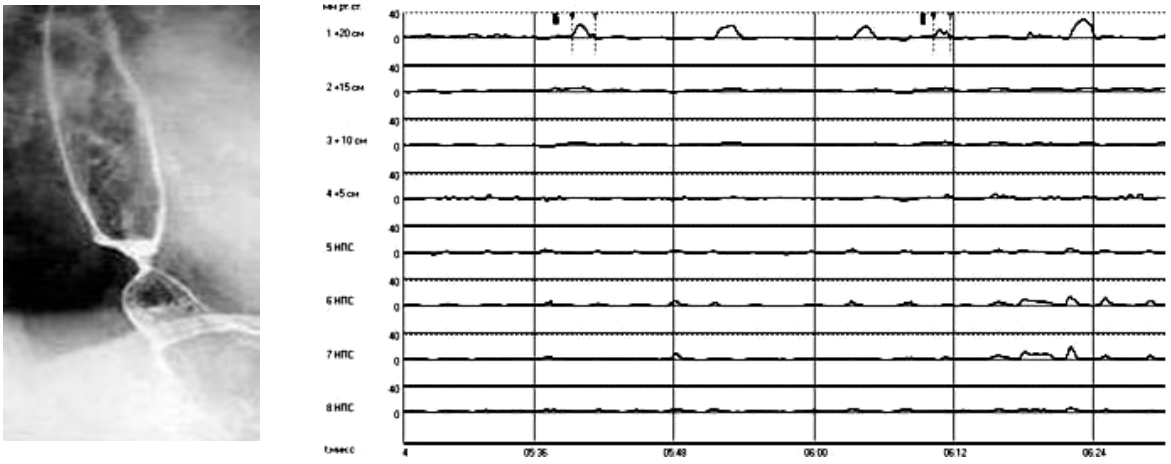


Рис. 7. Рентгенограмма и данные манометрического исследования при вторичном поражении пищевода (склеродермия)
Просвет пищевода расширен, выявляется грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. На графиках справа видна непроведенная перистальтическая волна (сокращение стенки пищевода только на датчике 1)

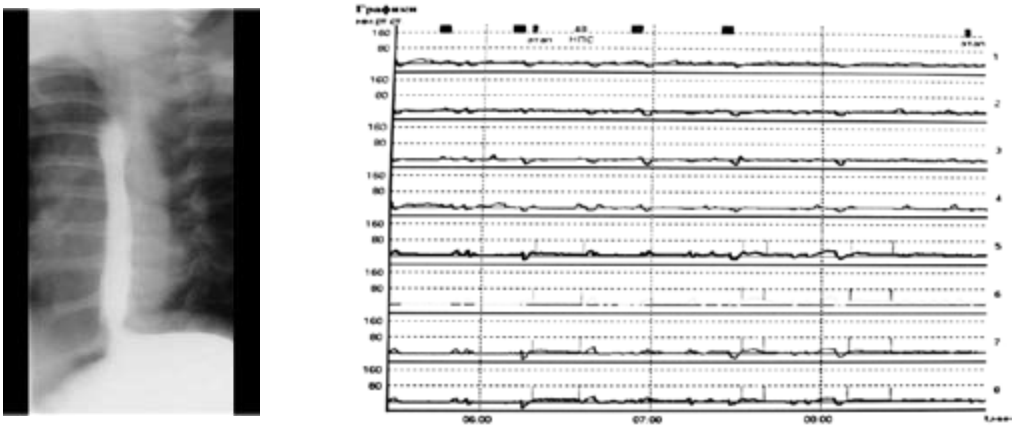


Рис. 8. Рентгенограмма и данные манометрии у пациента с ГЭРБ
При рентгенологическом исследовании выявляется высокий ГЭР. На графиках — снижение давления покоя НПС (отмечено вертикальными маркёрами, графики 5—8)

перистальтическая волна не преодолевает всю длину пищевода;

• отсутствие перистальтики.

На рис. 7 приведены результаты обследования пациента со склеродермией пищевода.

Какова же роль манометрии в диагностике ГЭРБ? Как известно, в соответствии с правилами при проведении pH-мониторирования пищеводный электрод должен размещаться на 5 см выше проксимального края НПС. Из возможных методов определения уровня НПС манометрическое является наиболее точным. Множество исследований продемонстрировало манометрические отклонения от нормы, связанные с ГЭРБ, однако существует проблема их чувствительности и специфичности (рис. 8). Важно отметить, что именно манометрия позволяет визуализировать положительное воздействие на моторику пищевода лекарственных средств. Манометрическое исследование показано перед проведением антирефлюксной хирургии для выявления и оценки дефектов перистальтики (особенно перед выполнением фундопликации) [11]. Таким образом, по современным представлениям, манометрия пищевода при ГЭРБ является дифференциально-диагностическим тестом и вспомогательным методом при проведении суточной pH-метрии.

Внимание специалистов привлекает метод манометрии высокой разрешающей способности (high-resolution manometry), который позволяет, используя многоканальный зонд (датчики располагаются по его длине на расстоянии 1 см друг от друга), получать достоверные данные о давлении в пищеводе, видеть «продвижение» по нему пери-

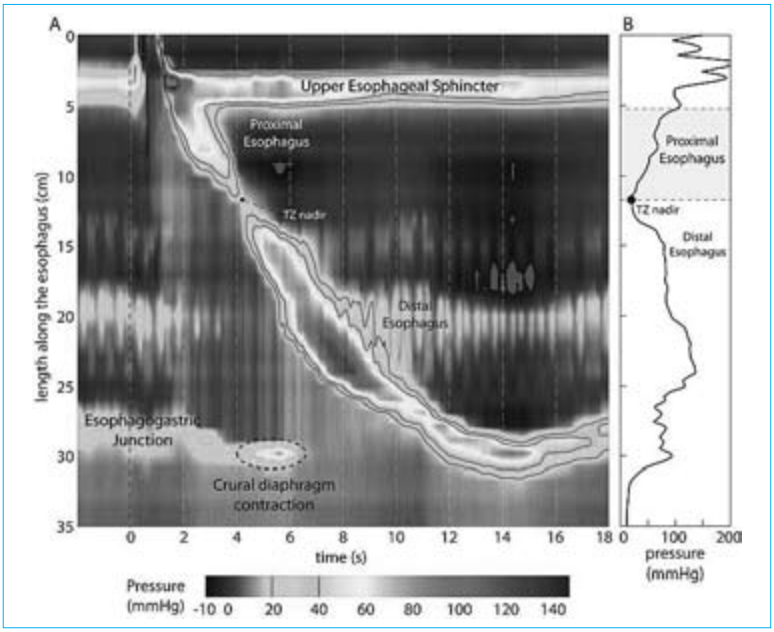


Рис. 9. Результаты манометрии высокой разрешающей способности пищевода в норме
Данные получены с помощью 36-канального зонда манометрической системы высокой разрешающей способности. Время отмечено по горизонтальной оси, длина пищевода — по вертикальной. Уровень давления представлен цветной шкалой, где участки высокого давления имеют красный цвет спектра, а низкого — голубой цвет (данные The University Hospital, Cincinnati and plotted using MATLAB (The MathWorks Inc., Natick, MA) by Sudip K. Ghosh, PhD (University of Cincinnati)

стальтической волны. На рис. 9 видны раскрытие ВПС в ответ на глоток воды, перистальтическая волна, где зона высокого давления окрашена в красный цвет, а низкого — в синий цвет, своевременное раскрытие НПС.

Одним из информативных методов исследования является импедансометрия — метод исследования перистальтики пищевода и процесса прохождения по нему жидких и газовых болюсов, основанный на измерении сопротивления (импеданса) между электродами, расположенными на импедансометрическом зонде, вводимом в пищевод больного. Мультиканальный внутрипросветный импеданс является технологией, позволяющей

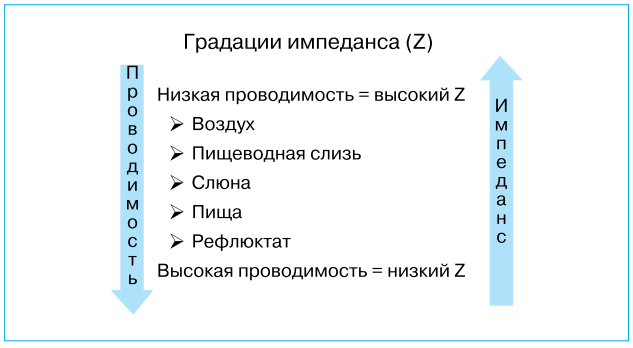


Рис. 10. Обратная зависимость сопротивления и проводимости (импеданса) различных сред организма

наблюдать движение болюса по пищеводу без применения рентгенологического метода и облучения пациентов [8, 14]. Обнаружение болюса основано на том, что:

— *проводимость жидкого рефлюктата выше проводимости стенок пищевода*. В этой ситуации рефлюктат, попадая в пищеводе на электроды, расширяет просвет последнего и за счет увеличения сечения с высокой проводимостью импеданс между этими электродами уменьшается;

— *проводимость газового болюса ниже проводимости стенок пищевода*. Поэтому когда газовый пузырь попадает в пищеводе на электроды, импеданс между этими электродами возрастает вплоть до разрыва электрической цепи (рис. 10) [4, 8].

Используя эти закономерности, по динамике импеданса обнаруживают появление ГЭР, а по величине импеданса в рефлюктате выявляют эпизоды жидкого ГЭР, газового ГЭР и смеси газа с жидкостью. Далее (рис. 11) представлены графики изменения импеданса, вызываемого жидким, смешанным и газовым болюсом, полученные методом импедансометрии (multichannel intraluminal impendans).

На рис. 12 можно видеть пример импедансограммы высокого жидкого ГЭР: сплошной стрелкой показан заброс рефлюктата в пищевод, пунктирной стрелкой — последующий клиренс пищевода от рефлюктата [1].

В настоящее время международным стандартом диагностики ГЭРБ является суточная pH-метрия, позволяющая судить как о наличии рефлюкса, так и о его частоте и продолжительности. Результаты pH-метрии дают возможность установить связь между клиническими проявлениями болезни и химическим составом рефлюктата, определить причину возникновения эндоскопических изменений и соотвественно назначить правильное лечение. Диагностика ГЭРБ — основное показание для проведения 24-часовой pH-метрии пищевода. Критерием обнаружения ГЭР считается понижение pH в пищеводе до 4 и менее на уровне 5 см выше НПС. Количество каналов (электродов) pH-зондов варьирует от 1 до 3, что позволяет регистрировать pH одновременно на разных уровнях пищевода (для установления высоты рефлюксов) [5].

Путем длительного мониторинга pH определяют наличие или отсутствие ГЭР, особенно в следующих ситуациях.

1. В случаях отсутствия выраженных эндоскопических изменений у больных с типичными проявлениями ГЭРБ.

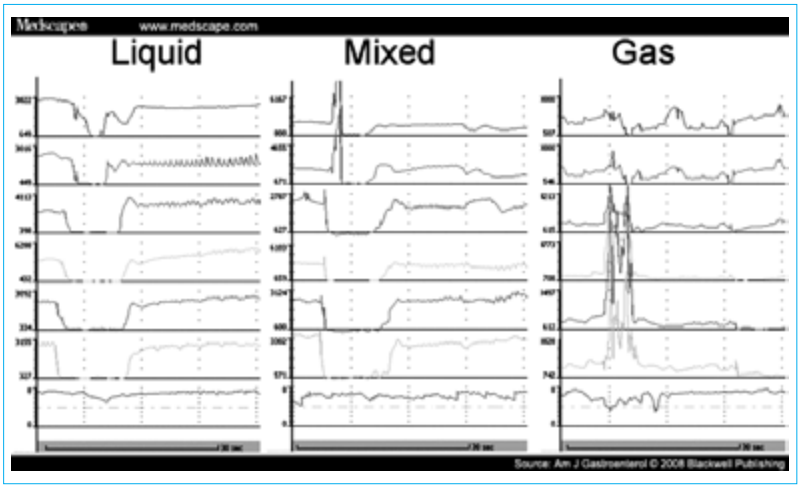


Рис. 11. Изменения импеданса, вызываемые жидким, смешанным и газовым болюсом.
Жидкий рефлюктат обладает большей проводимостью, чем стенки пищевода, поэтому при его прохождении возникает низкое сопротивление («провал» на графике). И наоборот, воздух обладает более низкой проводимостью, чем стенки пищевода, поэтому возникает высокое сопротивление («пик» на графике). При смешанном варианте рефлюкса наблюдается и «пик», и «провал» сопротивления (данные The American Journal of Gastroenterology. 2008;103(5):1090–1096. © 2008 Blackwell Publishing)

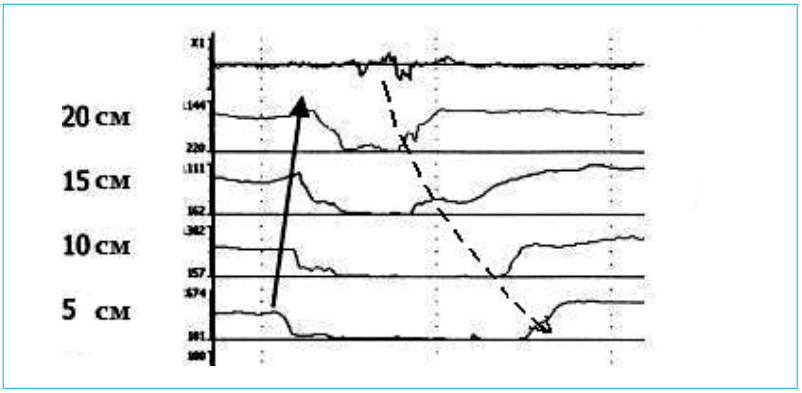


Рис. 12. Импедансограмма высокого ГЭР (данные D.O. Castell, I. Mainie, R. Tutuian. Non-acid gastroesophageal reflux: Documenting its relationship to symptoms using multichannel intraluminal impedance (MII). Trans Am Clin Climatol Assoc. 2005; 116: 321–334)

кого кашля, хронического ларингита, гранулемы голосовых связок, стеноза глотки или трахеи, а иногда даже неопластических процессов).

4. До и после оперативного вмешательства по поводу рефлюкс-эзофагита.

5. Для оценки эффективности проводимого лечения (особенно у больных с малосимптомными проявлениями ГЭРБ).

Информация, полученная при 24-часовой pH-метрии, позволяет установить, в течение какого времени слизистая оболочка пищевода подвергается воздействию соляной кислоты, оценить эффективность пищеводного клиренса, контролировать успешность проводимой антисекреторной терапии (рис. 13).

Однако при проведении стандартной pH-метрии (с использованием интраназальных зондов) существует ряд причин, ограничивающих ее применение и искажающих трактовку результатов исследования [9]. К ним относятся:

– дискомфорт от длительной назальной интубации;

– получение ложноотрицательных данных вследствие возможных сдвигов датчиков при активности пациента, вынужденных ограничений в диете.

В связи со сказанным особое внимание привлекает портативная передающая система мониторирования pH в пищеводе – «Bravo» (Medtronic, США–Дания). Это новая методика, позволяющая вести запись уровня кислотности в течение 48 ч, что увеличивает ценность данных pH-метрии. Одноразовая капсула с радиопередатчиком интубируется посредством специальной системы и крепится на стенке пищевода. Капсула до 2 сут остается в этом положении и передает данные о состоянии уровня кислотности на рекордер. По истечении этого времени она самостоятельно покидает организм. При исследовании пациент может самостоятельно фиксировать моменты возникновения болей в грудной клетке, время приема пищи, сна, используя для этого специальные маркёры. После проведения процедуры информация передается на персональный компьютер, где осуществляется ее анализ по специальной программе PolygramNET.

Следует также отметить, что указанный вид исследования pH по сравнению с катетерной системой мониторинга (с применением интраназаль-

2. У пациентов с атипичными проявлениями ГЭРБ:

– боль в груди, не связанная с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (при нормальных данных коронарографии в 40–50% случаев приступы болей в груди связаны с эпизодами ГЭР);

– приступы бронхиальной астмы (по данным различных авторов, связь приступов с эпизодами ГЭР выявляется в 34–89% случаев, а у 20% здоровых лиц в течение жизни отмечаются приступы бронхоспазма, связанные с забросом кислоты в пищевод).

3. У больных с ЛОР-заболеваниями (кислотный рефлюкс в 10–50% случаев является причиной патологической охриплости голоса, хроничес-

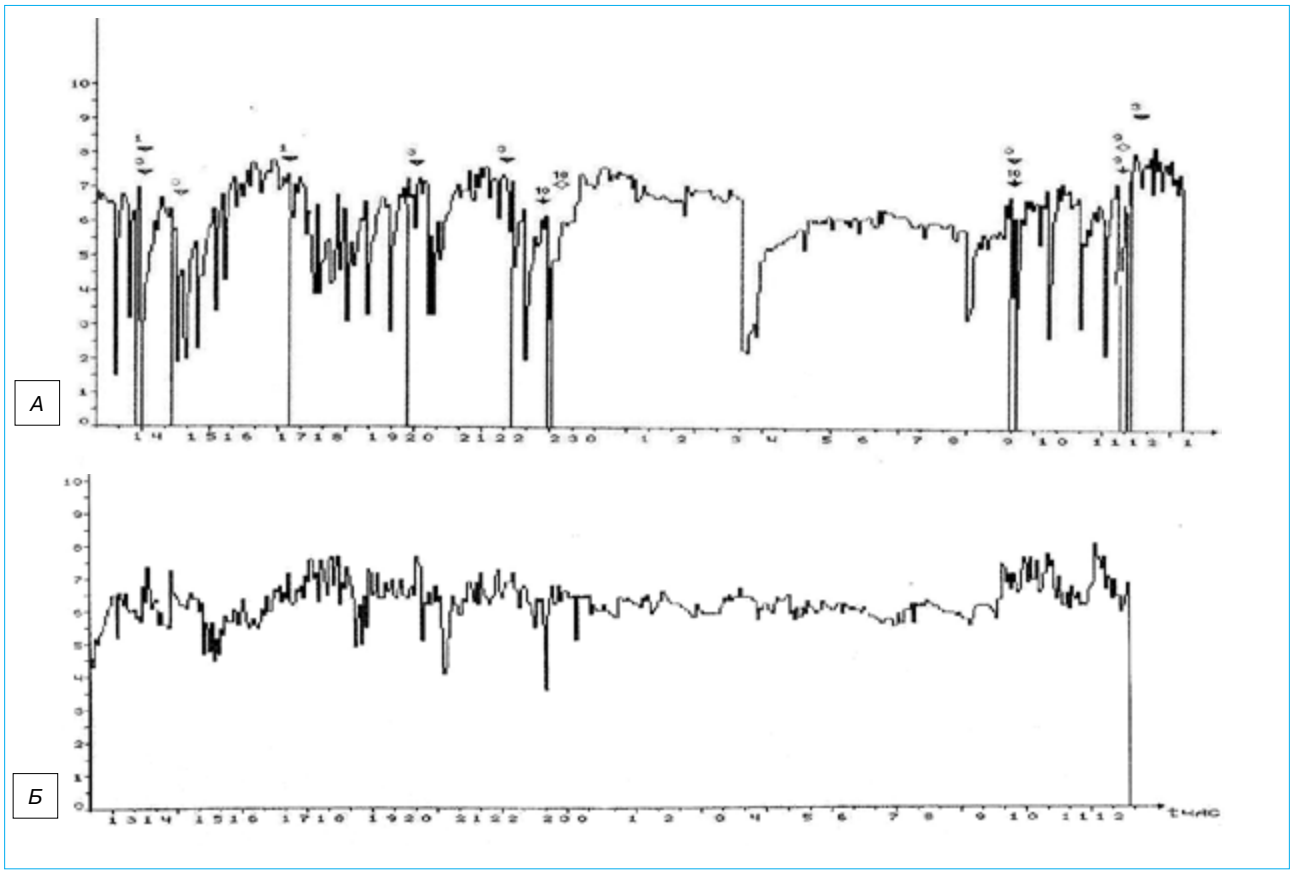


Рис. 13. *А* — данные 24-часового мониторирования pH в пищеводе у пациента с умеренной изжогой при эрозивном эзофагите (общее время с pH<4 составляет 8%, общее число рефлюксов — 53, самый длительный рефлюкс — 21 мин, индекс de Meester — 35); *Б* — pH-грамма этого же пациента на фоне проводимой антисекреторной терапии (общее время с pH<4 составляет 2%, индекс de Meester — 2,3)

Таблица 2

Переносимость пациентами исследований с помощью капсулы «Bravo» и катетерной системы мониторинга, %

Показатель	Капсула «Bravo»	Системы с интраназальными зондами	p
Дискомфорт в горле	13,8	73,3	<0,001
Дискомфорт в пищеводе	34,3	6,7	<0,05
Ограничения в диете	3,0	47,0	<0,001
Ограничение активности пациента	0	60,0	<0,001
Невозможность проведения исследования	0	40,0	—
Отношение пациентов к исследованию (0 — очень доволен, 5 — никогда больше не буду делать)	0,8	1,9	<0,001

ных зондов) легче переносится больными. Было проведено анкетирование, в ходе которого пациентов просили дать сравнительную характеристику этим двум методам. Полученные результаты представлены в табл. 2 [9].

Современные исследования показывают, что симптомы ГЭРБ нередко вызываются не кислым содержимым желудка, а забросом в пищевод желчи из двенадцатиперстной кишки с pH>4 или прохождением через пищевод газовых пузырей из желудка. Импедансометрия может выполняться совместно с pH-метрией (импедансо-pH-метрия), для чего используются pH-электроды, расположенные на том же зонде. Это позволяет дифференцировать ГЭР не только по их физическим (газовые, жидкие, смешанные), но и по химическим свойствам (кислые, слабокислые, щелочные) [8]. Определение этих свойств рефлюксов и параметров перистальтики пищевода необходимо для установления этиологии и патогенеза ГЭРБ [10, 15]. Схема исследования показана на рис. 14.

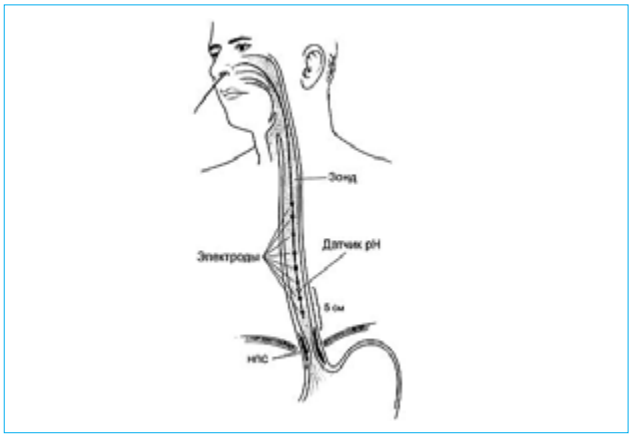


Рис. 14. Схема проведения совместной импедансо- и pH-метрии пищевода человека
В пищевод вводится зонд толщиной около 2 мм, на котором с интервалом 2 см расположены электроды для измерения импеданса и датчик pH. Появление ГЭР обнаруживают с помощью импедансометрии, а уровень pH в болюсе рефлюктата определяют с помощью датчика pH (данные D.O. Castell)

Заключение

Таким образом, нарушения моторики пищевода могут быть выявлены с помощью различных методов — рентгенологического, сцинтиграфии, манометрии, импедансометрии, манометрии высокой разрешающей способности. В настоящее время информативным и доступным для врача методом диагностики является манометрический. Изучение двигательной функции пищевода позволяет: получить данные о внутрипросветном давлении, координации и моторике мышц пищевода, провести дифференциальную диагностику между первичными и вторичными расстройствами двигательной функции пищевода, дифференциальную диагностику при болях в грудной клетке некардиогенного происхождения, выявить дефекты перистальтики перед проведением антирефлюксной хирургии и после оперативного вмешательства, оценить эффективность проводимого лечения.

Манометрия является вспомогательным методом при проведении суточной pH-метрии пищевода, так как наиболее точное определение уровня НПС возможно именно при манометрическом исследовании.

В диагностике ГЭРБ «золотым стандартом» является 24-часовая (или 48-часовая) pH-метрия. Данные, полученные при этом исследовании, позволяют выработать тактику индивидуального лечения для пациента. В динамике возможно также осуществлять контроль за эффективностью проводимой антисекреторной терапии.

В спорных случаях в постановке диагноза могут помочь результаты импедансометрии — информативного метода исследования, который дает возможность определить давление в пищеводе, физические свойства рефлюктата (газ, жидкость, смешанный), наблюдать движение болюса по пищеводу без применения рентгенологического метода и облучения пациента. При выборе тактики лечения важно установить тип рефлюкса, особенно в случаях резистентности симптомов ГЭРБ к лечению ингибиторами протонной помпы.

Определение свойств рефлюктата и параметров перистальтики пищевода необходимо для установления этиологии и патогенеза ГЭРБ, что позволит назначить пациенту необходимое именно ему лечение.

Список литературы

1. *Артемьев А.С., Михеев А.Г., Мишулин Л.Е.* и др. Импедансометрия пищевода: Сб. докл. науч.-технич. конф. «Медико-технические технологии на страже здоровья». Тунис, 2008. — М.: МГТУ им. Н.Э. Баумана. — 2008. — 204 с.
2. Болезни пищевода / Под ред. *В.Т. Ивашкина, А.С. Трухманова*. — М.: Триада-Х, 2000. — 179 с.
3. *Бордин Д.С., Валитова Э.Р.* Методика проведения и клиническое значение манометрии пищевода: Метод. рекомендации (№ 50). — М., 2009. — 23 с.
4. *Васильев В.А., Попова Т.С., Тропская Н.С.* Оценка двигательной активности органов желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1995. — Т. 5, № 4. —С. 48–54.
5. *Трухманов А.С.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф. … д-ра мед. наук. — М., 2008. — 41 с.
6. *Чернякевич С.А.* Моторная функция верхних отделов пищеварительного тракта в норме и при патологии. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1998. — Т. 8, № 2. — С. 33–40.
7. *Чернякевич С.А., Степнов М.В.* Функциональное состояние нижнего пищеводного сфинктера (НПС) при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Тезисы доклада на Двенадцатой Российской Гастроэнтерологической Неделе. Москва, 2006 // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 5. — С. 14.
8. *Castell D.O., Tutuian R.* Diagnosis of GERD: Multichannel intraluminal impedance // Practical Gastroenterol. — March 2005. — P. 13–29.
9. *Devault K.R.* Esophageal pH and motility testing // AGA Institute Postgraduate Course. — May 30–31. — 2009.
10. *Diener U., Patti M.G.* et. al. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease // J. Gastrointest. Surg. — 2001. — Vol. 5, N 3. — P. 260–265.
11. *Fibbe C., Layer P.* et al. Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: A prospective, randomized, clinical, and manometric study // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 121. — P. 5–14.
12. *Ikuo Hirano, Tatum R.P.* et al. Manometric heterogeneity in patients with idiopathic achalasia // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. 789–798.
13. *Spechler S.J., Castell D.O.* Classification of esophageal motility abnormalities // Gut. — 2001. — Vol. 49. — P. 145–151.
14. *Tutuian R., Castell D.O.* Multichannel intraluminal impedance: General principles and technical issues // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. — 2005. — Vol. 15. — P. 257–264.
15. *Tutuian R., Castell D.O.* Reflux monitoring: Role of combined multichannel intraluminal impedance and pH // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. — 2005. — Vol. 15. — P. 361–371.

УДК [616.33-002-02.579]-092

Хронический гастрит и функциональная диспепсия: есть ли выход из тупика?

(Размышления, навеянные Римскими критериями III)

А.А. Шептулин

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

– Как у вас в поликлинике обстоят дела с больными функциональной диспепсией?
– Хорошо. *Но у нас это больные хроническим гастритом*.
(Из разговора с практикующими врачами)

Chronic gastritis and functional dyspepsia: is there an exit out of the dead spot? (reflections, blown together by Rome criteria III)

A.A. Sheptulin

Цель публикации. Показать противоречиво освещаемые вопросы соотношения понятий «*хронический гастрит*» (ХГ) и «*функциональная диспепсия*» (ФД).

Основные положения. Несмотря на то что у большинства больных ФД отмечается картина сопутствующего ХГ, зарубежные врачи в клинической практике этот диагноз не используют. Напротив, российские врачи предпочитают в таких случаях ставить диагноз ХГ. Наиболее оправданной представляется комбинация указанных диагнозов, которая позволяет оценить выраженность морфологических изменений слизистой оболочки желудка, установить основные патофизиологические механизмы возникновения симптомов диспепсии, определить оптимальную тактику лечения.

Заключение. Проблема взаимоотношений между ФД и ХГ носит дискуссионный характер и заслуживает широкого обсуждения.

Ключевые слова: хронический гастрит, функциональная диспепсия, Римские критерии.

The aim of publication. To demonstrate contradictory issues of interrelation of «*chronic gastritis*» (CG) and «*functional dyspepsia*» (FD) concepts.

Original positions. Notwithstanding what at the majority of FD patients have the signs of concomitant CG, foreign doctors do not use this diagnosis in clinical practice. On the contrary, in such cases the Russian doctors prefer to diagnose CG. Combination of specified diagnoses is most justified, which allows to estimate severity of morphological changes of mucosa of the stomach, to establish basic pathophysiological mechanisms of development of dyspeptic complaints, to determine optimal management approach.

Conclusion. The problem of mutual relations between FD and CG has debatable character and deserves wide discussion.

Key words: chronic gastritis, functional dyspepsia, Rome criteria.

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

Приведенная выдержка из диалога с врачами-терапевтами — а именно к ним первоначально попадает основная часть больных *функциональной диспепсией* (ФД) — показывает, с какими трудностями вот уже на протяжении двух десятилетий прокладывает путь к умам практикующих врачей концепция о функциональных расстройствах желудка и двенадцатиперстной кишки.

Не секрет, что понятие «*хронический гастрит*» (ХГ) в конце прошлого века исчезло в зарубежной гастроэнтерологии как клинический диагноз. Едва ли кому удастся найти за последние 20–30 лет хотя бы одну работу, опубликованную в зарубежных журналах (за исключением японских), которая была посвящена оценке клинических симптомов ХГ. Этим диагнозом за рубежом оперируют сейчас только морфологи, характеризуя выраженность и прогрессирование структурных изменений слизистой оболочки желудка (в контексте инфекции *H. pylori*). Если же говорить о клиницистах-гастроэнтерологах, то они в своих работах применяют в аналогичных ситуациях термин «функциональная диспепсия», несмотря на наличие у таких пациентов эндоскопически и гистологически подтвержденных признаков ХГ.

Обратная картина сложилась в нашей стране. Российские врачи стационаров и поликлиник термин «функциональная диспепсия» почти никогда не используют, и диагноз «хронический гастрит» остается в терапевтической и гастроэнтерологической практике одним из наиболее популярных.

Легче всего было бы обвинить отечественных врачей в нежелании активно воспринимать новые веяния современной гастроэнтерологической науки. Однако глубокий анализ показывает, что не все обстоит так просто и что в данной проблеме скрыт целый ряд подводных камней. Действительно, при замене клинического диагноза «хронический гастрит» диагнозом «функциональная диспепсия» у врача сразу возникает несколько принципиальных вопросов. «Что, диагноз ХГ исчез?», «А если нет, то тогда кто его больному будет ставить?». «Если ставить диагноз ХГ вместе с диагнозом ФД, то какая же это функциональная диспепсия при наличии органических изменений слизистой оболочки желудка?». «Если ставить диагноз «функциональная диспепсия», то как его шифровать в соответствии с МКБ-10, где такого диагноза нет (вместо него приводятся неконкретизируемые рубрики К30 «Диспепсия» и К31 «Функциональное расстройство желудка»), зато есть диагноз «хронический гастрит» (шифр К29)?» [2].

Этот перечень вопросов при желании можно бы продолжить. Но главное здесь заключается в том, что найти на них ответы вдумчивому врачу будет не так просто. Отечественные публикации по проблеме ФД носят преимущественно обзорный характер и более или менее подробно пересказывают Римские критерии, обновляющиеся с завидной регулярностью и в подавляющем большинстве случаев (за исключением работ Я.С. Циммермана) [4] не содержат критических оценок, хотя упомянутые критерии не являются идеальными и их недостатки видны невооруженным глазом.

Из чего исходили авторы Римских критериев I (1988), вводя вместо привычного тогда диагноза «хронический гастрит» диагноз «функциональная диспепсия» [9]? Из того, что *хронические воспалительные изменения слизистой оболочки желудка сами по себе не являются* — вопреки давно устоявшемуся мнению — *причиной возникновения диспептических расстройств*. Опираясь на этот вывод, позже подтвержденный ставшими уже хрестоматийными исследованиями N.J. Talley [10], известный немецкий гастроэнтеролог M. Classen метко назвал диагноз ХГ «мальчиком для битья» («Prügelknabe»), имея в виду, что этот распространенный *клинический диагноз* автоматически ставится во всех тех случаях, когда врач не может объяснить происхождение у больного диспептических симптомов [6].

Хотя ХГ и обнаруживается у большинства больных ФД, он столь же часто выявляется у лиц, не предъявляющих никаких жалоб, а уменьшение активности процесса после проведения эрадикации *H. pylori* лишь в незначительном проценте наблюдений приводит к исчезновению симптомов диспепсии [7]. Не случайно поэтому современные классификации хронического гастрита («Сиднейская», 1990; «Хьюстонская», 1994) не содержат оценку клинических проявлений.

В 1998 г. в ходе крупного международного симпозиума, проходившего в Риме и посвященного принятию очередных Римских критериев II функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, автору этих строк удалось пообщаться с основоположником современной концепции о функциональных гастроэнтерологических заболеваниях американским профессором Д.А. Дроссманом (D.A. Drossman), который, выслушав о положении дел, касающихся понимания вопросов соотношения ХГ и ФД российскими врачами, заметил, что в 70-х годах подобная ситуация наблюдалась и в западных странах и что замена клинического диагноза ХГ диагнозом ФД была направлена именно на то, чтобы убедить практикующих врачей в непричастности хронических воспалительных изменений слизистой оболочки желудка к возникновению диспептических жалоб.

Правомерность такой замены вряд ли можно признать безоговорочно. Введение вместо диагноза ХГ диагноза ФД имеет, на наш взгляд, как плюсы, так и минусы. К положительным сторонам можно отнести правильное понимание природы диспептических жалоб, возникающих у пациентов с ХГ, что, безусловно, способствует

оптимизации проводимого лечения и улучшению его результатов. К отрицательным – отказ от проведения гастроскопии при отсутствии «симптомов тревоги», хотя хорошо известно, что указанные симптомы далеко не всегда присутствуют у больных с серьезными, в том числе с опухолевыми, поражениями желудка. При этом гастродуоденоскопия заменяется тестированием на инфекцию *H. pylori* с последующим автоматическим (т. е. без уточнения характера заболевания) проведением в случае положительного результата эрадикационной терапии (концепция «test and treat»). При таком прямолинейном подходе можно было смело ставить крест на своевременном выявлении предопухолевых изменений слизистой оболочки желудка (атрофии, дисплазии), а врач превращался в фельдшера из известного советского фильма 60-х годов «Коллеги», который на вопрос «Как же Вы лечите?» отвечал: «Так и лечу: от головы назначаю пирамидон, от живота – бесалол».

Что дает врачу и больному диагноз «хронический гастрит»? Он позволяет охарактеризовать морфологические изменения слизистой оболочки, помогает своевременно выявить процессы атрофии и оценить ее распространенность, обнаружить дисплазию эпителиальных клеток. Таким образом, благодаря этому диагнозу удается получить представления о наличии или отсутствии предраковых изменений слизистой оболочки, определить показания к проведению эрадикации, включить пациента в ту или иную группу диспансерного наблюдения. Было показано, что проведение эрадикационной терапии больным с выявленным мультифокальным атрофическим гастритом способствует значительному снижению риска развития у них в последующие годы злокачественных новообразований.

Широкое внедрение в последние годы в клиническую практику тест-системы «Гастропанель», позволяющей осуществлять неинвазивную диагностику атрофических процессов в слизистой оболочке желудка с целью отбора больных для последующего более углубленного обследования с использованием эндоскопии и гистологического исследования биоптатов [3], свидетельствует о поспешности отказа клиницистов от диагноза хронического гастрита в пользу функциональной диспепсии и возвращении этого «блудного сына» в лоно клинической гастроэнтерологии.

Чего не дает больному диагноз «хронический гастрит»? *Во-первых*, данный диагноз *не несет никакой информации о наличии у больного каких-либо жалоб* (в большинстве случаев ХГ протекает бессимптомно). Попытка выйти из положения с помощью формулировки «ХГ в стадии обострения» (при наличии симптомов диспепсии) или «ХГ в стадии ремиссии» (при их отсутствии) не решает проблему, поскольку обострение и ремиссия ХГ – это понятия сугубо морфологические и не коррелируют с наличием или отсутствием клинических симптомов (можно иметь ХГ с выраженной морфологической активностью и отсутствием каких-либо клинических симптомов и, наоборот, гистологически неактивный поверхностный ХГ – с выраженными диспептическими жалобами). *Во-вторых*, диагноз ХГ *не может объяснить механизм возникновения имеющихся у больного симптомов диспепсии* и соответственно *определить выбор лекарственных препаратов, помогающих их устранению* (напомним опять же, что проведение эрадикационной терапии, способствующее стиханию явлений обострения ХГ, обычно не сопровождается купированием клинических симптомов диспепсии). **Указанные пробелы призван был восполнить диагноз функциональной диспепсии.**

Как известно, в Римских критериях I синдром диспепсии определен как симптомокомплекс, включающий в себя боли и дискомфорт (чувство тяжести и переполнения в подложечной области), раннее насыщение, тошноту, отрыжку, изжогу [9]. Этими же критериями предусмотрено разделение всех случаев диспепсии на органическую (у пациентов с язвенной болезнью, опухолями желудка, сахарным диабетом и т. д.) и функциональную (неязвенную), включающую в том числе симптомы диспепсии у больных ХГ, а также выделение двух вариантов ФД – язвенноподобный (с преобладанием болей) и дискинетический (с преобладанием тошноты, отрыжки, чувства раннего насыщения, тяжести и переполнения в подложечной области после еды).

В Римские критерии II синдрома ФД (1998) внесены некоторые дополнения и уточнения [11]. Было подчеркнуто, что боли при ФД должны локализоваться строго в эпигастрии и не должны быть связаны с нарушениями функции кишечника. Необходимая продолжительность симптомов диспепсии определена как 12 недель (минимально) на протяжении последних 12 месяцев. Изжога изъята из круга клинических проявлений синдрома диспепсии и включена в спектр симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а термин «функциональная диспепсия» был признан более предпочтительным, чем термин «неязвенная диспепсия». Однако проведение эндоскопического исследования было вновь рекомендовано лишь пациентам, у которых симптомы диспепсии возникли в пожилом возрасте или же имеются «симптомы тревоги» (дисфагия, анемия, признаки кровотечения и т. д.). В то же время подчеркивалось, что «эндоскопическое исследование верхних отделов у больных, отмечающих симптомы диспепсии в отсутствии кислотосупрессивной терапии, имеет существенное значение для точной постановки диагноза функциональной диспепсии путем исключения других серьезных органических заболеваний».

Что дает практикующему врачу диагноз ФД и выделение ее основных клинических вариантов? Прежде всего — понимание механизмов возникновения диспептических расстройств. Исследования, проведенные в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова под руководством академика РАМН В.Т. Ивашкина, показали, что существует четкая корреляция между наличием язвенноподобного варианта ФД и низкими показателями интрадуоденального pH, приближающимися к таковым при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, тогда как обнаружение дискинетического варианта ФД коррелировало с высокими значениями интрагастрального pH, связанными с эпизодами дуоденогастрального рефлюкса. Выявленные патогенетические различия при язвенноподобном и дискинетическом вариантах ФД определяют и разные подходы к лечению таких больных: в первом случае предпочтение должно отдаваться ингибиторам протонной помпы, во втором — препаратам, нормализующим двигательную функцию желудка [1].

В 2006 г. Римские критерии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта второго пересмотра без особого объяснения причин вновь подверглись корректировке и были опубликованы в виде Римских критериев III [8]. Изменения коснулись и раздела, посвященного функциональной диспепсии. Из определения диспепсии исчез термин «дискомфорт» и изъяты такие симптомы, как тошнота и отрыжка (они были выделены в отдельные рубрики функциональных расстройств). По существу, в «корзине» диспептических расстройств остались только 3 симптома: чувство переполнения в эпигастрии после еды, раннее насыщение и боли или жжение в подложечной области. Определена новая продолжительность клинических симптомов, одинаковая, к слову сказать, для всех функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (3 последних месяца на протяжении 6 месяцев). Наконец, были изменены названия клинических вариантов: вместо язвенноподобного варианта ФД введен термин «синдром боли в эпигастрии» (непостоянные боли в эпигастрии, «голодные» или связанные с приемом пищи, возникающие не реже 1 раза в неделю), а вместо дискинетического варианта — термин «постпрандиальный дистресс-синдром» (чувство переполнения в подложечной области и раннее насыщение, возникающие по меньшей мере несколько раз в неделю).

Оценивая значимость изменений, внесенных в Римские критерии ФД, необходимо отметить, что большинство из них слабо аргументированы, не являются принципиальными и нередко носят характер «изменений ради изменений», усложняя проблему ФД вместо того чтобы делать ее более ясной.

Можно согласиться с изъятием термина «дискомфорт» из определения ФД, поскольку каждый больной (да и врач тоже) понимает этот симптом по-своему. Выделение в самостоятельные рубрики таких симптомов, как тошнота, рвота и отрыжка («синдром хронической идиопатической тошноты», «синдром функциональной рвоты», «синдром неспецифической чрезмерной отрыжки») под предлогом, что они имеют «центральную» (т. е., говоря более понятным языком, психогенную) обусловленность, дает основание задать вопрос: «А разве другие симптомы ФД (чувство переполнения, раннее насыщение) не могут иметь психогенную обусловленность?». Далее: поскольку авторы новых Римских критериев, тем не менее, пишут о возможности сочетания ФД с такими симптомами, как тошнота, рвота и отрыжка, то вместо прежней достаточно простой формулировки диагноза у больного с жалобами на чувство переполнения в эпигастрии после еды, тошноту и отрыжку («Функциональная диспепсия, дискинетический вариант») мы в соответствии с новыми рекомендациями получим следующее нагромождение: «Синдром функциональной диспепсии, постпрандиальный дистресс-синдром. Синдром хронической идиопатической тошноты. Синдром неспецифической чрезмерной отрыжки».

Ничем не обосновывается выбор новой продолжительности жалоб, необходимой для постановки диагноза ФД (3 месяца на протяжении последних 6 месяцев) вместо прежних 12 недель на протяжении 12 месяцев. Новый термин «постпрандиальный дистресс-синдром» является не только вычурным по форме, но и неудачным по существу. Термин «distress» означает по-английски «тяжелое недомогание, страдание» (сравните: «респираторный дистресс-синдром») [5]. Спросим себя: какое-такое тяжелое страдание после еды испытывают пациенты с ФД?

Если говорить о принципиальных вопросах взаимосвязи ФД и ХГ, то им в Римских критериях III посвящена лишь одна дежурная фраза, что отмечающиеся у ряда больных ФД изменения, «имеющие неопределенную клиническую значимость (например, гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*), не объясняют происхождение симптомов диспепсии».

Итак, сложилась ситуация, когда ХГ и ФД, которые вместе должны составлять по существу единое целое (отражая в первом случае — морфологические, а во втором — клинические признаки), оказались, образно выражаясь, идущими по разным сторонам улицы, да еще и в противоположном направлении.

Какой может быть выход из сложившейся ситуации? Очевидно, что было бы ошибкой отрывать синдром ФД от ХГ и врач, проводящий обследование больного с этим синдромом, обязан обратить внимание на морфологические измене-

ния слизистой оболочки, оценить возможность их дальнейшего прогрессирования и прогнозировать риск развития рака желудка.. С другой стороны, мы не можем согласиться с точкой зрения глубокоуважаемого профессора Я.С. Циммермана [4], который предлагает рассматривать хронический гастрит и ФД как совершенно разные заболевания. Наверное, легче выиграть миллион в лотерею, нежели найти эндоскопическое заключение (а тем более гистологическое), в котором при наличии у больного диспептических жалоб было бы написано: «нормальная слизистая оболочка желудка». В таком случае вступало бы в силу замечание врачей, взятое в качестве эпиграфа статьи.

На наш взгляд, ХГ, обнаруженный у больного, и клинический симптомокомлекс, свойственный ФД, должны комбинироваться в одном диагнозе и шифроваться в МКБ-10 как в рубрике «хронический гастрит», так и в рубрике «функциональное расстройство желудка», как бы это ни казалось нелогичным, на первый взгляд. Дабы термин «функциональный» не вступал в противоречие с выявленными структурными изменениями слизистой оболочки, его можно было бы оставить в кавычках (например: «Хронический поверхностный антральный гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*. Катаральный дуоденит. Язвенноподобный (болевой) вариант «функциональной» диспепсии»). По такому пути комбинации двух заболеваний пошли, в частности, в Японии – стране, где отмечается наиболее высокая частота рака желудка.

В этой статье, носящей, бесспорно, дискуссионный характер, автор выражает лишь свою точку зрения, никоим образом не претендуя на истину в последней инстанции. Цель ее написания состояла в другом – стремлении привлечь внимание врачей, в первую очередь гастроэнтерологов, к острым вопросам взаимоотношений, существующих между хроническим гастритом и функциональной диспепсией. На наш взгляд, было бы очень полезным обсудить заинтересованными лицами эту проблему на страницах «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» в рамках «Круглого стола».

Список литературы

1. *Картавенко И.М., Лапина Т.Л., Коньков М.Ю.* и др. Морфофункциональная оценка двенадцатиперстной кишки у больных с функциональной диспепсией // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2008. – Т. 18, № 5. – С. 23–32.
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). – М., 1995. – Т. 1. – С. 579–580.
3. *Пюрвеева К.В., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Л.* и др. Значение сывороточных показателей пепсиногена I, пепсиногена II и гастрина-17 в диагностике атрофического гастрита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 3. – С. 48–51.
4. *Циммерман Я.С.* Актуальные проблемы клинической гастроэнтерологии. Клинические очерки. – Пермь, 2008. – С. 78–95.
5. Энциклопедический словарь медицинских терминов / Под ред. *Б.В. Петровского*. – 1982. – Т. 1. – С. 358.
6. *Classen M.* Endoskopie des oberen Verdauungstraktes // Perspektiven der Gastroenterologie / Fakten, Entwicklungen, Erwartungen. – München–Wien–Baltimore. – 1994, S. 9–14.
7. *McQuaid K.* Dyspepsia // Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease / Eds. *M. Feldman* et al. – 6th ed. – Philadelphia–London–Toronto–Montreal–Sydney–Tokyo, 1998. – P. 105–117.
8. *Tack J., Talley N.J., Camilleri M.* et al. Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1466–1479.
9. *Talley N.J.* and the working team for functional gastroduodenal disorders. Functional gastroduodenal disorders // The Functional gastrointestinal disorders. – Boston–New York–Toronto–London, 1994. – P. 71–113.
10. *Talley N.J., Janssens L., Lauritsen K.* et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 month follow up // BMJ. – 1999. – Vol. 318. – P. 833–837.
11. *Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C.* et al. Functional gastroduodenal disorders – Rome II: A multinational consensus Document on functional gastrointestinal disorders // Gut. – 1999. – Vol. 45 (suppl. 11). – P. 1137–1142.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Л.В. Масловский — **Эпидемиологические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.**

L.V. Maslovsky — **Epidemiologic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of gastroesophageal reflux disease.**
(The theses for PhD degree)

Цель исследования — на основании изучения факторов риска, эпидемиологических и клинических особенностей заболевания оптимизировать диагностику и тактику ведения больных различными формами *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ).

Для изучения эпидемиологических особенностей ГЭРБ были проанализированы первичные данные *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) 5107 больных за период 1999–2004 гг. Для выявления распространенности *эндоскопически негативной рефлюксной болезни* (ЭНРБ) проведено анкетирование 530 пациентов, подвергшихся ЭГДС за период 6 мес. Клинико-анамнестические данные были изучены у 195 больных, страдавших различными формами ГЭРБ, и у 270 молодых (до 25 лет) пациентов. Для изучения течения эрозивной и неэрозивной форм ГЭРБ проведены ретроспективный анализ протоколов эндоскопического исследования и опрос 150 человек. Влияние эрадикационной терапии на течение ГЭРБ оценивалось у 175 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) после эффективно проведенной эрадикации за период 9–12 мес (по данным опроса и контрольной ЭГДС после периода наблюдения). Для изучения диагностических возможностей люминесцентной эндоскопии обследован 51 больной, из них 21 человек без симптомов, характерных для ГЭРБ, составил группу сравнения.

Выявление жалоб и анализ анамнеза заболевания осуществлялись с использованием анкеты-опросника. Оценивалась интенсивность симптомов в баллах по шкале Лайкерта: 1 балл — симптом отсутствует; 2 — слабая выраженность (можно не замечать, если не думать); 3 — умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон); 4 — сильная (нарушает дневную активность или сон); 5 — очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон, требуется отдых). Для оценки динамики симптомов в ходе лечения применялся расчетный показатель в баллах от 0 (симптом отсутствует) до 10 (выражен максимально). Для характеристики обследуемых групп по массе тела использовали индекс Кеттле.

ЭГДС проводилась по стандартной методике. Степень повреждения слизистой оболочки пищевода оценивали согласно классификации M. Savari и G. Miller (1977).

Люминесцентная эндоскопия выполнялась с помощью аппаратно-программного комплекса для люминесцентного эндоскопического исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки «Светоч» (КАП-ЭЛ — «Светоч»).

Для определения качества жизни применялась визуальная аналоговая шкала с оценкой результата в сантиметрах. Оценка качества жизни у больных в лечебных группах включала использование опросника «SF-36 Health Status Survey» (J.E. Ware и соавт., 1993).

Для суточного мониторирования внутрипищеводного pH применялась стандартная техника.

Состояние вегетативной нервной системы определяли по результатам физикального осмотра, а также по стандартизованному опроснику Вейна (2003). У всех больных рассчитывался вегетативный индекс Кердо.

Распространенность ГЭРБ по данным ЭГДС составила 27,8% (у мужчин — 28,8%, у женщин — 26,3%): катаральный эзофагит — 17,4%, эрозивный эзофагит — 10,4%. Достоверных различий по числу случаев катарального эзофагита между мужчинами (17,8%) и женщинами (17,2%) не наблюдалось. Эрозивный эзофагит чаще встречался у мужчин (11,2%), чем у женщин (9,1%).

При изучении влияния возраста установлено, что частота катарального эзофагита после 45 лет снижалась у женщин с 28,5 до 12,7%, у мужчин — с 27,1 до 17,4%. С возрастом частота эрозивного эзофагита у женщин не менялась, а у мужчин возрастала после 25 лет с 5,5 до 17,7% без дальнейшей динамики.

Наиболее значимой сопутствующей патологией при ГЭРБ были ЯБДПК и аксиальные *грыжи*

пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Сочетание ЯБДПК и ГЭРБ достоверно чаще наблюдалось у мужчин, чем у женщин: при катаральном эзофагите соответственно 38,8 и 20,2%, при эрозивном – 25,1 и 17,6%. Среди женщин распространенность ГЭРБ, ассоциированной с ЯБДПК, в разных возрастных группах достоверно не отличалась, у мужчин она уменьшалась после 25 лет с 47,1 до 18,8% при катаральном и с 32,2 до 12,7% при эрозивном эзофагите. При сочетанном варианте обострение ЯБДПК достоверно чаще сопровождалось обострением ГЭРБ.

Частота аксиальных ГПОД при ГЭРБ увеличивалась с возрастом и не зависела от пола. При катаральном эзофагите она составляла 24,9% у мужчин и 23,9% у женщин, при эрозивном эзофагите – 37,4% у мужчин и женщин. Изолированная ГЭРБ достоверно чаще наблюдалась у женщин, чем у мужчин (41,2 и 31,9% – при эрозивном и 42,6 и 31,8% – при катаральном эзофагите).

У лиц моложе 25 лет независимыми факторами риска развития катарального эзофагита являлись женский пол, *недостаточность кардии* (НК), ГПОД, эрозивный антральный гастрит и обострение ЯБДПК, возникновения эрозивного эзофагита – ГПОД и НК. У лиц старше 25 лет к числу таких факторов относились: для катарального эзофагита – НК и эрозивный антральный гастрит (с возрастом риск возникновения катарального эзофагита достоверно уменьшался), для эрозивного эзофагита – мужской пол, НК, ГПОД, эрозивный антральный гастрит.

По мнению автора, для больных ГЭРБ опрос больных должен быть обязательным, поскольку на его основании выявляется ЭНРБ, частота которой в структуре ГЭРБ составляет 30,1%.

У лиц молодого возраста (до 25 лет) при эрозивном эзофагите регистрировались более высокий индекс массы тела (22,5±2,7), преобладание тонуса парасимпатической нервной системы (71,2%), при катаральном эзофагите – отсутствие предшествующей терапии ГЭРБ (95%), симпатикотония (41,8%), эйтония (27,2%), провокация изжоги красным вином (29%). ЭНРБ характеризовалась большей частотой ежедневной и частыми (2 и более раз в неделю) случаями изжоги (78%), эпигастральных болей (43,6%), отрыжки (59,7%) и тошноты (31,0%), частым сочетанием с ЯБДПК (51,7%), симпатикотонией (39,0%), эйтонией (37,9%).

Пациенты старше 25 лет при эрозивном эзофагите достоверно чаще курили (53,1%) и употребляли алкоголь (54,3%), чаще испытывали изжогу (4,1±0,3 дня/нед), боли в эпигастрии (84,0%), ежедневную отрыжку (39,3%), дисфагию (28,4%), срыгивание (34,6%), явления ларингита (21,0%); бессимптомное течение наблюдалось у 19,8% больных.

При катаральном эзофагите пациенты были достоверно моложе (38,7±2,6 года) по сравнению с больными эрозивным эзофагитом (46,8±2,1 года) и ЭНРБ (46,5± 2,4 года).

Применение люминесцентной эндоскопии позволило определить изменение состояния слизистой оболочки пищевода при ЭНРБ по увеличению значений амплитуд спектральных составляющих 3-го канала до 61,03±7,9 ед. (в норме 18,86±2,3) и 4-го канала до 56,40±7,9 ед. (в норме 22,10±3,3). Чувствительность и специфичность метода составили 100 и 87,5% соответственно.

Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) в 19,5% случаев являлась стадией эрозивного эзофагита. Сроки перехода из НЭРБ в эрозивный эзофагит составляли 5,3±1,3 года. Эрозивный вариант при эффективной фармакотерапии не показал прогрессии в более тяжелые формы (язвы, пищевод Баррета).

Успешно проведенная эрадикационная терапия больных ЯБДПК с сопутствующей ГЭРБ приводила к уменьшению частоты изжоги в 62,3% случаев и положительной эндоскопической динамике – в 49,4%.

Высокая клиническая и эндоскопическая эффективность достигнута при приеме в течение 4 нед омепразола (омеза) 20 мг 2 раза в сутки, эзомепразола (нексиума) 40 мг в сутки, рабепразола (париета) 20 мг в сутки в процессе курсовой терапии больных ГЭРБ 0–4-й степени. Достоверных различий в сроках заживления эрозий, количестве больных с полным купированием изжоги между группами, получавшими тот или иной препарат, не обнаружено.

Наиболее эффективными вариантами поддерживающего лечения являлись перманентные: клинико-эндоскопическую ремиссию при ежедневном приеме 20 мг омеза наблюдали в 80% случаев, при приеме через день – в 70%, при приеме 10 мг париета ежедневно – в 73,3%.

Терапия антацидами больных НЭРБ, не получавших ранее лечение H_2-блокаторами и/или ингибиторами протонной помпы, может быть рассмотрена в качестве базисной. Эффективность 8-недельного курса лечения маалоксом в дозе 1 пакетик/таблетка 4 раза в день составила 80%. Проведение 8-недельной поддерживающей терапии в половинной дозе пациентам, «ответившим» на курсовое лечение, было эффективно в 100% случаев.

Диссертация на соискание ученой степени *доктора медицинских наук* выполнена в ФГУ «Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации».

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **О.Н. Минушкин.**

Дата защиты: 20.10.2008 на заседании диссертационного совета Д 121.001.01 при ФГУ «Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ».

О.З. Охлобыстина — **Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома функциональной диспепсии.**

O.Z. Okhlobystina — **Some features of pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of functional dyspepsia syndrome.**
(The theses for MD degree)

Цель исследования — изучение некоторых аспектов патогенеза и клинической картины *синдрома функциональной диспепсии* (СФД), а также эффективности применения различных лекарственных средств для лечения данной категории больных.

Проведено комплексное обследование пациентов с СФД, включавшее подробное описание клинических форм заболевания, сопоставление варианта его течения с особенностями моторики желудка и желудочной секреции, характером и выраженностью морфологических изменений слизистой оболочки желудка, а также оценку психического статуса. Изучена динамика психических и соматических симптомов на фоне применения гастроэнтерологических и психотропных препаратов.

Обследованы 62 больных с диагнозом СФД (51 женщина, 11 мужчин) в возрасте от 16 до 60 лет. Пациентам с подтвержденным диагнозом СФД было проведено углубленное обследование, предусматривавшее исследование желудка методом трансабдоминальной ультрасонографии, суточное мониторирование интрагастральной кислотности, морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), исследование на наличие инфекции *H. pylori* в слизистой оболочке желудка и ДПК гистологическим и биохимическим методами, консультации психиатра с проведением тестирования по шкале Гамильтона и Бека, а также по аналоговой шкале для физической боли.

При язвенноподобном варианте СФД применялся рабепразол, при дискинетическом — домперидон. При смешанном варианте больные получали оба препарата. Пациентам, у которых была выявлена геликобактерная инфекция, назначалась эрадикационная терапия по схеме, включавшей рабепразол, кларитромицин и амоксициллин.

После проведения курса лечения гастроэнтерологическим препаратом больной включался в психофармакологическое исследование, предполагавшее применение плацебо, препарата из группы трициклических антидепрессантов (доксепин) или ингибитора обратного захвата серотонина (флувоксамин).

По мнению автора, выделение различных клинических вариантов заболевания (язвенноподобного и дискинетического) представляется методически обоснованным, однако на практике у многих пациентов (51%) имеется смешанный вариант с преобладанием определенных симптомов в конкретный период времени. СФД часто сочетается с функциональными расстройствами других отделов желудочно-кишечного тракта, особенно с синдромом раздраженного кишечника (71%). У больных с СФД существенно чаще, чем у здоровых, обнаруживаются «негастроэнтерологические» жалобы, также имеющие функциональную природу.

У таких пациентов часто имеют место психические нарушения, соответствующие критериям «соматоформного расстройства». Ведущим психопатологическим синдромом является депрессия, которая носит маскированный характер. В связи с наличием в клинической картине психических нарушений рекомендуется консультация психиатра и последующее совместное наблюдение больных врачами двух специальностей. Показаниями для консультации психиатра являются отсутствие эффекта от симптоматической терапии или появление новых актуальных для больного симптомов после успешно проведенного лечения, прямые или косвенные жалобы на плохое настроение, тревогу, сложности в социальных контактах, высказывание суицидальных мыслей и/или объективные признаки депрессии, тревоги, нарушения социальной адаптации; наличие в анамнезе психической травмы.

У всех пациентов с СФД эндоскопически и гистологически подтверждается наличие гастрита и дуоденита различной степени активности. Однако не отмечено какой-либо связи между характером и выраженностью воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и ДПК и клинической картиной заболевания.

Частота инфицированности *H. pylori* у больных с СФД (по данным биохимического и гистологического методов) оказывается ниже, чем в популяции (45%), что может быть обусловлено преобладанием среди обследованных лиц молодого возраста (средний возраст — 29,57±1,44 года), частым самостоятельным приемом ими блокаторов протонной помпы, снижающих выявляемость *H. pylori*. Не обнаружено корреляции между наличием инфекции *H. pylori* и степенью обсемененности слизистой оболочки желудка, с одной

стороны, и выраженностью симптомов СФД, с другой.

Показатели кислотообразующей функции желудка при СФД не отличались от нормы. У большинства больных (92%), по данным суточной внутрипищеводной pH-метрии, выявлялась эндоскопически негативная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Наличие патологических эпизодов желудочно-пищеводного рефлюкса коррелировало только с возникновением изжоги, но не с клиническими проявлениями СФД.

У значительного числа пациентов отмечались различные нарушения моторики желудка: замедление эвакуации жидкости (13%), ускорение ее эвакуации (67%), снижение тонуса желудка (16%), его гипокинезия (24%). Однако четкой связи между имеющимися нарушениями и клиническими проявлениями заболевания не выявлено.

Для купирования проявления диспепсии при СФД в зависимости от преобладающих симптомов целесообразно назначение антисекреторных средств и прокинетиков. Лицам, у которых была выявлена геликобактерная инфекция, эрадикационная терапия может быть назначена при наличии признаков атрофического гастрита и по желанию больных.

Препараты, прицельно влияющие на секреторную и моторную функции желудка и назначаемые дифференцированно, с учетом имеющихся симптомов, эффективно воздействуют лишь на выраженность диспепсии, не влияя на «внежелудочные» проявления СФД.

Длительное применение трициклических антидепрессантов или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у этих больных способствует не только коррекции психических нарушений, но и уменьшению выраженности диспепсии (в частности, интенсивности боли в эпигастральной области), что оправдывает включение данных препаратов в комплексную схему лечения пациентов с СФД.

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

Научный руководитель: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.Т. Ивашкин**.

Дата защиты: 19.03.2007 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».