

**Учредитель:**

Российская  
гастроэнтерологическая  
ассоциация

**Издатель:**

ООО «Издательский дом  
«М-Вести»  
E-mail: gm-vesti@mtu-net.ru

**Периодичность издания:**

1 раз в 2 месяца

**Тираж:** 3000 экз.

**Подписной индекс:** 73538

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

**Информация о журнале**

находится в Интернете  
на сайте [www.m-vesti.ru](http://www.m-vesti.ru)

**Адрес:**

119992, Москва,  
ул. Погодинская, д. 1, стр. 1  
Кафедра пропедевтики  
внутренних болезней  
Московской медицинской  
академии, «Российский  
журнал гастроэнтерологии,  
гепатологии,  
колопроктологии»

**Телефон:** (095)248-38-23  
(E-mail: [good.day@ru.net](mailto:good.day@ru.net))

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

Перепечатка материалов  
только с разрешения  
главного редактора и издателя

Ответственность за  
достоверность рекламных  
публикаций несут  
рекламодатели

**Состав редакционной коллегии  
и редакционного совета журнала**

**Главный редактор:**

В.Т.Ивашкин

**Исполнительный директор проекта:**

Г.Г.Пискунов

**Ответственный секретарь:**

Т.Л.Лапина  
(E-mail: [good.day@ru.net](mailto:good.day@ru.net))

**Редакционная коллегия:**

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

**Редакционный совет:**

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

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

**Editor-in-chief:**

V.T.Ivashkin

**Production Manager:**

G.G.Piskunov

**Editorial Manager:**

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

**Editorial board:**

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

**Editorial council:**

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

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

# Содержание

---

## К 100-летию присуждения И.П. Павлову Нобелевской премии

---

<i>Балалыкин Д.А.</i> Вклад И.П. Павлова в развитие физиологии пищеварительной системы .....	4
---	---

## Редакционная

---

Терапевтические возможности при гепатоцеллюлярной карциноме .....	11
---	----

## Лекции и обзоры

---

<i>Блюм Х.Е.</i> Гепатит С: современное состояние проблемы .....	20
<i>Герман С.В.</i> Особенности патогенеза, клиники и лечения кожного зуда при синдроме холестаза .....	26
<i>Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г., Дегтярев Д.Н., Пучкова А.А.</i> Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома холестаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни .....	33

## Оригинальные исследования

---

<i>Бондаренко О.Ю., Захарова Н.В., Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Самсонов А.А., Симаненков В.И.</i> Динамика симптомов и эндоскопической картины при стандартной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни .....	40
<i>Джаркенов Т.А., Хрусталёва М.В., Ратникова Н.П., Мовчун А.А.</i> Лечебная тактика при холангиолитиазе после холецистэктомии .....	46

## Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

---

<i>Брискин Б.С.</i> Профилактика и лечение гнойно-некротических осложнений панкреонекроза .....	50
--	----

## Новости колопроктологии

---

<i>Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А., Титов А.Ю., Капуллер Л.Л., Максимова Л.В., Хмылов Л.М.</i> Характер заживления ран после геморроидэктомии, выполненной ультразвуковым скальпелем и традиционными способами .....	59
<i>Кузьминов А.М., Волков М.В.</i> Применение препарата «Нигепан» в консервативной терапии острого геморроя .....	65

## Страница главного гастроэнтеролога региона

---

<i>Зайцев С.В.</i> Опыт работы главного гастроэнтеролога Ярославской области .....	68
---	----

## Обмен опытом

---

<i>Кучерявый Ю.А., Гаджиева М.Г.</i> Висмута трикалия дицитрат в схемах терапии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастроудоденальной зоны .....	71
<i>Шульпекова Ю.О., Маевская М.В., Ешану В.С., Ивашкин В.Т.</i> Возможности коррекции энцефалопатии у больных с тяжелыми поражениями печени .....	76
<i>Губергриц Н.Б., Василенко И.В., Зубов А.Д., Момот Н.В., Станиславская Э.Н.</i> Клиническое наблюдение злокачественной карциноидной опухоли поджелудочной железы .....	82

## Информация

---

<i>Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Крылов Н.Н.</i> Профилактика, диагностика и лечение новообразований толстой кишки (По материалам Международного конгресса) .....	86
Правила для авторов .....	92

# Contents

---

## To the 100-th anniversary I.P.Pavlov of the Nobel price award

---

*Balalykin D.A.*

I.P.Pavlov's role in development of physiology of alimentary system .....4

## Editorial

---

Therapeutic options at hepatocellular carcinoma .....11

## The lectures and reviews

---

*Blum H.E.*

Hepatitis C: state-of-the-art of the problem .....20

*German S.V.*

Pathogenesis, clinical manifestations and treatment of pruritus  
in cholestatic syndrome .....26

*Volodin N.N., Degtyaryev A.V., Mukhin Yu.G., Degtyaryev D.N., Puchkova A.A.*

Differential diagnostic algorithm for cholestatic syndrome in newborns  
and children of the first months of life .....33

## Original investigations

---

*Bondarenko O.Yu., Zakharova N.V., Ivashkin V.T., Lapina T.L., Mayev I.V.,*

*Samsonov A.A., Simanenkov V.I.*

Development of symptoms and endoscopic presentation at standard therapy  
of gastroesophageal reflux disease .....40

*Dzharkenov T.A., Khrustalyeva M.V., Ratnikova N.P., Movchun A.A.*

Medical tactics at cholangiolithiasis after cholecystectomy .....46

## National college of gastroenterologists, hepatologists

---

*Briskin B.S.*

Prophylaxis and treatment of purulent-necrotic complications  
of pancreonecrosis .....50

## News of a coloproctology

---

*Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A., Titov A.Yu., Kapuller L.L.,*

*Maksimova L.V., Khmylov L.M.*

Healing of wounds after the hemorrhoidectomy performed by ultrasound  
scalpel and traditional methods .....59

*Kuzminov A.M., Volkov M.B.*

Application of «Nigepan» drug in conservative therapy of acute hemorrhoids .....65

## Page of the main gastroenterologist of region

---

*Zaytsev S.V.*

Experience of the chief gastroenterologist of the Yaroslavl area .....68

## Exchange of experience

---

*Kucheryavy Yu.A., Gadzhieva M.G.*

Bismuth tripotassium dicitrate in modes of therapy of erosions and ulcers  
of gastroduodenal mucosa .....71

*Shulpekova Yu.O., Mayevskaya M.V., Yeshanu V.S., Ivashkin V.T.*

Options of encephalopathy treatment in patients with severe liver lesions .....76

*Gubergrits N.B., Vasilenko I.V., Zubov A.D., Stanislavskaya E.N.*

Clinical case of the malignant carcinoid tumor of the pancreas .....82

## Information

---

*Vetshev P.S., Stoyko Yu.M., Krylov N.N.*

Prophylaxis, diagnostics and the treatment of large intestine neoplasms  
(proceedings of the International congress) .....86

Rules for authors .....92

УДК 612.3(092 И.П. Павлов)

# Вклад И.П. Павлова в развитие физиологии пищеварительной системы

Д.А. Балалыкин

(НПО «Медицинская энциклопедия» РАМН)

Статья посвящена юбилейной дате – 100-летию со дня присуждения выдающемуся русскому ученому И.П. Павлову Нобелевской премии за его труды по проблемам физиологии. Дан обзор тех представлений, которые уже существовали в науке до И.П. Павлова и стали отправной точкой его исследований в области физиологии пищеварения. И.П. Павлов при помощи оригинальных экспериментальных методов представил работу пищеварительного тракта как целостно функциональную саморазвивающуюся и саморегулирующуюся систему, т. е. систему, действующую по принципу целостности и принципу поэтапного развития и саморегуляции функций.

**Ключевые слова:** И.П. Павлов, физиология пищеварительной системы.

100-летие со дня присуждения И.П. Павлову Нобелевской премии является для историков медицины удачным поводом для анализа значения его трудов в развитии физиологии пищеварения и экспериментальной хирургии желудочно-кишечного тракта.

Ранее Г.Х. Шингаров [13] в своей монографии, посвященной творчеству И.П. Павлова, рассматривал его работы по физиологии пищеварения в контексте анализа проблем теории и метода познания. Он указал на фундаментальные инновационные моменты в методологии И.П. Павлова. Н.А. Григорян в большой вступительной статье к «Избранным трудам» И.П. Павлова подробно показан исторический контекст создания ученым новой физиологии пищеварения, восстановлена хронология его трудов [5]. Большинство исследователей анализировали практические аспекты работ И.П. Павлова или воссоздавали историческую картину создания им тех или иных теоретических построений [1, 2, 6]. Между тем именно методологическое значение работ И.П. Павлова, выдвинувшего проблему саморегуляции функции организма, и представляется, на наш взгляд, наиболее интересным для исторического анализа. Настоящая статья является развитием наших совместных с Г.Х. Шингаровым исследований этого вопроса [3, 14].

Мировоззренческие установки И.П. Павлова сложились в русле картезианской интеллектуальной традиции, в соответствии с которой природный мир (в том числе живые организмы) представлялся своеобразным сложным механизмом, созданным Творцом. На основе этого мировоззрения ранее возникло и учение Р. Декарта о рефлексах. В духе этой традиции И.П. Павлов рассматривал организм высокоразвитых животных и человека как сложный механизм, целесообразно действующий на основе строго детерминированных законов. Для И.П. Павлова весьма важным было адекватно оценить в процессе работы уровень развития современной ему медицинской науки.

И.П. Павлов четко понимал, чем занимались его предшественники и чего они достигли. К моменту выполнения им своих исследований физиологи осознали, что система пищеварения — это своеобразный «завод», в котором пища подвергается механической и, в первую очередь, химической обработке. «Все это, — писал он, — современная физиология изучала, добывая из организма указанные реактивы или чистые ферменты и исследуя в химических стаканах действие их на составные части пищи во взаимное отношение между собою. На основании такого знания главным образом и построен наукой процесс обработки,

или, как называют его, процесс переваривания пищи, пищеварения» [10, с. 20].

Физиологию пищеварения этого периода И.П. Павлов определял как аналитическую. Уровень развития данной науки характеризовался отсутствием представления о пищеварительной системе как о едином целом. «Наука, — отмечал И.П. Павлов, — еще не пробовала, да и не могла до сих пор приступить к синтезу реального пищеварения, т. е. к объединению иногда расходящихся интересов как всех пищевых веществ между собой, так и всего пищеварительного канала ко всему организму» [10, с. 162].

Именно из-за отсутствия адекватных теоретических и методологических предпосылок оставались безуспешными попытки некоторых физиологов разработать целостное, синтетическое учение о функциях пищеварения. Прежде всего отсутствовали научно обоснованные представления о самом организме как о целостной саморазвивающейся и саморегулирующей системе, поскольку, как указывал И.П. Павлов, «представление об организме как о целой системе коренится в нас недостаточно прочно» [8].

Однако общее понятие о пищеварении как о целостной системе было хотя и необходимым, но недостаточным условием создания синтетической физиологии. Это общее понятие о системности функций пищеварения должно было реализоваться в виде конкретной научной идеи, благодаря которой из отдельных фактов можно было создать целостное учение. «Только идея общей, совместной работы частей», — подчеркивал И.П. Павлов, — проливает яркий свет на всю исследуемую область. Такая идея нужна для того, чтобы было «на что цеплять факты», для того, чтобы было «с чем двигаться вперед», для того, чтобы было «что предполагать для будущих изысканий».

И.П. Павлов создал новую физиологию пищеварения на основе постулирования двух принципов функционирования пищеварительной системы, которые он понимал в неравном единстве — *принцип системности и принцип поэтапного развития и саморегуляции функций организма*. Выдвижение этих принципов как основы физиологического осмысления жизнедеятельности организма представляет особый интерес для современных исследований, ставящих проблему прямых и обратных связей в изучении и моделировании биологических систем.

Н. Винер, заслуженно признающийся историком создателем кибернетики, четко формулировал вопрос о сходстве механизмов реализации прямых и обратных связей в машинах и живых организмах в качестве одного из ключевых в разработанной им теории [4]. Важнейшим источником идей, которые легли в основу его математических моделей кибернетических систем, Н. Винер называл работы К. Бернара о гомеостазисе. Опыт

К. Бернара, в которых он исследовал артериальное давление, заключали в себе эксперименты с одно-, максимум, двухступенчатой системой обратных связей. Например, связь «изменение температуры системы (организма) → изменение артериального давления». Работы И.П. Павлова представляют собой модели с гораздо более многосвязными (три—четыре и более) цепочками прямых и обратных связей. К тому же И.П. Павлов не просто исследовал различные состояния живого организма, а создавал экспериментальные модели, воспроизводящие заранее заданные схемы многосвязных взаимодействий.

Павловский принцип поэтапного развития и саморегуляции функций пищеварения явился в науке идеей новой, отличной от всех существовавших до этого представлений о деятельности организма. Но И.П. Павлов высоко ценил все сделанное до него и умел включить этот багаж в систему своих исследований, используя в качестве исходного «строительного материала».

*Во-первых*, это наблюдения Ewald и Boas, а также экспериментальные данные и идеи Р. Гейденгайна о поэтапной деятельности желудка с наличием на каждом этапе своего специфического раздражителя. В одной из «Лекций о работе главных пищеварительных желез» И.П. Павлов говорил: «Из других авторов должно указать еще на Гейденгайна, так обогатившего вообще физиологию отделения и, в частности, относительно желудка сообщившего несколько верных фактов и пустившего в обращение несколько плодотворных идей. От него вышли некоторые факты и идея о расчленении отделительного процесса по периодам и по раздражителям и мысль о важном значении исследований различных сортов еды, взятых на отделительную работу желудка» [10, с. 151].

Развив идеи своих предшественников в ходе собственных многочисленных исследований, И.П. Павлов доказал, что функции желудка внутренне структурированы, реализуются в строго последовательном порядке в отдельных звеньях. В свою очередь, деятельность каждого из этих звеньев имеет своего специфического раздражителя. Этот взгляд на поэтапный характер реализации функций желудка И.П. Павлов впоследствии распространил на всю пищеварительную систему. При помощи строгих и точных экспериментальных исследований он показал, какие факторы являются специфическими возбудителями для каждого отдельного звена пищеварительного канала.

*Во-вторых*, важнейшим теоретическим источником создания И.П. Павловым новой физиологии пищеварения были идеи саморегуляции функций организма.

В 50-х годах XIX в. К. Бернар создал учение о постоянстве внутренней среды организма (гомеостазисе), открыв механизмы саморегуляции уровня сахара в крови и поддержания температу-

ры тела теплокровных позвоночных на заданном уровне. В 60–80-х годах ряд физиологов, и прежде всего К. Людвиг, получили интересные доказательства, прояснившие принципы поддержания артериального давления на определенном уровне и заданных границах нормы.

И.П. Павлов принимал активное участие в исследовании регуляторных механизмов артериального давления. В работе «Блуждающий нерв как регулятор общего кровяного давления» он дал некоторую обобщающую характеристику работ по изучению саморегуляции артериального давления: «По Бернару, общее кровяное давление принадлежит к таким же постоянным величинам теплокровного организма, как, например, его температура. И действительно, людвиговской школе физиология одолжена фактическим доказательством способности кровеносной системы удерживать норму общего кровяного давления в случае значительных изменений количества крови в том или другом смысле, при кровопусканиях и трансфузиях. Примыкая к этим работам, я показал, что и при нормальном ходе жизни давление упорно сохраняется на известном уровне в продолжение больших промежутков времени и при очень разнообразных условиях» [9, с. 308].

При исследовании механизмов саморегуляции артериального давления И.П. Павлов обратил внимание на такой элемент данного процесса, как «**обратные**» рефлексы, которые он описал как «возбуждение нервов, действующих в обратном направлении». В 1879 г. в «Pfluger's archiv» он опубликовал статью «К учению об иннервации кровяного русла», в которой писал: «... при 120 мм и ниже, возможно, представляются условия для возбуждения нервов, действующих в *обратном направлении* (курсив мой — Д. Б.), чем депрессоры (к сожалению, подобные механизмы еще удовлетворительно не выяснены); следовательно, с устранением этих регуляторов кровяное давление должно упасть ниже нормы» [7, с. 67].

В 1912 г. И.П. Павловым был представлен механизм саморегуляции артериального давления в более обобщенном виде. Выступая перед студентами Военно-медицинской академии, он говорил: «Вы видите, таким образом, факт сцепления двух рефлексов. Я вызываю, раздражая п. ischiadicus, один рефлекс, а *результат этого рефлекса* (курсив мой — Д. Б.) — повышение давления — вызывает другой рефлекс с depressor cordis. Перед вами два сцепленных рефлекса, *причем конец одного является началом другого*» [12, с. 475]. Рассмотренный процесс саморегуляции артериального давления имеет циклический характер и осуществляется при помощи «прямых» и «обратных» рефлексов (по современной терминологии, «прямых» и «обратных» связей). Ведущее значение при этом имеет результат рефлекса как момент, инициирующий новый цикл саморегулирующейся деятельности.

И.П. Павлов поставил вопрос: имеют ли место механизмы саморегуляции, подобные открытым при изучении артериального давления, в деятельности пищеварительной системы? Проведенный им эксперимент дал положительный ответ на этот вопрос. «Если при многих органах, — писал ученый, — несомненно доказано существование антагонистической пары управляющих органом нервов, то почему же не быть этому и при железах? Может быть даже, этот антагонизм есть общий принцип всех иннерваций» [10, с. 85].

Для создания новой физиологии пищеварения необходимо было иметь общий план работы, требовалось уяснить общий механизм, при помощи которого отдельные звенья функционирующей системы взаимодействуют и связываются друг с другом. Требовалось также показать, как в результате деятельности одного звена создаются обстоятельства, инициирующие деятельность другого, следующего за ним. И так от начала до конца — от приема пищи до всасывания пищевых веществ в тканях организма. В современной терминологии это означает систему прямых и обратных связей в функциональных системах организма, из которых складывается его целостная жизнедеятельность. Конечно, в основном И.П. Павлов описывал свои наблюдения научным языком конца XIX в. Однако и для нас важно показать это на конкретных примерах: создавая новую физиологию, он активно использовал и новую терминологию, а именно, общепринятую сегодня лексику медицинской кибернетики — «прямые и обратные связи», «поэтапное регулирование», «функциональные системы» и пр.

Гений И.П. Павлова состоял в том, что он, исходя из отдельных теоретических предпосылок и фактов, при помощи адекватных экспериментальных методов смог представить работу всего пищеварительного канала как целостно функционирующую, саморазвивающуюся и саморегулирующуюся систему — систему, действующую по двум принципам — **принципу целостности и принципу поэтапного развития и саморегуляции функций**.

Принцип поэтапного развития и саморегуляции функций лежит в основе саморазвивающихся и саморегулирующихся систем. Деятельность отдельных элементов таких систем осуществляется в определенной последовательности. Важно, что результат деятельности предшествующего элемента (импульс, выделяемый фермент или иной субстрат) становится триггерным механизмом деятельности последующего, при этом одновременно, сам по себе, является фактором саморегуляции функционирующего звена. Указанный принцип был у И.П. Павлова основополагающей идеей в исследовании функций пищеварения.

В общих чертах эту идею он сформулировал следующим образом: «Перед нами поучительный,

уже и ранее намечавшийся, факт преемственности и связи работы одного отдела пищеварительного канала с работой последующего отдела. Слюна, увлажняя сухое, могла фигурировать в желудке в качестве раздражителя, как вода. В самом желудке психическое отделение, начиная пищеварение, тем самым, как мы видели, обеспечивает его продолжение. Этот принцип в случае кислоты как раздражителя *рапсегас* выступает с особой ясностью» [10, с. 157].

Изучение целостного процесса пищеварения И.П. Павлов начинал с анализа роли слюны, показав, что помимо увлажнителя пищи слюна играет и роль возбuditеля деятельности желудочных желез — следующего звена пищеварения. До работ И.П. Павлова наука располагала лишь отрывочными сведениями об их деятельности. Первый вопрос, который возникал при исследовании желудочной секреции, касался триггерного механизма начала пищеварения в желудке. Многие физиологи считали, что такой причиной являются механические и другие свойства пищи, раздражающие действующие на слизистую оболочку желудка.

Основная задача состояла в установлении факта выделения запального, так называемого психического желудочного сока. «В пепсиновых железах. так же как и в слюнных, уже один вид пищи (стало быть, действие последней с некоторого расстояния) или действие последней на другой орган чувств вызывает сокоотделение, это так называемая психическая секреция желудочного сока, на которую Биддер и Шмидт указывали уже в 1851 г.» [11, с. 482].

«Полноценно исследовать психическую секрецию желудочных желез стало возможно лишь после создания методики мнимого кормления, которое в сочетании с желудочной фистулой давало возможность исследовать влияние комплекса факторов во время еды на желудочное пищеварение в «чистом» виде, так как при этом пища и слюна не попадают в желудок. Оказалось, что при наличии аппетита причиной начала желудочного сокоотделения являются вкусовые качества пищи при их взаимодействии с соответствующими рецепторами полости рта. Благодаря этому в желудке начинается секреция так называемого аппетитного или запального сока, который есть «единственное начало отделительного процесса и неизбежное условие продолжения его, так как только начавшееся под его влиянием переваривание этих веществ дальше может поддерживать само себя» [10, с. 137–138]. Акт приема пищи влияет на желудочные железы через рефлексы блуждающего нерва. При перерезке этого нерва «запальный», аппетитный, сок не выделяется. В эксперименте было выявлено время начала сокоотделения, количество и качество желудочного сока, выделяющегося при приеме различных видов пищи. Опыты И.П. Павлова и его сотрудников показали, что этот процесс

настолько регулируем, что для каждого вида пищи существует точно определенное время его начала. Были четко установлены продолжительность, окончание секреции и максимум выделения сока. При употреблении каждого вида пищи как количество, так и качество желудочного сока от часа к часу менялись совершенно специфически.

И.П. Павлов доказал, что психический сок не может обеспечить весь процесс переваривания пищи в желудке, поскольку он: 1) выделяется постоянно в ходе желудочного пищеварения и 2) имеет неспецифический характер, т. е. при приеме разных видов пищи обладает более или менее одинаковой переваривающей силой. Все это наводило на мысль, что «различие в переваривающей силе сока при различных сортах еды в последующие часы отделительной работы должно исходить из особенностей химического раздражения со стороны той или другой пищи» [10, с. 138–139]. Было четко продемонстрировано, что после первой, психической, фазы желудочного пищеварения начинается вторая, химическая.

И здесь вновь мы должны остановиться на методологии И.П. Павлова. Описанные выше опыты, в процессе которых было доказано наличие «психической» стадии желудочной секреции, состоялись при помощи блестящей экспериментальной модели, именуемой «метод мнимого кормления». В этом эксперименте самым удивительным образом уместились и научное провидение, и реализация принципов естественнонаучного познания, связанных с воспроизведением научного факта в виде эксперимента, и проблема научного метода.

К тому времени, когда И.П. Павлов стал заниматься физиологией пищеварения, уже применялся ряд методов изучения функций разных отделов пищеварительной системы. Но эти методы страдали двумя существенными недостатками. *Во-первых*, это были острые опыты, имевшие характер вивисекционных, нарушавших нормальное течение физиологических процессов, что часто приводило к регистрации отклоняющихся от нормы физиологических явлений. Обобщая накопленный опыт вивисекции как метода изучения функций пищеварения, И.П. Павлов писал, что «обыкновенное, простое резание животного в остром опыте, как это выясняется теперь с каждым днем все более и более, заключает в себе большой источник ошибок, так как акт грубого нарушения организма сопровождается массой задерживающих влияний на функцию разных органов» [10, с. 35]. *Во-вторых*, сами по себе некоторые методы были недостаточно разработаны. Другими словами, на принятом тогда методическом уровне являлось невозможным достижение поставленной цели в полной мере. Примером такой методики была желудочная фистула В.А. Басова, открывавшая большие возможности, но неиспользованная полно-

ценно до создания И.П. Павловым методики «многого кормления».

Ранее нами рассматривались роль И.П. Павлова в раскрытии возможностей гастростомы В.А. Басова и значение наблюдения П. Рише в 1878 г. за пациенткой с гастростомой, наложенной по поводу посттравматической непроходимости пищевода для создания методики «многого кормления». [3, 14]. Здесь важно подчеркнуть, что в основе методики «многого кормления» лежали три основных аспекта. *Во-первых*, стояла задача создать условия для получения из желудочной фистулы чистого желудочного сока. *Во-вторых*, случай, описанный Рише, в котором происходило выделение желудочного сока в условиях изоляции желудка от ротовой полости, подсказывал мысль о механизме решения задачи. *В-третьих*, у И.П. Павлова оформилась иницирующая научная идея относительно того, что психические и рефлекторные раздражения играют важную и самостоятельную роль в целостном процессе пищеварения. Впоследствии эта идея реализовалась в его научном творчестве в виде учения о психическом, или аппетитном, желудочном соке и о двух фазах желудочного пищеварения.

С целью исследования процессов, происходящих в желудке, была предложена экспериментальная модель, названная И.П. Павловым «метод маленького желудка». В соответствии с этой моделью часть желудка перевязывали и отделяли от общей массы органа. В зависимости от того, как переваривалась пища в большей части желудка, экспериментатор мог наблюдать через фистулу «маленького желудка» всю динамику работы желез слизистой оболочки желудка. Модель «маленького желудка» была создана, заметим, исходя из принципа целостности с пониманием того, что часть слизистой будет вести себя так же, как вся слизистая большого желудка.

Имея адекватный метод исследования, И.П. Павлов смог определить, как происходит работа желудочных желез во второй, химической, фазе желудочного пищеварения. Специфическим возбудителем желудочных желез в данной фазе оказался **результат** переваривания пищи под воздействием «запального», аппетитного, сока. Это прежде всего пептоны, которые образуются в процессе расщепления белков под влиянием белкового фермента — пепсина. Осуществляется реакция по типу: **результат** действия аппетитного сока на белки (пептоны) — выделение желудочного сока второй, химической, фазы желудочного пищеварения. Далее из желудка пища переходит в двенадцатиперстную кишку. Поступление ее в кишечник имеет, как известно, прерывистый характер — отдельными порциями. Предшественниками И.П. Павлова (Гирш и Меринг) было установлено, что переход содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку регулируется верхним отделом

кишечника путем закрытия и открытия привратника. И.П. Павлов и его сотрудники доказали, что рефлекс со слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, регулирующий поступление пищевой массы в кишечник, возникает под влиянием кислой реакции желудочного содержимого. При этом основным фактором в регуляции поступления пищевой массы в кишечник и стимулятором деятельности поджелудочной железы является не какое-то свойство пищи, а продукт деятельности желудочных желез — соляная кислота. «Сильнейшим возбудителем деятельности поджелудочной железы является кислота, а пища, обработанная желудочным соком, вступает в двенадцатиперстную кишку уже в кислой реакции» [10, с. 176].

Почему кислая реакция, а не какое-либо другое свойство пищи, поступившей из желудка, является главным возбудителем деятельности поджелудочной железы? Биологический смысл этого явления И.П. Павлов видел в следующем. В панкреатическом соке содержатся ферменты, имеющие белковую природу, которые в кислой среде могли бы подвергнуться разрушающему действию пепсина. Изменение реакции химуса в кишечнике на щелочную нейтрализует действие пепсина. Панкреатический сок, подчеркивал И.П. Павлов, действует прежде всего как сода, как щелочной равновесия. Нейтрализация кислой среды пищи в двенадцатиперстной кишке по типу положительной обратной связи оказывает свое действие на привратник и очередная порция содержимого желудка снова поступает в кишечник. Таким образом, передвижение пищи из желудка в кишечник осуществляется в режиме саморегулирующейся системы: результат функционирования желудочных желез — кислая пища, попадая в двенадцатиперстную кишку, вызывает обратный тормозящий рефлекс на пилорический отдел; результат деятельности поджелудочной железы — щелочная среда — вызывает положительный обратный рефлекс на пилорическую часть желудка и в кишечник поступает новая порция химуса. Таким оказался открытый И.П. Павловым механизм саморегуляции перехода пищи из желудка в кишечник. «Можно поэтому, — писал И.П. Павлов, — представить себе, что панкреатический сок, возбуждаясь кислотой желудка и сам будучи щелочным, приготовляет для себя подходящую реакцию, нейтрализуя кислоту. Вместе с тем при этой нейтрализации, неблагоприятной для пепсина, панкреатический сок предохраняет себя от разрушающего действия этого фермента» [10, с. 159].

При изучении И.П. Павловым многоуровневого и многозвенного процесса пищеварения выяснилось, что не все компоненты пищи в разных отделах пищеварительного канала подвергаются одинаковой поэтапной обработке. Существенные особенности были открыты в процессе перевари-



вания жиров. Оказалось, что жиры, как таковые, тормозят деятельность желудочных желез и затрудняют выделение желудочного сока. В лаборатории И.П. Павлова был подробно изучен механизм действия жиров на деятельность желез различных отделов пищеварительного канала. Выяснилось, что воздействие жиров проявляется и в двенадцатиперстной кишке. Их влияние вызывает обратный тормозящий рефлекс на желудочную секрецию и в то же время стимулирует деятельность поджелудочной железы, аналогично вышеописанному действию кислоты. Под влиянием специфического фермента — липазы — жиры распадаются до более простых веществ (мыла), которые, в свою очередь, оказывают обратное стимулирующее влияние на деятельность желудочных желез.

На примере переваривания жиров отчетливо прослеживается реализация принципа поэтапного развития и саморегуляции функций пищеварения: жир как сложное химическое вещество тормозит деятельность желудочных желез с поверхности двенадцатиперстной кишки по типу обратного рефлекса. Но **результат** переваривания жиров под влиянием липазы — мыла — оказывает обратное стимулирующее воздействие на железистый аппарат желудка. Биологический смысл этого процесса ясен. Жиры не расщепляются под влиянием пепсина, однако мыла, образовавшиеся в кишечнике, при обработке жира липазой оказывают стимулирующее воздействие на желудочные железы и способствуют метаболизму белков.

Характеризуя роль двенадцатиперстной кишки во всей сложной работе пищеварительного канала, И.П. Павлов образно назвал ее «умницей». На примере ее деятельности видна не только чрезвычайно тонкая приспособленность деятельности отдельных частей пищеварительной системы, «но и механичность происходящего в желудке и кишках ... факт, показывающий в одно время и тонкость механизма и механичность его» [12, с. 250].

Исследуя и раскрывая механизмы целесообразной деятельности как различных отделов пищеварительного канала, равно как и пищеварительной системы в целом, И.П. Павлов ставил себе вопрос: какое звено функционирующей системы задает параметры ее целесообразной деятельности? На этот вопрос он отвечал однозначно: характер восприятия, рецепции, возбудительной деятельности отдельных звеньев целостной системы. «Первостепенная важность, — писал он, — должна быть заключена в том обстоятельстве, что периферические окончания центростремительных нервов, в противоположность нервным волокнам, обладающим общей раздражительностью, специфичны, т. е. перерабатывают в нервное раздражение только или по преимуществу лишь определенные виды внешних агентов. Отсюда деятельность

зависящих от них (т. е. от периферических окончаний) органов является целесообразной, т. е. вызываемой определенными условиями и таким образом образуется, происходит этот всегда поражающий нас как бы ум органов» [10, с. 90–91].

В проведенном кратком анализе работ И.П. Павлова по физиологии пищеварения мы попытались показать, как был открыт принцип поэтапного развития и саморегуляции и как развивалось и обогащалось его понимание посредством изобретаемых И.П. Павловым методов экспериментального исследования и принципиально новых теоретических обобщений.

И вновь вернемся к вопросам, которые спустя более чем полвека после присуждения И.П. Павлову Нобелевской премии ставил Н. Винер. Понимание организма как целостной совокупности саморегулирующихся функциональных систем, путем прямых и обратных связей взаимодействующих друг с другом, дало в процессе развития картезианского метода познания идею создания «умной машины», которая могла бы регулировать сама себя в рамках реализации заданной ей функции.

Идея моделирования процессов в биологических системах привлекла огромное внимание ученых во второй половине XX в. Тот же Н. Винер в ходе экспериментов, проводимых совместно с А. Розеблэтом в Институте кардиологии г. Мехико, пытался выяснить возможность моделирования физиологических процессов в нейрофизиологии и кардиологии [4]. Ведь очевидно, что это создает возможность математического описания и, следовательно, воспроизведения. Воспроизведение, в свою очередь, значит возможность конструировать «умные машины», помогающие организму осуществлять его нарушенные патологическим процессом функции либо замещать их, что и является предметом трансплантологии. Это и есть ключ к решению главной проблемы физиологии и клинической медицины — возможности осознанно, патогенетически обоснованно, воздействовать на патологический процесс. Указанная задача не реализуема без глубокого понимания и, главное, моделирования этого патологического процесса.

Прогресс медицинской техники и клинической медицины, особенно в тех областях, где принципы кибернетики и созданные на их основе «умные машины» прямо определяют некоторые этапы лечебного процесса (трансплантология, кардиология и пр.), был прямо обозначен в исторической ретроспективе созданием новой, синтетической физиологии взамен старой, аналитической. И, безусловно, первенство в этой области, прорыв в методологии познания, принадлежит И.П. Павлову.

## Список литературы

1. *Асратян Э.А.* И.П. Павлов. Жизнь и научное творчество. — М.—Л.: Изд-во АН СССР, 1949. — 208 с.
2. *Асратян Э.А.* Очерки по физиологии условных рефлексов — М.: Наука, 1970. — 359 с.
3. *Балалыкин Д.А., Шингаров Г.Х.* О некоторых аспектах интеграции эксперимента и клиники в работах В.А. Басова и И.П. Павлова и их значении в истории желудочной хирургии // Пат. физиол. — 2003. — № 3. — С. 26–29.
4. *Винер Н.* Кибернетика и общество. — М., 2003. — 600 с.
5. *Григорян М.А.* Великий физиолог // И.П. Павлов. Избр. тр. — М.: Медицина, 1999. — 447 с.
6. *Орбели П.А.* Вопросы высшей нервной деятельности. — М.—Л.: Изд-во АН СССР, 1949. — 801 с.
7. *Павлов И.П.* К учению об иннервации кровеносного русла (предварительное сообщение) // И.П. Павлов. Полн. собр. соч. — Т. 1. — М.—Л., 1951.
8. *Павлов И.П.* Блуждающий нерв как регулятор общего кровяного давления // И.П. Павлов. Полн. Собр. Соч. — Т. 1. — М.—Л., 1951.
9. *Павлов И.П.* О выживании собак с перерезанными блуждающими нервами // И.П. Павлов. Полн. собр. соч. — Т. 1. — М.—Л., 1951.
10. *Павлов И.П.* Лекции о работе главных пищеварительных желез. // И.П. Павлов. Полн. собр. соч. — Т. 2, кн. 2. — М.—Л., 1951.
11. *Павлов И.П.* Внешняя работа пищеварительных желез и ее механизм // И.П. Павлов. Полн. собр. соч. — Т. 2, кн. 2. — М.—Л., 1951.
12. *Павлов И.П.* Лекции по физиологии // И.П. Павлов. Полн. собр. соч. — Т. 5. — М.—Л., 1952.
13. *Шингаров Г.Х.* Научное творчество И.П. Павлова. Проблемы теории и метода познания. — М.: Медицина, 1985. — 207 с.
14. *Шингаров Г.Х., Балалыкин Д.А.* В.А. Басов и И.П. Павлов: от клинического случая к созданию экспериментальной методики // Мед. помощь. — 2003. — № 1. — С. 46–49.

## I.P. Pavlov's role in development of physiology of alimentary system

D.A. Balalykin

The article is devoted to the 100-th anniversary of the Nobel Prize award given to the Russian scientist I.P. Pavlov for his works on the problems of physiology. Review of the views that existed in this field of science before Pavlov's works is given. These opinions became a starting point for his researches in physiology of digestion. I.P. Pavlov by his original experimental methods has presented activity of the gut as an integral functional system with self-developing and automatically adjusting properties, i.e. the system functioning by a principle of integrity and step-by-step development with self-regulation of functions.

**Key words:** I.P. Pavlov, physiology of alimentary system.

УДК 616.36-006.6-08

# Терапевтические возможности при гепатоцеллюлярной карциноме

Гепатоцеллюлярная карцинома – одна из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей, основным фактором риска которой служат инфицирование вирусами гепатита В и С. Резекция опухоли или трансплантация печени являются радикальными методами лечения, по показаниям используется местная терапия, делаются попытки применения медикаментозных средств различных классов.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, вирусы гепатита В и С, резекция, трансплантация печени.

На гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) приходится примерно 6% от всех злокачественных опухолей. Они занимают пятое место в мире среди наиболее распространенных злокачественных новообразований и третье место среди причин смерти от онкологических заболеваний. В США годовая частота ГЦК составляет 2,4 на 100 000 человек. В последние два десятилетия отмечается рост числа больных с указанной патологией, причем неуклонно увеличивается их процент среди лиц молодого возраста. Наиболее вероятно это обусловлено большой распространенностью гепатита С и вирусзависимого цирроза.

С ГЦК связано несколько факторов риска. Наиболее часто встречающийся из них – инфицирование вирусом гепатита В. Около 85% таких больных выявляется в странах восточной и юго-восточной Азии и в районе африканской Сахары. В этих местах наблюдается эндемия хронической *HBV*-инфекции и примерно 80% случаев ГЦК ассоциируется с хроническим гепатитом В. В 70–90% ГЦК, связанная с *HBV*, возникает у лиц, страдающих циррозом печени. Кроме того, имеется строгая причинно-следственная зависимость между ГЦК и инфицированием вирусом гепатита С, что представляет большую клиническую проблему, с которой большинство гастроэнтерологов постоянно сталкивается в своей повседневной практике. Почти все связанные с *HCV* случаи ГЦК развиваются у больных циррозом. К другим факторам риска относятся:

- злоупотребление алкоголем, который может быть синергистом с *HCV* в стимуляции канцерогенеза в печени;
- цирроз любого происхождения (опасность

развития ГЦК существенно увеличивается при сочетании с вирусной инфекцией);

– врожденные метаболические расстройства (гемохроматоз, тирозинемия, гликогеноз, пищевые отравления афлатоксинами). В США хроническая вирусная инфекция встречается не более чем у 30–40% больных ГЦК. У мужчин ГЦК развивается в 2–4 раза чаще, чем у женщин.

## Патогенез

Канцерогенез представляет собой поэтапный процесс, предполагающий последовательные генетические мутации, которые приводят к активации онкогена или инактивации гена, подавляющего через разнообразные механизмы рост опухоли. Однако молекулярные изменения при развитии ГЦК полностью не объяснены, и ведущие механизмы гепатоцеллюлярного канцерогенеза не идентифицированы. Стойкое повреждение печени, частично вызываемое свободными радикалами и провоспалительными цитокинами, играет ключевую роль в развитии данной патологии. Описаны множественные мутации p53 – гена-супрессора опухоли. Указанные мутации могут быть ранними этапами опухолевой трансформации, но могут также включаться и в поздние сроки этого процесса. Одна из этих мутаций имеет взаимосвязь с воздействием афлатоксина. Проводятся исследования по клиническому применению генной терапии ГЦК с использованием переносчиков p53, но результаты этой 1-й фазы исследования не опубликованы.

Молекулярно-генетические исследования свидетельствуют о том, что имеются две категории

Показатели, используемые в прогностических классификациях (Z. Hassoun, G.J. Gores, 2003)

Показатели	BCLC	CLIP	GETCHC	Okuda
Общий статус	+		+	
Характеристика опухоли:				
размер	+	+		+
инвазия сосудов	+	+	+	
внепеченочное распространение	+			
АФП		+	+	
Функции печени:				
СТР-стадия	+	+		
портальная гипертензия	+			
асцит				+
билирубин	+		+	+
альбумин				+
ЩФ			+	

**Примечание.** АФП – альфа-фетопроtein; СТР – Child–Turcotte–Pugh; ЩФ – щелочная фосфатаза; BCLC, CLIP, GETCHC и Okuda – см. по тексту.

ГЦК – с низким и высоким уровнями хромосомных изменений, по-видимому, отражающих различия в нестабильности генома. Первая группа – с более благоприятным прогнозом – отличается тенденцией к низкой степени гистологических изменений. Помимо онкогенов, генов-супрессоров опухоли и других генетических факторов в гепатоканцерогенезе принимает участие множество факторов роста, входящих в состав клеточных сигнальных проводящих путей. Поскольку ГЦК относится к числу гипервазкулярных опухолей, то для ее непрерывного роста необходимы и ангиогенные стимулы. В будущем ингибиторы ангиогенеза могут быть использованы в терапии ГЦК.

Хронический гепатит В и интеграция генома *HBV* ассоциируются с высокой частотой геномной нестабильности. В частности, показано, что *HBx* и другие вирусные белки участвуют в нескольких механизмах, определяющих контроль за ростом клеток. У больных с хронической *HBV*-инфекцией ядерный протеин *HBV* выступает активным стимулятором пролиферации клеток. Другие вирусные белки также могут обладать онкогенным потенциалом. Поскольку интеграция *HBV* связана с развитием ГЦК, противовирусные препараты, вероятно, не устраняют возможность возникновения опухоли у больных с установленным циррозом. Напротив, эрадикация *HCV* с помощью противовирусных средств, таких как интерферон, может снизить риск ГЦК.

С патоморфологической точки зрения процесс злокачественной трансформации включает аденоматозную гиперплазию, дисплазию и, наконец, ГЦК. Термин диспластический узел используется для описания предраковых изменений. Патоморфологические разграничения между диспластическим узлом и ранней стадией ГЦК чрезвычайно сложны. Общепринятые критерии в их различиях не разработаны. Риск развития ГЦК у больных с диспластическими узлами составляет 14% в течение

2 лет. Больные с названными изменениями должны находиться под тщательным наблюдением с применением повторных биопсий и, возможно, лечением при выявлении рака.

### Естественное течение, прогноз и стадии заболевания

Течение ГЦК зависит от тяжести предшествующего развитию карциномы цирроза печени, характеристики опухоли (т. е. размеров, мультицентричности, наличия или отсутствия сосудистой инвазии, морфологической стадии и внепеченочных метастазов), общего состояния больного, сопутствующих заболеваний и эффективности терапевтических мероприятий. Для характеристики прогноза ГЦК имеются четыре классификации (см. таблицу). Все они несовершенны. В классификации Okuda используются большие признаки ГЦК, и эта классификация не очень пригодна для клинической оценки больных. В Барселонской клинике [по изучению] рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer; BCLC), Итальянской программе по раку печени (Cancer of the Liver Italian Program; CLIP) и Группе по изучению и лечению ГЦК (Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire; GETCHC) приводятся более тонкие оценки. Эти модели ГЦК не могут быть применены для четкого определения индивидуального прогноза, но тем не менее полезны для групповой оценки последнего. Например, в соответствии с классификацией BCLC у нелеченных больных с уницентрическим ростом опухоли при отсутствии клинических симптомов и признаков сосудистой инвазии или внепеченочного распространения в 50% случаев наблюдается 3-летняя выживаемость. С другой стороны, у пациентов с тяжелыми проявлениями опухолевого процесса, выражающимися в плохом общем состоянии и выраженном ухудшении показателей пече-

ночных функций, 50-процентная выживаемость независимо от характеристики опухоли не превышает 3 мес. Информация, полученная с использованием перечисленных моделей, должна учитываться при выборе метода лечения конкретного больного.

рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Если предполагается трансплантация печени, то во многих центрах выполняются КТ грудной клетки и сканирование костей. У больных циррозом часто встречается абдоминальная лимфаденопатия, особенно в случаях гепатита С.

В подозрительных ситуациях эндоскопическая ультрасонография позволяет выполнить аспирационную биопсию регионарных лимфатических узлов с целью определения наличия (или отсутствия) метастазов.

## Лечение

Стадия заболевания и его прогноз определяют выбор метода терапии. В дополнение к обсуждавшимся выше прогностическим моделям к числу неблагоприятных прогностических факторов относятся единичные опухоли диаметром более 5 см, наличие более 5 опухолевых узлов, сателлитные поражения, смежные с главной опухолью (свидетельствующие об опухолевом распространении) и сосудистые инвазии. В частности, ГЦК отличается тенденцией к инвазии ветвей воротной вены, что служит противопоказанием к применению радикальных хирургических методов. Больным с неблагоприятным прогнозом проводится симптоматическое лечение. При наличии более благоприятных прогностических факторов показаны резекция или трансплантация печени (рис. 2 и 3).

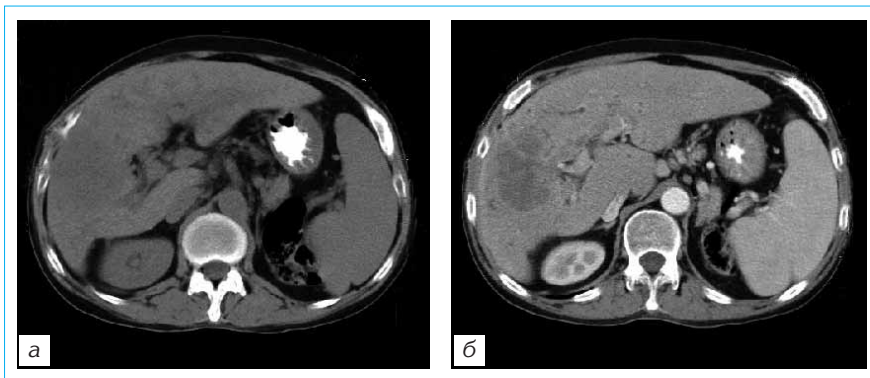


Рис. 1. При КТ-сканировании обнаружена ГЦК правой доли печени (а); после введения контрастного вещества опухолевый узел выявляется более отчетливо и имеет неоднородную структуру (б)

Оценка стадии частично зависит от агрессивности применяемого лечения (J. Vruix, J.M. Llovet, 2002). Для характеристики внутripеченочного процесса и исключения сосудистой инвазии у всех больных должна быть выполнена по меньшей мере двукратная визуализация поражения — ультрасонография, контрастная компьютерная томография (КТ) или контрастное магнитно-резонансное исследование (рис. 1). Однако современные радиографические методы часто не позволяют обнаружить мелкие опухоли. Для исключения метастазов в легкие всем больным проводится

рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Если предполагается трансплантация печени, то во многих центрах выполняются КТ грудной клетки и сканирование костей. У больных циррозом часто встречается абдоминальная лимфаденопатия, особенно в случаях гепатита С.

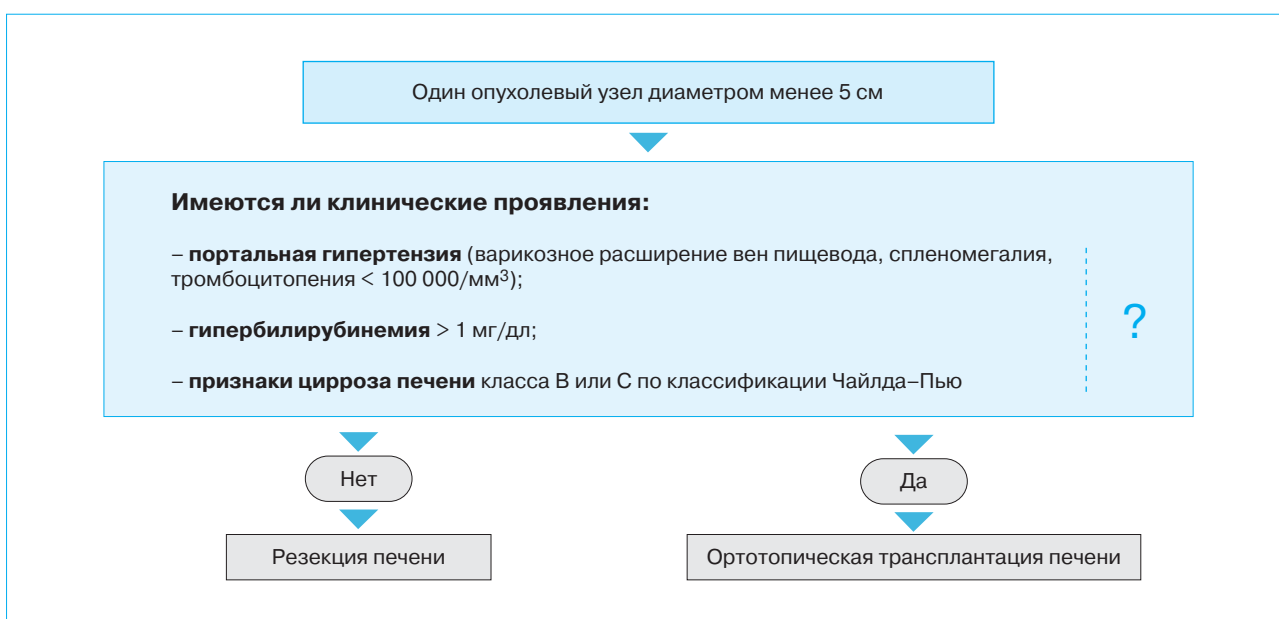


Рис. 2. Алгоритм лечения ГЦК при наличии солитарного опухолевого узла

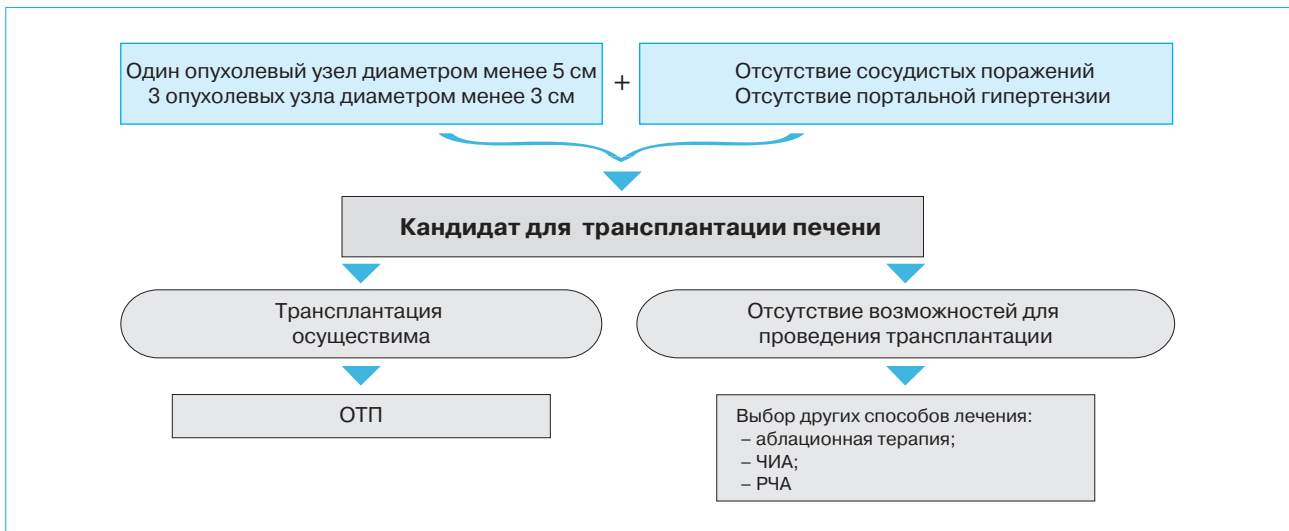


Рис. 3. Алгоритм лечения в начальных стадиях ГЦК

**Примечание.** ОТП – ортотопическая трансплантация печени; ЧИА – чрескожная инъекция алкоголя; РЧА – радиочастотная абляция.

В других случаях применяют локальное иссечение (см. рис. 3), трансартериальную химическую эмболизацию или системное лечение (рис. 4).

**Резекция печени**, несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, доказывающих ее эффективность, считается ведущим методом терапии при наличии локализованных очагов поражения [J.M. Llovet и соавт., 2000]. Часто применению этого метода препятствуют размер опухоли, ее мультицентричность, наличие сосудистой инвазии, снижение функциональных резервов печени или присоединение портальной гипертензии. Вместе с тем при отсутствии цирроза резекция остается основной мерой терапевтического воздействия. В подобных случаях может быть удалено более 75% печеночной ткани с относительно низкой последующей летальностью. При наличии цирроза риск декомпенсации или печеночной недостаточности ограничивает распространенность хирургического вмешательства. У больных с хорошими функциональными показателями печени (класс А по классификации Чайлда–Пью) парциальная гепатэктомия сочетается с относительно благоприятным отдаленным прогнозом. Рецидив опухолевого процесса и его прогрессирование снижают сроки выживаемости. У больных циррозом с классом В и С по классификации Чайлда–Пью резекция сопровождается выраженным ухудшением состояния и летальным исходом. Наиболее благоприятными прогностическими признаками в отношении выживаемости больных служат отсутствие клинических симптомов портальной гипертензии (варикоза вен пищевода, спленомегалии, тромбоцитопении менее 100 000/мм<sup>3</sup> или повышение градиента давления в печеночной вене ≥ 10 мм рт. ст.) и уровень би-

лирубина менее 1 мг/дл. При тщательном подборе больных и улучшении хирургической техники послеоперационная летальность составляет около 5–10%, а 5-летняя выживаемость – 30–50%.

У пациентов, которым проведена радикальная гепатэктомия, сохраняется большой риск внутрипеченочного рецидива (3 года выживают около 50%). Размер опухоли считается наиболее важным прогностическим показателем возможного рецидива. Однако во многих случаях рецидивы

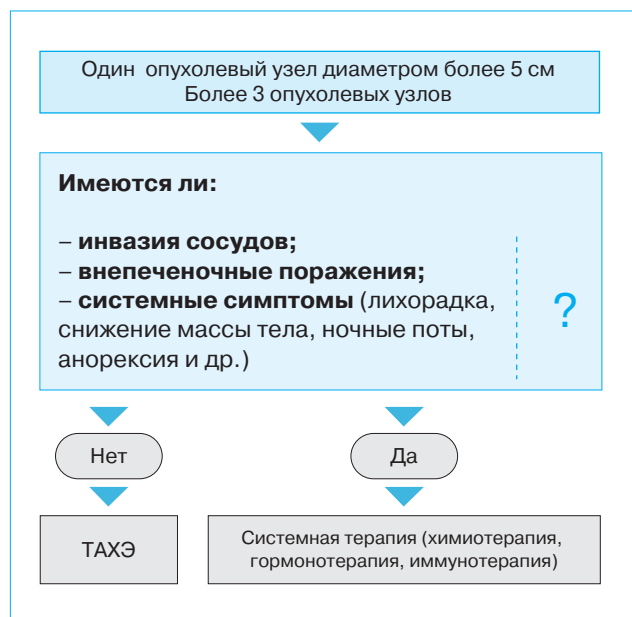


Рис. 4. Алгоритм лечения при наличии крупного солитарного узла или мультицентрическом росте ГЦК

**Примечание.** ТАХЭ – трансартериальная химическая эмболизация.

бывают результатом роста новых опухолей. Кроме того, в предоперационный период часто не удается выявить мелкие новообразования или предопухолевые изменения. В попытках улучшить результаты оперативного вмешательства предлагаются разнообразное мероприятия по «снижению стадии» опухолевого процесса, включая химическую эмболизацию, сочетание химиотерапии с облучением и иммунотерапию. Однако только в небольшой части случаев отмечается положительный ответ на перечисленные методы лечения и заранее предвидеть чувствительность к ним не представляется возможным. Неутешительные результаты приносит также адьювантная терапия.

**Трансплантация печени.** Исходная задача в применении ортотопической трансплантации печени (ОТП) предусматривала возможность излечения больных с неоперабельной опухолью (Н. Bismuth и соавт., 1999). Однако из-за высокой частоты рецидивов ОТП не смогла обеспечить выполнение этой задачи. Тем не менее указанное вмешательство относится к числу «терапевтических возможностей» у больных как с большими, так и с операбельными опухолями. Стадия опухоли (размер и число опухолевых узлов) служит важным прогностическим фактором будущего рецидива. В нескольких исследованиях показано, что результаты трансплантации печени при небольших размерах ГЦК (один узел диаметром менее 5 см или до 3 узлов, каждый из которых менее 3 см) сопоставимы с показателями, наблюдаемыми при неопухолевых процессах (4-летняя выживаемость в одном из исследований составляла 85%). В большинстве западных стран у больных циррозом и портальной гипертензией ОТП остается методом выбора. По некоторым данным при наличии благоприятных патоморфологических изменений (инкапсуляция опухоли, отсутствие сосудистой инвазии или наличие высокодифференцированной опухоли) ОТП может быть выполнена с удовлетворительными результатами даже при больших размерах новообразования. Наконец, выживаемость после трансплантации печени у пациентов со «случайно» выявленной ГЦК (обнаруженной при морфологическом исследовании ранее пересаженного органа) идентична выживаемости в случаях с доброкачественным поражением печени в терминальной стадии.

Дефицит трансплантируемых органов представляет большую проблему в организации ОТП. Длительный период ожидания трансплантации увеличивает риск прогрессирования опухоли до такого состояния, когда ОТП становится противопоказанной. В связи с этой ситуацией в США во многих центрах трансплантации для предупреждения роста опухоли и ее диссеминации в период, предшествующий операции, применяют *местную абляционную терапию* или *химическую эмболизацию*. Однако достигнутые при этом показатели

не были отражены в проспективных рандомизированных исследованиях. В некоторых центрах с целью улучшения результатов трансплантации печени при ГЦК используют *адьювантную химиотерапию*, но эффективность ее не доказана.

**Местная абляционная терапия** включает чрескожные инъекции алкоголя (ЧИА), радиочастотную абляцию и другие хорошо известные методы местного лечения.

ЧИА заключаются в инстиляции в опухоль через тонкую иглу абсолютного этанола под контролем УЗИ или КТ. Вводимый этанол следует равномерно распределять по всему опухолевому узлу. Крупные опухоли могут потребовать нескольких процедур. Некротические изменения, вызываемые введением алкоголя, зависят от размеров опухоли. Мелкие узлы (менее 3 см) обычно удается полностью разрушить, а большие опухоли — лишь частично. КТ необходимо проводить в динамике. Отсутствие контрастных участков на сканограммах свидетельствует о полном некрозе опухоли. Местные рецидивы или новые участки поражения могут быть показанием к повторению лечебных процедур.

Благодаря простоте, дешевизне и возможности применения у больных с относительно распространенными поражениями печени ЧИА получили широкое распространение в клинической практике. Более того, имеются сообщения о том, что при наличии мелких опухолей эффективность ЧИА, оцениваемая по выживаемости больных, сравнима с эффективностью хирургических вмешательств. В частности, у пациентов с сохраненной функциональной способностью печени после таких процедур в 70% случаев удается добиться длительной выживаемости. ЧИА применяют и при больших размерах опухоли, хотя в этих случаях наблюдается значительная частота рецидивов и низкая выживаемость. Обычно ЧИА хорошо переносятся больными. Следует избегать быстрого удаления иглы, с тем чтобы предупредить появление болей в животе, вызываемых истечением алкоголя в брюшную полость. В первые несколько дней после процедуры возможна небольшая лихорадка, обусловленная некрозом опухоли. Менее часто встречаются сосудистые тромбозы или кровотечения в брюшную полость. Возможна и диссеминация опухоли вдоль пути вводимой иглы, но это осложнение наблюдается редко. ЧИА противопоказана при выраженном асците, коагулопатии и обструктивной желтухе.

Недавно в качестве альтернативы ЧИА была предложена **радиочастотная абляция** опухоли (РЧА). Этот метод предполагает применение тепловой энергии, направляемой через игольчатый электрод, который вводят через кожу под ультразвуковым контролем. Энергия генерируется электрическим током высокой частоты, вызывающим местный подъем температуры, превыша-

ющий 100 °С, с развитием коагуляционного некроза опухоли. По мере удаления от электрода тканевая температура быстро снижается. Для этой процедуры разработаны иглы с множественными прикрепленными электродами. Задача лечения заключается в абляции опухоли при сохранении окружающих нормальных тканей и тем самым в имитации хирургического края раны. Для оценки степени некроза после окончания процедуры применяется усиленное контрастное КТ-сканирование. Успешно проведенное лечение сопровождается появлением очага кистозной плотности, размеры которого со временем уменьшаются. Если опухоль некротизируется не полностью или в динамике наблюдений имеются признаки рецидива, лечение можно повторить.

Преимуществом РЧА над другими местными методами абляционной терапии является предсказуемость возможного эффекта вследствие более предсказуемого объема некроза. Кроме того, конструкция игловых электродов позволяет разрушить опухоль большого объема без репозиции электрода и повторных процедур. Однако РЧА имеет некоторые ограничения. Этот метод неэффективен при поражениях, смежных с крупными кровеносными сосудами, так как последние рассеивают тепло. Технически трудно использовать РЧА при локализации опухоли в верхних отделах печени. По данным проспективного рандомизированного исследования, полного некроза опухоли удается добиться в 90% случаев при применении РЧА и в 80% — с помощью ЧИА. Для достижения этих результатов с применением РЧА требуется меньшее число процедур, однако осложнения при этом встречаются чаще. Более того, проведение процедуры чаще сопровождается обсеменением опухоли по ходу вводимой иглы, но эти изменения наблюдаются преимущественно при поражениях, смежных с капсулой печени. В заключение следует отметить, что до настоящего времени отсутствуют данные о лучшей выживаемости больных после применения РЧА (А. Grasso и соавт., 2000).

Описываются и другие формы локальной терапии. *Микроволновое облучение* (МВО) основано на тех же принципах, что и РЧА, но с применением микроволн. В отличие от РЧА, при которой нормальные клетки более резистентны к летальным повреждениям в сравнении со злокачественными, при МВО некрозы могут не ограничиваться опухолью, а захватывать и окружающие нормальные ткани или соседние внутрипеченочные метастазы. При *интерстициальной лазерной коагуляции* (ИЛК) для достижения местной (в опухоли) гипертермии используется лазерная энергия. Лазерный луч проходит по гибкому тонкому волокну и вызывает тканевую коагуляцию. Подобно РЧА и МВО возможно чрескожное применение ИЛК под местной анестезией, а также с помощью лапароскопа или при лапаротомии.

В настоящее время еще нет достаточных данных, чтобы рекомендовать этот метод для использования в качестве рутинной терапии при ГЦК. *Криовоздействие* до последнего времени применяется только в сочетании с лапаротомией, при этом у больных с хорошо сохранными функциями печени. Лечение часто сопровождается осложнениями. Для охлаждения опухоли *in situ* применяется зонд с циркулирующим жидким азотом, охлажденным до  $-196$  °С. Возможны использование лапароскопии и чрескожный подход, но эти способы активно не изучаются. При применении криотерапии имеется риск развития кришокового синдрома (системная воспалительная реакция с полиорганной недостаточностью). Кроме того, злокачественные клетки более резистентны к охлаждению, чем нормальные, и поэтому криотерапия не может расцениваться как «селективная форма» локальной терапии.

**Химическая эмболизация.** ГЦК представляет собой гиперваскулярную опухоль, получающую кровоснабжение преимущественно из печеночной артерии. Таким образом, введение цитотоксических препаратов в эту артерию позволяет рассчитывать на достижение в опухоли их высоких концентраций в сочетании со слабой системной реакцией. Это зависит тем не менее от кровоснабжения опухоли и извлечения препарата печеночными препаратами экстрагируются печенью в больших количествах с развитием выраженного объективного эффекта. Однако исходя из имеющегося опыта в лечении ГЦК трансартериальная химиотерапия обладает небольшими фармакокинетическими или клиническими преимуществами в сравнении с системной химиотерапией. С другой стороны, прерывистое кровоснабжение опухолевого узла с помощью эмболизации печеночной артерии теоретически может вызвать его ишемию. Поскольку основное кровоснабжение печени осуществляется из воротной вены, эмболизация печеночной артерии сопровождается минимальными изменениями в здоровой паренхиме. Сочетание этих двух вышеприведенных механизмов кровоснабжения печени известно как «трансартериальная химическая эмболизация» (ТАХЭ), широко используемая во всем мире для лечения ГЦК. Результаты недавно выполненных исследований с применением ТАХЭ свидетельствуют об улучшении выживаемости в выборочной подгруппе больных [J.M. Llovet и соавт., 2002]. Кроме того, показано, что рассматриваемый метод более эффективен, чем простая эмболизация. Процедура заключается в канюлировании периферической артерии (обычно бедренной) с последующим селективным проведением катетера в одну из ветвей печеночной артерии, обеспечивающей кровоснабжение опухоли. Цитостатики, например доксорубин или цисплатина, обычно смешивают с ли-



поидолом и затем вводят в артерию, окклюзию которой можно вызвать также с помощью гольфо-ама или ивалона. Липоидол представляет собой масляное контрастное вещество, селективно накапливающееся в опухоли и сохраняющееся в ней несколько недель или месяцев. Липоидол играет двойную роль — помогает введению химиотерапевтического препарата в опухоль и вызывает эмболизацию сосудистой системы.

ТАХЭ часто сопровождается лихорадкой, болями в животе, тошнотой, рвотой, в редких случаях — непроходимостью кишечника. Перечисленные симптомы обычно спонтанно исчезают в течение нескольких дней. Показатели печеночных функциональных проб могут оставаться измененными на протяжении до 2 нед. Ухудшение функции печени может проявляться развитием переходящего асцита. Как и при любой ангиографической процедуре, имеется риск развития аллергии к контрасту, ухудшения функции почек и местного кровотечения или формирования псевдокисты в месте прокола. К тяжелым осложнениям относятся развитие абсцесса печени, разрыв или тромбоз печеночной артерии, ишемический холецистит и печеночная недостаточность. Связанное с лечением число летальных исходов составляет 4,1%. Возможность летальных осложнений выше при наличии выраженной дисфункции печени, поэтому ТАХЭ противопоказана при циррозе печени класса С по Чайлду—Пью. Другим противопоказанием считается тромбоз печеночной вены при наличии портосистемного шунта как хирургического, так и внутрипеченочного. Поскольку применение данного метода вызывает некроз опухоли и при этом необходимо избегать риска ее распространения по ходу вводимой иглы, во многих лечебных центрах эту процедуру у больных ГЦК используют в качестве промежуточного этапа перед трансплантацией. Основная задача в таких случаях заключается в предупреждении у больных прогрессирования опухоли, но эффективность ТАХЭ перед трансплантацией не оценивалась в рандомизированных исследованиях.

**Системное лечение.** Эти методы терапии относятся к паллиативным и применяются для лечения пациентов с запущенными стадиями ГЦК, которым не показана потенциально «излечивающая» терапия, но болезнь у которых не достигла терминальной стадии. Речь идет о системной химиотерапии, гормональной терапии и иммунотерапии.

**Химиотерапию** пытаются применять при неоперабельных стадиях ГЦК с использованием цитотоксических препаратов в виде как моно-, так полихимиотерапии. Эффективных программ химиотерапии не существует, и их применение часто лимитируется печеночной недостаточностью. Химиотерапия оценивается также в качестве неоадьюванта и адьюванта в операбельных случаях ГЦК. Четких доказательств эффективности пред-

лагаемых программ, применявшихся с целью увеличения выживаемости больных или увеличения сроков ремиссий после радикальной резекции ГЦК, не существует. В связи с этим, по общему мнению, за исключением клинических исследований системная химиотерапия не может быть рекомендована для использования в обычной лечебной практике.

Обоснованием к применению *гормонотерапии* ГЦК служат наличие рецепторов половых гормонов в печени и данные экспериментальных исследований, свидетельствующие о трофической роли этих гормонов в развитии ГЦК. По мнению многих ученых, антиандрогены не оказывают влияния на выживаемость больных с неоперабельной ГЦК. Более противоречивы сведения, касающиеся антиэстрогенов. В нескольких наблюдениях отмечалось увеличение выживаемости больных с неоперабельной ГЦК после применения тамоксифена — антагониста рецепторов эстрогенов. Согласно результатам метаанализа влияние лечения на выживаемость в течение 1 года было незначительным. По материалам двух крупных рандомизированных контролируемых исследований антиэстрогенная терапия оказалась неэффективной и не повлияла на выживаемость больных ГЦК.

При некоторых опухолях выявлена антимитотическая активность соматостатина. Рецепторы к соматостатину описаны и у ГЦК. В небольшом пилотном нерандомизированном исследовании для лечения больных неоперабельной ГЦК применяли аналог соматостатина — октреотид, отличающийся большей длительностью действия в сравнении с соматостатином. Лечение сопровождалось увеличением продолжительности жизни больных. Но эти результаты требуют подтверждения в более крупных исследованиях.

**Иммунотерапия** с применением больших доз интерферона- $\alpha$  улучшает выживаемость больных неоперабельной ГЦК. Однако эти результаты не подтверждаются в последних наблюдениях. Эффективность лечения оценивали в нескольких исследованиях, включавших относительно небольшое число больных, что не позволило сделать окончательные выводы. Кроме того, интерферон назначали в дозах, вызывающих значительное число осложнений. Следовательно, необходимо продолжить исследования этого потенциально активного метода лечения.

**Лучевая терапия** с применением наружных источников облучения может вызывать некроз мелких опухолей, но сопровождается риском повреждения здоровых тканей печени или соседних органов, в частности кишечника. Считается, что максимально переносимая доза облучения должна быть ниже дозы, «излечивающей» ГЦК. Планирование трехмерного облучения (конформное облучение) позволяет использовать большие очаговые дозы на опухоль при относительно невы-

соком облучении окружающих нормальных тканей печени. Сочетание лучевого воздействия с сенсibiliзирующей химиотерапией, назначаемой внутривенно или через печеночную артерию, замедляет прогрессирование неоперабельной ГЦК и увеличивает выживаемость больных. Благоприятные результаты лечения наблюдали при использовании протонных источников облучения. Разработаны также методы внутреннего облучения, позволяющие использовать терапевтические дозы на опухоль с лучевым воздействием на оставшуюся часть печени. Эта техника основана на селективном поглощении опухолью радиоизотопов. С этой целью используются два изотопа: йод 131 ( $^{131}\text{I}$ ), применяемый вместе с липоидом, и иттрий 90 ( $^{90}\text{Y}$ ), инкорпорированный в смолистые или стеклянные микросферы. Микросферы с  $^{90}\text{Y}$  можно вводить непосредственно в опухоль под ультразвукографическим контролем либо (чаще) эти изотопы вводят в печеночную артерию. Предварительные результаты обнадеживают, однако необходимо провести рандомизированные исследования, подтверждающие эти результаты. Теоретически можно использовать и более специфичные в отношении опухоли изотопы, к которым, в частности, относятся системно вводимые меченые моноклональные антитела, ассоциированные с опухолевыми антигенами. К сожалению, результаты клинических испытаний неутешительны.

### Профилактика

Поскольку развитие ГЦК тесно связано с хроническим гепатитом В, основная стратегия заключается в предупреждении *HBV*-инфекции. Проводимые в этом направлении мероприятия представляют собой наиболее эффективный метод профилактики указанных новообразований, применяемый в развивающихся странах. Вакцинация новорожденных детей против *HBV* существенно снизила частоту ГЦК в местностях с ее большой распространенностью.

Лечение хронического гепатита В интерфероном в предцирротической стадии при достижении вирусологической ремиссии сопровождается снижением частоты ГЦК, ассоциированной с *HBV*. С другой стороны, лечение интерфероном хронического гепатита С оказывает существенное влияние на частоту ГЦК независимо от применения его в предцирротической или цирротической стадии, однако эти материалы получены в ретроспективных или в неконтролируемых исследованиях, и потому их интерпретация должна быть весьма осторожной.

В Китае с целью лекарственной профилактики ГЦК во II фазе исследований применяли антишistosоматозный препарат олтипраз (*Oltipraz*) — эффективный ингибитор афлатоксин-индуцируе-

мого гепатокарциногенеза у крыс. Другим потенциально активным профилактическим препаратом считается S-аденозилметионин (*S-adenosylmethionine*) — ингибитор индуцируемой NO-синтазы. По данным двух наблюдений, длительная послеоперационная поддерживающая терапия интерфероном больных хроническим гепатитом С защищает от рецидивов ГЦК после хирургической резекции или локальной абляции опухоли. Кроме того, в одном исследовании показано, что ациклический ретиноид — полипреноиновая кислота снижает частоту рецидивов первичных опухолей после хирургической резекции или чрескожной этаноловой абляции ГЦК. Однако эти результаты нуждаются в подтверждении.

### Заключение

Только 5–10% пациентов с циррозом и ГЦК, наблюдающихся в центрах высокоспециализированной медицинской помощи, считаются кандидатами на проведение резекции. Резекция ограничивается случаями, когда у больных обнаруживаются солитарные опухоли диаметром менее 5 см без признаков сосудистой инвазии или внепеченочного распространения и с сохраненной функцией печени. Наличие выраженной портальной гипертензии или аномального уровня билирубина считается противопоказанием к резекции, вследствие чего удается избежать значительного ухудшения функции печени в послеоперационный период. Развивающиеся после гепатэктомии рецидивы существенно уменьшают выживаемость больных, а применение адъювантной химиотерапии или предоперационной химической эмболизации не снижает риск развития рецидивов и не оказывает влияния на выживаемость.

Трансплантация имеет некоторые преимущества над резекцией опухоли у больных с ГЦК: 1) она может быть выполнена в любой стадии поражения; 2) при этом оказывается лечебное воздействие одновременно на опухоль и на «неопластический потенциал», сохраняющийся в удаленной печени, а также на исходное заболевание последней. В настоящее время показаниями к трансплантации считаются наличие одной опухоли менее 5 см или  $\leq 3$  опухолей, каждая из которых  $\leq 3$  см. Однако дефицит донорских органов ограничивает возможности трансплантации.

У больных, которые не относятся к кандидатам для хирургических вмешательств, применяются «локорегиональные» формы лечения. Стандартной формой такой терапии считается воздействие на опухоль с помощью чрескожной этаноловой абляции. Это простой, безопасный и недорогой метод лечения. Показаниями для его применения являются опухоли диаметром менее 3 см в количестве менее 3. У пациентов с небольшими солитарными опухолями результаты лечения сопос-

тавимы с таковыми при больших хирургических вмешательствах. ЧИА в сравнении с хирургическими операциями сопровождается меньшим числом связанных с процедурой осложнений и летальных исходов. Как и при хирургической резекции, у половины больных наблюдаются рецидивы опухоли; в этих случаях часто допускается повторное лечение. Опыт применения РЧА еще ограничен, но результаты лечения обнадеживают. РЧА эффективна при наличии мелких опухолей печени и имеет некоторые преимущества в сравнении с ЧИА, но для четкого выбора метода местной абляции опухоли необходимы проспективные контролируемые исследования. То же можно сказать о других формах локальной терапии (МВО, лазерная коагуляция, криотерапия). ТАХЭ способствует выживаемости больных, которым не показаны методы абляции, в случаях цирроза класса А и В по Чайлду–Пью, при отсутствии сосудистой инвазии и общих симптомов. Поэтому ТАХЭ показана примерно лишь 15% больных с ГЦК. Убедительные данные, свидетельствующие о том, что цитотоксическая химиотерапия продлевает

жизнь или улучшает качество жизни пациентов с ГЦК, отсутствуют. Подобно этому не обнаружено никаких преимуществ применения гормональной терапии с использованием антиандрогенов или антиэстрогенов. Другие формы лечения, такие как применение октреотида, интерферонов, облучение или генная терапия, находятся пока на стадии экспериментального изучения.

Несмотря на улучшение методов ранней диагностики, у большинства пациентов обнаруживают выраженные формы поражения. До настоящего времени не существует метода лечения, который однозначно оказывал бы благоприятное действие на выживаемость больных с ГЦК. Поэтому необходимо сосредоточить усилия на развитии эффективных скрининговых исследований и разработке превентивных стратегий, с тем чтобы можно было быстро направлять больных в специализированные центры, располагающие многопрофильными методами диагностики и лечения. Всеобщая вакцинация против *HBV* будет способствовать существенному снижению частоты ГЦК во всем мире.

## Therapeutic options at hepatocellular carcinoma

Hepatocellular carcinoma is one of the most wide-spread malignant tumors, for which hepatitis B and C viruses infection is considered to be a major risk factor. Tumor resection or transplantation of the liver are radical methods of treatment, under indications local therapy is used. There are attempts of application of various classes of pharmaceutical substances.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, virus hepatitis B and C, resection or transplantation of the liver.

УДК 616.36-002.12:578.891

# Гепатит С: современное состояние проблемы

Х.Е. Блюм

(Отделение внутренней медицины II, медицинская клиника университета Фрайбурга, Германия)

В статье в обобщенном виде освещаются современные вирусологические, диагностические и терапевтические аспекты по гепатиту С и рассматриваются последние достижения в этой области. Стандартная терапия хронического гепатита С пегилированными формами интерферона- $\alpha$  и рибавирином приводит к элиминации вируса у 40–50% больных, инфицированных 1-м генотипом HCV, и у 80% пациентов, инфицированных 2-м и 3-м генотипами вируса. Сегодня на основе лучшего понимания молекулярных вирусологических аспектов и патогенеза гепатита С разрабатываются новые стратегии противовирусной терапии, которые, по всей вероятности, уже в ближайшем будущем дополняют существующие возможности лечения.

**Ключевые слова:** гепатит С, пегилированный интерферон- $\alpha$ , рибавирин, трансплантация печени.

Инфицирование вирусом гепатита С (HCV) является одной из наиболее частых причин хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [19]. Декомпенсированный цирроз печени как следствие хронического гепатита С служит в большинстве индустриально развитых стран основным показанием к трансплантации печени. Несмотря на то что после введения в 1991–1992 гг. скрининга крови и ее продуктов на наличие антител к HCV (анти-HCV) частота новых случаев инфицирования существенно снизилась, в ближайшие 20–30 лет все же придется считаться с дальнейшим увеличением числа больных с поздними последствиями хронического гепатита С (если только не будут разработаны новые эффективные и широко доступные способы лечения) [3, 4].

## Вирусология

HCV был идентифицирован в 1989 г. как наиболее частый возбудитель посттрансфузионного и спорадического гепатита не А, ни В [2]. В настоящее время он отнесен к роду *Hepacivirus*, который наряду с патогенными для человека флавовирусами, а также патогенными для животных пестивирусами и вирусами GB входит в семейство *Flaviviridae*. Различные изолированные штам-

мы HCV подразделяются соответственно их гомологичной последовательности на 6 генотипов и несколько подтипов.

HCV представляет собой однонитчатый РНК-содержащий вирус положительной полярности с длиной РНК примерно 9600 нуклеотидов. Геном HCV состоит из 5'-некодирующего региона (5'-NCR), длинной открытой считывающей системы с кодом для полипротеина-предшественника примерно из 3000 аминокислот и 3'-некодирующего региона (3'-NCR) [18, 26]. 5'-NCR содержит так называемое «внутреннее рибосомное место входа» (internal ribosomal entry site, IRES), которое обеспечивает сар-независимую трансляцию РНК вируса в цитоплазме клетки-хозяина. Полипротеин-предшественник процессируется ко- и посттрансляционно клеточными и вирусными протеазами в отдельные структурные и неструктурные протеины. Структурные протеины капсида (С) и оболочки (Е1 и Е2) локализуются в аминокотерминальной области, а неструктурные протеины (от NS2 до NS5B) — в карбокситерминальной области. Отщепление структурных протеинов от полипротеина-предшественника происходит благодаря сигнальной пептидазе эндоплазматической сети. NS2 и аминокотерминальная треть NS3 образуют аутопротеазы, которые осуществляют расщепление между NS2 и NS3. NS3 содержит дополни-

тельно в аминотерминальной трети серинпротеазы, процессирующую последующие неструктурные протеины, а в карбокситерминальном участке — РНК-геликазу. Полипептид NS4A является кофактором для серинпротеазы NS3. NS4B вызывает специфическое изменение мембраны («membranous web»), которое служит каркасом для комплекса репликации вируса. Функция полипротеина NS5A пока остается неясной. NS5B содержит РНК-зависимую РНК-полимеразу.

Как и при инфекции HIV, при хроническом гепатите С ежедневно вырабатывается до  $10^{12}$  частиц вируса [20]. Такая высокая репликативная активность и отсутствие «корректорской» («proof-reading») функции вирусной РНК-полимеразы обуславливают генетическую вариабельность HCV.

### Эпидемиология

В Западной Европе и США примерно 1–2% всего населения (а во всем мире — примерно 170 млн человек) имеют хроническую инфекцию HCV [32]. Заражение вирусом происходит парентеральным путем. До введения скрининга на HCV наиболее часто вирус передавался через кровь и ее продукты. В настоящее время он передается прежде всего при внутривенном введении наркотиков, реже — при сексуальном контакте, от матери ребенку, при случайных уколах иглой, ятрогенным путем и некоторыми другими способами. Нередко точно установить путь передачи вируса не удается (спорадический гепатит С).

### Клиническая картина и естественное течение

Острый гепатит С обычно протекает бессимптомно и примерно в 50–80% случаев переходит в хроническую форму [13]. Хронический гепатит С характеризуется, как правило, малосимптомным и прогрессивным течением на протяжении длительного времени. В течение 20 лет у 4–20% больных развивается цирроз печени и значительно повышается риск развития ГЦК. В последние годы в различных западных странах наблюдается увеличение частоты ГЦК и смертности от ГЦК, что, в первую очередь, связывается с распространением хронического гепатита С [5].

Естественное течение хронического гепатита С изучалось в нескольких ретроспективных и проспективных исследованиях. При этом в зависимости от обследованного контингента течение заболевания в одних работах [15, 31] было заметно более благоприятным, чем в других [27, 30]. К факторам, способствующим более частому и более быстрому развитию цирроза печени, относятся: более старший возраст к моменту инфицирования, мужской пол, употребление алкоголя,

коинфицирование вирусом гепатита В (HBV), вирусом иммунодефицита человека (HIV), шистозоматозом, а также перегрузка железом и «неалкогольная жировая дистрофия печени» (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) [19].

В рамках хронического гепатита С могут отмечаться различные внепеченочные проявления, прежде всего смешанная криоглобулинемия, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, плоский лишай и неходжкинская лимфома [6].

### Диагностика

Для выявления антител к гепатиту С имеются высокочувствительные и специфичные иммуноферментные методы (EIA) 3-го поколения. Обнаружение HCV РНК с помощью обратной транскрипции — полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в значительной мере стандартизировано и вполне доступно. Поэтому рекомбинантный иммуоблот-тест (RIBA) как метод подтверждения диагноза рекомендуется лишь в специальных случаях, например при положительных результатах EIA во внеклинических условиях [19] или у анти-HCV-положительных лиц с отрицательными результатами определения РНК по данным ПЦР (при ложноположительных результатах EIA или после перенесенного гепатита С). Для определения тактики лечения и контроля за его эффективностью важными следует считать анализ генотипа HCV и количественную оценку степени виремии. Для количественной оценки HCV РНК в настоящее время применяются ОТ-ПЦР, так называемый метод определения ДНК с разветвленной цепью (вДНК) — branched DNA assay (bDNA) или «амплификация, опосредованная транскрипцией» — transcription-mediated amplification (TMA) [24].

Перед началом лечения настоятельно рекомендуется проводить биопсию печени, поскольку, с одной стороны, может не быть четкой корреляции между гистологической активностью, а также стадиями цирроза или фиброза и клинико-лабораторными данными, а, с другой стороны, этот метод позволяет выявить дополнительные этиологические факторы (например, алкоголь, перегрузку железом, NAFLD).

### Современные принципы лечения

Современная стратегия лечения хронического гепатита С заключается в комбинированном применении пегилированного интерферона- $\alpha$  (PEG-IFN- $\alpha$ ), который вводится подкожно только один раз в неделю, и рибавирина, перорально назначаемого аналога гуанозина. Оба препарата оказывают свое действие благодаря прямым (противовирусным) и непрямым (иммуномодулирующим) механизмам, которые изучены пока лишь частично.

**Показания к лечению.** Проведение лечения показано больным хроническим гепатитом С (т. е. тем, у кого более 6 мес отмечается повышенный уровень трансаминаз и обнаруживаются анти-HCV-антитела и HCV РНК в сыворотке крови), имеющим, по меньшей мере, умеренную степень активности воспаления, а также признаки фиброза по данным биопсии печени (т. е. повышенный риск развития цирроза печени) [19]. В других случаях показания к лечению определены менее четко и должны оцениваться в индивидуальном порядке. Здесь учитываются биологический возраст и общее состояние пациента, длительность инфекции HCV, риск развития цирроза печени, вероятность ответа на лечение, а также сопутствующие заболевания. Поскольку существующие сейчас методы терапии являются достаточно нагрузочными для больных, при решении вопроса о проведении лечения необходимо принимать во внимание его преходящее отрицательное влияние на качество жизни.

**Прогностические факторы.** К факторам, указывающим на возможность хорошего ответа на терапию IFN- $\alpha$ , относятся 2-й или 3-й генотипы вируса, низкая степень виремии и незначительная выраженность фиброза. Генотип вируса, а также начальная концентрация HCV РНК имеют существенное значение при определении длительности лечения.

**Противопоказаниями** к применению IFN- $\alpha$  и PEG-IFN- $\alpha$  являются: декомпенсированный цирроз печени (класс С по Child–Pugh), аутоиммунный гепатит или другие аутоиммунные заболевания, эндогенные или экзогенные иммуносупрессивные состояния, установленная депрессия или другие тяжелые психические заболевания, эпилепсия, тромбоцитопения ( $<50\,000/\mu\text{л}$ ) или лейкопения ( $<2000/\mu\text{л}$ ), беременность.

Учитывая потенциальную тератогенность рибавирина во время его приема и в течение 6 мес после окончания лечения мужчина и женщина должны использовать надежные способы контрацепции. Поскольку рибавирин может приводить (дозозависимо) к развитию гемолитической анемии, противопоказанием к его назначению являются состояния, при которых анемия плохо переносится (например, заболевания легких и сердца). При почечной недостаточности происходит накопление рибавирина в организме.

**Побочные эффекты** от применения IFN- $\alpha$  и PEG-IFN- $\alpha$  включают в себя гриппоподобные симптомы (их выраженность обычно существенно уменьшается через 1–4 нед после начала лечения), лейко- и тромбоцитопению (их возникновение может послужить основанием для снижения дозы), обратимое выпадение волос, депрессию (если она остается нераспознанной, то может вести к суицидальным попыткам), гипер- или гипотиреоз, приступы судорог, повышенную нервную возбудимость и нарушения сна.

**Мониторинг.** Перед началом лечения помимо обычных показателей клинического и биохимического анализов крови исследуются уровень тиреотропного гормона (для исключения гипо- или гипертиреоза), антинуклеарные антитела и антитела к гладкой мускулатуре (для исключения аутоиммунного гепатита), антимитохондриальные антитела (для исключения первичного билиарного цирроза), уровень ферритина и процент насыщения трансферрина (для исключения гемохроматоза), уровень церулоплазмينا (для исключения болезни Вильсона), HBsAg (для исключения коинфекции HBV), тест на HIV.

В ходе терапии обязательно проводятся регулярные (в течение первых 2 мес – каждые 2 недели, затем ежемесячно до конца лечения) клинические анализы крови, исследование уровня трансаминаз и функции почек. При этом в процессе клинического обследования необходимо обращать внимание на психические изменения, в частности на возможные признаки развивающейся депрессии. В неясных случаях следует прибегать к беседам с родственниками больного. При необходимости после консультации психиатра для лечения депрессии, развивающейся на фоне терапии IFN- $\alpha$ , могут быть назначены антидепрессанты.

**Стандартная терапия** хронического гепатита С включает в себя применение PEG-IFN- $\alpha$  (один раз в неделю подкожно) в комбинации с пероральным приемом рибавирина. Если инфекция вызвана 2-м или 3-м генотипами HCV, лечение проводится 24 нед, а доза рибавирина составляет 800 мг в сутки. При более часто встречающемся 1-м генотипе HCV лечение необходимо продолжать 48 нед, а доза рибавирина должна составлять от 1000 (при массе тела менее 75 кг) до 1200 (при массе тела более 75 кг) мг в сутки [19].

Показателями ответа на лечение служат нормализация уровня трансаминаз (биохимический ответ), исчезновение HCV РНК из сыворотки крови (вирусологический ответ), уменьшение активности воспаления и регрессия фиброза по данным гистологического исследования (гистологический ответ) в конце лечения («ответ в конце лечения» – end of treatment response, ETR) или через 6 мес последующего наблюдения («стойкий ответ» – sustained response, SR). Целью лечения является стойкая элиминация вируса («стойкий вирусологический ответ» – sustained virological response, SVR). У больных с нормальным уровнем трансаминаз и отсутствием HCV РНК через 6 мес после окончания терапии, как правило, имеется стойкая элиминация вируса. Больные, у которых к концу лечения HCV РНК в крови не обнаруживалась, однако вновь появилась в период 6-месячного последующего наблюдения, обозначаются как больные с рецидивом инфекции HCV («relapser»). Пациенты, у которых вообще не бы-

ло отмечено ответа на терапию, характеризуются как не ответившие на лечение («nonresponder»). У больных, у которых через 12 нед терапии PEG-IFN- $\alpha$  в комбинации с рибавирином не произошло снижения вирусной нагрузки как минимум на 2 логарифма («ранний вирусологический ответ» — early virological response, EVR), существует очень низкая вероятность стойкого вирусологического ответа (SVR) [1, 9]. Поэтому в таких случаях лечение может быть прекращено уже через 12 нед [19].

При комбинированном применении PEG-IFN- $\alpha$  и рибавирина стойкий вирусологический ответ достигается примерно у 40–50% больных с 1-м генотипом HCV и приблизительно у 80% пациентов, инфицированных 2-м и 3-м генотипами вируса [9, 12, 17]. При готовности пациентов соблюдать все рекомендации, т. е. высоком «комплаенсе» (compliance), процент хорошего ответа на лечение у больных с 1-м генотипом вируса будет, возможно, еще большим. К сожалению, в повседневной клинической практике значительная часть пациентов не выполняет принципы стандартной терапии из-за наличия противопоказаний или недостаточного комплаенса [7].

Результаты отдельных исследований показали, что даже при отсутствии стойкого биохимического или вирусологического ответа на терапию IFN- $\alpha$  у больных, по-видимому, снижается риск развития ГЦК [23]. Однако оценить практическое значение потенциального антифибротического и антипролиферативного действия IFN- $\alpha$  еще не представляется возможным, и с учетом отсутствия в настоящее время проспективных и контролируемых исследований мы не можем рекомендовать проведение с этой целью длительной интерферонотерапии.

**Для больных, не отвечающих на терапию PEG-IFN- $\alpha$  и рибавирином,** в настоящее время не существует каких-либо других установленных методов лечения. Можно рекомендовать только направление указанных больных в гепатологические центры. Схемы лечения, альтернативные применению IFN- $\alpha$ , являются сейчас предметом интенсивных научных исследований. Утвержденные международным консенсусом современные схемы комбинированного применения интерферона и рибавирина проходят оценку во многих клинических работах. Наряду с этим изучаются различные модификации дозы IFN- $\alpha$  и длительности лечения. Исследования по комбинированному применению IFN- $\alpha$  и амантадина, а также IFN- $\alpha$ , рибавирина и амантадина («тройная терапия») пока не закончены и не позволяют сделать каких-либо рекомендаций для клинической практики. В настоящее время изучается целый ряд альтернативных методов лечения (в виде монотерапии или в комбинации с IFN- $\alpha$ ), к которым относятся, в частности, применение гистамина, тимозина  $\alpha$ -1, урсодезоксихолевой кислоты, глицирризина,

а также различных фитотерапевтических препаратов, включая силимарин.

В целом около 50% больных хроническим гепатитом С могут быть сегодня полностью излечены. Усилия направлены на то, чтобы улучшить переносимость терапии с помощью индивидуального подбора дозы и длительности лечения, а также его оптимального мониторинга. Примерно 50% пациентов не дают стойкого положительного ответа на терапию, основанную на применении IFN- $\alpha$ . Для таких больных требуется разработка новых стратегических направлений лечения.

**Острый гепатит С.** Результаты лечения острого гепатита С изучались в многочисленных работах с небольшим числом наблюдений и в одном проспективном (однако не контролируемом) клиническом исследовании, включавшем 44 пациента. В последнем исследовании IFN- $\alpha$  назначался в дозе 5 млн ЕД ежедневно в течение 4 нед, а затем 3 раза в неделю в течение последующих 20 нед. При этом у 98% больных удалось получить стойкий вирусологический ответ [14]. Учитывая, что частота спонтанной элиминации вируса у больных с клинически манифестным острым гепатитом С достигает 50%, а также то, что небольшая отсрочка с началом терапии все еще позволяет надеяться на хороший ответ, в последних работах рекомендовано занимать сдержанную позицию в отношении лечения пациентов с клинически манифестным острым вирусным гепатитом С [11]. Больных острым гепатитом С необходимо направлять в гепатологические центры.

**Специальные группы больных.** Вопросы, связанные с лечением HCV-инфицированных пациентов с постоянно нормальным уровнем трансаминаз, детей или больных пожилого возраста, пациентов с коинфекцией HIV или HBV, а также больных, перенесших операцию трансплантации печени, должны решаться в гепатологических центрах.

**Сопутствующие мероприятия.** Особенно важное значение имеет предупреждение других заболеваний или поражений печени. Наряду с исключением гепатотоксичных веществ (в частности, алкоголя и лекарственных препаратов) возможна (или даже показана) активная вакцинация против HAV и HBV у лиц группы повышенного риска.

### Контроль за возможным развитием ГЦК

У больных циррозом печени с целью раннего распознавания ГЦК каждые 6 мес требуется определять уровень  $\alpha$ -фетопротейна и проводить ультразвуковое исследование печени.

### Трансплантация печени

У больных с конечной стадией цирроза печени следует решать вопрос о трансплантации пече-

ни. После операции почти всегда происходит реинфекция HCV в трансплантате, хотя течение этой инфекции на ранних стадиях оценивается как сравнительно благоприятное. В то же время было показано, что примерно у 20–30% больных в течение 5 лет в трансплантированной печени развивается картина цирроза [10, 21]. Лечение рецидива гепатита С после проведенной операции связано с серьезными трудностями, что обуславливается выраженными побочными эффектами и относительно низкой частотой ответа на терапию [28, 29].

Особую актуальность представляет дефицит донорских органов при трансплантации [3]. Поэтому во всем мире все чаще практикуется пересадка печени от живого донора. Возникающие при этом медицинские и этические проблемы (как у доноров, так и у реципиентов) требуются тщательно и критически взвешивать в каждом конкретном случае проведения данной операции.

### Новые направления противовирусной терапии

Прогресс в понимании молекулярных вирусологических аспектов гепатита С позволил определить новые цели лечения [18, 25]. Так, в настоящее время созданы специфические ингибиторы серинпротеазы и РНК-геликазы вируса, ингибиторы РНК-полимеразы, частично уже апробированные в клинических исследованиях [16]. В дополнение к этим классическим фармакологическим направлениям разрабатываются вопросы генной терапии, имеющей целью блокирование репликации HCV и экспрессии гена. Исходя из концепции о роли недостаточного (в количественном или качественном отношении) клеточного иммунного ответа в персистенции вируса, изучаются различные иммунотерапевтические методы лечения, направленные на усиление иммунной реак-

ции против вируса. К ним, в частности, относятся вакцинирование РНК, а также вакцинирование пептидами или протеинами [22].

### Создание вакцины

Создание рекомбинантной вакцины против HCV затрудняется из-за значительной генетической вариабельности вируса [8]. Кроме того, еще недостаточно определены критерии иммунной защиты при гепатите С. Пока мы не располагаем ни пассивной, ни активной профилактической вакцинацией против инфекции HCV. Анализ современных данных свидетельствует о сложности создания «стерилизующего» иммунитета. Более реалистичной выглядит выработка иммунитета, способного предотвратить развитие хронической инфекции.

### Практические итоги

Инфекция HCV представляет собой одну из наиболее частых причин хронического гепатита, цирроза печени и ГЦК. Проведение лечения показано больным хроническим гепатитом С, имеющим как минимум умеренную степень активности воспаления и признаки фиброза в биоптате печени при отсутствии у них противопоказаний. В качестве стандартной терапии принято комбинированное применение PEG-IFN- $\alpha$  и рибавирина в течение 48 нед (при 1-м генотипе HCV) или 24 нед (при 2-м и 3-м генотипах вируса). При этом у 40–50% больных с 1-м генотипом вируса и у 80% пациентов с 2-м и 3-м генотипами достигается стойкий вирусологический ответ. Сейчас дополнительно разрабатываются многочисленные новые направления противовирусного лечения, которые, по всей видимости, уже в недалеком будущем дополнят существующие возможности терапии.

### Список литературы

1. Berg T., Sarrazin C., Herrmann E. et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37. – P. 600–609.
2. Choo Q-L., Kuo G., Weiner A.J. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome // *Science*. – 1989. – Vol. 244. – P. 359–362.
3. Davis G.L., Albright J.E., Cook S.F., Rosenberg D.M. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States // *Liver. Transpl.* – 2003. – Vol. 9. – P. 331–338.
4. Deuffic-Burban S., Wong J.B., Valleron A.J. et al. Comparing the public health burden of chronic hepatitis C and HIV infection in France // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 319–326.
5. El-Serag H.B., Davila J.A., Petersen N.J., McGlynn K.A. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139. – P. 817–823.
6. El-Serag H.B., Hampel H., Yeh C., Rabeneck L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 36. – P. 1439–1445.
7. Falck-Ytter Y., Kale H., Mullen K.D. et al. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 136. – P. 288–292.
8. Forn S., Bukh J., Purcell R.H. The challenge of developing a vaccine against hepatitis C virus // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 37. – P. 684–695.
9. Fried M., Shiffman M., Reddy K. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *New Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 975–982.
10. Gane E. The natural history and outcome of liver trans-



- plantation in hepatitis C virus-infected recipients // *Liver Transpl.* – 2003. – Vol. 9. – P. 28–34.
11. *Gerlach J.T., Diepolder H.M., Zachoval R.* et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125. – P. 80–88.
  12. *Hadziyannis S.J., Sette jr H., Morgan T.R.* et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140. – P. 346–355.
  13. *Hoofnagle J.H.* Course and outcome of hepatitis C // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36 – P. 21–29.
  14. *Jaeckel E., Cornberg M., Wedemeyer H.* et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b // *New. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345 – P. 1452–1457.
  15. *Kenny-Walsh E.* For the Irish Hepatology Research Group. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin // *New. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 1228–1233.
  16. *Lamarre D., Anderson P.C., Bailey M.* et al. An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus // *Nature.* – 2003. – Vol. 426. – P. 186–189.
  17. *Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C.* et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 958–965.
  18. *Moradpour D., Brass V., Gosert R.* et al. Hepatitis C: molecular virology and antiviral targets // *Trends Mol. Med.* – 2002. – Vol. 8. – P. 476–482.
  19. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002 // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36. – P. 2–20.
  20. *Neumann A.U., Lam N.P., Dahari H.* et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy // *Science.* – 1998. – Vol. 282. – P. 103–107.
  21. *Neumann U.P., Berg T., Bahra M.* et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up // *Transplantation.* – 2004. – Vol. 77. – P. 226–231.
  22. *Nevens F., Roskams T., Van Vlierberghe H.* et al. A pilot study of therapeutic vaccination with envelope protein E1 in 35 patients with chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38. – P. 1290–1296.
  23. *Nishiguchi S., Shiomi S., Nakatani S.* et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 196–197.
  24. *Pawlotsky J.M.* Use and interpretation of virological tests for hepatitis C // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36. – P. 65–73.
  25. *Pawlotsky J.M., McHutchison J.G.* Hepatitis C. Development of new drugs and clinical trials: Promises and pitfalls // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39. – P. 554–567.
  26. *Penin F., Dubuisson J., Rey F.A.* et al. Structural biology of hepatitis C virus // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39. – P. 5–19.
  27. *Seeff L.B., Hollinger F.B., Alter H.J.* et al. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 33. – P. 455–463.
  28. *Shakil A.O., McGuire B., Crippin J.* et al. A pilot study of interferon alfa and ribavirin combination in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36. – P. 1253–1258.
  29. *Shiffman M.L., Vargas H.E., Everson G.T.* Controversies in the management of hepatitis C virus infection after liver transplantation // *Liver Transpl.* – 2003. – Vol. 9. – P. 1129–1144.
  30. *Tong M.J., el-Farra N.S., Reikes A.R., Co R.L.* Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C // *New. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 1463–1466.
  31. *Vogt M., Lang T., Frosner G.* et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening // *New. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 866–870.
  32. World Health Organization. Hepatitis C – global prevalence // *Wkly Epidemiol. Rec.* – 2002. – Vol. 77. – P. 41–48.

## Hepatitis C: state-of-the-art of the problem

H.E. Blum

Article reviews in the generalized form the state-of-the-art of virology, diagnostics and the treatment of a hepatitis C and surveys the last advances in this area. Standard chronic hepatitis C therapy by pegylated forms of interferon- $\alpha$  and ribavirin provides sustained elimination of virus in 40–50% of the patients infected by the 1-st genotype of HCV, and in 80% of the patients infected by the 2-nd and 3-rd genotypes of the virus. Better comprehension of molecular virologic aspects and pathogenesis of hepatitis C grants development of the new antiviral therapy which in the near future, may join existing treatment options.

**Key words:** hepatitis C, pegylated interferon- $\alpha$ , ribavirin, transplantation of the liver.

УДК 616.5-009.613.-02:616.36-008.811.6

# Особенности патогенеза, клиники и лечения кожного зуда при синдроме холестаза

С.В. Герман

*(Академическая группа академика РАМН, профессора Ф.И.Комарова)*

В статье представлен обзор литературы, посвященный кожному зуду при холестазе. Изложены современные данные о видах зуда, его патофизиологии, наличии специфических нервных волокон, проводящих зуд, о разнообразных его медиаторах. Дана информация о возможных механизмах зуда при холестазе, которые еще требуют уточнения. Освещен арсенал средств, используемых для облегчения этого симптома, нередко упорного и мучительного, плохо поддающегося лечению. Уточнение механизмов холестатического зуда будет способствовать поиску средств для более безопасного и целенаправленного воздействия на его молекулярные мишени.

**Ключевые слова:** зуд, холестаз, патофизиология зуда, лечение.

**З**уд — своеобразное неприятное ощущение, появляющееся в поверхностных слоях кожи, слизистых оболочек и вызывающее желание, подчас непреодолимое, расчесаться. Он может быть локальным и генерализованным, острым и хроническим. Является доминирующим симптомом при кожных болезнях, при аллергии, может встречаться при системных заболеваниях. Этот характерный и нередко ранний симптом холестаза бывает изнуряющим, плохо поддается лечению. Мучительный зуд часто снижает качество жизни: нарушает сон, трудоспособность, вызывает депрессию, иногда приводит к суицидальным попыткам. Не облегчающийся упорный зуд может требовать агрессивной фармакологической терапии, всегда нежелательной при заболеваниях печени, а также применения инвазивного лечения (например, плазмафереза, гемосорбции), даже трансплантации печени.

## Патофизиология зуда

За последние два десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологии зуда. Установлено, что он вызывается различными механическими факторами: легким дотрагиванием,

давлением, вибрацией (например, при контакте кожи с насекомыми), воздействием шерстяных, синтетических волокон. Привести к зуду могут также термальные, электрические (в частности, чрескожная или прямая стимуляция нерва), химические стимулы. Физические и химические раздражители действуют на нервные окончания ноцицептивных нейронов прямо или опосредованно [7], путем высвобождения различных медиаторов, которые связываются с соответствующими рецепторами.

По специфическим немиелинизированным С-волокам [7, 20, 27] импульс передается в задние рога спинного мозга, а от кожи головы к ядрам тройничного нерва, затем в таламус (контралатерально по спино- или тригеминоталамическому тракту), оттуда в соматосенсорную кору головного мозга и дополнительно в моторную зону. Активация моторной зоны объясняет свойственное зуду расчесывание. Состояние ЦНС (к примеру, беспокойство, тревога, скука, умственное напряжение), конкурирующие кожные ощущения могут увеличивать или снижать восприятие зуда.

Подгруппа С-волокон, проводящих зуд, анатомически сходна с волокнами, медирующими боль, но они различаются функционально [20, 23]. Волокна указанной подгруппы реагируют на

гистамин и другие пруритогены и нечувствительны к механическим стимулам, которые вызывают боль. Больпроводящие С-волокна — механические и температурные (полимодалные) ноцицепторы. Они нечувствительны к гистамину или очень слабо активируются им. Медирующие зуд С-волокна имеют низкую скорость передачи импульса, равную половине скорости передачи по болевым С-волокнам, и в 3 раза большие рецепторные поля [20]. Эти волокна составляют лишь около 5% афферентных волокон кожных чувствительных нервов человека.

Зуд может иметь центральное происхождение — при травме головного, спинного мозга, кровоизлиянии, абсцессе, опухоли, при рассеянном склерозе.

Существуют механизмы торможения зуда [7, 20]. Зуд кратковременно подавляется расчесыванием кожи. Низкий порог чувствительности механорецепторов приводит при расчесывании к стимуляции миелинизированных А-волокон, вовлечению пре- и постсинаптических механизмов торможения в сером веществе спинного мозга и к временному подавлению зуда. Расчесывание активирует также болевые рецепторы, что уменьшает зуд (по нервной дуге на уровне спинного мозга). Имеются и центральные ингибиторные механизмы, которые активируются при расчесывании (и при воздействии холода) [20].

Многие вещества рассматриваются как возможные медиаторы зуда [9, 13, 23] (см. таблицу).

Важнейший медиатор зуда — **гистамин**. Основным источником его в коже — тучные клетки (ТК). Гистамин высвобождается при их дегрануляции, происходящей в ответ на различные стимулы. В небольшом количестве он поступает из экзокринных кожных желез, кровеносных сосудов, зоны, окружающей волосяные фолликулы, циркулирующих базофилов [13]. Зуд вызывается раздражением гистаминовых рецепторов 1-го типа ( $H_1$ ) специфических С-волокон. Индуцированная гистамином активация рецепторов является температурно зависимой. Охлаждение кожи об-

легчает зуд. Гистамин является медиатором зуда при анафилаксии, большинстве форм крапивницы, реакции на укусы насекомых, лекарственных высыпаниях и пр. Назначение антагонистов  $H_1$ -рецепторов пациентам с зудом, обусловленным гистамином (в том числе при многих воспалительных заболеваниях кожи), приносит облегчение.

В периферических тканях, включая кожу, и в ЦНС обнаружены рецепторы гистамина 3-го типа [1].  $H_3$ -рецепторы рассматриваются как ауторецепторы, поскольку они регулируют биосинтез и секрецию гистамина. Они также способны образовывать связи с иными рецепторными системами (например, серотониновой).

Помимо гистамина могут вызывать зуд и некоторые другие эндогенные вещества. Одни из них действуют как независимые пруритогены и тогда антигистаминные средства неэффективны. Другие — действуют, высвобождая гистамин из ТК. Зуд, вызванный ими, отвечает на антигистаминные препараты. Третьи — не имеют собственной зудогенной активности, но потенцируют зуд, вызванный другими медиаторами.

**Ацетилхолин** стимулирует гистамин-чувствительные и гистамин-нечувствительные С-волокна. Внутриможно введенный ацетилхолин может вызывать и зуд, и боль. Больные с atopическим дерматитом более чувствительны к ацетилхолину, чем здоровые [10].

**Серотонин** вызывает зуд с помощью как периферических, так и центральных механизмов [9, 23]. Периферически он действует опосредованно, высвобождая гистамин из кожных ТК, и его зудогенный эффект слабее, чем у гистамина. Центральный механизм действия серотонина связан с вовлечением не только серотониновой, но и опиоидной нейротрансмиттерной системы. Специфический антагонист  $5HT_3$ -рецепторов ондансетрон уменьшает зуд, связанный с экзогенными опиоидами [15]. Это действие, по-видимому, является центральным, так как в коже  $5HT_3$ -рецепторы не обнаружены.

Потенциальные химические медиаторы зуда [23]

Амины	Протеазы и кинины	Простагландины и лейкотриены	Цитокины	Нейропептиды	Опиоиды
Гистамин Серотонин Ацетилхолин	Триптаза Химаза Карбоксипептидаза Папаин Калликреин Брадикинин	$PGE_2$ , $PGI_2$ , другие PG $LTB_4$ , другие LT	От IL-1 до IL-11 $TNF-\alpha$ , $TNF-\beta$ Продукты эозинофилов	Субстанция P Эндотелин Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) Нейротензин Кальцитонин ген-родственный пептид (КГРП) Соматостатин Холецистокинин Меланоцитости- мулирующий гормон	Метэнкефалин Лейэнкефалин $\beta$ -эндорфин

**Простагландины** сами по себе не являются пруритогенами. Они усиливают зуд, вызванный гистамином, серотонином, сенситизируя волокна, проводящие зуд [9]. Простагландины, вероятно, увеличивают зуд, индуцированный и другими зудогенами, например провоспалительными цитокинами, выработку которых они усиливают.

**Цитокины.** Интерлейкин-2 (IL-2), введенный внутрикожно, вызывает интенсивный зуд [24]. Циклоспорин снижает продукцию IL-2 активированными CD-4+ Т-лимфоцитами, быстро облегчая зуд при атопическом дерматите. В экспериментах обнаружен зудогенный эффект IL-6 [20]. IL-1, не являясь пруритогеном, способен вызывать высвобождение зудогенных веществ. Фактор некроза опухоли (TNF) повышает чувствительность окончаний зудпроводящих волокон [6].

Зуд нередко наблюдается при сухости кожи, особенно у пожилых людей и ослабленных больных. Это может быть отчасти связано с локальной продукцией цитокинов [23]. Дисбаланс цитокинов при иммунной дисрегуляции, вероятно, ответствен за зуд у некоторых больных СПИДом.

**Протеазы и нейропептиды.** Наряду с гранулоассоциированными веществами, одним из которых является гистамин, ТК синтезируют и другие субстанции, в том числе протеазы — химазу и триптазу. Активация ТК приводит к их высвобождению. Протеазы ТК способны оказывать прямое зудогенное действие на протеиназоактивируемый рецептор-2 (PAR-2) С-волокон. Информация передается в ЦНС, где и возникает ощущение зуда [23, 27]. Помимо этого активация нервных волокон приводит к локальному высвобождению нейропептидов, включая КГРП и субстанцию Р (нейрокинин-1) [20]. В физиологических концентрациях у здоровых людей оба нейропептида не вызывают дегрануляции ТК (в повышенных — вызывают) [25]. Однако уже невысокие концентрации субстанции Р могут активировать нейрокининовые (NK) рецепторы 1-го типа ТК, что приводит к сенситизации их и повышенной продукции TNF [5]. TNF, в свою очередь, повышает чувствительность ноцицептивных нервных окончаний. Каскад указанных эффектов триптазы ТК представлен на рисунке. С другой стороны, обнаружена способность обеих протеаз ТК деградировать субстанцию Р после ее высвобождения из С-волокон. Установлено, что КГРП также потенцирует зуд.

Местная аппликация капсаицина десенситизирует окончания С-волокон путем воздействия на ванилоидные рецепторы-1 (VR) и ослабляет локальный зуд [27]. Противозудное действие капсаицина связано также с его способностью уменьшать содержание субстанции Р в нервных окончаниях и с разрушением им части С-волокон в поверхностных слоях кожи [18].

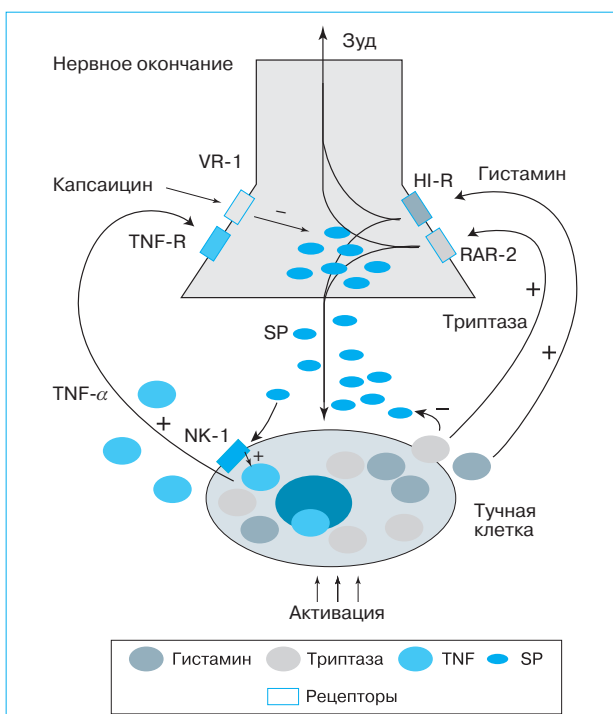
**Опиоиды.** Эндогенные опиоиды оказывают влияние на боль и зуд на уровне ЦНС и на пери-

ферии. Различные точки приложения этих медиаторов видны на примере зудогенного действия экзогенных опиоидов. Механизмы развития и характер зуда зависят от способа их введения.

Внутрикожное введение опиоидов может сопровождаться локальным зудом. Он опосредован гистамином [9].

Оральный прием опиоидов, подкожные, внутривенные инъекции иногда приводят к появлению генерализованного зуда. Он вызывается действием на центральные опиоидные рецепторы и облегчается их антагонистами [12]. При системном введении морфина не исключается также причастность гистамина к развитию зуда. Обнаружены увеличение его уровня в плазме и нередкий противозудный эффект блокаторов H<sub>1</sub>-рецепторов [13].

У 10–90% пациентов, получающих опиоиды спинально перед операцией, возникает сегментарный зуд. От места инъекции зуд клиновидно распространяется вверх на грудную клетку, шею и становится максимальным на лице. У некоторых он ограничен областью носа. Частота зуда зависит от вида, дозы препарата и от того, является ли пациент опиоидо-наивным [23]. Особенно предрасположены к зуду беременные женщины, вероятно, вследствие взаимодействия эстрогенов с опиоидными рецепторами. Зуд, индуцированный спинальными опиоидами, ослабляется налоксоном, а не H<sub>1</sub>-блокаторами, и содержание в плазме гистамина при нем не повышено. По-видимому, опиоиды, попав в спинномозговую жидкость, действуют на нейроны задних рогов спинного мозга и ядра тройничного нерва.



Взаимосвязь тучной клетки и нервного окончания

Опиоидные рецепторы неоднородны в медиации зуда. Воздействие на  $\mu$ -рецепторы может вызывать зуд, на  $\kappa$ -рецепторы — подавлять его [13, 14]. Дисбаланс в экспрессии опиоидных рецепторов с преобладанием  $\mu$ -рецепторов способствует развитию зуда.

Действие опиоидов частично реализуется через серотонинергические пути. Торможение рецепторов серотонина может блокировать активность нейронов и ослаблять зуд. Так, ондансетрон снижает зуд, вызванный спинальным введением морфина, и предупреждает его возобновление в течение суток [15, 26]. Доказана эффективность его профилактического использования. При этом ондансетрон не снижает опиоидной спинальной анестезии.

Предполагается еще один механизм зудогенного действия опиоидов — подавление ингибиторных нейротрансмиттеров — глицина и ГАБА и локальное возбуждение вследствие этого нейронов спинного мозга, участвующих в проведении зудогенного сигнала [13].

### Виды зуда

Подобно боли, зуд может быть по происхождению периферическим и центральным. R. Twycross и соавт. [23] предложили выделять 4 вида зуда.

**Пруритоцептивный зуд.** Зуд, возникающий в коже при стимуляции С-волокон пруритогенами. Примеры: зуд при чесотке, крапивнице, укусах насекомых.

**Нейропатический зуд.** Зуд, причиной которого является повреждение нервной системы в любом участке афферентного пути. Например, локализованный по ходу нерва зуд при постгерпетической невралгии, односторонний зуд при опухоли, абсцессе мозга, тромбозе его сосудов.

**Нейрогенный зуд.** Зуд центрального происхождения при отсутствии признаков невралгической патологии. Он часто сочетается с повышенным опиоидергическим (например, при холестазах или при введении экзогенных опиоидов), серотонинергическим тонусом.

**Психогенный зуд.** Зуд, сопровождающий некоторые психические расстройства, например бредовое состояние паразитофобии. Психологические факторы могут вызвать кратковременный зуд и при отсутствии психических нарушений. К примеру, зуд при виде расчесывающегося пациента с обилием кожных высыпаний, «запретный зуд», когда невозможно почесаться из-за того, что заняты руки, или во время ответственной встречи.

Зуд может иметь **смешанное** происхождение (5-й вид). Так, при холестазах он пруритоцептивный и нейрогенный.

### Зуд при холестазах

Среди всех больных с зудом, обращающихся к врачу, на долю системных причин приходится от

10 до 50% случаев. Холестаз как системная причина зуда занимает второе место после хронической почечной недостаточности. Холестаз сопровождается зудом приблизительно у 20–25% больных [13, 16, 19].

Зуд может появиться при холестазах любого происхождения. Он является характерным симптомом у больных с холестатическими заболеваниями печени, такими как первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, хронические гепатиты с холестазами, и у больных с внепеченочной билиарной обструкцией любой причины (с обструктивной желчнокаменной болезнью, раком головки поджелудочной железы, фатерова соска, индуративным панкреатитом и др.). При первичном билиарном циррозе он возникает почти во всех случаях, а приблизительно в половине из них является первым признаком этого заболевания. Индуцированный лекарствами и беременностью холестаз также может вызывать интенсивный зуд. Холестатический зуд иногда осложняет использование оральных контрацептивов, анаболических стероидов, фенотиазинов, толбутамида, хлорпропамида, тетрациклина, эритромицина, бисептола, каптоприла и других лекарств. При желтухе без холестаза зуд отсутствует.

Холестатический зуд часто начинается на подошвах и кистях, затем становится генерализованным. Пик расчесывания у больных определяется в ночное время. Первичные кожные высыпания отсутствуют. Нередко определяются характерные для патологии печени кожные изменения — сосудистые звездочки при циррозе, ксантелазмы при первичном билиарном циррозе. Могут выявляться следы расчесов, и лишь позднее возможно присоединение вторичных изменений кожи. Зуд при холестазах нередко бывает упорным и крайне мучительным.

Механизмы холестатического зуда до настоящего времени окончательно не установлены. Согласно традиционной концепции, в его патогенезе основную роль играют желчные кислоты (не исключено, что и другие, пока не идентифицированные вещества), накапливающиеся в организме при нарушении билиарной секреции и раздражающие окончания чувствительных кожных нервов. В пользу этого взгляда свидетельствуют: появление зуда при экспериментальном внутрикожном введении желчных кислот человеку [17]; быстрое исчезновение зуда после устранения билиарной обструкции; нередкое облегчение его при приеме препаратов, снижающих концентрацию в крови эндогенных холатов (и некоторых метаболитов) — ионнообменных смол, индукторов печеночных ферментов, урсодезоксихолевой кислоты. Противоречит ему отсутствие корреляции между концентрацией желчных кислот в плазме, интерстициальной дермальной жидкости и тяжестью зуда [11, 19]. Известно даже нередкое уменьше-

ние/исчезновение кожного зуда в терминальной стадии печеночной недостаточности, когда концентрация желчных кислот в сыворотке остается повышенной. Зуд отсутствует у многих больных с холестазом при высоком уровне желчных кислот.

В последние годы в развитии холестатического зуда признается ведущая роль центральных механизмов — повышение опиоидергического тонуса и активация сенсорных зон в коре головного мозга, ответственных за это ощущение [2, 11, 20, 23]. Эту теорию подтверждают следующие факты:

- у крыс с экспериментальным холестазом уровень эндогенных опиоидов в сыворотке крови и в мозге повышен [21];

- у больных с первичным билиарным циррозом концентрация опиоидов в сыворотке увеличена [22];

- печень продуцирует при холестазах опиоидные пептиды [3];

- введение опиоидов человеку, наиболее часто спинальное, может привести к появлению зуда.

- инъекция опиоидов животным в продолговатый мозг вызывает дозозависимое расчесывание и оно устраняется антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном [20];

- центральное введение животным плазмы больных с холестазом, сопровождающимся зудом, но не больных без зуда, вызывает интенсивное расчесывание, ликвидируемое налоксоном [3];

- налоксон и налмефен заметно снижают расчесывание у большинства больных с холестазом [2, 19];

- налмефен и налтрексон, принятые внутрь, у многих больных с холестазом, не получавших экзогенные опиоиды, вызывают реакцию, подобную синдрому отмены [11, 22], что говорит о повышении содержания опиоидов в организме при холестазах.

Не исключено, что изменения в системе опиоидной нейротрансмиссии, обусловленные холестазом, вызывают нарушения в других нейротрансмиттерных системах, например в серотонинергической [19, 20]. Это предположение связано с эффектом ондансетрона при холестатическом и опиоидиндуцированном зуде.

У больных с холестатическим зудом по сравнению с больными без зуда количество ТК в коже и степень их дегрануляции увеличены [4]. Однако H<sub>1</sub>-антигистаминные средства со слабой седативной активностью не облегчают зуд при холестазах. Это указывает на малую роль гистамина в его патогенезе.

Таким образом, в развитии зуда при холестазах, очевидно, доминирующим фактором являются центральные механизмы, но свой заметный вклад вносят также и периферические.

### Лечение холестатического зуда

Наиболее эффективное лечение зуда — это лечение заболевания, вызвавшего его. При устране-

нии билиарной обструкции (путем эндоскопической папиллосфинктеротомии и удаления камня при холедохолитиазе, путем хирургического устранения опухоли, приведшей к обструкции желчных путей, эндоскопической имплантации стента при невозможности хирургической ликвидации билиарной обструкции и пр.) зуд исчезает в течение 24–48 ч. Если не удается быстро устранить механическую обструкцию как причину холестаза и в случае холестаза иной природы проводится медикаментозное лечение.

В распоряжении клинициста имеется большая группа анальгетических лекарств, собственно же противозудных средств не существует. До настоящего времени отсутствуют и крупные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования эффективности препаратов, назначаемых для устранения/облегчения зуда. Не исключено, что в какой-то мере это связано с возможностью участия разных механизмов и разных медиаторов зуда у конкретных больных даже при одном и том же заболевании. В связи с этим корректный отбор больных для исследования труден. Имеются лишь немногочисленные работы, посвященные лечению холестатического зуда отдельными лекарственными препаратами. Консервативное лечение зуда у каждого больного до сих пор проводится эмпирически, исходя прежде всего из предполагаемых механизмов его возникновения и возможных побочных эффектов лечения. Используется минимальная эффективная доза препарата.

Одни клиницисты начинают лечение с назначения урсодезоксихолевой кислоты (УДК) или/и холестирамина [13, 19]. УДК назначается в дозе 10–15–20 мг/кг/сут. При первичном билиарном циррозе такое лечение рассматривается как базисная терапия. УДК используется также при первичном склерозирующем холангите, при зуде у беременных и лекарственном зуде. Механизм противозудного действия УДК связан с ее холеретическими, мембраностабилизирующими свойствами, со способностью уменьшать образование токсичных желчных кислот.

Холестирамин применяется в лечении больных с зудом при частичной билиарной обструкции, атрезии желчных протоков, первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите с начала 60-х годов. Он неэффективен при полной обструкции крупного желчного протока. Считается, что механизм действия препарата — связывание желчных кислот и других зудогенных веществ в кишке и снижение их всасывания. Холестирамин назначается по 4 г до и после еды (для его присутствия в двенадцатиперстной кишке во время сокращения желчного пузыря). Суточная доза 8–30 г. Поддерживающая доза обычно 12 г/сут (препарат принимается отдельно от других медикаментов). Нередко пациенты отказываются от приема холестирамина из-за его неприятного вкуса, вызываю-

щего тошноту, из-за вздутия живота и запоров. При длительном применении возможна мальабсорбция жирорастворимых витаминов.

В последние годы многие клиницисты [2, 16, 23, 27] ставят на первое место в лечении холестатического зуда (за исключением зуда у беременных) антагонисты опиоидных рецепторов. При холестазах они могут вызывать реакцию, сходную с реакцией отмены опиоидов, вплоть до галлюцинаций и дисфории. Для ее предупреждения сначала назначаются низкие дозы. При мучительном остром зуде внутривенно вводится налоксон (0,002 мг/кг/мин). Если реакция отмены отсутствует, а зуд сохраняется, скорость инфузии удваивается каждые 3–5 ч. Через 15–18 ч, когда зуд уменьшается, переходят на оральный прием налтрексона (12,5 мг 3 раза или 25 мг 2 раза в день). С него же начинают лечение хронического зуда. Доза повышается через каждые 3–4 дня до достижения желаемого результата. С этого времени минимальная эффективная доза дается однократно. Поддерживающая доза налтрексона колеблется от 25 до 250 мг/сут [2, 23]. У некоторых больных он может оказывать гепатотоксическое действие. Для долговременной терапии может быть использован орально налмефен (20–120 мг 2 раза в день), который лучше переносится.

Препаратом выбора является ондансетрон (8 мг/сут), антагонист серотониновых рецепторов 3-го типа [15, 16, 19, 26]. Его применение требует динамического наблюдения за функциональными печеночными пробами.

Индукторы печеночных ферментов — фенобарбитал, рифампицин. Фенобарбитал для уменьшения зуда используется (в настоящее время редко) в дозе 2–5 мг/кг/сут. Его эффект в значительной мере обусловлен седативными свойствами. Рифампицин более активный индуктор печеночных ферментов. Он влияет на метаболизм многих лекарств (что следует учитывать) и ускоряет метаболизм опиоидов [16, 19]. Наряду с этим его антипруритогенное действие, возможно, связано с изменением кишечной флоры. Однако этот эффект может приводить и к нежелательному появлению антибиотикоустойчивой микрофлоры. Рифампицин может вызывать нарушение функции печени. Риск снижается, если начинать лечение с малых доз — 75 мг/сут за один прием. При отсутствии эффекта через неделю дозу увеличивают до 150 мг/сут, а затем до 150 мг 2 раза в сутки. Следует наблюдать в динамике за печеночными пробами.

Часто применявшиеся прежде антигистаминные средства не показали значимой протизудной активности. В настоящее время короткими курсами (из-за способности накапливаться до токсического уровня) назначают лишь препараты, обладающие седативными свойствами (например, тавегил в дозе 1 мг 2 раза в день, максимально до 6 мг/сут) [13, 19, 22].

В нескольких контролируемых исследованиях показаны антипруритические свойства адеметионина [8]. Он уменьшает эффект некоторых холестатических агентов. Механизм действия препарата при холестатическом зуде не ясен.

Как возможное терапевтическое средство изучается дронабиол (маринол), воздействующий на каннабиноидные и тесно связанные с ними в ЦНС опиоидные рецепторы (снижая опиоидный тонус). Получены предварительные обнадеживающие данные о его эффективности (в дозе 5 мг вечером) при рефрактерном к терапии холестатическом зуде [17].

Имеются сообщения об уменьшении генерализованного холестатического зуда при ультрафиолетовой В (УФ-В) терапии [16, 19], однако проспективные исследования отсутствуют. Облучение проводится (при отсутствии противопоказаний) еще до назначения лекарств по 9–12 мин в день (в зависимости от типа кожи) 2–3 раза в неделю в течение 3 нед. Оно тормозит пролиферацию ТК и высвобождение гистамина и протеаз, инактивирует фотолабильные пруритогены. Не исключается возможность ультраструктурных изменений нервных волокон или повышения порога чувствительности нервных окончаний [16]. Пролонгированное лечение данным методом больных с тягостным зудом опасно, особенно лиц пожилого и старческого возраста, из-за увеличения риска развития опухолей кожи.

При безуспешности медикаментозного лечения интенсивного упорного зуда с целью уменьшения содержания в организме возможных зудогенных веществ проводятся плазмаферез, гемосорбция. Они приводят к временному облегчению.

У некоторых больных с заболеваниями печени, сопровождающимися мучительным рефрактерным зудом, выполняется трансплантация печени.

Таким образом, несмотря на улучшение понимания патофизиологии зуда, его патогенез при холестазах остается не совсем ясным. Одна гипотеза связывает холестатический зуд с раздражением кожных нервов. Вещества, активирующие их, установлены не окончательно, но очевидно, что эти субстанции накапливаются при нарушении билиарной секреции. На этом основаны традиционные подходы к лечению — устранить из организма зудогенные вещества. Для этого назначаются ионнообменные смолы, индукторы печеночных ферментов, УДК. Ни один из этих препаратов не продемонстрировал желаемой эффективности. Плазмаферез и гемосорбция — инвазивные процедуры и дают только временное облегчение. Новая гипотеза связывает холестатический зуд с измененной центральной нейротрансмиссией. Доказана ведущая роль в патогенезе зуда повышенной концентрации опиоидов в мозге. На этой теории базируется лечение зуда при холестазах антагонистами опиоидных рецепторов (наллоксомом,

налмефеном). Ондансетрон также может облегчать зуд при холестазах. Однако препаратов для лечения больных с изнуряющим холестатическим зудом, удовлетворяющих больного и врача с точ-

ки зрения эффективности и безопасности, пока не создано. Уточнение механизмов зуда и, следовательно, терапевтических мишеней при холестазах, поможет в решении этой задачи.

### Список литературы

1. Arrang J.M., Garbarg M., Schwartz J.C. Autoinhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H<sub>3</sub>) of histamine receptor // *Nature*. — 1983. — Vol. 302. — P. 832–837.
2. Bergasa N.V., Alling D.W., Talbot T.L. et al. Oral nalmefene therapy reduces scratching activity due to the pruritus of cholestasis: a controlled study // *J. Amer. Acad. Dermatol.* — 1999. — Vol. 41. — P. 431–434.
3. Bergasa N.V., Sabol S.L., Yound W.S. et al. Cholestasis is associated with preproenkephalin mRNA expression in the adult rat liver // *Amer. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 268. — P. 346–354.
4. Clements W.D., O'Rourke D.M., Rowlands B.J., Ennis M. The role of mast cells activation in cholestatic pruritus // *Agents. Actions.* — 1994. — Vol. 41. — P. 30–31.
5. Cocchiara R., Lampiasi N., Albegiani G. et al. Mast cell production of TNF-alpha induced by substance P evidence for a modulatory role of substance P-antagonists // *J. Neuroimmunol.* — 1999. — Vol. 101. — P. 128–136.
6. Darso U., Scharcin E., Broom B., Ring J. Skin testing of the pruritogenic activity of histamine and cytokines (interleukin-2 and tumour necrosis factor-alpha) at the dermal-epidermal junction // *Brit. J. Dermatol.* — 1997. — Vol. 147. — P. 415–417.
7. Ekblom A. Some neurophysiological aspects of itch // *Seminars Dermatol.* — 1995. — Vol. 14. — P. 262–270.
8. Frezza M., Surrenti C., Mancillo G. et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis: a double blind, placebo-controlled study // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 99. — P. 211–215.
9. Hagermark O. Itch mediators // *Seminars Dermatol.* — 1995. — Vol. 14. — P. 271–276.
10. Heyer G.R., Hornstein O.P. Recent studies of cutaneous nociception in atopic and non-atopic subjects // *J. Dermatol.* — 1999. — Vol. 26. — P. 77–86.
11. Jones E.A., Bergasa N.V. Evolving concepts of the pathogenesis and treatment of the pruritus of cholestasis // *Canad. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 14. — P. 33–40.
12. Katcher J., Walsh D. Opioid-induced itching: morphine sulfate and hydromorphone hydrochloride // *J. Pain Sympt. Manage.* — 1999. — Vol. 17. — P. 70–72.
13. Krajnik M., Zyliz Z. Understanding pruritus in systemic disease // *J. Pain Symptom. Manage.* — 2001. — Vol. 21. — P. 151–168.
14. Kuraishi Y., Yamaguchi T., Miyamoto T. Itch-scratch responses induced by opioids through central mu opioid receptors in mice // *J. Biomed. Sci.* — 2000. — Vol. 7. — P. 248–252.
15. Kyriakides K., Hussain S.K., Hobbs G.J. Management of opioid-induced pruritus: a role for 5HT antagonists? // *Brit. J. Anaesthesia* — 1999. — Vol. 82. — P. 439–441.
16. Lonsdale-Eccles A., Carmichael A.J. Treatment of pruritus associated with systemic disorders in the elderly // *Drugs Aging.* — 2003. Vol. 3. — P. 197–208.
17. Neff G.W., O'Brien Ch.B., Reddy K.R. et al. Preliminary observation with Dronabiol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. // *Amer. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 2117–2119.
18. Nolano M., Simone D.A., Wendelschafer-Crabb G. et al. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibres and pain sensation // *J. Pain Sympt. Manage.* — 1999. — Vol. 81. — P. 135–145.
19. Schirmacher S., Blumenstein I., Stein J. Pathophysiologie und Therapie von Pruritus bei cholestatichen Leberkrankheiten // *Z. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 259–262.
20. Schmelz M. Itch — mediators and mechanisms // *J. Dermatol. Sci.* — 2002. — Vol. 28. — P. 91–96.
21. Swain M.G., Rothman R.B., Xu H. et al. Endogenous opioids accumulate in plasma in a rat model of acute cholestasis // *Gastroenterology.* — 1992. — Vol. 103. — P. 630–635.
22. Thornton J.R., Losowsky M.S. Opioid peptides and primary biliary cirrhosis // *Brit. med. J.* — 1988. — Vol. 297. — P. 1501–1504.
23. Twycross R., Creaves M.W., Handwerker H. et al. Itch: scratching more than the surface // *Q. J. Med.* — 2003. — Vol. 96. — P. 7–26.
24. Wahlgren C.F., Linder M.T., Hagermark O. Itch and inflammation induced by intradermally injected interleukin-2 in atopic dermatitis patients and healthy subjects // *Arch. Dermatol. Res.* — 1995. — Vol. 287. — P. 572–580.
25. Weidner C., Klede M., Rukwied R. et al. Acute effects of substance P and calcitonin gene-related peptide in human skin: a microdialysis study // *J. Invest. Dermatol.* — 2000. — Vol. 115. — P. 1015–1020.
26. Yeh H.M., Chen L.K., Lin C.J. et al. Prophylactic intravenous ondansetron reduces the incidence of intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing cesarean delivery // *Anaesthesia, Analgesia.* — 2000. — Vol. 91 — P. 172–175.
27. Yosipovitch G., Greaves M.W., Schmelz M. Itch // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 690–694.

## Pathogenesis, clinical manifestations and treatment of pruritus in cholestatic syndrome

S.V. German

Review of the literature is devoted to pruritus in cholestasis. Modern data on the forms of pruritus, its physiopathology, presence of the specific nerve fibrils conducting pruritus, its mediators is presented. The information on possible mechanisms of pruritus in cholestasis, that still require specification is given. The range of the drugs used for alleviation of this persistent and excruciating symptom is covered. Specification of cholestatic pruritus mechanisms will promote development of new drugs for safer and purposeful action on its molecular targets.

**Key words:** pruritus, cholestasis, physiopathology of pruritus, treatment.



УДК 616.6-008.811.6-053.3-079.4

# Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома холестаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни

Н.Н. Володин, А.В. Дегтярева, Ю.Г. Мухина, Д.Н. Дегтярев, А.А. Пучкова

(Российский государственный медицинский университет, детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова, Москва)

В статье представлен алгоритм дифференциальной диагностики у новорожденных и детей раннего возраста, предусматривающий оптимальный перечень клиничко-лабораторных и инструментальных исследований, необходимых для установления диагноза в максимально короткие сроки. Формирование холестаза в период новорожденности может быть обусловлено заболеваниями гепатобилиарной системы, а также совокупностью неспецифических патологических факторов перинатального периода (внепеченочное происхождение). Внедрение новых подходов к диагностике и лечению, накопленный клинический опыт позволили установить в течение последних десятилетий целый ряд новых нозологических форм, которые до недавнего времени обозначались термином «идиопатический неонатальный гепатит». Учитывая, что эффективность лечения врожденных заболеваний печени зависит от сроков его начала, особую значимость приобретает проблема ранней диагностики.

**Ключевые слова:** неонатальный холестаз, болезни печени и желчных протоков.

Одним из наиболее частых нарушений метаболизма, выявляемых в первые дни жизни ребенка, является повышение концентрации билирубина в сыворотке крови [1]. При его уровне более 68 мкмоль/л у новорожденных появляется желтушность кожного покрова и склер. Гипербилирубинемия при этом может быть обусловлена как физиологическими, так и патологическими причинами, и поэтому всегда требует особого внимания. Нарастание интенсивности желтухи, ее зеленоватый оттенок, наряду с постепенным увеличением размеров печени, изменением ее консистенции от эластичной до плотной, появлением ахолии стула и темного цвета мочи, свидетельствует о нарушении экскреторной функции гепатобилиарной системы — *неонатальном холестазе*. Лабораторным подтверждением данного синдрома служит повышение прямой фракции билирубина более чем на 15–20% от уровня обще-

го билирубина, увеличение концентраций холестерина, бета-липопротеидов ( $\beta$ -ЛПД), желчных кислот (ЖК), а также уровня ферментов щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутаминтрансферазы (ГГТ). Причинами синдрома холестаза в рассматриваемый период могут быть морфофункциональные особенности печени и желчных протоков, которые характеризуются высоким уровнем синтеза желчных кислот и незрелостью их печеночно-кишечной циркуляции. Кроме того, уже на первом месяце жизни могут выявляться начальные клинические признаки патологии печени и желчевыводящих протоков, манифестирующие в виде синдрома холестаза.

За последние 20 лет понимание основ и патофизиологии многих болезней печени значительно углубилось. Внедрение новых подходов к диагностике и лечению, накопленный клинический опыт позволили установить ряд новых нозологических

Дифференциальная диагностика  
между внепеченочным и внутрипеченочным холестазом у новорожденных детей

Показатель	Внепеченочный холестаз	Внутрипеченочный холестаз
Стойкость ахолии стула	Постоянная	Непостоянная
Уровень ГГТ крови	↑↑↑	↑ или ↓
Визуализация желчного пузыря при УЗИ	Не визуализируется	Визуализируется

форм, которые до недавнего времени обозначались термином «идиопатический неонатальный гепатит» [15, 18]. Учитывая, что эффективность лечения врожденных заболеваний печени зависит от сроков его начала, особую значимость приобретает проблема ранней диагностики. Создание алгоритма дифференциальной диагностики предусматривает оптимальный перечень клинико-лабораторных и инструментальных исследований, необходимых для установления диагноза в максимально короткие сроки.

Формирование неонатального холестаза может быть обусловлено заболеваниями гепатобилиарной системы, а также совокупностью неспецифических патологических факторов перинатального периода, т. е. иметь внепеченочное происхождение [2]. В структуре внепеченочных причин формирования неонатального холестаза ведущее место занимают состояния, сопровождающиеся развитием гипоксии или ишемии гепатобилиарной системы, гипоперфузией желудочно-кишечного тракта, стойкой гипогликемией, метаболическим ацидозом и застойной сердечно-сосудистой недостаточностью [15, 24]. Нарушение экскреторной функции гепатобилиарной системы может быть связано с повышенным содержанием билирубина при гемолитической болезни новорожденных вследствие значительного изменения коллоидных свойств желчи, повышения ее вязкости, а в ряде случаев непосредственного токсического действия билирубина на мембраны гепатоцитов и митохондрии клеток. Важное место занимают системные и локализованные бактериальные инфекции, запускающие синтез и экскрецию сложного каскада медиаторов воспаления купферовскими клетками, а также гепатоцитами и эндотелиальными клетками синусоидов, оказывающих непосредственное влияние на образование и экскрецию желчи. Лечение мероприятия, проводимые новорожденным в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, включают потенциально гепатотоксичные лекарственные средства, полное парентеральное питание, что также способствует нарушению функционального состояния гепатобилиарной системы.

Развитие холестаза чаще отмечается у недоношенных новорожденных при одновременном действии на функцию печени и состояние желчных протоков нескольких патологических и ятрогенных факторов. В основе этих изменений лежат

различной степени выраженности деструктивные изменения желчевыводящих протоков, нарушение проницаемости мембран гепатоцитов и межклеточных соединений, являющиеся в большинстве случаев обратимыми при проведении своевременной терапии. Характерной особенностью неонатального холестаза, обусловленного внепеченочными причинами, является его зависимость от тяжести и длительности патологических состояний перинатального периода и действия ятрогенных факторов. По мере улучшения общего состояния ребенка и разрешения основного заболевания, как правило, происходит постепенное уменьшение холестаза. Однако остаточные его явления могут сохраняться в течение длительного времени, до 6–8 мес жизни. Диагноз неонатального холестаза, являющегося осложнением тяжелой внепеченочной патологии, устанавливается при обнаружении факторов, предрасполагающих к его развитию, и исключении патологии гепатобилиарной системы. В зависимости от уровня ее поражения принято выделять заболевания, проявляющиеся внепеченочным и внутрипеченочным холестазом, дифференциальная диагностика между которыми основана на сочетании трех признаков: стойкости ахолии стула, концентрации ГГТ крови и визуализации желчного пузыря при УЗИ натощак (см. таблицу).

### Внепеченочный холестаз

Постоянный характер ахолии стула, повышение сывороточного уровня фермента ГГТ, а также отсутствие визуализации желчного пузыря при УЗИ натощак является характерным признаком внепеченочного холестаза, причинами развития которого в этом возрасте могут быть:

- атрезия внепеченочных желчных протоков;
- киста общего желчного протока;
- «желчные пробки» и/или камни общего желчного протока.

Наиболее частой причиной внепеченочного холестаза и неонатального холестаза в целом является атрезия внепеченочных желчных протоков, характерными признаками которой служат [8]:

- желтуха, появляющаяся на 2–3-и сутки жизни; в 60% отмечается светлый промежуток – уменьшение ко 2-й неделе жизни и нарастание к концу месяца;
- отсутствие гепатомегалии при рождении с

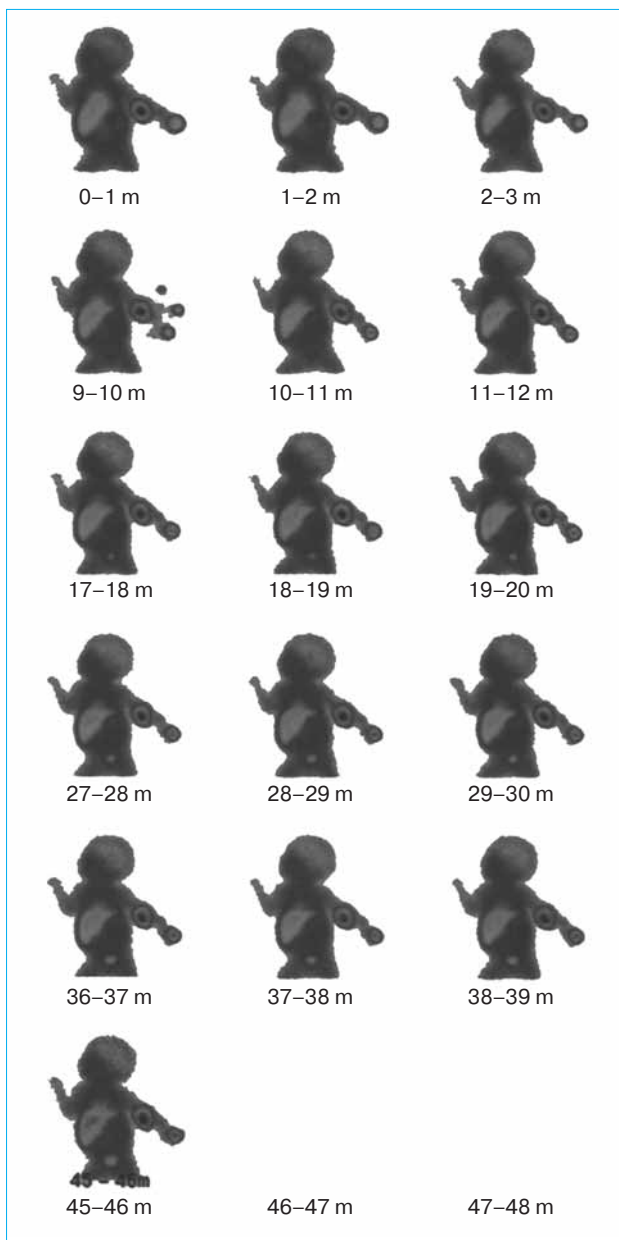


Рис. 1. Гепатобилиарная скintiграфия при атрезии внепеченочных желчных протоков

последующим увеличением размеров печени и изменением ее консистенции от эластичной до плотной;

- появлению ахолии стула может предшествовать отхождение мекония;
- повышение биохимических маркеров холестаза, в том числе ГГТ;
- отсроченное умеренное повышение активности АлАТ, АсАТ;
- отсутствие визуализации желчного пузыря при УЗИ или его визуализация в виде тяжа;
- рождение доношенного ребенка с антропометрическими показателями, соответствующими физиологической норме;
- удовлетворительное состояние при рожде-

нии и отсутствие признаков внепеченочной перинатальной патологии;

– более частая встречаемость у девочек.

Дополнительное диагностическое значение имеет гепатобилиарная скintiграфия с бромизидом, при проведении которой радиоизотопное вещество накапливается в печени и не поступает в кишечник (рис. 1).

Желчных пробки и желчные камни общего желчного протока, нарушающие его проходимость, встречаются значительно реже. Обычно признаки холестаза появляются внезапно на фоне тяжелой внепеченочной перинатальной патологии. К числу наиболее информативных при этом методов диагностики относится УЗИ. Выявление полостного образования в области общего желчного протока свидетельствует о кисте. Обнаружение эхоплотных включений в проекции общего желчного протока часто в сочетании с расширением предлежащего участка указывает на наличие желчных пробок или желчных камней.

### Внутрипеченочный холестаз

Характерной особенностью заболеваний печени, сопровождающихся внутрипеченочным холестазом, является непостоянный характер ахолии стула и визуализация желчного пузыря при УЗИ. При этом сывороточный уровень ГГТ может быть как повышенным, так и в пределах нормы. Низкий уровень этого показателя наряду с повышением других маркеров холестаза свидетельствует о нарушении синтеза или экскреции ЖК в генезе заболевания [1, 3, 15, 17, 25]. Фермент ГГТ является мембраносвязанным, локализующимся преимущественно в эпителиальных клетках внутрипеченочных желчных протоков. Основным стимулом для его выделения служат ЖК. Следовательно, заболевания, при которых ЖК не поступают во внутрипеченочную желчевыводящую систему, не будут сопровождаться повышением уровня данного фермента. Следует также отметить, что в большинстве случаев низкая концентрация ГГТ сочетается с низким содержанием холестерина в сыворотке крови.

Выявление внутрипеченочного холестаза с низким уровнем ГГТ служит показанием для исследования ЖК крови и желчи, а у детей старше 3–6-месячного возраста – для оценки выраженности кожного зуда (рис. 2). Значительное повышение уровня преимущественно первичных ЖК в сыворотке крови при отсутствии или следовых концентрациях в желчи свидетельствует о нарушении их экскреции, которое может лежать в основе прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза (ПСВХ) I и II типов, а также рецидивирующего семейного внутрипеченочного холестаза (РСВХ) [11]. Дифференциальная диагностика между этими заболеваниями базируется



Рис. 2. Дифференциальная диагностика заболеваний, обусловленных нарушениями синтеза или экскреции желчных кислот

**Примечание.** ПСВХ – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, ТГХК – тетрагидрохоловая кислота.

на динамическом наблюдении больного. При ПСВХ характерно волнообразное течение болезни с постепенным прогрессированием и формированием цирроза печени. РСВХ имеет доброкачественный характер, в период между приступами какие-либо симптомы болезни отсутствуют. Гистологическим признаком ПСВХ является вутрикеточный холестаз с накоплением крупных глыбок желчи в гепатоцитах – «желчи Байлера» [6, 16].

Следовые концентрации желчных кислот в сыворотке крови и желчи при повышении промежуточных продуктов их синтеза в сыворотке крови указывают на нарушение синтеза ЖК. Два принципиально разные причины обуславливают нарушение данного процесса: дефицит фермента, ответственного за синтез ЖК, и пероксисомальная недостаточность, дифференциальная диагностика между которыми основана на оценке состояния ЦНС и почек, а также определении уровня длинноцепочечных ( $>C_{22}$ ) жирных кислот. Для пероксисомальной недостаточности характерны патологические изменения ЦНС и почек, а также повышение уровня длинноцепочечных ( $>C_{22}$ ) жирных кислот [10, 12]. Указанные изменения не

встречаются при нарушении синтеза ЖК вследствие ферментопатий [12, 22, 23]. Учитывая наследственный характер представленных заболеваний, их подтверждением могут быть также результаты молекулярно-генетического тестирования специфического локуса.

Синдром внутрипеченочного холестаза с высоким уровнем ГТТ сыворотки крови включает широкий спектр заболеваний и вызывает наибольшие диагностические трудности. Дифференциальную диагностику между заболеваниями указанной группы следует начинать с оценки общего состояния больного и сочетанных изменений со стороны других органов или систем (рис. 3).

Синдром холестаза может быть проявлением тяжелого течения патологического процесса, развивающегося при бактериальных или вирусных инфекциях, эндокринных или метаболических нарушениях, хромосомных aberrациях, длительном полном парентеральном питании или вследствие токсического действия лекарственных препаратов.

**Инфекционные заболевания.** Этиологическими факторами врожденного гепатита у новорож-



Рис. 3. Дифференциальная диагностика между заболеваниями, проявляющимися внутрипеченочным холестазом с высоким уровнем ГТТ у новорожденных детей

**Примечание.** MDR3 ген – ген полилекарственной резистентности.

денных детей являются вирусы (цитомегалии, краснухи, герпеса, Коксаки, гепатита В, С, редко А), бактерии (листерий, сифилиса, туберкулеза), токсоплазмы и микоплазмы. При неонатальном сепсисе причиной развития гепатита могут быть *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococci* группы В и *Staphylococcus aureus*. В большинстве случаев неонатальный или врожденный гепатит, вызванный вышеуказанными возбудителями, является одним из проявлений генерализованной инфекции. Обнаружение признаков инфекционного процесса и характерного для той или иной патологии симптомокомплекса – необходимое условие для диагностики гепатита. Более чем в 50% случаев при внутриутробной инфекции отмечаются лишь реактивные изменения печени. Характерно для гепатита сочетание синдрома холестаза с биохимическим синдромом цитолиза (повышение уровня АлАТ и АсАТ более чем в 8–10 раз при соотношении АлАТ/АсАТ  $\geq 1$ ) и нарушением синтезирующей функции печени (снижение содержания альбумина, фибриногена). Наиболее объективным доказательством неонатального гепатита служат результаты морфологического исследования биоптата печени, при котором выявляются типичные для каждой инфекции признаки, например, клетки «совиный глаз» при цитомегаловирусной инфекции (рис. 4). Исследования, выявляющие

возбудителя и/или антител к нему, подтверждают диагноз.

**Метаболические нарушения.** Характерной особенностью заболеваний, обусловленных метаболическими нарушениями, за исключением дефицита  $\alpha$ -1-антитрипсина, являются патологические изменения со стороны других органов, а также гипогликемия [4, 9, 21]. Внепеченочные признаки болезни часто предшествуют клинико-лабораторным проявлениям холестаза. Во всех случаях выявляются различной степени выраженности патологические изменения ЦНС, почек и глаз. У этих больных отмечаются выраженные срыгивания и рвота, плохая прибавка массы тела, частый жидкий стул, раздражительность, клинические эквиваленты гипогликемии и ряд других признаков. При неонатальном гемохроматозе и митохондриальной недостаточности определяется клиническая симптоматика полиорганной недостаточности. При галактоземии и фруктоземии существует связь между началом энтерального питания или введением в рацион продуктов, содержащих фруктозу или сахарозу, и появлением первых признаков заболевания. Для тирозинемии характерны «капустный запах» и фотофобия, связанная с развитием кератита. При метаболических нарушениях, так же, как при инфекционных заболеваниях, существует типичный для каждого заболевания симптомокомплекс, играющий веду-

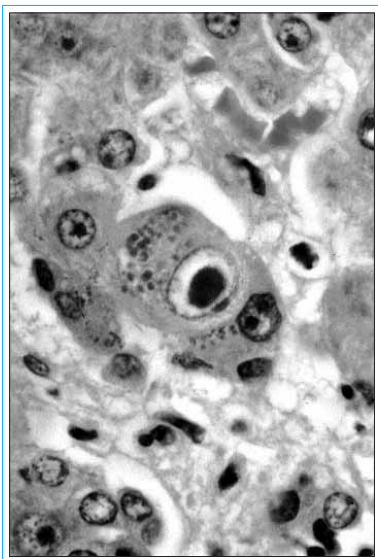


Рис. 4. Биоптат печени при цитомегаловирусной инфекции

щую роль в диагностике. Результаты биопсии печени, а также специфические исследования, выявляющие соответствующие ферментные дефекты и повышение уровня соответствующих метаболитов в крови и моче, свидетельствуют о безошибочности диагноза.

**Эндокринные нарушения.** Синдром холестаза — одно из проявлений гипотиреоза или гипопитуитаризма, которые имеют типичные клинико-лабораторные признаки. Низкий уровень соответствующих гормонов доказывает правильность диагноза.

**Токсическое действие лекарств.** В большинстве случаев при холестазах, вызванном токсическим действием лекарственных препаратов, существует указание об использовании потенциально гепатотоксичного лекарства, что имеет определенное значение в диагностике. К потенциально гепатотоксичным препаратам могут быть отнесены некоторые антибиотики (тетрациклин, эритромицин, линкомицин, новобиоцин, клавулановая кислота, ампициллин, левомицетин, гентамицин, цефалоспорины 1-го поколения, тиенам), мочегонные (лазикс), нестероидные противовоспалительные средства (индометацин), нитрофураны (фурагин, 5-нок), сульфаниламиды, антиконвульсанты и нейролептики.

**Длительное полное парентеральное питание.** Холестаз, обусловленный длительным полным парентеральным питанием (ППП), может быть диагностирован у новорожденных, получающих такое питание более 2 нед и у детей более старшего возраста — получающих его более 3–4 нед. После начала энтерального питания характерно уменьшение признаков холестаза.

**Идиопатический неонатальный гепатит.** Диагноз идиопатического неонатального гепатита ус-

танавливается при исключении всех известных причин развития синдрома холестаза и выявления гигантоклеточной трансформации гепатоцитов при гистологическом исследовании биоптата печени.

Характерной особенностью заболеваний с преимущественным поражением внутрипеченочных желчных протоков, а также дефицита  $\alpha$ -1-антитрипсина является удовлетворительное самочувствие больных и отсутствие патологических изменений других органов и систем (см. рис. 3). Дефицит  $\alpha$ -1-антитрипсина в течение первого месяца жизни проявляется синдромом холестаза, тогда как патология со стороны легких развивается значительно позже, после 3–5 лет жизни. Диагностическое значение имеет низкий сывороточный уровень альфа-1-антитрипсина и альфа-1-глобулина.

В эту подгруппу синдром Алажиля отнесен условно. Для него характерны аномалии и/или пороки развития других органов, однако в большинстве случаев они не имеют клинического значения [1, 5, 19]. Диагностика синдрома Алажиля основана на выявлении характерных особенностей фенотипа и двух или более типичных аномалий и/или пороков развития других органов. К диагностическим критериям синдрома Алажиля относятся:

- синдром внутрипеченочного холестаза (гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков);
- врожденный порок сердца (периферический стеноз или гипоплазия легочной артерии);
- офтальмологические изменения (задний эмбриотоксон);
- аномалии развития скелета (расщепление тел позвонков в виде бабочки);
- внутриутробная гипотрофия;
- особенности строения лицевого черепа;
- изменения со стороны почек.

Для подтверждения диагноза выполняется пункционная биопсия печени, при которой выявляют гипоплазию внутрипеченочных желчных протоков. Однако это исследование целесообразно проводить после 3 мес жизни. Для дифференциальной диагностики между другими заболеваниями с преимущественным поражением внутрипеченочных желчных протоков назначается пункционная биопсия печени и по показаниям ретроградная или чрескожная холангиография (рис. 5).

Выявление гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков (при отсутствии характерных для синдрома Алажиля признаков) свидетельствует о несиндромальной форме гипоплазии. В случае обнаружения пролиферации желчных протоков требуется дополнительное проведение ретроградной или чрескожной холангиографии. Если выявляется их деформация при холангиографии в сочетании с пролиферацией, обнаруживаемой при гистологическом исследовании биоптата печени, ставится диагноз перинатального

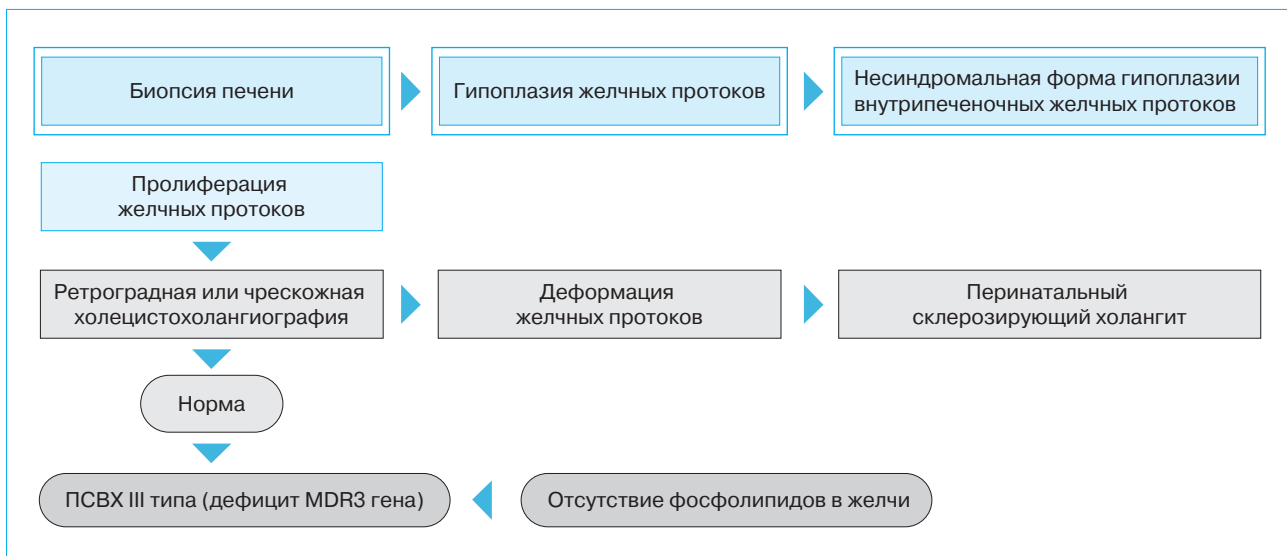


Рис. 5. Дифференциальная диагностика между заболеваниями с преимущественным поражением внутрипеченочных желчных протоков

склерозирующего холангита [7]. Отсутствие изменений при этом исследовании свидетельствует о прогрессирующем семейном внутрипеченочном холестаза III типа, подтверждением которого является отсутствие фосфолипидов в желчи [13, 14, 20].

Таким образом, неонатальный холестаз является одним из ранних признаков широкого спектра болезней печени и желчных протоков, а также

может иметь внепеченочное происхождение. Эффективность лечения многих наследственных и врожденных заболеваний гепатобилиарной системы зависит от сроков его начала и, следовательно, определяет необходимость их раннего обнаружения. Создание алгоритма дифференциальной диагностики предусматривает оптимальный перечень исследований, требующихся для установления диагноза в максимально короткие сроки.

### Список литературы

1. Алажилль А., Одьвер М. Заболевания печени и желчных путей у детей. — М.: Медицина, 1982. — 488 с.
2. Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В. Холестаз у новорожденных и детей первых месяцев жизни // Детская гастроэнтерология / Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. — М., 2002. — С. 306–351.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: Геотар-Медицина, 1999. — 864 с.
4. Aftab Ala; Michael L. Schilsky Inherited Metabolic // Liver Dis. Curr Opin Gastroenterol. — 2004. — Vol. 20, N 3. — P. 198–207.
5. Baker A.J. et al. Neonatal Sclerosing Cholangitis in Two Siblings: A Category of Progressive Itrahepatic Ccholestasis // J. Pediat. Gastroenterol., Nutr. — 1993. — Vol. 17, N 3. — P. 317–322.
6. Balistrery W.F. Intrahepatic cholestasis // J. Pediat. Gastroenterol., Nutr. — 2002. — Vol. 35. — P. 17–23.
7. Balistreri W.F., Huebi J.E., Suchy F.J. Neonatal cholestasis // J. Pediat. — 1985. — Vol. 106. — P. 171–184.
8. Bates M.D. et al. Biliary Atresia: Pathogenesis and Treatment // Seminars in Liver Dis. — 1998. — Vol. 18, N 3. — P. 281–293.
9. Bernard O. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice // Arch. Pediatr. 1998. — Vol. 5, N 9. — P. 1031–1035.
10. Braverman N., Dodt G., Gould S.J., Valle D. Disorders of peroxisome biogenesis // Hum. Genet. — 1995. — N 4. — P. 1791–1798.
11. Bull L.N. et al. A gene encoding a P-type ATPase is mutated in two forms of hereditary cholestasis // Nat. Genet. — 1998. — Vol. 18. — P. 219–224.
12. Courillon F. et al. The optimized use of gas chromatography-mass spectrometry and high performance liquid chromatography to analyze the serum bile acids of patients with metabolic cholestasis and peroxisomal disorders // Europ. J. Biochem. — 1997. — Vol. 35, N 12. — P. 919–922.
13. Deleuze J.F., Jacquemin E., Dubuisson C. et al. Defect on multidrug-resistance 3 gene expression in a subtype of progressive familial intrahepatic cholestasis // Hepatology. — 1996. — Vol. 23. — P. 904–908.
14. De Vree J.M.L., Jacquemin E., Sturm E. et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1998. — Vol. 95. — P. 282–287.
15. Ian D., D'Agata M.D., William F., Balistreri M.D. Evaluation of Liver Disease in the Pediatric Patient // Pediatrics in Review. 1999. — Vol. 20, N 11. — P. 376–390.
16. Jacquemin E. et al. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome // J. Pediat. — 1998. — Vol. 133. — P. 563–567.
17. Jansen P.L.M., Muller M.M. Progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2, and 3 // Gut. — 1998. — N 42. — P. 766–767.
18. McKiernan P.J. Neonatal Cholestasis // Sem. Neonatal. — 2002. — Vol. 7. — P. 153–165.
19. Nedim Hadzie, Giorgina Mieli-Vergani. Chronic liver disease in childhood // Int. Seminars pediat. Gastroenterol., Nutrit. — 1998. — Vol. 7, N 4. — P. 1–9.
20. Smith A.J. Hepatocyte-Specific Expression of the Human

- MDR3 P-Glycoprotein Gene Restores the Biliary Phosphatidylcholine Excretion Absent in Mdr2 Mice // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28, N 2. – P. 530–536.
21. Sokal E.M. Complication and treatment therapy of pediatric chronic disease // *Int. Seminars paediat. Gastroenterol. Nutrit.* – 1998. – Vol. 7, N 4. – P. 9–15.
  22. Schwarz M. et al. Russell The bile acid synthetic gene 3 $\alpha$ -hydroxy-5-C27-steroid oxidoreductase is mutated in progressive intrahepatic cholestasis // *J. clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106, N 9. – P. 1175–1184.
  23. Trauner M. et al. Molecular Pathogenesis of Cholestasis // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339, N 17. – P. 1217–1227.
  24. Vajro P. et al. Cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia // *Acta Paediat.* – 1997. – Vol. 86. – P. 895–898.
  25. Wolkoff A.W. et al. Advances in Hepatic Transport: Molecular Mechanisms, Genetic Disorders, and Treatment // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28, N 6. – P. 1713–1719.

## Differential diagnostic algorithm for cholestatic syndrome in newborns and children of the first months of life

N.N. Volodin, A.V. Degtyaryeva, Yu.G. Mukhina, D.N. Degtyaryev, A.A. Puchkova

Article presents the algorithm of differential diagnostics in newborns and children of the early age, providing optimum set of clinical, laboratory and instrumental investigations, necessary for establishment of the diagnosis in shortest terms possible. Development of cholestasis in neonatal period can be caused by diseases of hepatobiliary system, as well as by nonspecific pathological factors of perinatal period of extrahepatic origin. Application of new approaches to diagnostics and treatment, cumulated clinical experience have allowed to establish several new nosological forms for the last decades. These forms were designated by the term «an idiopathic neonatal hepatitis» up to the recent time. Taking into account, that efficacy of the treatment of congenital liver diseases depends on terms of its beginning, early diagnostics gets especial significance.

**Key words:** neonatal cholestasis, diseases of liver and biliary ducts.

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-072.1

# Динамика симптомов и эндоскопической картины при стандартной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

О.Ю. Бондаренко<sup>1</sup>, Н.В. Захарова<sup>3</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, Т.Л. Лапина<sup>1</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>, А.А. Самсонов<sup>2</sup>, В.И. Симаненков<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, <sup>2</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медицинского стоматологического университета, <sup>3</sup>Кафедра терапии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской медицинской академии последилового образования)

Изучена эффективность Ультопа® – омепразола (КРКА, Словения) у больных с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – эрозивным эзофагитом и эндоскопически негативной рефлюксной болезнью. Было обследовано и пролечено 120 пациентов (113 завершили исследование



в соответствии с протоколом). Ультоп® эффективно купировал симптоматику рефлюксной болезни. Так, до начала терапии изжога была отмечена у 95% больных, а через 8 нед – лишь у 11,3%, при этом до начала лечения средняя балльная оценка выраженности изжоги составила  $2,31 \pm 0,08$ , через 4 нед –  $0,36 \pm 0,06$ , а спустя 8 нед –  $0,11 \pm 0,03$ . Курс лечения 8 нед привел к заживлению эрозивного эзофагита у 81% больных по критерию «intention to treat» (доверительный интервал для вероятности 95%: 77,3–84,7%) и у 84,4% больных «per protocol» (доверительный интервал для вероятности 95%: 76,7–91,3%).

**Ключевые слова:** омепразол, эрозивный эзофагит, эндоскопически негативная рефлюксная болезнь.

Современные взгляды на гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) сконцентрированы на симптоматике заболевания. Подход к диагностике, лечению и контролю его эффективности, ориентированный на динамику симптоматики, оказывается весьма рациональным. Это обусловлено, в первую очередь, представлением о двух основных типах ГЭРБ:

- рефлюкс-эзофагите, который характеризуется наличием эрозий слизистой оболочки пищевода, выявляемых при эндоскопии;

- эндоскопически негативной рефлюксной болезни (неэрозивной рефлюксной болезни), при которой повреждения слизистой оболочки пищевода – эрозии и язвы, а также пищевод Баррета не обнаруживаются. Так называемые «малые признаки» – отек и гиперемия слизистой оболочки пищевода – не расцениваются как однозначные признаки эзофагита [4].

Тяжесть субъективной симптоматики ГЭРБ не коррелирует с тяжестью эндоскопической картины. Так, выраженность изжоги при неэрозивном варианте заболевания может быть столь же сильной, как при множественных эрозиях пищевода. Однако уменьшение симптоматики на фоне лечения оказывается достаточно точным прогностическим показателем его успешности. Для неэрозивной рефлюксной болезни ликвидация проявлений ГЭРБ – решающий критерий эффективности терапии. Для эрозивного эзофагита

исчезновение симптомов ГЭРБ (прежде всего изжоги) – достоверный признак заживления эрозий при контрольной эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС), что доказано при лечении ингибиторами протонной помпы (ИПП) [6]. Таким образом, при эрозивном эзофагите в рутинной общетерапевтической практике исчезновение симптоматики может быть расценено врачом как благоприятный признак заживления слизистой оболочки пищевода.

Симптомы ГЭРБ оказывают существенное отрицательное влияние на качество жизни больных [4, 7]. Оптимальная терапия этого страдания не только должна обеспечивать заживление эрозий слизистой оболочки пищевода, но и быстро и эффективно ликвидировать субъективные проявления заболевания и, следовательно, улучшать качество жизни.

ИПП париетальных клеток желудка – основной класс лекарственных препаратов в терапии обеих форм ГЭРБ. Их применение позволяет добиться быстрого улучшения клинической симптоматики и положительной динамики эндоскопических изменений, что показано в исследованиях, отвечающих требованиям медицины, основанной на доказательствах, в первую очередь на примере омепразола [1–3, 5].

В настоящей статье представлены результаты открытого несравнительного исследования эффективности и безопасности Ультопа® (омепразол производства компании КРКА, Слова-

ния) у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Исследование выполнялось в следующих центрах:

- клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова;

- кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медицинского стоматологического университета;

- кафедра терапии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

*Цель исследования* – оценить эффективность (по динамике симптоматики и эндоскопической картины) и безопасность Ультопа® у больных с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – эрозивным эзофагитом и эндоскопически негативной рефлюксной болезнью.

## Материал и методы исследования

Исследование было проведено в соответствии с протоколом, разработанным компанией КРКА.

При расспросе пациентов, вовлекаемых в исследование, серьезное внимание уделялось анализу симптоматики. Симптомы оценивали по их выраженности в баллах: 0 – отсутствие симптома; 1 – слабо выраженный симптом; 2 – умеренно выраженный симптом; 3 – макси-

мально выраженный симптом. Выделяли ведущие симптомы ГЭРБ. При проведении ЭГДС оценивали состояние слизистой оболочки пищевода согласно классификации Савари–Миллера в модификации Кариссона (1996). При отсутствии эрозий для верификации диагноза эндоскопически негативной рефлюксной болезни проводили суточное мониторирование рН с помощью рН-метра «Гастро-скан-24» (Исток-Система, Фрязино).

Больным со степенью эзофагита 0–I (эндоскопически негативная рефлюксная болезнь пищевода или линейные эрозии, захватывающие менее 10% поверхности слизистой оболочки пищевода) назначали Ультоп® в суточной дозе 20 мг утром натощак на 8 нед, при эзофагите II–III–IV степени – в суточной дозе 40 мг утром натощак также на 8 нед. Симптоматику, нежелательные явления и комплаентность анализировали на 28-й и 56-й день приема лекарственного средства. Через 8 нед лечения пациенты с эндоскопически негативной рефлюксной болезнью заканчивали курс лечения и им проводили повторно суточную рН-метрию, а при эрозивном эзофагите – контрольное эндоскопическое исследование.

Результаты исследования обрабатывали с помощью стандартного пакета статистических программ.

Обследовано 120 пациентов – 67 мужчин и 53 женщины в возрасте от 18 до 78 лет, страдающих как эндоскопически негативной ГЭРБ, так и эрозивным эзофагитом, давших согласие на участие в исследовании. В качестве критериев исключения были предусмотрены: терминальная фаза любого заболевания, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, онкологическое заболевание пищевода и желудка, операции на желудке или другие хирургические вмешательства,

которые могут привести к развитию желчного эзофагита. Не включались в исследование больные, которые принимали препараты из группы ИПП в течение предшествующего месяца, те, у кого была повышенная чувствительность к омепразолу или принимавшие препараты с перекрестным к омепразолу метаболизмом (фенитоин, варфарин, диазепам, кетоконазол), а также женщины без адекватной контрацепции, беременные и кормящие.

Длительность ГЭРБ была различной: у 29 (24,2%) пациентов менее года, у 16 (13,3%) – 1–2 года, у 49 (40,8%) – более 2 лет, у 26 (21,7%) больных диагноз был впервые установлен при вовлечении в исследование.

У 100 человек выявлены эрозии пищевода. В соответствии с классификацией Савари–Миллера у 64 из них выявлена I степень эзофагита, у 28 – II степень и у 7 и 1 – соответственно III и IV степени. У 20 больных на основании жалоб, данных ЭГДС и 24-часовой рН-метрии констатирована эндоскопически негативная рефлюксная болезнь.

По степеням эзофагита (при вовлечении в исследование)

больные распределялись следующим образом: 0 степень выявлена у 20 (16,7%), I степень зарегистрирована у 64 (53,3%), II степень – у 28 (23,3%), III степень – у 7 (5,9%), IV степень – у 1 (0,8%).

### Результаты исследования и их обсуждение

Завершили исследование согласно протоколу – 113 человек (94,1%), не завершили его из-за нарушения комплаенса – 3 (2,5%), из-за пробочных проявлений – 2 (1,7%), по желанию пациента – 2 (1,7%).

Интерес представляют наиболее типичные для ГЭРБ симптомы: изжога – была зафиксирована у 95,0% обследованных до начала терапии и кислая отрыжка (реургитация) – была зафиксирована у 89,2%. Достаточно часто встречалась и одинофагия – при вовлечении в исследование ее отметили около четверти пациентов. На рис. 1 представлена частота этих симптомов в начале исследования, а также на 28-й и 56-й день лечения (к концу курса изжога сохранялась лишь у 11,3% больных, кислая отрыжка – у 7,0%). Наиболее полным было влияние Ультопа® на одинофагию

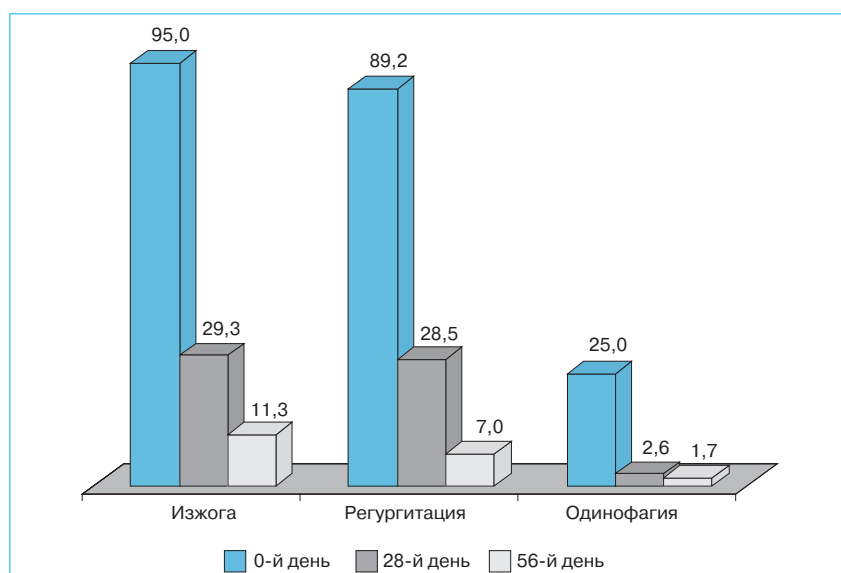


Рис. 1. Динамика симптомов ГЭРБ на фоне лечения Ультопом® по частоте симптома, %

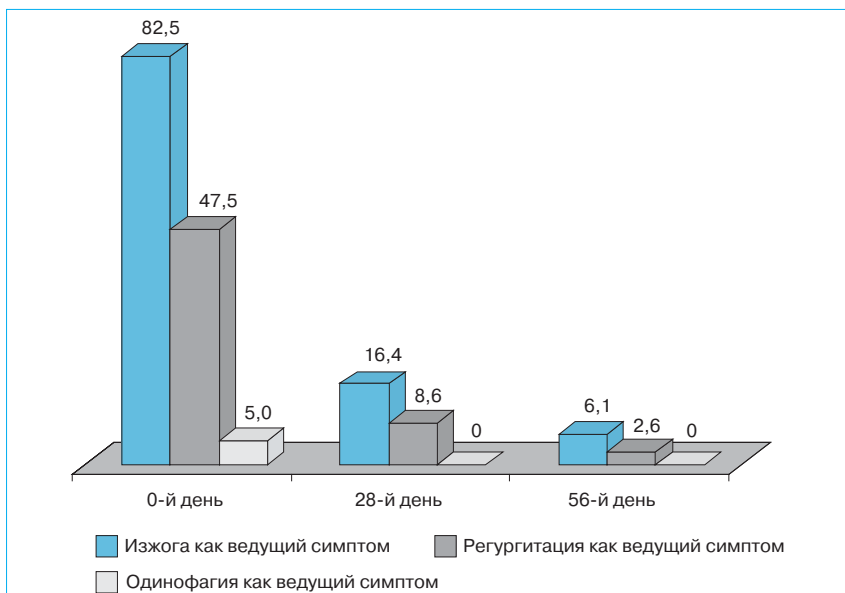


Рис. 2. Динамика симптомов ГЭРБ на фоне лечения Ультопом® по частоте ведущего симптома, %

— практически она не встречалась уже при первом контрольном обследовании.

Типичные для ГЭРБ симптомы изжоги и кислой отрыжки были отмечены в качестве ведущих, определивших обращение к врачу соответственно у 82,5 и 47,5% обследованных. Доля одинофагии была существенно ниже. На рис. 2 показана динамика частоты изжоги, регургитации и одинофагии в качестве ведущих симптомов на фоне терапии Ультопом®. Показатели

изжоги и кислой отрыжки существенно падали уже при первом контрольном обследовании; даже в редких случаях сохранения этих признаков при окончании курса лечения у части больных их значимость также теряется.

ГЭРБ — кислотозависимое заболевание, и частым симптомом оказались боли в эпигастриальной области, вероятно, вследствие гиперацидности (пациенты с обострением язвенной болезни не включались в иссле-

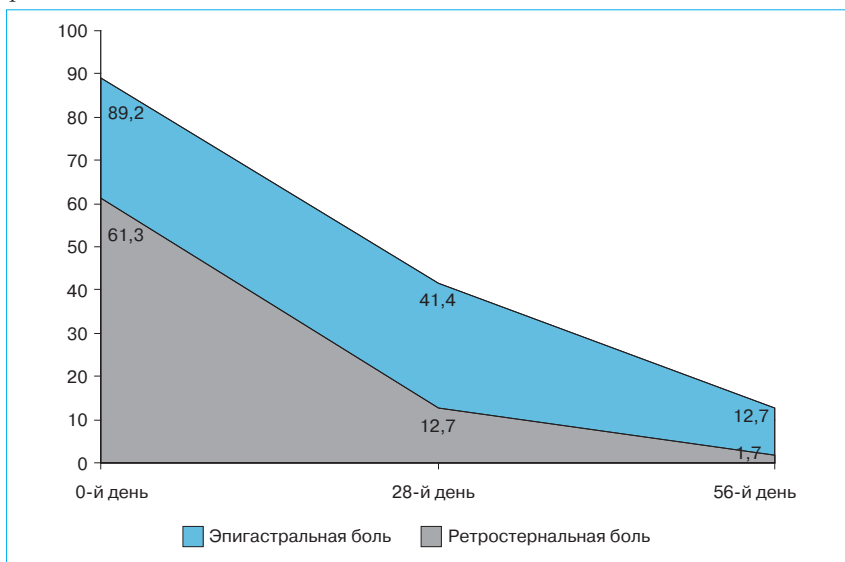


Рис. 3. Динамика симптомов ГЭРБ на фоне лечения Ультопом® по частоте симптома, %

дование!). Кроме того, как свидетельствуют наши данные, за грудинные боли (не стенокардитические!) также весьма характерны для ГЭРБ. До начала терапии эпигастральные боли были у 89,2% обследованных, ретростеральные — у 61,3%. На рис. 3 видна выраженная положительная динамика частоты болей на фоне проводимой терапии.

С помощью балльной оценки была проанализирована выраженность симптомов ГЭРБ и динамика их проявлений на фоне лечения. Наиболее выраженным симптомом была изжога — до начала лечения средняя балльная оценка составила  $2,31 \pm 0,08$ . Средний балл для регургитации равнялся  $1,78 \pm 0,09$ . Пациенты с ГЭРБ испытывают также сильные боли — средний балл для эпигастральной боли уступал лишь изжоге ( $1,88 \pm 0,09$ ). Применение Ультопа® привело к снижению выраженности этих симптомов: при первом контрольном обследовании средние баллы составили для изжоги  $0,36 \pm 0,06$ , для эпигастральной боли  $0,51 \pm 0,06$ , для регургитации  $0,34 \pm 0,05$ ; при втором контрольном обследовании  $0,11 \pm 0,03$ ,  $0,12 \pm 0,03$ ,  $0,09 \pm 0,03$  соответственно.

Для анализа динамики симптомов ГЭРБ и качества жизни пациентов была применена шкала Ликерта. До начала лечения, а также на 4-й и 8-й неделе терапии врач оценивал жалобы больного и их влияние на качество жизни по следующим баллам: 0 — отсутствие жалоб; 1 — невыраженные жалобы, которые пациент может оставить без внимания; 2 — умеренные жалобы и проявления заболевания, которые не могут быть не замечены больным, но не нарушают его привычный ритм жизни; 3 — жалобы и проявления заболевания, нарушающие привычную ежедневную активность пациента; 4 — серьезные проблемы и жалобы, которые значительно на-

Таблица 1

Динамика симптомов и качества жизни больных ГЭРБ на фоне лечения Ультопом® (в баллах по шкале Ликерта)

Сроки	Среднее значение балла	Минимальное значение	Максимальное значение
До начала лечения	2,81±0,57	2	4
28-й день лечения	1,00±0,60	0	2
56-й день лечения	0,29±0,49	0	2

Таблица 2

Заживление эрозий пищевода после 8-недельного курса лечения Ультопом® в зависимости от исходной степени эзофагита

Степень эзофагита	Число больных		Примечания
	с определенной степенью эзофагита до начала лечения	с зажившими эрозиями при контрольной эндоскопии	
I	64	53	2 – выбыли из исследования
II	28	23	4 – улучшение (повышение степени эзофагита) 1 – выбыл из протокола
III	7	5	1 – выбыл из протокола
IV	1	0	1 – улучшение (повышение степени эзофагита)

Таблица 3

Развитие нежелательных явлений при применении Ультопа®

Сроки	Число больных с нежелательными явлениями	Число всех нежелательных явлений
28-й день лечения	24 (20,0%)	44
56-й день лечения	7 (5,8%)	8

рушают активность и ритм жизни в течение суток.

Таким образом, выраженность симптомов тем больше, а качество жизни тем хуже, чем выше балл. Средние баллы по шкале Ликерта на фоне лечения Ультопом® представлены в табл. 1. Как свидетельствуют полученные данные, проводимая терапия приводит к снижению баллов по шкале Ликерта (т. е. к улучшению качества жизни), причем разница средних значения балла до начала лечения по сравнению со значениями на 28-й день и 56-й день, а также среднего балла на 28-й день по сравнению со значением на 56-й день достоверна ( $p < 0,001$ ).

Заживление эрозий пищево-

да было констатировано при проведении контрольного эндоскопического исследования у 81 больного (из 100 пациентов с эрозивным эзофагитом). Следовательно, стандартный по продолжительности курс лечения Ультопом® (8 нед) привел к заживлению эрозивного эзофагита у 81% больных по критерию «intention to treat» (доверительный интервал для вероятности 95%: 77,3–84,7%) и у 84,4% больных «per protocol» (доверительный интервал для вероятности 95%: 76,7–91,3%). Необходимо отметить, что даже в случаях сохраняющихся эрозий пищевода их число часто уменьшалось, что отразилось в изменении степени эзофагита (табл. 2).

Нежелательные явления,

отмеченные при применении Ультопа®, просуммированы в табл. 3. Так при первом контрольном обследовании выявлены: головная боль, о чем сообщили 13 (10,8%) пациентов, утомляемость – 7 (5,8%), слабость – 3 (2,5%), головокружение – 6 (5,0%), диарея – 5 (4,2%), запор – 4 (3,3%), потеря аппетита – 2 (1,2%), кожный зуд – 2 (1,7%), метеоризм – 2 (1,7%). Только у 2 пациентов сочетание нескольких таких нежелательных явлений было расценено как имеющее отношение к приему Ультопа® – курс лечения у них был закончен досрочно. Все остальные случаи оценивали как не имеющие отношения к приему препарата или, возможно, имеющие отношение к его приему. Никаких специальных назначений или прекращения лечения по протоколу это не потребовало. Высказанная оценка нежелательных явлений была справедливой, что показало существенное снижение их числа при втором контрольном обследовании. На 56-й день лечения головная боль выявлена у 1 (0,8%), утомляемость – у 2 (1,7%), головокружение – у 1 (0,8%), диарея – у 2 (1,7%), запор – у 1 (0,8%), кожный зуд – у 1 (0,8%).

## Заключение

Лечение эрозивного эзофагита и эндоскопически негативной рефлюксной болезни Ультопом® (КРКА, Словения), показало его высокую эффективность, что доказано объективными данными. Обоснованный клиническими исследованиями 8-недельный курс лечения Ультопом® привел к заживлению эрозивного эзофагита у 81% («intention to treat») и у 84,4% («per protocol») больных. В настоящем исследовании акцент был сделан на оценке динамики симптоматики и связи симптомов ГЭРБ с качеством жизни. Показано, что для ГЭРБ характерна разнообразная симптоматика, но ведущим призна-

ком заболевания служит все-таки изжога. Лечение успешно купировало симптомы болезни (как по частоте, так и по выра-

женности), что было подтверждено результатами статистической обработки. Такой эффективный контроль симптомов ГЭРБ

приводит к значимому улучшению качества жизни пациентов.

### Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Программное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в повседневной практике врача // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 6. – С. 18–27.
2. Ингибиторы протонной помпы // Рациональная фармакотерапия болезней органов пищеварения / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. – М.: Литтера, 2003. – С. 53–59.
3. *Chiba N., Hunt R.H.* Gastroesophageal reflux disease // Evidence-based Gastroenterology / Ed. by J. McDonald, A. Burroughs, B. Feagan – London: BMJ Books, 1999.
4. *Dent J., Brun J., Fendric A.M.* et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report // Gut. – 1999. – Vol. 44 (suppl. 2). – P. 1–16.
5. *Hirano I., Kahrilas P.J.* Gastroesophageal reflux disease: causation, diagnosis, correlation of symptoms/severity, healing // Evidence-based Gastroenterology / Ed. by E.J. Irvine, R.H. Hunt. – Hamilton – London5 BS Decker Inc, 2001. – P. 29–39.
6. *Kahrilas P.J., Falk G.W., Johnson D.A.* et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: randomized controlled trial // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14. – P. 1249–1258.
7. *Stanghellini V., Armstrong D., Monnikes H., Bardhan K.D.* Systematic review: do we need a new gastro-oesophageal reflux disease questionnaire? // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 19. – P. 463–479.

## Development of symptoms and endoscopic presentation at standard therapy of gastroesophageal reflux disease

O.Yu. Bondarenko, N.V. Zakharova, V.T. Ivashkin, T.L. Lapina, I.V. Mayev, A.A. Samsonov, V.I. Simanenkov

Efficacy of Ultop® (omeprazole, KRKA, Slovenia) in patients with various forms of gastroesophageal reflux disease – an erosive esophagitis and endoscopically negative reflux disease was investigated. One hundred twenty patients (113 of them completed investigation according to the protocol) have been investigated and treated. Ultop® has effectively relieved symptoms of reflux disease. Therefore, initially the heartburn has been present in 95 % of patients, and in 8 wks – only in 11,3 %, prior to the treatment the average scoring evaluation of the heartburn severity was  $2,31 \pm 0,08$ , in 4 wks –  $0,36 \pm 0,06$ , and in 8 wks –  $0,11 \pm 0,03$ . Treatment for 8 wks resulted in healing of erosive esophagitis in 81 % of patients according to the "intention to treat" criterion (confidence interval for 95 % probability: 77,3–84,7 %) and in 84,4% of patients «per protocol» (confidence interval for 95 % probability: 76,7–91,3 %).

**Key words:** omeprazole, erosive esophagitis, endoscopically negative reflux disease.

УДК 616.36-089.87-06 + 616.361-003.7-08

## Лечебная тактика при холангиолитиазе после холецистэктомии

Т.А. Джаркенов, М.В. Хрусталёва, Н.П. Ратникова, А.А. Мовчун

*(Российский научный центр хирургии РАМН, отделение хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы)*

Проведен анализ тактических подходов при лечении 52 повторных больных желчнокаменной болезнью, осложненной холангиолитиазом. Показано, что хирургическая тактика у данной категории пациентов зависит от возможности выполнения эндоскопического пособия и его адекватности. В современных условиях успешное лечение холангиолитиаза у больных, перенесших холецистэктомию, когда основную массу камней составляют «оставленные» конкременты, в большинстве случаев (75%) возможно при использовании эндобилиарных вмешательств. Последние имеют преимущества перед традиционными хирургическими операциями. При рецидивном холангиолитиазе, особенно в сочетании с рестенозом большого сосочка двенадцатиперстной кишки, показано выполнение традиционных хирургических вмешательств, направленных на устранение причины образования желчных камней. Применение указанной тактики позволяет улучшить непосредственные результаты лечения данной категории больных.

**Ключевые слова:** холангиолитиаз, резидуальные и рецидивные камни общего желчного протока, хирургическое лечение, результаты.

Одной из главных причин повторных оперативных вмешательств на желчных путях является холангиолитиаз (ХЛ) [1]. Несмотря на широкое внедрение новых информативных диагностических и лечебных технологий, разработка тактических подходов при данной патологии сохраняет свою актуальность [5]. Лечение ХЛ после холецистэктомии (ХЭ) в последние годы претерпело значительные изменения, однако до настоящего времени остается нерешенным ряд тактических вопросов [2–4, 6, 7].

Целью исследования явился анализ современной хирургической тактики при ХЛ после ХЭ в условиях специализированного отделения.

### Материал и методы исследования

В период с января 1992 по декабрь 2001 г. оперированы 379 больных с осложненными формами желчнокаменной болезни, у 52 (13,7%) из них выявлен ХЛ после выполненной ранее ХЭ. Мужчин было 7 (13,5%), женщин – 45 (86,5%), возраст от 25 до 82 лет (средний 58,9±13,3 года). Половина больных (26) были в возрасте 60 лет и старше, более трети (36,5%) страдали серьезными сопутствующими заболеваниями жизненно важных органов (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь II–III стадии, выраженные формы хронической пневмонии

с явлениями дыхательной недостаточности, сахарный диабет), а также перенесли операции на органах верхнего этажа брюшной полости, которые значительно усугубляли тяжесть основной патологии, повышали риск оперативного вмешательства и в значительной степени влияли на хирургическую тактику.

Срок, прошедший от первой операции до рецидива признаков заболевания, колебался от 6 дней до 28 лет. Ранее оперированы на желчных путях один раз 38 (73,1%) пациентов, дважды – 12 (23,1%), трижды – 1 (1,9%) и четыре раза – 1 (1,9%). Всем больным была проведена ХЭ, в 6 (11,5%) наблюдениях – лапароскопическим способом. Помимо ХЭ, 18 (34,6%) пациен-

Таблица 1

Характер эндоскопических вмешательств,  
при холангиолитиазе у повторных больных

Характер вмешательств	Число больных	
	абс.	%
ЭПСТ, литоэкстракция	26	65,0
ЭПСТ, литотрипсия, литоэкстракция	9	22,5
ЭПСТ	4	10,0
ЭПСТ, литотрипсия	1	2,5
Всего ...	40*	100,0

\* У одной больной при эффективности эндоскопического вмешательства в связи с резким расширением желчных протоков были определены показания к выполнению холедохоеюностомии.

тов перенесли другие вмешательства на желчных путях.

У 25 (48,1%) повторных больных ХЛ сочетался со стенозом большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК), у 1 (1,9%) – с протяженной стриктурой дистального отдела холедоха, у 1 (1,9%) – с холангиогенным абсцессом печени, у 4 (7,7%) – с наружным желчным свищом, у 1 (1,9%) – со стенозом холедоходуоденоанастомоза (ХДА) и у 10 (19,2%) – с парапапиллярными дивертикулами. Проявления ХЛ в виде механической желтухи, холангита и их сочетания отмечены у 22 (42,3%), клиника реактивного панкреатита – у 1 (1,9%).

Диагностика ХЛ включала комплекс инструментальных исследований, из которых кроме ультразвукового исследования (УЗИ) ведущим было прямое контрастирование билиарного тракта методом эндоскопической ретроградной холангиопанкреатикографии (ЭРХПГ) и фистулохолангиографии.

### Результаты исследования и их обсуждение

У 49 (94,2%) повторных пациентов с ХЛ в качестве первоочередного метода лечения использовали эндоскопические вмешательства: эндоскопическую папиллосфинктеротомию (ЭПСТ), которую сочетали с литоэкстракцией, внутрипротоковой механической литотрипсией и эндобилиарным протези-

рованием. Их проводили в ближайшие сроки от момента поступления больных в стационар (в среднем  $3,8 \pm 2,4$  дня). Рентгеноэндоскопические вмешательства позволили во всех случаях достоверно верифицировать ХЛ и полностью устранить его у 40 (81,6%) больных (табл. 1).

Основным методом удаления камней из общего желчного протока (ОЖП) были ЭПСТ в сочетании с извлечением конкрементов из желчных протоков с помощью корзинки Дормиа (26). При технических сложностях выполнения широкой ЭПСТ и наличии крупных конкрементов в ОЖП перед извлечением последних использовали внутрипротоковую механическую литотрипсию (9). У 5 пациентов для разрешения холедохолитиаза было достаточно выполнить только ЭПСТ с созданием условий для свободного выхода камней в просвет двенадцатиперстной кишки, при этом в одном наблюдении выполнена предварительная внутрипротоковая механическая литотрипсия.

Эндоскопическая санация ОЖП была безуспешной у 9 (18,4%) больных. Причинами неудачи в 2 наблюдениях явились парапапиллярные дивертикулы, не позволившие после рассечения папиллы ввести в устье холедоха петлю Дормиа и извлечь конкременты. Также неэффективными оказались попытки удаления плотных, крупных камней (размером более 2 см) – у 3 пациентов, конкре-

ментов, локализовавшихся в сегментарных желчных протоках – у 2, фиксированных на лигатурах после ранее наложенного ХДА – у 1, вклиненного в дистальный отдел холедоха – у 1. У 1 (2,1%) больной при безуспешности удаления конкрементов после ЭПСТ выполнено эндобилиарное протезирование с положительным эффектом: купировались явления механической желтухи и холангита), а традиционная операция проведена у пожилой пациентки в более благоприятных с клинической точки зрения условиях. Всем названным больным ввиду невозможности эндоскопического излечения ХЛ выполнена операция традиционным способом.

Выбор лечебной тактики зависел как от технических возможностей эндоскопических вмешательств, так и их адекватности. У одной пациентки, у которой многократно выполнялись операции на желчных путях (ХЭ, холедохолитомия, трижды ЭПСТ с литоэкстракцией), несмотря на успешное эндоскопическое разрешение холедохолитиаза, сохранялся неадекватный желчеотток, в связи с чем было признано целесообразным традиционное хирургическое вмешательство, направленное на нормализацию оттока желчи (холедохоеюностомия с межкишечным анастомозом по Ру).

Таким образом, по нашим данным, эндоскопическое лечение ХЛ у повторных больных является методом выбора, позволившим получить положительный результат у 39 из 52 (75%) больных.

Традиционное хирургическое лечение проведено у 13 (25%) пациентов (табл. 2). Показанием к нему служили у 3 больных – рецидивный холедохолитиаз и рестенозы БСДК после многократных ЭПСТ и трансдуоденальной папиллосфинктеротомии (ТДПСТ), у 10 – неэффективность эндобилиарных вмешательств.

Таблица 2

Показания к традиционным вмешательствам на желчных путях у повторных больных с холангиолитиазом

Показания	Число больных	
	абс.	%
Рестенозы БСДК после многократных папиллотомий	3*	23,1
Отсутствие возможности выполнения адекватной санации ОЖП при: протяженной стриктуре терминального отдела холедоха	10	76,9
парапапиллярных дивертикулах	1	
неудалимых конкрементах	2	
конкрементах, фиксированных на лигатурах ранее наложенного ХДА	4	
внутрипеченочном сегментарном холангиолитиазе	1	
	2	
Всего ...	13	100,0

\* См. выше показания при эффективной ЭПСТ.

Характер традиционных оперативных вмешательств определялся вариантом предшествующего хирургического вмешательства (табл. 3). Так, учитывая, что в патогенезе образования камней желчных протоков важным фактором является нарушение оттока желчи в двенадцатиперстную кишку (стеноз БСДК, стриктура), обязательным считали радикальное устранение этой причины. При невозможности ликвидировать нарушение желчеоттока эндоскопическими методами у 11 пациентов с рецидивным ХЛ кроме удаления камней из протоков создавали условия для беспрепятственного тока желчи путем наложения холедоходигестивных анастомозов. Предпочтение отдавали холедоходуоденостомии, которая в 2 случаях сочеталась с реконструкцией ранее наложенных ХДА. Лишь в одном случае при нарушении моторно-эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки соустье наложено с тощей кишкой с межкишечным анастомозом по Ру.

Таким образом, хирургическая тактика у повторных больных желчнокаменной болезнью, осложненной холангиолитиазом, была различной и зависела от характера основного поражения гепатикохоледоха (резидуальный или рецидивный ХЛ), его диаметра, проходимости папиллы, наличия холангита, количества и размеров конкремен-

Характер традиционных оперативных вмешательств при холангиолитиазе у повторных больных

Таблица 3

Характер вмешательств	Число больных	
	абс.	%
Холедохолитотомия, ХДА	10	76,9
Холедохоеюностомия с межкишечным анастомозом по Ру	1	7,7
Холедохолитотомия, дренирование ОЖП Т-образным дренажом, дренирование абсцесса печени	1	7,7
Сегментарная гепатиколитотомия	1	7,7
Всего ...	13	100,0

тов, характера предшествующего оперативного вмешательства. В основном применялось эндоскопическое (75%) и реже традиционное (25%) хирургическое лечение.

Послеоперационные осложнения отмечены у 5 (9,6%) больных как после эндоскопических, так и традиционных методов лечения. Однако характер этих осложнений был различным (табл. 4). Так, в одном (7,7%) наблюдении после традиционной операции — холедохолитотомии с наложением холедоходуоденоанастомоза — в послеоперационном периоде возникла гематома в подпеченочном пространстве, которая самостоятельно опорожнилась через дренаж. Наступило выздоровление. В 4 (10,3%) случаях после ЭПСТ с вынужденными внутривнутрипротоковыми манипуляциями (механическая литотрипсия и литоэкстракция) на-

блюдалась клиника острого панкреатита с повышением уровня амилазы крови и мочи и кратковременным парезом кишечника. У всех пациентов острые воспалительные явления в поджелудочной железе купированы консервативными мероприятиями. Статистически достоверных различий в частоте возникновения осложнений в зависимости от хирургической тактики нами не выявлено. Летальных исходов не было.

Сравнительный анализ непосредственных результатов лечения повторных больных с ХЛ в зависимости от хирургической тактики показал, что методом выбора являются усовершенствованные эндоскопические вмешательства, позволяющие при использовании малоинвазивных технологий сократить среднюю длительность госпитализации в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ), а главное уменьшить как предоперацион-



Таблица 4

Сравнительная характеристика непосредственных результатов лечения повторных больных с холангиолитиазом в зависимости от хирургической тактики

Показатель	Хирургическая тактика	
	эндоскопическая (n=39)	традиционная (n=13)
Средняя длительность пребывания в стационаре, дни	11,9±6,1*	25,9±14,1
Средний предоперационный койко-день	3,8±2,5*	10,1±6,8
Средний послеоперационный койко-день	8,2±5,3*	15,8±11,4
Количество послеоперационных осложнений	4 (10,3%)	1 (7,7%)

**Примечание.** Статистическая значимость различий с результатами традиционной тактики ( $p < 0,001$ ) обозначена звездочкой (\*).

ный, так и послеоперационный период ( $p < 0,001$ ).

### Выводы

1. Причины возникновения холангиолитиаза после холецистэктомии и других операций на желчных путях различны: резидуальный холангиолитиаз — результат до- или интраоперационных диагностических ошибок и рецидивный — следствие неадекватной декомпрессии желчных протоков при предше-

ствующих восстановительных и реконструктивных операциях.

2. В современных условиях операцией выбора при резидуальном и рецидивном холангиолитиазе является эндоскопическая папиллосфинктеротомия, дополняемая различными транспапиллярными вмешательствами, позволяющими в 75% случаев получить благоприятные результаты.

3. При рецидивном холангиолитиазе, возникшем вследствие рестеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки, или рубцовой стриктуры ранее созданных холедоходигестивных анастомозов показано повторное традиционное хирургическое вмешательство.

4. Традиционные операции являются вынужденными и используются в тех случаях, когда эндоскопические операции либо технически не выполнимы, либо мало эффективны из-за резко выраженных патологических изменений желчных протоков.

4. Традиционные операции являются вынужденными и используются в тех случаях, когда эндоскопические операции либо технически не выполнимы, либо мало эффективны из-за резко выраженных патологических изменений желчных протоков.

### Список литературы

1. Гальперин Э.И., Волкова Н.В. Заболевания желчных путей после холецистэктомии. — М.: Медицина, 1988.
2. Ермолов А.С., Дасаев Н.А., Юрченко С.В. и др. Диагностика и лечение холангиолитиаза после холецистэктомии // Хирургия. — 2002. — №. 4. — С. 4–10.
3. Нечай А.И. Рецидивный и резидуальный холедохолитиаз // Хирургия. — 1998. — №. 9. — С. 37–41.
4. Стукалов В.В. Современные подходы к диагностике и лечению резидуального холедохолитиаза // Вестн. хир. — 1998. — Т. 157, № 5. — С. 39–43.
5. Martin D.F., England R., Martin O. The safety sphincterotomy: the device, the technique and preliminary results // Endoscopy. — 1998. — Vol. 30, N 4. — P. 375–378.
6. Misra S.P., Dwivedi M. Endoscopic management of choledocholithiasis: to cut, stretch or relax? // J. Gastroenterol., Hepatol. — 1998. — Vol. 13, N 12. — P. 1180–1182.
7. Schumacher B., Frieling T., Haussinger D. et al. Endoscopic treatment of symptomatic choledocholithiasis // Hepatogastroenterology. — 1998. — Vol. 45, N 21. — P. 672–676.

## Medical tactics at cholangiolithiasis after cholecystectomy

T.A. Dzharkenov, M.V. Khrustalyeva, N.P. Ratnikova, A.A. Movchun

Analysis of treatment tactics in 52 recurring patients with gallstone disease complicated by cholangiolithiasis was carried out. It was shown, that surgical tactics at this category of patients depends on the possibility of endoscopic surgery and its adequacy. At present time the significant bulk of stones is presented by «abandoned» concrements, so the successful treatment of cholangiolithiasis at the patients after cholecystectomy by endobiliary intervention is possible in most of the cases (75%). The latter is preferable then traditional surgical operations. At recurrent cholangiolithiasis, especially in combination to restenosis of the major duodenal papilla, traditional surgery aimed to elimination of the gallstones formation cause is indicated. Application of this tactics allows to improve short-term results of the treatment for this group of patients.

**Key words:** cholangiolithiasis, residual and recurrent stones of common bile duct, surgical treatment, results.

УДК 616.37-002.4-06

# Профилактика и лечение гнойно-некротических осложнений панкреонекроза

Б.С. Брискин

*(Кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии Московского государственного медицинского стоматологического университета)*

Активная лекарственная терапия при деструктивном панкреатите должна включать меры, направленные на подавление ферментативной функции поджелудочной железы, подавление желудочной секреции ингибиторами протонной помпы, адекватное обезболивание, коррекцию гемодинамических и в водно-электролитных расстройств. Гнойно-септические осложнения являются одной из наиболее частых причин летальности при панкреонекрозе, оценивается место карбапенемов, цефалоспоринов IV поколения и фторхинолонов в их лечении и профилактике. В ранние сроки заболевания предпочтительны чрескожные методы билиарной декомпрессии и лапароскопическое дренирование брюшной полости при наличии перитонита.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, панкреонекроз.

**Д**еструктивный панкреатит (панкреонекроз) следует рассматривать как острое асептическое воспаление поджелудочной железы (ПЖ) и окружающих структур, обусловленное аутолизом тканей под воздействием панкреатических ферментов с вовлечением в процесс механизмов воспаления и цитокинеза, что проявляется системной воспалительной реакцией и ее дисрегуляцией. Независимо от причин острого панкреатита (ОП) в его патогенезе главным является активация ферментов ПЖ, вызывающая воспалительные и некробиотические изменения, которые проявляются отеком, кровоизлиянием, тромбозом сосудов, накоплением, некрозом и аутолизом ткани железы.

По мнению Н.К. Пермякова и Г.П. Титовой [11], в основе ОП всегда лежит панкреоне-

крроз. Его морфогенез состоит в деструкции мембранных структур и органоидов ацинарной клетки с последующим выбросом секреторного материала не в просвет центрoацинарного протока, а в интерстициальное пространство, что ведет к аутолизу ткани вследствие преждевременной активации протеолитических ферментов.

Активация собственных ферментов ПЖ – процесс достаточно сложный (схематически представлен на рис. 1). Заболевание характеризуется не только нарушениями функции поджелудочной железы, но и множественными повреждениями других органов [12, 13, 16].

Распространяющийся патологический процесс, особенно деструкция различной протяженности, инициирует генерализацию воспалительного ответа, развивается системная вос-

палительная реакция [4, 5, 21]. Выраженность этой реакции и ее течение во многом зависят от исходного состояния организма, его биологических свойств, часто генетически предопределенных [8, 17]. Патологические составляющие системной воспалительной реакции (нарушения со стороны нервной, гормональной, иммунной, свертывающей и других систем жизнеобеспечения) и ее биохимические основы (переход на оксигеназный путь использования кислорода с активацией перекисного окисления липидов) неблагоприятно влияют на местный патологический процесс и оказывают повреждающее действие на ткани и органы всего организма [4, 6, 10, 19, 23, 28]. Схема на рис. 2 дает представление об основных направлениях повреждающего действия системной воспалительной реак-

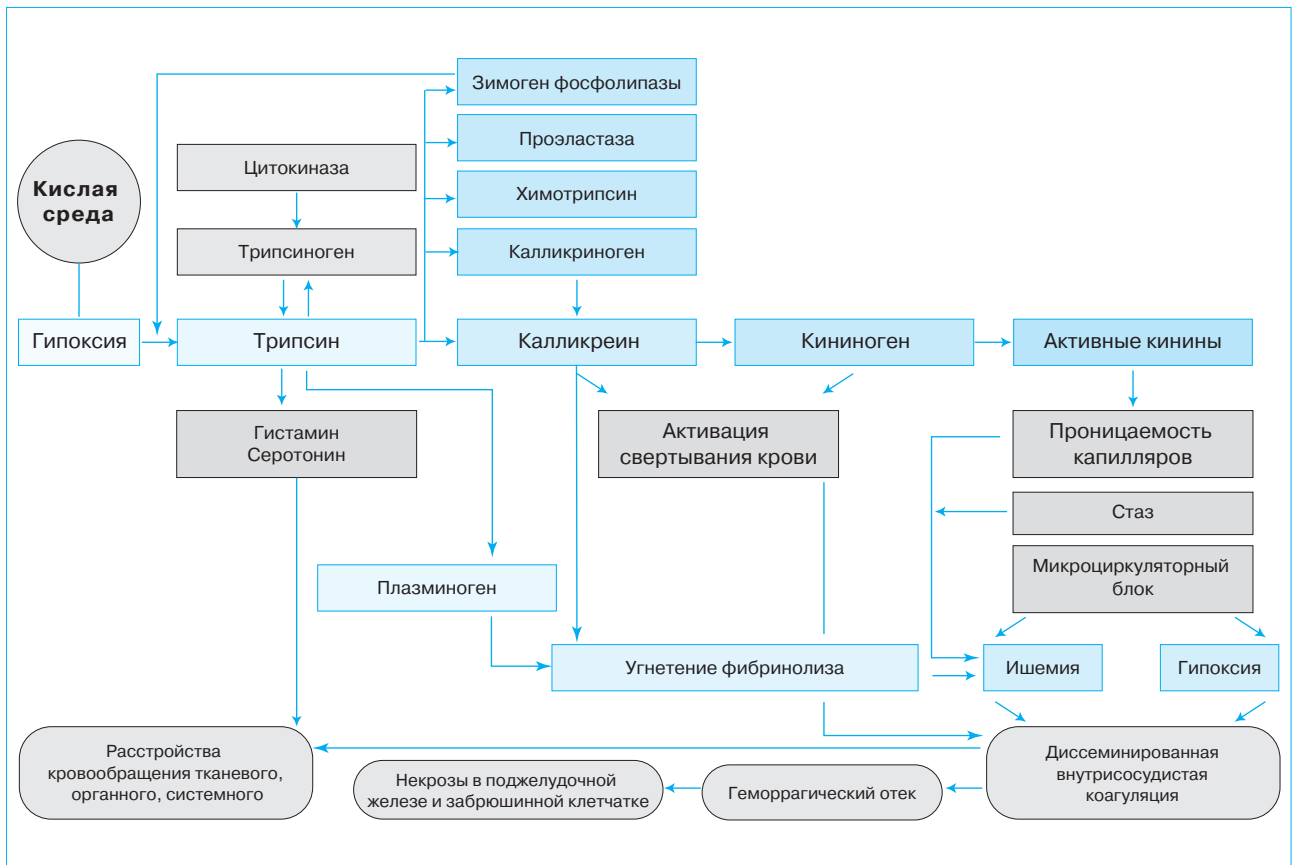


Рис. 1. Схема активации собственных ферментов поджелудочной железы в патогенезе острого панкреатита

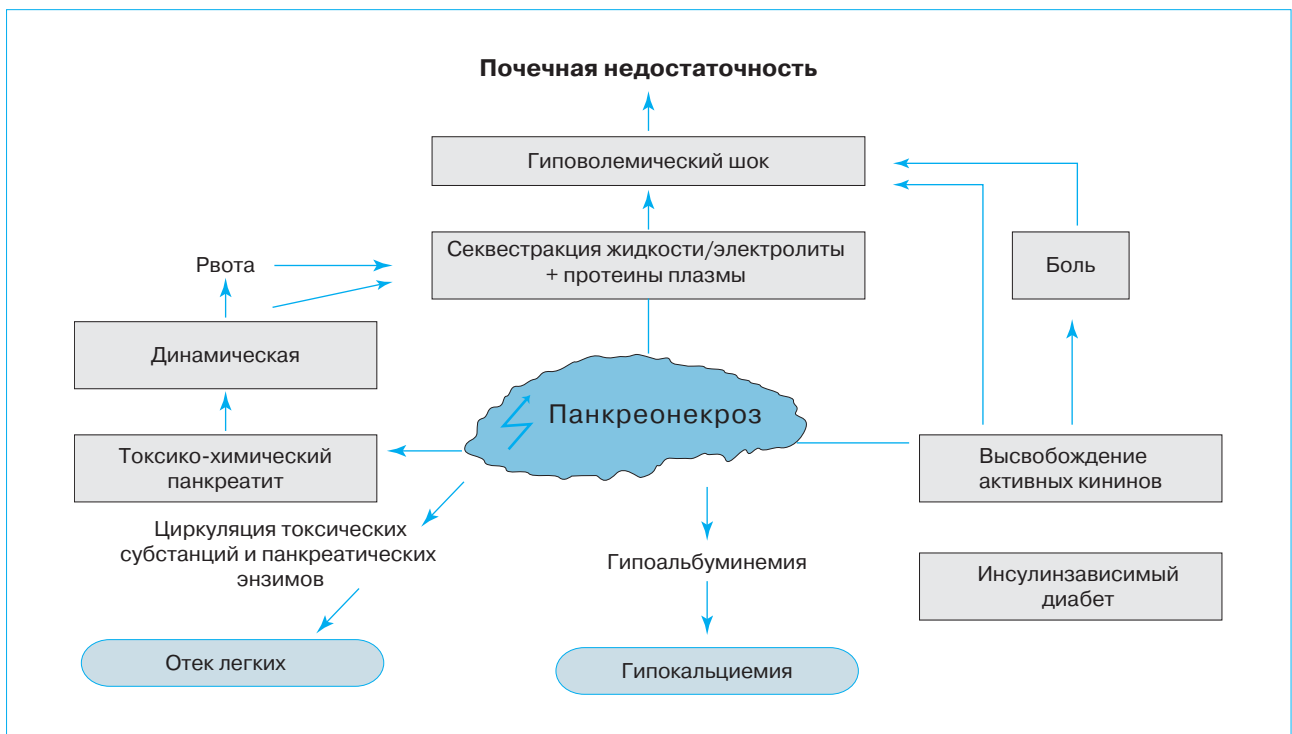


Рис. 2. Схема основных направлений повреждающего действия системной воспалительной реакции при панкреонекрозе



Рис. 3. Упрощенная схема трансформации различных форм панкреонекроза

ции при деструктивном панкреатите [26]. Частота внеорганных осложнений при ОП достигает 60,8–96,5% [1, 3, 7, 9]. Клиническим итогом системной воспалительной реакции является развитие полиорганной недостаточности [2, 14].

Для оценки форм клинического течения панкреонекроза следует пользоваться классификацией острого панкреатита, принятой в Атланте (1991 г.) и адаптированной к российским условиям на IX Всероссийском съезде хирургов в Волгограде (2000 г.). Основанное на этих классификациях понимание стадийности трансформации зон некротической деструкции и развития осложнений в зависимости от масштаба и характера поражения ПЖ и забрюшинной клетчатки под влиянием эндогенного и экзогенного инфицирования представлено на упрощенной схеме (рис. 3).

Общепринято диагноз некротического панкреатита дополнять оценкой тяжести заболевания, которая позволяет адекватно ориентироваться в эффективности проводимой терапии, объективно и своевременно изменять лечебную тактику, а также оценивать результаты лечения. Наиболее распространенными являются интегральные

балльные схемы оценки тяжести течения заболевания — APACHE II, SOFA, MODS и международная оценочная шкала SAPS (Simplified Acute Physiologi Scope (Le Gall G.R. и соавт. // JAMA. — 1993. — Vol. 270. — P. 2957–2963)). Диагностический алгоритм при ОП складывается из необходимости своевременного установления не только диагноза заболевания, но и факта инфицированности, а также выявления локализации и распространенности панкреатогенного инфильтрата или обнаружения локализованного панкреатогенного абсцесса. Поэтому кроме общепринятых клинических и лабораторных данных требуются ранние бактериологические исследования экссудата брюшной полости или материала, взятого при пункции выявленных ограниченных жидкостных образований, а также гемокультуры, полученной до применения антибактериальных препаратов. Следует иметь в виду, что инфицирование при ОП носит преимущественно эндогенный характер вследствие транслокации инфекции из кишечника и любых латентных очагов в организме с учетом раннего подавления защитных механизмов, особенно у пациентов с алкогольной причиной

панкреатита и уже существующими к моменту его развития тяжелыми поражениями печени и других органов и систем.

Кроме клинических, лабораторных и бактериологических показателей рекомендуется определять в плазме крови концентрации прокальцитонина, являющегося универсальным биохимическим маркером выраженности системной воспалительной реакции и тяжести бактериальной инфекции. По данным М.И. Филимонова и С.З. Бурневича [18], концентрация прокальцитонина более 1,8 нг/мл при двух последовательных ежедневных исследованиях в сочетании с клиническими, лабораторными и инструментальными признаками свидетельствует о достоверном развитии панкреатогенной инфекции.

Важное место занимают инструментальные исследования — лапароскопия, ультразвуковое сканирование и компьютерная томография (КТ). Лапароскопию следует использовать для дифференциальной диагностики, оценки количества, характера экссудата и его забора для бактериологического исследования, а при необходимости для декомпрессии желчевыводящих путей (чрескожное чреспеченочное дрениро-

## Критерии эффективности применения сандостатина (октреотида), %

Критерий эффективности	Количество наблюдений, %	
	Основная группа (n=85)	Контрольная группа (n=72)
Частота оперативного лечения	65,5	84,6
Частота послеоперационных осложнений	35,5	62,4
Послеоперационная летальность	17,4	30,5

вание желчного пузыря) и дренирования сальниковой сумки при наличии в ней жидкости. Компьютерной томографии (желательно динамической) мы придаем большое значение не только в обнаружении панкреатогенного инфильтрата и его локализации, но и в исследовании трансформации последнего при явлениях инфицирования.

Острый панкреатит следует рассматривать как хирургическое заболевание, хотя чисто хирургические методы лечения используются далеко не у всех больных. Основные задачи терапии сводятся к уменьшению эндотоксикоза посредством выведения из организма ферментов, токсинов и других биологически активных веществ, к предупреждению и лечению некротических и инфекционных осложнений. Терапевтические мероприятия после установления диагноза лучше проводить в отделении хирургической реанимации и интенсивной терапии.

В первой фазе заболевания, когда доминируют признаки ферментативного и инфекционно-токсического шока, применяются способы массивной лекарственной терапии, направленной, в первую очередь, на детоксикацию и поддержание гемодинамического и водно-электролитного баланса с инотропной поддержкой при необходимости.

Схема лечебных мероприятий в стадии панкреатогенного шока и токсемии предусматривает:

- компенсацию волевических и гемодинамических расстройств путем введения коллоидных и электролитных растворов, инфузола, рефортана и др.;

- подавление ферментативной функции поджелудочной железы (рибонуклеаза, сандостатин-октреотид);

- ингибирование циркулирующих в крови ферментов введением ингибиторов протеаз (гордокс, контрикал);

- подавление желудочной секреции, лучше всего ингибиторами протонной помпы (омепразол);

- выведение ферментов и цитокинов из тканей и жидкостей организма (форсированный диурез, гемосорбция, плазмасорбция и плазмаферез, ультрагемофильтрация, лимфосорбция, энтеросорбция);

- восстановление водно-электролитных расстройств (инфузионная терапия, содержащая ионы калия и магния, свежемороженную плазму, альбумин);

- адекватное обезболивание, включая использование эпидурального катетера;

- профилактику гнойных осложнений с применением антибиотиков (цефалоспорины III–IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны, метрагил);

- коррекцию иммунных нарушений (тимические препараты, иммунонин, пентаглобин, полиоксидоний);

- энтеральное зондовое питание с использованием сбалансированных смесей (прокинетики, глутаминовая кислота, пектинсодержащие препараты).

Приведенная схема дает общее представление о проводимых мероприятиях и по некоторым показателям требует пояснений. Прежде всего речь идет об использовании фармакологических способов блокады экзокринной функции ПЖ, по-

скольку процессы ферментного аутолиза в комплексе с сосудистыми поражениями являются ведущими в генезе ее повреждений [4].

Достаточно эффективным способом этой блокады являются препараты нейропептидного ряда, в частности **сандостатин**. Последний представляет собой синтетический октреотид, являющийся производным естественного гормона соматостатина, вырабатываемого передней долей гипофиза и пищеварительным трактом. Препарат подавляет секрецию пептидов — гастрин, глюкагона, инсулина, холецистокинина, панкреатического полипептида, секретина, а также ферментов ПЖ (амилазы, липазы, трипсина). Сандостатин обладает большим периодом полувыведения, что позволяет увеличить интервал его назначения.

Несмотря на имеющиеся в литературе пессимистические утверждения, что надежды на эффективность использования антиметаболитов, антиферментов, препаратов соматостатина и его аналогов не оправдались [18], проведенные нашей клиникой многолетние экспериментальные и клинические исследования [19] показали, что применение этих препаратов в фазе панкреатического шока и токсемии предупреждает прогрессирование ферментного некроза ацинарной ткани ПЖ и тем самым способствует организации зон повреждения с развитием заместительного склероза. При использовании октреотида в лечении острого экспериментального панкреатита отчетливо прослеживаются процессы рассасывания и организации очагов

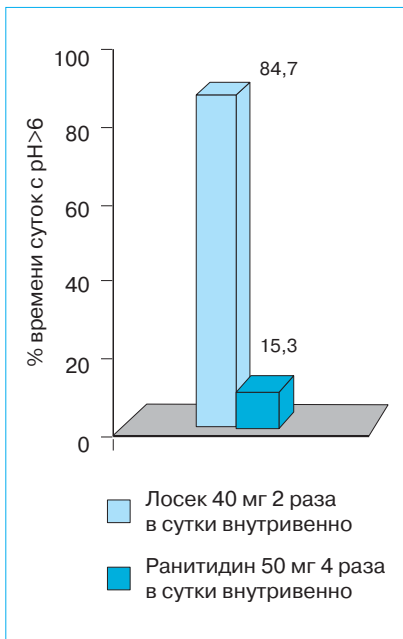


Рис. 4. Влияние различных препаратов на угнетение желудочной секреции

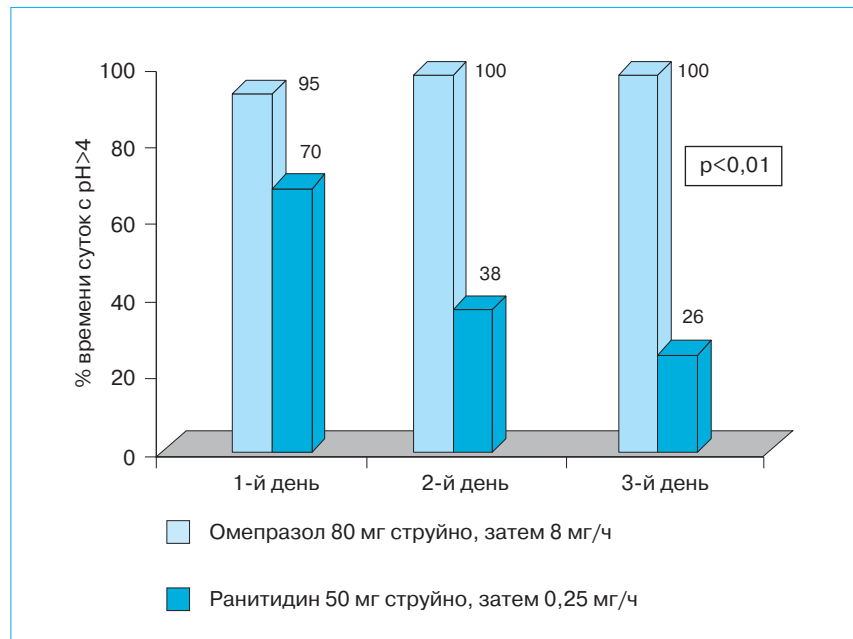


Рис. 5. Сравнительная оценка влияния омепразола и ранитидина на показатели pH в желудке

некроза без нагноения и расплавления некротизированных тканей с тенденцией ранней смены клеточного состава воспалительного инфильтрата на макрофагальный. Сандостатин (октреотид) назначали в суточной дозе до 300 мкг/сут при трехкратном подкожном введении в течение 5 дней.

В рандомизированном клиническом исследовании, проведенном в двух группах больных, сопоставимых по возрасту, сопутствующим заболеваниям, характеру и степени распространенности поражения, степени тяжести процесса по шкале SAPS и характеру оперативных вмешательств (85 пациентов — в основной и 72 — в контрольной), эффективность сандостатина (октреотида) оценивали по следующим показателям: диастазе мочи, содержанию амилазы крови и экссудата из брюшной полости, лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ), данным УЗИ и КТ в динамике, частоте развития осложнений, проценту больных, которым потребовалось оперативное лечение, послеоперационной летальности и патоморфологическим

изменениям в ткани ПЖ у умерших (см. таблицу). У основной группы на 2–3-е сутки отмечены улучшение общего состояния, купирование явлений ферментной токсемии, уменьшение активности амилазы крови и содержания экссудата из брюшной полости, снижение ЛИИ.

Анализ секционных данных позволил установить, что патоморфоз панкреонекроза под действием препаратов с угнетающим влиянием на синтез панкреатических ферментов состоит в предотвращении прогрессирования ферментолиза вследствие ингибции секреции, а также в уменьшении масштабов деструкции и нагноения некротизированных тканей.

Таким образом, не считая сандостатин (октреотид) панацеей в известном понимании этого слова, имеем основания утверждать его несомненную эффективность в угнетении секреторной функции ПЖ при использовании в комплексном лечении деструктивного панкреатита.

Безусловно, компонентом комплексной терапии ОП явля-

ется подавление желудочной секреции и тем самым снижение секреции панкреатической. Эффективное подавление желудочной секреции играет важную роль в нейтрализации кислой среды, которая активирует такие ферменты, как трипсин, калликриин, кининоген и др., способствующие развитию некротических процессов в ПЖ и парапанкреатической клетчатке. Наиболее результативным следует считать омепразол в форме для внутривенных инъекций (лосек), так как использование орального пути введения препарата в стадии панкреатического шока и токсемии неэффективно из-за нарушения процессов всасывания в пищеварительном тракте.

Наглядно преимущества ингибиторов протонной помпы перед H<sub>2</sub>-блокаторами гистаминовых рецепторов продемонстрированы на рис. 4 и 5.

В ходе анализа летальности при панкреонекрозе установлено, что гнойно-септические осложнения являются одной из наиболее частых причин смертельных исходов. Поэтому профилактика и обоснованная тера-

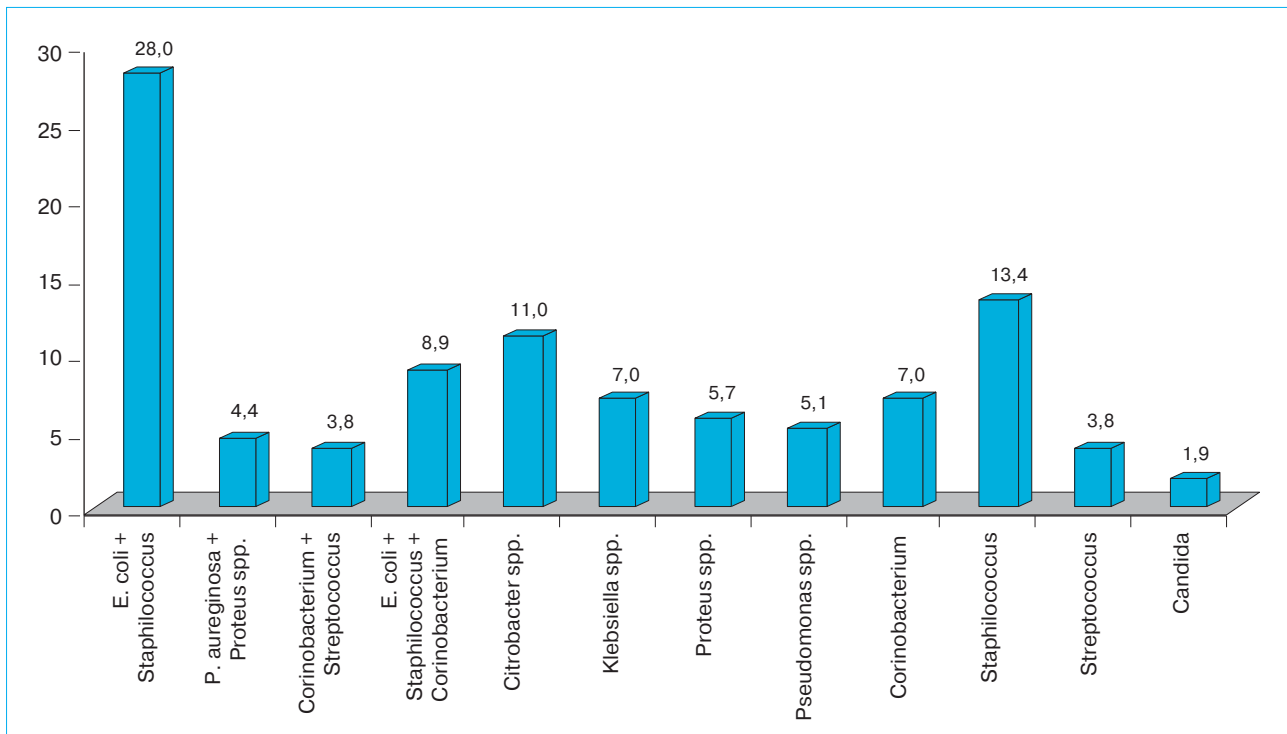


Рис. 6. Характер микробной флоры, выделенной из экссудата, очагов некроза и нагноения при остром панкреатите, %

пия этих осложнений должны быть важной составной частью лечения деструктивного панкреатита. В системе лечебных мероприятий ведущая роль принадлежит антибиотикам, несмотря на то, что по общепринятому мнению развитию указанных осложнений предшествует фаза стерильного панкреонекроза. Как отмечалось выше, инфицирование при панкреонекрозе носит преимущественно эндогенный характер вследствие транслокации, дисбактериоза и резкого ослабления защитных механизмов. От этого зависит и наиболее типичный характер микробной флоры, выделенной из очагов деструкции, гнойников, экссудата.

При бактериологическом исследовании у 368 пациентов (материал брали при лапароскопии, чрескожном дренировании жидкостных образований, интраоперационно и при программных санациях) в 57,3% случаев роста микробной флоры в ранние сроки не обнаружено. Характер выделенной микрофлоры представлен на рис. 6,

существенно он не отличался от приводимого в литературе.

Наиболее эффективными антибиотиками, создающими минимальную подавляющую концентрацию для большинства возбудителей, являются карбапенемы, цефалоспорины IV поколения (цефепим) и фторхинолоны. В отношении карбапенемов, которые по основным параметрам занимают лидирующее место в профилактике септических осложнений, нет единого мнения о преимуществах каждого из препаратов. Если сравнивать их по ряду показателей [27], то имипенем/целастатин активнее влияет на грамположительную флору, а меропенем — на грамотрицательную. В отношении воздействия на *P. aureginosa* многие авторы рассматривают меропенем в качестве одного из наиболее активных средств [15, 22]. Влияние этих препаратов на анаэробы примерно одинаковое, известна их способность вызывать лишь минимальную индукцию выброса эндотоксинов, в связи с чем риск развития вторичного цито-

кинеза и поддержания системной воспалительной реакции очень невелик. Наконец, известно, что постантибиотический эффект и меропенема, и имипенема против грамотрицательных бактерий превосходит все другие  $\beta$ -лактамы антибиотики. В рандомизированном контролируемом исследовании G. Manes и соавт. [25] сравнение этих препаратов для профилактики септических осложнений показало разницу в пределах 2%, что позволяет считать их достаточно равноценными при назначении больным ОП.

Наш опыт применения имипенема/целастатина (тиенам) подтвердил его высокую эффективность при лечении панкреонекроза. В ходе исследования выявилась интересная закономерность. При комбинированной антибиотикотерапии с использованием таких препаратов, как негилмецин, ципрофлоксацин и цефтриаксон в сочетании с метронидазолом число летальных исходов от гнойно-септических осложнений в группе из 39 больных составило 16%,

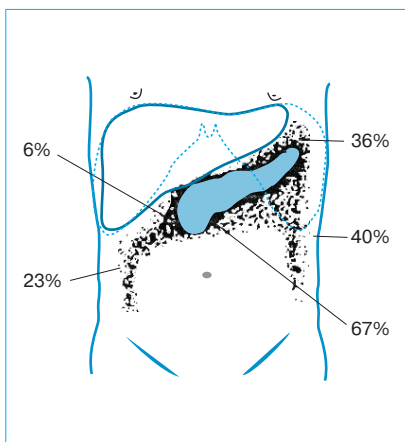


Рис. 7. Схема забрюшинных инфильтратов и некрозов при панкреатите

а при использовании в ранние сроки тиенама у 25 пациентов оно снизилось до 9%. Однако применение того же тиенама в поздние сроки при неэффективном лечении другими антибиотиками не привело к желаемым результатам — летальность достигала 20%. Эти данные подтверждают положение, сформулированное в Руководстве Интернационального общества панкреатологии относительно того, что антибиотики следует применять уже при стерильной фазе панкреонекроза, что умень-

шает частоту инфекции при компьютернодоказанном некротическом панкреатите.

Карбапенемы по таким признакам, как частота присоединения инфекции, развитие сепсиса, полиорганной недостаточности, системных и местных осложнений, необходимость обширных хирургических вмешательств, а также по показателям длительности госпитализации и летальности занимают ведущее место в профилактике гнойно-септических осложнений ОП.

Обсуждая вопрос о чисто хирургическом лечении острого деструктивного панкреатита, следует обратиться к резолюции VI конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ (3–5 октября 1966 г., Тула), в которой сказано, что «на фоне выраженных гемодинамических и воспалительных расстройств ранние оперативные вмешательства обычно ухудшают состояние больных. В ранние сроки заблуждения предпочтительны чрескожные методы билиарной декомпрессии и лапароскопическое дренирование брюшной полости при наличии перитонита».

Среди методов оперативного лечения наиболее эффективным

и обоснованным следует считать многократные некрэксвестрактотомии, а также дренирование зон некроза и активное удаление гнойно-некротического секрета под контролем лапароскопа и УЗ-визуализации. Наши данные, полученные при лечении 3578 больных за последние 10 лет, согласуются с указанными выводами. В годы, когда мы проявляли значительную хирургическую активность и выполняли в ранние сроки такие, казалось бы, радикальные операции, как дистальная резекция поджелудочной железы (9), субтотальная резекция (13), некрэксвестрактотомия (29), летальность достигала 55%.

Накопленный опыт позволяет следующим образом сформулировать концепцию лечения острого деструктивного панкреатита.

1. Мощная патогенетически обоснованная лекарственная терапия создает предпосылки к успешному хирургическому лечению.

2. Хирургическому лечению подлежат только деструктивные формы, при этом оперативные вмешательства должны быть максимально малоинвазивными и выполняться в период возникновения гнойно-некротических осложнений. Широкая лапаротомия возможна лишь при наличии перитонита.

3. Ранние малоинвазивные вмешательства выполняются при наличии жидкостных образований и носят дренирующий характер. Особенностью течения панкреонекроза является переход некротического процесса на парапанкреатическую и забрюшинную клетчатку с образованием там инфильтратов, трансформирующихся в очаги некроза и нагноения. Расположение этих инфильтратов показано на рис. 7. Они нередко доступны пальпации и лучше всего визуализируются при компьютерной томографии.

Клинические признаки инфицирования инфильтрата:

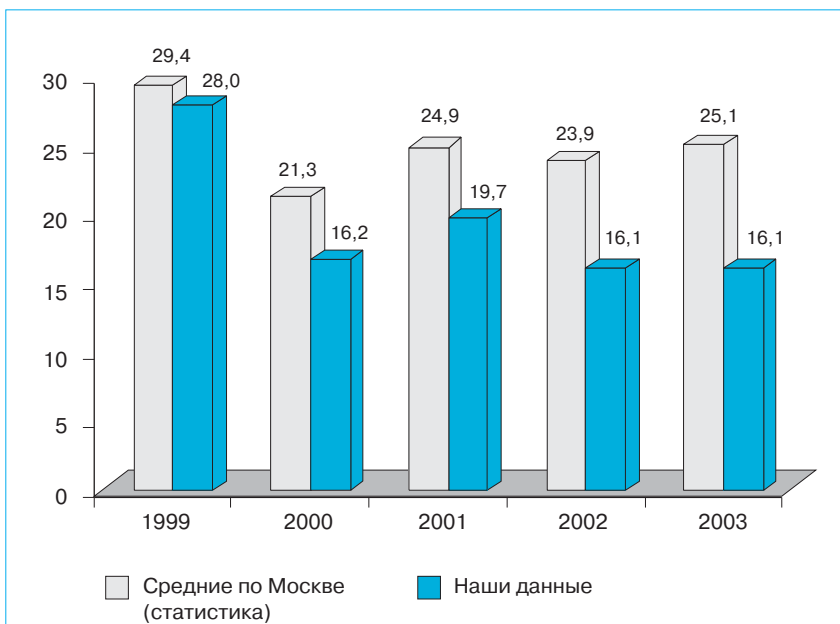


Рис. 8. Сравнительные данные послеоперационной летальности при остром панкреатите, %



продолжающееся ухудшение общего состояния с сохраняющейся, несмотря на проводимую интенсивную терапию, фебрильной лихорадкой; увеличение размеров инфильтрата (болезненность при пальпации и вздувание его спереди, распространенность за пределы эпигастральной области и подреберий). *Лабораторные признаки* инфицирования инфильтрата: гиперлейкоцитоз; высокая СОЭ; повышение ЛИИ и молекул средней массы; изменения иммунного статуса. *КТ-признаки* инфицирования инфильтрата: появление неоднородности его структуры; снижение показателя плотности; увеличение значений стандартной девиации вследствие неоднородности структуры инфильтрата; наличие зон воспаления, некроза, конгломерата кальциевых соединений жирных кислот.

Соблюдение изложенных принципов позволяет сохранять послеоперационную летальность больных острым деструктивным панкреатитом на достаточно низком уровне, что проиллюстрировано на рис. 8.

В заключение считаем целе-

сообразным привести рекомендации из Руководства Интернационального общества панкреатологии по хирургическому ведению острого панкреатита (Pancreatolody. — 2002. — Vol. 2. — P. 565–573), которые коррелируют с нашими представлениями по этой проблеме.

Легкие формы панкреатита не являются показанием к оперативному лечению.

Профилактическое использование антибиотиков широкого спектра действия уменьшает частоту инфекции при компьютернодоказанном некротическом панкреатите, но не может улучшить выживаемость.

Тонкоигольная аспирационная биопсия должна выполняться для дифференциации стерильного и некротического панкреатита у больных с септическим синдромом.

Инфицированный панкреонекроз у больных с клиническими признаками сепсиса является показанием к хирургическому вмешательству и рациональному дренированию.

Больных со стерильным панкреонекрозом (негативные данные аспирационной биопсии)

должны вести консервативно и только в отдельных случаях подвергать хирургическому вмешательству.

Раннее хирургическое вмешательство (в течение 14 дней от начала заболевания) не рекомендуется у больных с некротическим панкреатитом до тех пор, пока не появятся специальные показания.

Хирургическое и другие виды вмешательства включают некроэктомию с послеоперационным максимальным дренированием экссудата.

Для предупреждения рецидива при панкреатите, ассоциированном с желчными камнями, должна выполняться холецистэктомия.

При легких формах камнеассоциированного панкреатита холецистэктомию выполняют после стихания приступа, желательно без выписки больного из стационара.

При тяжелых формах камнеассоциированного панкреатита холецистэктомию должна быть отложена до полного стихания воспалительного процесса и клинического выздоровления.

### Список литературы

1. Брискин Б.С., Рыбаков Г.С., Халидов О.Х. Диагностика и хирургическое лечение острого панкреатита // Междунар. мед. журн. — 2000. — № 4. — С. 76–79.
2. Бурневич С.З., Гельфанд Б.Р., Орлов Б.Б., Цыденжанов Е.Ц. Деструктивный панкреатит. Современное состояние проблемы. // Вестн. хир. — 2000. — Т. 15, № 2. — С. 116–123.
3. Винник Ю.С., Гульман М.И., Попов В.О. Острый панкреатит: вопросы патогенеза, клиники, лечения. — Красноярск, 1977. — 207 с.
4. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гройзик К.Л. Препараты соматостатина в неотложной панкреатологии: состояние и перспектива (Обзор литературы) // Вестн. интенсивной терапии. — 1998. — № 3. — С. 19–24.
5. Ерюхин И.А., Белый В.Я., Вагнер В.К. Воспаление как общепатологическая реакция. — Л.: Наука, ленинградское отд., 1989. — 259 с.
6. Заривчанский М.Ф., Блинов С.А. Острый панкреатит. — Пермь: Изд. ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2002. — 102 с.
7. Затевахин И.И., Цицишвили М.М., Будурова М.Д. Оценка органических и внеорганических поражений при остром деструктивном панкреатите и ее влияние на летальность // Ан. хир. — 2002. — № 1. — С. 35–42.
8. Камзалакова Н.И. Метаболический иммунодефицит и генерализация гнойной хирургической инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Красноярск, 2000. — 31 с.
9. Луцевич Э.В., Чепеленко Г.В., Калтаев К.К. Аутоферментная агрессия и лимфатическая система при постнекротическом панкреатите // Ан. хир. — 1998. — № 5. — С. 65–72.
10. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. Хирургический сепсис. — Ч. 1. Иммунные маркеры системной воспалительной реакции // Вестн. хир. — 2002. — Т. 61, № 3. — С. 101–107.
11. Пермяков Н.К., Титова Г.П. Структурные основы, патогенез и вопросы классификации острого панкреатита // Тез. докл. 5-го Всерос. съезда хирургов. — Свердловск, 1978. — С. 73–76.
12. Пермяков Н.К., Титова Г.П. Структурные проявления фармакодинамики антиферментов, цитостатинов и нейропептидов при лечении экспериментального панкреонекроза // Сб. науч. тр. ММСИ. — М., 1986. — С. 14–20.
13. Рыбаков Г.С. Панкреонекроз, диагностика и лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1994. — 39 с.
14. Савельев З.С., Филимонов М.М., Гельфанд Б.Р. и др. Панкреонекроз: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения (результаты анкетирования клиник Российской Федерации) // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 7. — С. 293–298.
15. Сидоренко С.В., Гельфанд Е.Б., Мамонтова О.А. Госпитальные инфекции, вызванные синегной-

- ной палочкой. Значение для интенсивной терапии // Анестезиол. и реаниматол. — 1999. — № 3. — С. 46–54.
16. *Титова Г.П.* Патологическая анатомия панкреонекроза (морфогенез, лекарственный патоморфоз, осложнения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., — 1989. — 38 с.
  17. *Трухан Д.П., Полуэктов В.Л.* Иммунные и неиммунные варианты острого панкреатита // Вестн. хир. — 2000. — Т. 159, № 1. — С. 17–20.
  18. *Филимонов М.И., Буревич С.З.* Хирургия панкреонекроза. 50 лекций по хирургии / Под ред. *В.С. Савельева*. — М., 2003. — С. 243–250.
  19. *Халидов О.Х.* Рациональная лекарственная терапия и малоинвазивные вмешательства в профилактике и лечении осложненного панкреонекроза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2002.
  20. *Цеймах Е.А., Малетин С.И., Смирнова О.И., Томтоков И.Г.* Применение криоплазменно-антиферментного комплекса в лечении острого панкреатита // Хирургия. — 2002. — № 4. — С. 22–25.
  21. *Черданцев Д.В.* Коррекция синдрома системной воспалительной реакции при остром панкреатите: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Красноярск, 2002. — 40 с
  22. *Яковлев С.В.* Меропенем. Взгляд на значение препарата при жизнеугрожающих инфекциях // Инфекции и антимикробная терапия. — 1998. — Т. 62, № 3. — С. 165–169.
  23. *Bone R.S., Gudsин C.J., Balk R.A.* Sepsis: a new Hypothesis for pathogenesis of the disease process // Chest. — 1977. — Vol. 112. — P. 235–243.
  24. *Lanos A., Mortol A.* Effect of parenteral omeprazole and ranitidine on Gastric pH and on Outcome of Bleeding peptic Ulcer: open clinical trial // J. Clin. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 21, N 2. — P. 103–106.
  25. *Le Gall G.R., Lanrat P., Alperoyich A.* et al. A simplified acnte physiologu score for JCU patienta // Crit. Care Med. — 1984. — Vol. 12. — P. 975.
  26. *Manes G., Rabitti P., Menchise A.* et al. Prophylaxis with Meropenem of Septic Complications in Acnte Pancreatiris:A Randomized, Controlled Trial Versus Jmipenem // Pancreas. — 2003. — Vol. 27, N 4. — P. 79–83.
  27. *Morgenroth K., Kozuschek W.* Pancreatitis. — Berlin—New York: Walter de Gniter, 1991. — 120 p.
  28. *Netcer P., Gaia C., Sandoz M.* et al. Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 hours // Amer. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94, N 2. — P. 351–357.
  29. *Richerson M.A., Ambrose P.G., Qnintiliani R., Nightingaie C.H.* Formulary review of imipenem/cielastatin and meropenem // Conntctict Medicine. — 1998. — Vol. 62, N 3. — P. 165–169.
  30. *Tsai K., Wand S., Chen T.* Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenic significance in the progression of in acnte pancreatitis // Gut. — 1998. — Vol. 42. — P. 850–855.

## Prophylaxis and treatment of purulent-necrotic complications of pancreonecrosis

B.S. Briskin

Intensive medical therapy at destructive pancreatitis should include suppression of pancreatic enzyme production, suppression of gastric secretion by the proton pump inhibitors, adequate anesthesia, correction of hemodynamic and electrolyte disorders. Purulent and septic complications are the most frequent causes of mortality at pancreonecrosis. The role of carbapenems, fourth generation cephalosporins and fluoroquinolones for treatment and prophylaxis of complications was estimated. At presence of peritonitis in the early stages of disease transcuteaneous methods of biliary decompression and laparoscopic drainage of abdominal cavity are preferable.

**Key words:** acute pancreatitis, pancreonecrosis.

УДК 616.147.17-007.64-089:615.837.3

# Характер заживления ран после геморроидэктомии, выполненной ультразвуковым скальпелем и традиционными способами

Ю.А. Шельгин, Л.А. Благодарный, А.Ю. Титов, Л.Л. Капуллер,  
Л.В. Максимова, Л.М. Хмылов

*(Государственный научный центр колопроктологии Минзграва РФ., кафедра колопроктологии Российской академии последипломного образования)*

Сравнительное изучение характера заживления ран у больных, перенесших геморроидэктомию с применением ультразвукового скальпеля, закрытую и открытую геморроидэктомию с помощью электрокоагуляции показало, что после применения ультразвукового скальпеля глубина коагуляционного некроза меньше, чем при использовании электрокоагуляции. Сроки эпителизации послеоперационных ран короче после «ультразвуковой» геморроидэктомии по сравнению с типичной открытой модификацией операции, но несколько длиннее, чем при закрытой геморроидэктомии. Сокращение сроков заживления послеоперационных ран после «ультразвуковой» геморроидэктомии по сравнению с типичной открытой операцией, выполняемой электрокоагулятором, прежде всего обусловлено меньшей глубиной термического повреждения подлежащих тканей ультразвуковым скальпелем.

**Ключевые слова:** геморроидэктомия, ультразвуковой скальпель, раневой процесс.

В настоящее время в литературе описано более 250 методов хирургического лечения геморроя. Однако чаще всего применяется операция, предложенная в начале XX в. Е. Milligan и G. Morgan [9], предусматривающая удаление кавернозных телец на 3, 7 и 11 часах. Существуют две основные модификации операции — открытая и закрытая геморроидэктомия [2]. При этом ушивании ран анального канала, по данным литературы, способствует более раннему их заживлению, уменьшает риск инфицирования и соответственно частоту развития осложне-

ний воспалительного характера [3, 11].

Вместе с тем широко распространено мнение, что отсутствие швов в анальном канале после «открытой» геморроидэктомии приводит к менее выраженному отеку тканей и снижает потребность в наркотических анальгетиках [5, 8]. Следует отметить, что при «открытой» геморроидэктомии заметно увеличиваются сроки заживления послеоперационных ран и продолжительность временной нетрудоспособности.

Применение последних поколений приборов для рассечения тканей, таких как ультразвуко-

вой скальпель, генератор для электролигирования сосудов и т. д., уменьшает степень повреждения тканей и существенно сокращает сроки реабилитации больных после геморроидэктомии [4, 10].

Принцип действия ультразвукового скальпеля основан на колебании титанового лезвия в продольном направлении с частотой 55 000 Гц. Коагуляция и рассечение тканей производятся с помощью трех механизмов: механического разрезания, коагуляции и температурного воздействия [1]. Ультразвуковой скальпель позволяет выполнить коагуляцию сосудов до 5 мм

в диаметре, а глубина термического воздействия не превышает 1,5 мм.

С целью уточнения показаний и противопоказаний к применению ультразвукового скальпеля при геморроидэктомии, выявления возможных недостатков или преимуществ нами проведено сравнительное изучение характера заживления ран после различных способов оперативного лечения геморроя.

### Материал и методы исследования

С января 2002 г. по декабрь 2003 г. в проспективное рандомизированное исследование было включено 174 пациента с хроническим геморроем 3-й и 4-й стадий. Возраст пациентов колебался от 24 до 72 лет (средний  $46,9 \pm 11,2$  года), мужчин было 104, женщин — 70.

В основную группу вошли 53 человека в возрасте  $45,1 \pm 11,7$  года, которым выполнена геморроидэктомия ультразвуковым скальпелем. В первую контрольную группу включены 56 пациентов в возрасте  $49,9 \pm 11,6$  года, которым проведена закрытая геморроидэктомия с восстановлением слизистой оболочки анального канала. Вторую контрольную группу составили 65 больных в возрасте  $45,7 \pm 11,8$  года, которым выполнена типичная открытая геморроидэктомия с использованием электрокоагуляции. У большинства больных, включенных в исследование, имелась 3-я стадия заболевания (у 64,1, 50,0 и 69,2% соответственно).

Полученные данные обработаны с применением методик математической статистики. Для сравнения групп больных и числовых характеристик наблюдений использовался метод оценки точности результата, основанный на определении доверительных пределов полученных величин. Применялась методика вычислений средних показателей и средней ошибки для боль-

ших и малых выборок по Стьюденту.

### Техника геморроидэктомии

У больных основной группы верхушка наружного геморроидального узла на 3 часах захватывается клеммой Алиса и подтягивается кнаружи. С помощью скальпеля эллипсовидным разрезом рассекается перианальная кожа и слизистая оболочка анального канала до зубчатой линии. Затем поэтапно снаружи кнутри ультразвуковым скальпелем удаляются наружный и внутренний геморроидальные узлы единым блоком поочередно в режимах коагуляции и резания тупой поверхностью титанового лезвия. После этого производится пересечение сосудистой ножки в верхнем углу раны в режиме коагуляции широкой поверхностью рабочей части инструмента (до полного пересечения). Аналогичным способом удаляются оставшиеся наружные и внутренние геморроидальные узлы на 7 и 11 часах.

В первой контрольной группе больным выполнялась традиционная закрытая геморроидэктомия, включающая удаление наружных и внутренних геморроидальных узлов с прошиванием и лигированием сосудистых ножек, осуществлением гемостаза при помощи электрокоагуляции и ушиванием послеоперационных ран наглухо.

Во второй контрольной группе проводилась типичная открытая геморроидэктомия: иссекались наружные и внутренние геморроидальные узлы с перевязкой сосудистых ножек, осуществлялся гемостаз при помощи электрокоагуляции, раны не ушивались.

Все полученные операционные препараты направляли на гистологическое исследование. Фиксированные 10% раствором формалина срезы заливали парафином и окрашивали гематоксилином и эозином по стандарт-

ной методике. Цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности послеоперационных ран проводилось на 3, 5, 7, 10, 15 и 20-й день после операции. Мазки-отпечатки брали с помощью специальных поролоновых тампонов. Все полученные препараты окрашивали по методу Паппенгейма. При этом сначала мазки фиксировали не менее 2 мин в красителе-фиксаторе эозина метиленового Май-Грюнвальда, затем промывали водой и докрашивали смесью 0,1% раствора азур-эозина в течение 6 мин, после чего краситель вновь смывали водой. Препараты высушивали и микроскопировали с сухой и иммерсионной системами.

### Результаты исследования

При патоморфологических исследованиях нами установлено, что после применения ультразвукового скальпеля глубина коагуляционного некроза составляет в среднем  $0,5 \pm 0,05$  мм, сосудистая реакция в подлежащих тканях не выражена, что говорит об узкой направленности воздействия энергии ультразвукового скальпеля (рис 1).

После применения электрокоагуляции толщина коагуляционного слоя составляет не менее  $2,5 \pm 0,5$  мм. Раны значительно карбонизированы. В подлежащих тканях отмечается выраженная сосудистая реакция, свидетельствующая о глубоком проникновении термического воздействия (рис 2).

При изучении динамики раневого процесса нами установлено, что на 3-и сутки после операции в мазках-отпечатках, полученных с поверхности послеоперационных ран у больных, перенесших геморроидэктомию ультразвуковым скальпелем, определялась умеренная воспалительная реакция нейтрофильного характера, а после закрытой геморроидэктомии с ушитыми наглухо ранами

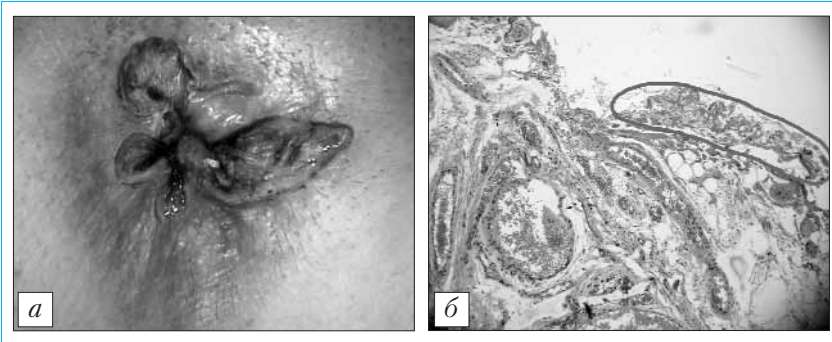


Рис. 1. Степень термического поражения тканей при геморроидэктомии с использованием ультразвукового скальпеля: *а* — внешний вид послеоперационных ран после геморроидэктомии, *б* — глубина коагуляционного некроза в удаленном геморроидальном узле составила  $0,5 \pm 0,05$  мм. Сосудистая реакция в подлежащих тканях не выражена. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 100$

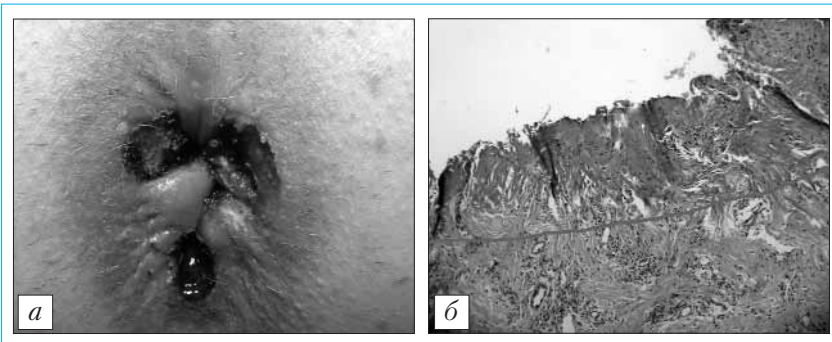


Рис. 2. Степень термического поражения тканей при геморроидэктомии с использованием электрокоагуляции: *а* — внешний вид послеоперационных ран, *б* — глубина коагуляционного некроза в удаленном геморроидальном узле составляет  $2,5 \pm 0,5$  мм. Определяется выраженная сосудистая реакция подлежащих тканей. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 100$

анального канала отмечалась слабовыраженная воспалительная реакция с наличием единичных нейтрофилов. У пациентов, перенесших открытую геморроидэктомию с применением электрокоагулятора, на 3-и сутки наблюдалась выраженная

воспалительная раневая реакция нейтрофильного характера с наличием вне- и внутриклеточно расположенной микрофлоры — картина, характерная для открытых ран, подвергающихся микробному обсеменению (рис 3).

К 10-м суткам после операции в цитogramмах больных основной и первой контрольной групп выявлена картина развивающихся репаративных процессов: фибробласты, волокна рыхлой соединительной ткани и пласты клеток созревающего плоского эпителия с базофильной цитоплазмой. После открытой геморроидэктомии электрокоагулятором в цитологических препаратах все еще сохранялись элементы воспаления с признаками дистрофии и появлялись признаки репарации: скопления одноядерных гистиоцитов и единичные клетки незрелого плоского эпителия с характерными крупными ядрами (рис 4).

К 15-му дню в основной группе выявлялись волокнистые тяжи и скопления клеток незрелого и зрелого плоского эпителия, у больных, перенесших закрытую геморроидэктомию, в мазках также обнаруживались скопления зрелого плоского эпителия и появлялись клеточные признаки образования фиброзной ткани — фиброциты. В цитogramмах больных второй контрольной группы в это время присутствовали лишь скопления гистиоцитов и единичные элементы воспаления (рис 5).

На 20-е сутки в мазках-отпечатках у больных основной и первой контрольной групп определялись пласты клеток зрелого плоского эпителия, фиброциты и волокна соединительной ткани, что свидетельствует об эпи-

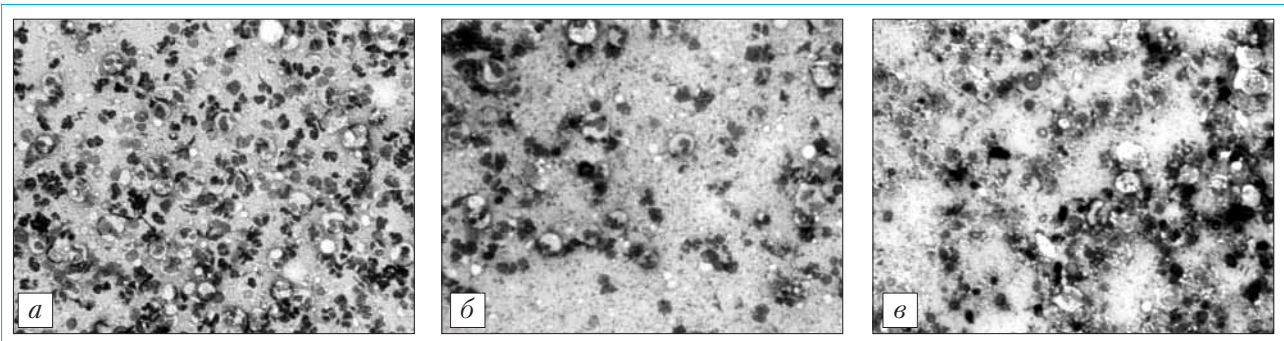


Рис. 3. Цитogramмы мазков-отпечатков с поверхности ран у больных на 3-й день после геморроидэктомии ультразвуковым скальпелем (*а*), закрытой геморроидэктомии (*б*), открытой геморроидэктомии электрокоагулятором (*в*). Окраска по Паппенгейму. Увеличение  $\times 200$

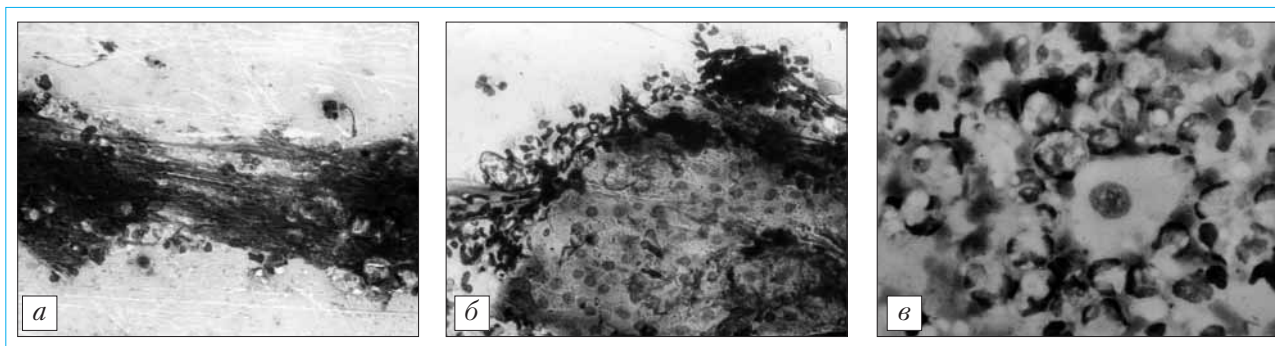


Рис. 4. Цитограммы мазков-отпечатков с поверхности ран у больных на 10-й день после геморроидэктомии ультразвуковым скальпелем (а), закрытой геморроидэктомии (б), открытой геморроидэктомии электрокоагулятором (в). Окраска по Паппенгейму. Увеличение  $\times 200$  (а, б);  $\times 400$  (в)

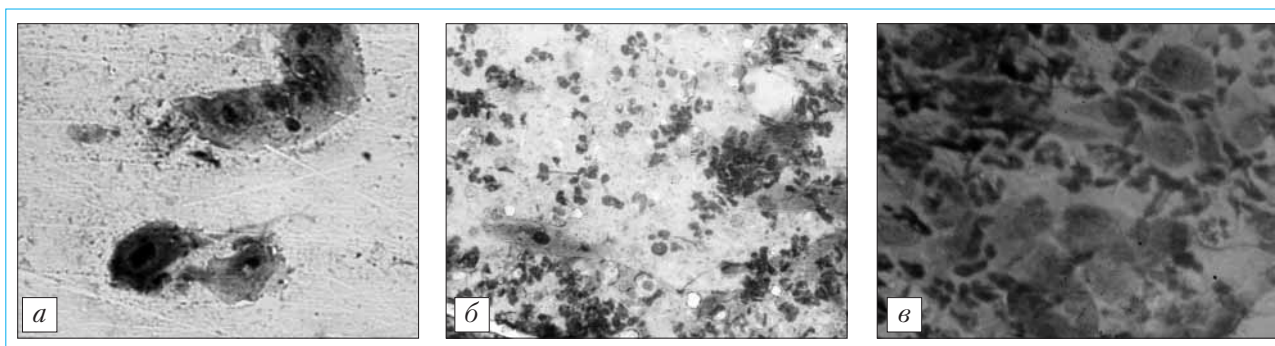


Рис. 5. Цитограммы мазков-отпечатков с поверхности ран у больных на 15-й день после геморроидэктомии ультразвуковым скальпелем (а), закрытой геморроидэктомии (б), открытой геморроидэктомии электрокоагулятором (в). Окраска по Паппенгейму. Увеличение  $\times 200$  (а, б);  $\times 400$  (в)

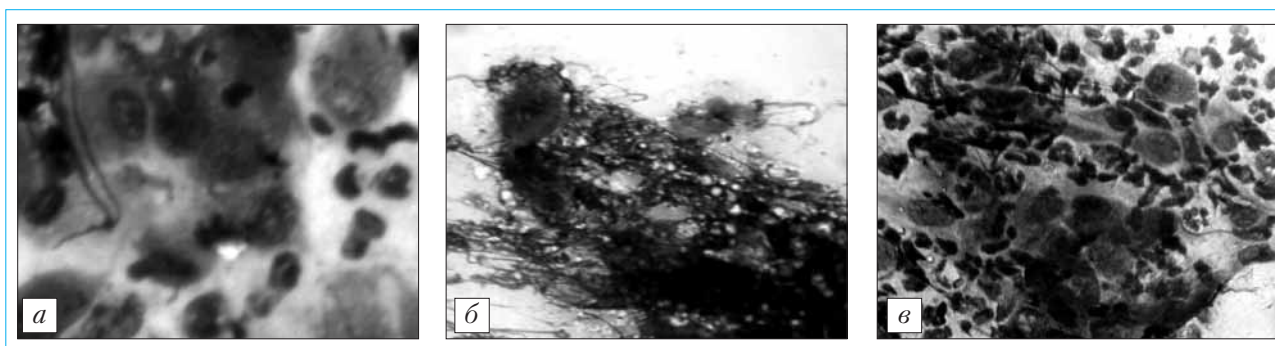


Рис. 6. Цитограммы мазков-отпечатков с поверхности ран у больных на 20-й день после геморроидэктомии ультразвуковым скальпелем (а), закрытой геморроидэктомии (б), открытой геморроидэктомии электрокоагулятором (в). Окраска по Паппенгейму. Увеличение  $\times 1000$  (а);  $\times 400$  (б, в)

телизации ран и формировании фиброзной ткани. После открытой геморроидэктомии в эти сроки обнаруживались скопления гистиоцитов, волокнистые тяжи с фиксированными в них элементами воспаления, клетки незрелого плоского эпителия — картина продолжающихся процессов репарации, еще далеких от завершения (рис. 6).

После выполнения закрытой геморроидэктомии период пол-

ного заживления послеоперационных ран был достоверно короче ( $p < 0,05$ ) —  $22,2 \pm 2,8$  дня, чем у больных, перенесших типичную открытую геморроидэктомию электрокоагулятором —  $36,5 \pm 2,3$  дня ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем сроки полной эпителизации послеоперационных ран после геморроидэктомии ультразвуковым скальпелем были несколько продолжительнее по сравнению с закрытой геморроидэктомией

и короче по сравнению с типичной открытой операцией, составив  $29,4 \pm 2,4$  дня ( $p > 0,05$ ).

### Обсуждение результатов исследования

В настоящее время наиболее эффективным и радикальным способом лечения геморроя 3-й и 4-й стадий является операция Миллигана—Моргана. Наиболее часто, как было сказано выше,

применяются две модификации этой операции — закрытая и открытая геморроидэктомия [2, 9]. Однако относительно высокая частота ранних и поздних послеоперационных осложнений при этих операциях, выраженность послеоперационного болевого синдрома, а также длительный период послеоперационной реабилитации являются причиной неудовлетворенности результатами данного вида лечения [6, 7]. Авторы единодушно отмечают также достоверное увеличение продолжительности эпителизации ран после открытой геморроидэктомии, выполненной с применением электрокоагулятора, что связано не только с площадью образующихся раневых поверхностей, но и с термическим повреждающим воздействием электрокоагулятора [3, 6, 7, 11]. С появлением ультразвукового скальпеля, который характеризуется небольшой глубиной термического воздействия на ткани, вновь возрос интерес к открытой геморроидэктомии, выполняемой с его помощью [4, 10].

Результаты проведенного исследования показали, что цитологическая картина раневого процесса у больных, перенесших закрытую геморроидэктомию характеризуется наименьшей выраженностью воспалительных изменений, наличием в цитограммах, полученных на 3-и сутки после операции, лишь небольшого числа нейтрофилов, уменьшающегося в последующих мазках. При этом в раневых отпечатках отмечается почти полное отсутствие микробной

флоры или обнаруживаются лишь единичные скопления микроорганизмов. Довольно рано (с 3–5-го дня после операции) появляются признаки активной репарации, такие как одноядерные гистиоциты, затем волокнистые тяжи, клетки незрелого плоского эпителия и, наконец, элементы фиброзной соединительной ткани — фибробласты и фиброциты, а также пласты зрелого плоского эпителия.

Для больных, перенесших геморроидэктомию ультразвуковым скальпелем, в первые дни после операции была характерна картина умеренной воспалительной реакции с последующей быстрой регрессией воспалительных изменений, активным нарастанием дегенеративно-дистрофических процессов в нейтрофильных лейкоцитах, что проявлялось в следующих последовательных изменениях: нечеткости клеточных контуров, цитолизе, кариолизисе и полном разрушении клеточных элементов воспаления. При этом микрофлора была более обильной, чем в цитограммах больных первой контрольной группы, и представлена в основном палочковыми формами. Репаративные процессы также характеризовались своей последовательностью, но протекали с меньшей активностью по сравнению с таковыми после закрытой геморроидэктомии.

У пациентов, перенесших открытую геморроидэктомию при помощи электрокоагуляции, отмечалось менее благоприятное течение послеоперационного периода. Оно отличалось выраженной раневой воспалительной

реакцией и ее затяжным течением (единичные признаки воспаления сохранялись до 15 дней после операции). При этом в цитограммах определялось большое количество вне- и внутриклеточно расположенной смешанной микрофлоры, в том числе кокковой. Репаративные процессы начинались с заметным отставанием (лишь к концу первой недели с момента операции) и носили вялотекущий характер.

Нами установлено, что сроки эпителизации послеоперационных ран были короче после «ультразвуковой» геморроидэктомии по сравнению с типичной открытой модификацией операции, но несколько длиннее, чем при закрытой геморроидэктомии ( $29,4 \pm 2,4$ ,  $36,5 \pm 2,3$  и  $22,2 \pm 2,8$  дня соответственно). Сокращение продолжительности заживления послеоперационных ран после «ультразвуковой» геморроидэктомии по сравнению с типичной открытой геморроидэктомией, выполняемой электрокоагулятором, прежде всего связано с меньшей глубиной термического повреждения подлежащих тканей ультразвуковым скальпелем.

### Заключение

Минимальное повреждающее воздействие ультразвукового скальпеля на подлежащие ткани приводит к сокращению сроков эпителизации послеоперационных ран и позволяет рекомендовать широкое внедрение данного метода в клиническую практику для выполнения геморроидэктомии.

### Список литературы

1. Вишневикий В.А., Магомедов М.Г. Ультразвуковые аппараты для хирургической мобилизации // Эндоскоп. хир. — 2003. — № 1. — С. 43–45.
2. Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой. — М.: Митра-Пресс, 2002. — С. 136–177.
3. Arbman G, Krook H, Haapaniemi S. Closed vs. open hemorrhoidectomy: is there any difference? // Dis. Colon Rectum. — 2000. — Vol. 43. — P. 31–34.
4. Armstrong D.N., Ambrose W.L., Schertzer M.E. Harmonic scalpel hemorrhoidectomy // Dis. Colon Rectum. — 2002. — Vol. 45. — P. 354–359.
5. Bassi R., Bergami G. The surgical treatment of haemorrhoids by diathermocoagulation and traditional technics. A prospective randomized study // Minerva-Chir. — 1997. — Vol. 52. — P. 387–391.
6. Ho Y.H., Seow Choen F. Randomized controlled trial of open and closed haemorrhoidectomy. // Br. J. Surg. — 1997. — Vol. 84. — P. 1729–1730.

7. *Ibrahim S., Tsang C., Lee Y.L., Eu K.W., Seow-Choen F.* Prospective, randomized trial comparing pain and complications between diathermy and scissors for closed hemorrhoidectomy. // *Dis. Colon Rectum.* — 1998. — Vol. 41. — P. 1418–1420.
8. *Lentini J., Leveroni J., Taure C.* 25 years experience with the high-frequency transistorized loop with special reference to haemorrhoidectomy without suture // *Coloproctology.* — 1990. — Vol. 12. — P. 239–249.
9. *Milligan E., Morgan G.* et al. Surgical anatomy of the anal canal and operative treatment of haemorrhoids // *Lancet.* — 1937. — Vol. 2. — P. 1119–1124.
10. *Ramadan E, Vishne T, Dreznik Z.* Harmonic scalpel hemorrhoidectomy: preliminary results of a new alternative method // *Tech. Coloproctol.* — 2002. — Vol. 6. — P. 89–92.
11. *Pescatori M.* Closed haemorrhoidectomy. // *Ann. Ital. Chir.* — 1995. — Vol. 66. — P. 787–790.

## Healing of wounds after the hemorrhoidectomy performed by ultrasound scalpel and traditional methods

Yu.A. Shelygin, L.A. Blagodarny, A.Yu. Titov, L.L. Kapuller,  
L.V. Maksimova, L.M. Khmylov

The comparative study of wounds healing in the patients after hemorrhoidectomy with application of ultrasound scalpel, closed and open hemorrhoidectomy by electrocoagulation has indicated that at application of ultrasound scalpel the depth of coagulation necrosis is less, than at use of electrocoagulation. The terms of epithelization of postoperative wounds are less after «ultrasound hemorrhoidectomy» in comparison with the traditional open surgery, but somewhat higher, than at the closed hemorrhoidectomy. Decrease of postoperative wounds healing terms after «ultrasound hemorrhoidectomy» in comparison with the typical open operation which is carried out by electrocoagulator, is caused, first of all by lesser depth of underlying tissues thermal damage by ultrasound scalpel.

**Key words:** hemorrhoidectomy, ultrasound scalpel, wound process.



УДК 616.147.17-007.64-036.11-085.24

# Применение препарата «Нигепан» в консервативной терапии острого геморроя

А.М. Кузьминов, М.В. Волков

*(Государственный научный центр колопроктологии Минздрава РФ, Москва)*

Изучена эффективность применения препарата «Нигепан» в качестве монотерапии у 40 больных с острым геморроем I и II степени. Диагноз ставился на основании жалоб больного и данных физикального обследования – осмотра области промежности, пальцевого исследования прямой кишки, аноскопии, ректороманоскопии. При оценке эффективности лечения основным критерием служила динамика симптомов заболевания – отек узлов, боль, спазм анального сфинктера, выделения слизи из ануса, зуд в области промежности.

**Ключевые слова:** острый геморрой, консервативная терапия, нигепан.

Геморрой является одним из наиболее распространенных заболеваний человека и наиболее частой причиной обращения к колопроктологу [3]. По данным разных авторов, его распространенность составляет 130–145 на 1000 взрослого населения, а частота в структуре колопроктологических заболеваний – от 34 до 41% [3–6].

Работами отечественных и зарубежных ученых [3, 5, 7, 8] установлено, что причинами развития геморроя являются увеличение кавернозных сосудистых образований, расположенных в дистальной части прямой кишки, и дистрофические процессы в связочно-мышечном аппарате, удерживающем узлы в анальном канале. Геморрой распространен среди взрослого трудоспособного населения и имеет две основные формы – острую и хроническую.

Наиболее часто причиной нетрудоспособности пациентов является острый тромбоз геморро-

идальных узлов [1, 3, 5], поэтому поиск новых методов и средств его лечения имеет большое практическое и экономическое значение. К таким средствам относится нигепан (регистрационный № 001763/01-2002), утвержденный Фармакологическим государственным комитетом Минздрава России 3 октября 2002 г. Препарат содержит гепарин, являющийся антикоагулянтом прямого действия, улучшающим реологические свойства крови, и бензокаин, обладающий мощным местным анестезирующим действием.

*Цель настоящего исследования:* оценка эффективности и безопасности комбинированного препарата «Нигепан» в консервативном лечении острого геморроя в качестве монотерапии.

## Материал и методы исследования

Исследование проводилось как открытое несравнительное.

В работу было включено 40 пациентов с острым геморроем I и II степени, находившихся под наблюдением в Государственном научном центре колопроктологии МЗ РФ с января по июнь 2002 г. Возраст больных варьировал от 26 до 72 лет (средний  $40,8 \pm 10,4$  года), мужчин было 29 (72,5%), женщин 11 (27,5%). Давность с начала обострения до момента обращения в клинику была от 1 до 7 сут (в среднем  $3,4 \pm 0,6$  дня).

В работе мы пользовались общепринятой классификацией геморроя [3]. Критериями включения из исследования являлись: беременность, применение других антикоагулянтов и флеботонических препаратов, III степень острого геморроя, сопровождающаяся некрозом узлов и кровотечением, злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами.

Обследование пациентов до лечения и в динамике включало:

Таблица 1

Частота встречаемости симптомов острого геморроя в исследуемой группе

Симптом	Число больных	
	абс.	%
Отек	40	100,0
Боль	39	97,5
Спазм сфинктера	29	72,5
Выделения слизи	25	62,5
Зуд	21	52,5

- осмотр перианальной области (наличие увеличенных узлов с явлениями отека);
- пальцевое исследование прямой кишки (наличие тромбированных внутренних узлов, повышение тонуса анального сфинктера);
- аноскопию (наличие эрозированных внутренних геморроидальных узлов);

Критериями клинической эффективности терапии считали: купирование болевого синдрома, уменьшение или исчезновение отека узлов, зуда, выделений слизи и снятие спазма сфинктера.

Частота встречаемости симптомов острого геморроя в исследуемой группе представлена в табл. 1. У всех больных отмечался отек наружных узлов. У 32 (80%) пациентов при пальцевом исследовании прямой кишки и аноскопии выявлены увеличенные внутренние геморроидальные узлы, при этом у 6 (18,7%) с явлениями тромбоза.

Таким образом, у 34 (85%) больных отмечался тромбоз наружных узлов, а у 6 (15%) – тромбоз наружных и внутренних геморроидальных узлов. Клинически острый геморрой соответствовал I степени у 25 человек (62,5%), II степени – у 15 (37,5%). Сопутствующие заболевания выявлены у 28 пациентов (70%). Характер и структура сопутствующих заболеваний приведены в табл. 2.

Препарат «Нигепан» назначали *per rectum* по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 14 дней. Комплекс консервативной терапии включал гигиенические процедуры (ванночки с бледно-розовым раствором перманганата калия 2 раза в сутки). На время лечения назначали диету, богатую растительной клетчаткой, достаточное количество жидкости со строгим исключением соленой, острой пищи и алкоголя. В ряде случаев (15% пациентов) для нормализации функции опорожнения

толстой кишки применяли лактулозу по 20 мл 2 раза в сутки или натрия пикосульфат по 10 капель 1 раз в день.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты лечения оценивали на 7-й и 14-й день терапии. Случаев отмены препарата ввиду его непереносимости не было.

Все пациенты отмечали значительное уменьшение болей в области заднего прохода, которое наступало в интервале от 5 до 20 мин после введения суппозитория и продолжалось от 4 до 6 ч. Отек исчез к 7-му дню у 9 (22,5%) больных, к 14-му дню – у 34 (85%). Болевой синдром купирован: к 7-му дню у 30 из 39 пациентов (76,9%), к 14-му дню – у 39 (100%). Из 29 больных, у которых при первичном осмотре установлено повышение тонуса внутреннего сфинктера, к 7-му дню спазм полностью купирован у 19 (65,5%), а к 14-му дню – еще у 10. Таким образом, к окончанию курса терапии у всех 29 пациентов с выявленным спазмом сфинктера наблюдалась нормализация его тонуса (рис. 1).

В результате лечения к 14-му дню у всех пациентов прекратились жалобы на выделение слизи из заднего прохода и лишь один больной отмечал умеренный зуд в области ануса, который беспокоил его после опорожнения кишечника.

Оценка эффективности применения препарата представлена на рис. 2. Хорошие результаты получены у 29 больных (72,5%), удовлетворительные – у 6 (15%), отличные – у 5 (12,5%), неудовлетворительных результатов не зарегистрировано.

В заключение следует отметить, что терапевтическое действие препарата патогенетически обосновано. Гепарин обладает антикоагулянтными и антиэкссудативными свойствами, а бензокаин, входящий в состав препарата, – выраженным местно-

Таблица 2

Частота сопутствующей патологии у пациентов исследуемой группы

Сопутствующая патология	Число больных	
	абс.	%
Синдром раздраженной кишки	22	55,0
Хронический гастрит	17	42,5
Хронический холецистит	15	37,5
Ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь	14	35,0
Хронический бронхит	9	22,5
Сахарный диабет	2	5,0

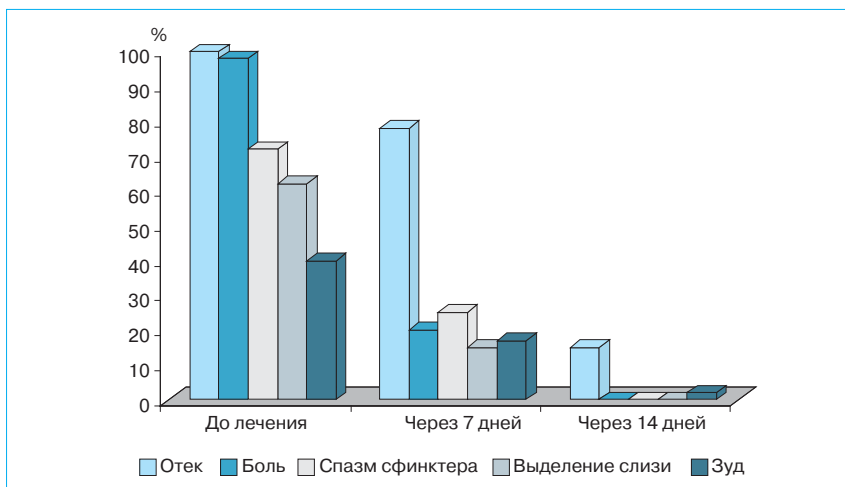


Рис. 1. Динамика основных симптомов геморроя при лечении нигепаном

анестезирующим действием, что предотвращает рефлекторный спазм анального сфинктера.

Нигепан достоверно уменьшает основные симптомы острого геморроя – боль, зуд, отек геморроидальных узлов. У 18

из 40 больных (45%) значительно улучшилось состояние уже на 3–4-е сутки лечения. К окончанию курса терапии у 82,5% пациентов полностью купированы все симптомы острого геморроя.

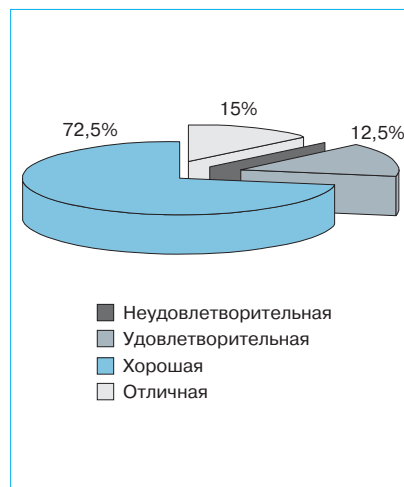


Рис. 2. Оценка эффективности применения нигепана

Препарат практически не имеет побочных эффектов и хорошо переносится пациентами, экономически выгоден и имеет хорошие перспективы при применении в колопроктологической практике.

#### Список литературы

1. Борисов М.Ф. Вопросы патогенеза, клиники и лечения геморроя: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 1982.
2. Борисов М.Ф. Патогенез и классификация хронического геморроя // Актуальные вопросы проктологии: Тез. докл. Всесоюз. конф. г. Киев. – М., 1989. – С. 222–224.
3. Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Блогодарный Л.А. Геморрой. – М.: Митра-Пресс, 2002.
4. Капуллер Л.Л., Ривкин В.Л. Геморрой: патогенез, клиника, лечение. – М.: Медицина, 1976.
5. Федоров В.Д., Дульцев Ю.В. Проктология. – М.: Медицина, 1984. – С. 98–132.
6. Burkitt D.P., Graham Stewart C.W. Haemorrhoids: Populated pathogenesis and proposed prevention // Postgrad. med. J. – 1975. – Vol. 51. – P. 631–636.
7. Morgado P.J., Suarez J.A., Gomez L.G. Histoclinical basis for new classification of haemorrhoidal disease // Dis. Colon. Rectum. – 1988. – Vol. 31, N 6. – P. 474–480.
8. Neiger A. Atlas of practical proctology. – Toronto, 1990. – P. 29–74.

## Application of «Nigepan» drug in conservative therapy of acute hemorrhoids

A.M. Kuzminov, M.V. Volkov

Efficacy of application of «Nigepan» drug as monotherapy was investigated in 40 patients with acute hemorrhoids of the I and II degrees. The diagnosis was established according to complaints of the patient and data of physical investigation – inspection of perineal area, digital investigation of rectum, anoscopy, rectomanoscopy. Treatment efficacy was assessed mainly by the development of symptoms – edema of nodes, pain, sphincterismus, anal mucifyings, pruritus in perineal area.

**Key words:** acute hemorrhoids, conservative therapy, nigepan.

УДК 614.23:616.3

## Опыт работы главного гастроэнтеролога Ярославской области

С.В. Зайцев

*(Департамента здравоохранения и фармации Администрации Ярославской области)*

В последние годы в Ярославской области, как и в целом в Российской Федерации, проблемам гастроэнтерологии как медицинской и научной дисциплины стало уделяться всё большее внимание. Достаточно сказать, что эти проблемы впервые за много лет были обсуждены на заседании коллегии Департамента здравоохранения и фармации Администрации области в июле минувшего года и по итогам обсуждения приняты конкретные решения по дальнейшему улучшению организации и качества работы гастроэнтерологической службы области. Это обусловлено значительным удельным весом гастроэнтерологических заболеваний в структуре общей патологии, быстрыми темпами их хронизации, высоким риском развития новообразований органов пищеварения.

Прежде всего надо сказать, что за последний год наметился рост как общей, так и первичной заболеваемости болезнями органов пищеварения среди взрослого населения области. Так, если в 2002 г. общая заболеваемость составляла 98,4 на 1000 населения, а первичная 24,2, то в 2003 г. — соответственно 104,4 и 30,3, т. е. эти показатели возросли на 6%. В общей структуре заболеваемости

по региону болезни органов пищеварения составляют 6,5%. Особенно обращает внимание рост числа заболеваний печени (здесь общая заболеваемость увеличилась с 2,0% в 2000 г. до 2,3% в 2003 г.). Данный факт объясняется широким распространением в обществе таких пагубных явлений, как алкоголизм и наркомания.

Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вышла в области на пятое место по уровню заболеваемости с временной утратой трудоспособности. В 2003 г. по области 247 человек впервые получили инвалидность в связи с заболеваниями ЖКТ.

Вместе с тем по отдельным нозологическим формам наблюдается стабильное падение уровня общей и первичной заболеваемости. Особенно это касается язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), общая заболеваемость по которым снизилась за 3 последних года на 4,6% на 100 тыс. населения (с 19,1 до 15,2 на 1000 населения), а первичная — на 1/1000 (с 2,7 до 1,8), чему способствует улучшение диагностики, диспансерного наблюдения, а также широкое внедрение в практику современных высокоэффективных схем терапии.

На фоне стабильного и существенного снижения заболеваемости ЯБЖ и ЯБДПК осложнения, наблюдаемые при данной патологии, являются в области одной из самых распространенных причин смерти среди гастроэнтерологических больных, причем число летальных исходов выросло в 2003 г. по сравнению с 2001 г. более чем в 1,5 раза. Основными причинами этого феномена являются поздняя обращаемость больных с наиболее тяжелыми осложнениями язвенной болезни за медицинской помощью, а также неконтролируемое и в больших количествах применение населением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), причем наиболее дешевых, а значит, с большим риском развития гастропатий. Часто НПВС больные принимают без должных показаний, в высоких дозах и длительными курсами, учитывая, что указанные лекарства отпускаются в аптеках без рецепта.

Еще одной распространенной причиной смерти больных традиционно остаются активные формы гепатитов и декомпенсированные циррозы печени. Следует признать, что в настоящее время наши возможности по своевременному лечению пациентов с вирусными гепатитами

крайне ограничены, в основном по причине финансовой несостоятельности населения, особенно сельского.

Приведенные выше статистические данные по заболеваемости органов пищеварения при всей их практической значимости не всегда отличаются должной достоверностью. Это объясняется прежде всего несовершенством форм статистической отчетности, требующей, на мой взгляд, большей детализации и конкретизации при указании нозологических единиц или их групп. Например, в настоящее время в области принята программа по развитию и совершенствованию онкологической службы, что уже потребовало и безусловно потребует в ближайшем будущем дополнительной статистической информации о предраковых заболеваниях ЖКТ, таких как атрофический гастрит, ЯБЖ, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, воспалительные заболевания кишечника и др. Эти нозологические единицы не выделены отдельной строкой в официальных учетно-отчетных формах и для получения нужных сведений Департамент здравоохранения и фармации от моего имени вынужден делать специальные запросы в лечебно-профилактические учреждения области, где не всегда к ним проявляется должное внимание. Естественно, внесение соответствующих изменений в официальные статистические документы значительно упростило бы сбор необходимой информации, сделало бы ее более полной и объективной.

Гастроэнтерологическая служба Ярославской области представлена 26 амбулаторно-поликлиническими учреждениями и 4 специализированными отделениями стационаров на 148 коек. Как позитивный факт последних лет следует отметить, что показатели работы специализированных стационаров постоянно улучшаются. Средний койко-день в профильных стациона-

рах области составляет 16,5. Среди больных специализированных отделений основное место занимают пациенты с ЯБЖ и ЯБДПК, а также заболеваниями печени.

В области занято 41,75 ставки гастроэнтерологов, на которых работает 41 физическое лицо. Уровень квалификации врачей достаточно высокий. 78,6% специалистов аттестованы, 97,6% имеют сертификаты.

Думаю, выражу общее мнение, что с целью улучшения качества работы специалистов необходимы изменения нормативов нагрузки на врачей-гастроэнтерологов (скажем, 2–2,5 человека в час на амбулаторном приеме, 15 больных на одного врача в специализированном отделении стационара).

Вместе с тем надо сказать, что специалисты-гастроэнтерологи сосредоточены главным образом лишь в двух самых крупных городах области — Ярославле и Рыбинске. Ряд крупных районов вообще не имеет гастроэнтеролога. Указанный факт, безусловно, негативно отражается на выявлении патологии органов пищеварения и качестве оказания специализированной помощи профильным больным. Решение данной проблемы вижу в углубленной подготовке одного из терапевтов крупных ЦРБ на курсах тематического усовершенствования по вопросам гастроэнтерологии (в этом случае такой подготовленный специалист мог бы взять на себя консультации и наблюдение наиболее сложных больных с патологией ЖКТ и осуществлять отбор пациентов на консультацию в областной гастроэнтерологический центр), а также в организации межрайонных специализированных центров.

Значительному улучшению качества лечебно-диагностической помощи больным с патологией ЖКТ способствовало открытие в 2002 г. на базе областной клинической больницы об-

ластного гастроэнтерологического центра. В центре оказывают консультативную помощь следующие специалисты: гастроэнтеролог, гепатолог, проктолог, эндоскопист, врач функциональной диагностики. В 2003 г. ими проконсультировано 6479 больных по сравнению с 6231 в 2002 г. Каждому из них выдано заключение с указанием клинического диагноза, результатов проведенных обследований и рекомендаций по лечению. В структуру центра входит также специализированное отделение стационара на 40 коек, ежегодно выполняющее план койко-дней на 100%. Специалисты центра работают в тесном контакте с врачами других специальностей — хирургами, кардиологами, невропатологами, пульмонологами, гинекологами, психотерапевтами и др.

Для приближения высококвалифицированной помощи профильным больным врачи центра регулярно выезжают в районы области, где ведут консультативные приемы. Так, в 2003 г. ими проконсультировано 184 пациента (в 2002 г. 95 человек). Одновременно с этим при выездах проводится организационно-методическая работа (проверка диспансеризации гастроэнтерологических больных, качества лечения их в амбулаторных и стационарных условиях по медицинской документации, анализ отчетных данных).

Учитывая значительный рост частоты заболеваний печени, коллегией Департамента здравоохранения и фармации в июле минувшего года принято решение о создании единого гепатологического центра в Ярославле, где больные с патологией печени со всей области могли бы получить полный комплекс современных диагностических, в том числе серологических и гистологических, и лечебных мероприятий.

Еще одним важным новшеством в деле развития структуры гастроэнтерологической помощи

населению явилось создание в соответствии с приказом Департамента здравоохранения и фармации в 2003 г. отделений реабилитации на базе двух местных санаториев — им. В.В. Воровского и «Золотой Колос» для больных, оперированных по поводу язвенной и желчнокаменной болезни.

Таким образом, охарактеризовав коротко организацию лечебно-диагностической помощи гастроэнтерологическим больным в Ярославской области, хотел бы остановиться на тех задачах, которые ставлю перед собой как главный специалист.

*Во-первых*, развитие и совершенствование лечебно-диагностического процесса невозможно без квалифицированных медицинских кадров. Исходя из этого, один раз в 2–3 года организуются хозрасчетные сертификационные месячные циклы по гастроэнтерологии на базе кафедры терапии факультета повышения квалификации и последиplomной переподготовки специалистов здравоохранения Ярославской государственной медицинской академии, проводятся врачебные конференции, семинары, круглые столы в лечебно-профилактических учреждениях Ярославля и области. При этом наибольший интерес у врачей вызывают следующие темы: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, заболевания билиарного тракта, функциональные болезни ЖКТ, циррозы печени. Полагаю, что более широкое обсуждение этих тем в рамках традиционных школ для врачей, организуемых Российской гастроэнтерологической ассоциацией, было бы интересным и полезным для ее слушателей.

В 2002, 2003 и 2004 гг. в Ярославле состоялись три интернет-сессии, посвященные проблемам предраковых заболеваний пищевода и желудка, а в прошлом году, кроме того, две конференции

для врачей общей практики по актуальным вопросам патологии ЖКТ с участием ведущих гастроэнтерологов России, работающих в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, в том числе главного гастроэнтеролога Минздрава РФ академика В.Т. Ивашкина.

*Во-вторых*, на качество лечебно-диагностической помощи гастроэнтерологическим больным решающее влияние оказывает состояние материально-технического оснащения лечебно-профилактических учреждений, а также внедрение в клиническую практику и активное использование современных медицинских технологий. В последнее время многие учреждения здравоохранения Ярославской области приобрели совершенную эндоскопическую и ультразвуковую технику (в области имеется 4 видеоскопа, в прошлом году приобретены два самых современных компьютерных томографа). Увеличился в целом объем морфологических и цитологических исследований с забором материала для них при выполнении эндоскопии органов пищеварения. В клинике областного онкологического диспансера внедрена система эндоскопических исследований, позволяющая с большой точностью и своевременно диагностировать предопухолевую патологию и ранние формы рака желудка и пищевода, освоен новый вид эндоскопических органосохраняющих операций. В окружной клинической больнице осуществляется серологическая диагностика геликобактериоза, 24-часовой мониторинг желудочной секреции, успешно проводятся резекции печени больших объемов при очаговой патологии органа, включая первичные и метастатические опухолевые процессы. В то же время в некоторых учреждениях здравоохранения области ультразвуковая и эндоскопическая

техника требует замены, так как физически и морально устарела.

*В третьих*, особое значение в наше непростое время приобретает санитарно-просветительная работа. Как мне кажется, давно назрела необходимость создания гастроэнтерологических школ для профильных больных с заболеваниями органов пищеварения в крупных больницах и поликлиниках области. В областном гастроэнтерологическом центре на базе специализированного отделения стационара такая школа уже функционирует. Кроме того, при областном Центре медицинской профилактики организован тематический круглый стол для пациентов с данной патологией, заседания которого проводятся ежемесячно. В работе круглого стола принимают участие не только гастроэнтерологи, но и диетологи, психологи, реабилитологи.

Главным гастроэнтерологом области совместно с областным Центром медицинской профилактики разработаны конспекты занятий гастроэнтерологической школы по различным темам, которые могут быть использованы в качестве инструктивно-методических материалов гастроэнтерологами и терапевтами на местах. Эти материалы размножаются и распространяются в лечебно-профилактических учреждениях области.

Основным в организационно-методическом разделе своей работы считаю прежде всего разработку региональных положений о гастроэнтерологических кабинетах поликлиник, отделениях стационаров и о функциональных обязанностях врачей-гастроэнтерологов этих подразделений на основе соответствующих федеральных документов. Кроме этого, необходим более глубокий анализ основных показателей работы гастроэнтерологической службы области с целью определения направлений ее развития и совершенствования.

УДК 616.33/.34-002.44-085.243

# Висмута трикалия дицитрат в схемах терапии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны

Ю.А. Кучерявый, М.Г. Гаджиева

*(Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медицинского стоматологического университета)*

Висмута трикалия дицитрат (Де-Нол) обладает гастропротективными свойствами, в том числе за счет способности стимулировать образование простагландинов и их секрецию слизистой оболочкой желудка. Противомикробное действие этой соли висмута реализуется в отношении значительного числа патогенных и условно-патогенных бактерий, включая *Helicobacter pylori*. Механизм действия обусловлен прежде всего адсорбцией препарата висмута на наружной мембране бактериальной клетки с последующим критическим для бактерии снижением содержания АТФ. Авторы дают краткий обзор патогенеза эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и очерчивают место висмута трикалия дицитрата в терапии этих поражений.

**Ключевые слова:** висмута трикалия дицитрат, эрозия, язва, *Helicobacter pylori*.

Язвенная болезнь — гетерогенное заболевание гастродуоденальной зоны с рецидивирующим клиническим течением и чередованием периодов обострения и ремиссии, морфологически характеризующееся формированием локального язвенного дефекта слизистой оболочки (СО) желудка и/или двенадцатиперстной кишки до подслизистой основы. Эрозивные поражения — наиболее часто выявляемая патология гастродуоденальной зоны, вышедшая на второе место по частоте обнаружения после язвенной болезни [5]. Несмотря на то что эрозии впервые описаны итальянским исследователем Morgagni в труде «О месте нахождения и причинах болезней,

выявленных анатомом» (1761), а язвенная болезнь, известная еще со времен Гиппократа, выделена J. Abercrombie в 1824 г. в отдельную нозологическую форму, до сих пор ученые не пришли к единому мнению по поводу систематизации существующих данных об эрозивно-язвенных поражениях указанной локализации. До сих пор спорным остается вопрос о том, являются ли эрозии самостоятельной нозологической единицей или проявлением какого-либо другого заболевания. Недостаточно четко прослеживается грань между «гастритом с эрозиями» и собственно «эрозивным гастритом», а также связь эрозий с язвенной болезнью [5, 15]. Несмотря на многие общие

особенности, невозможно проследить четкую связь и взаимобусловленность между хроническим эрозивным гастритом и язвенной болезнью; в ряде случаев эрозии продолжают существовать или появляются вновь после эпителизации и рубцевания язвенного дефекта. Имеются сообщения, доказывающие, что при одновременном течении язвенной болезни и хронических эрозий последние выявляются с одинаковой частотой и при рецидиве язвенной болезни, и в фазе полной клинико-анатомической ремиссии [15].

Большинство исследователей признают этиологическую роль *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в развитии хронического, в том числе атрофического, гастрита

[7, 17], язвенной болезни и эрозий гастродуоденальной слизистой [15], рака и мальтомы желудка [2, 19]. При наличии эрозий *H. pylori* встречается особенно часто, инфицируя СО в 90–100% случаев, как и при дуоденальной язве [5, 15].

Было определено, что *H. pylori* не только принимает участие в язвообразовании, но и воздействует на все стадии репаративной регенерации (миграцию, пролиферацию, организацию и ремоделирование рубца), приводя к формированию морфологического субстрата — хронической язвы [3]. В отношении эрозий таких исследований пока не проводилось, однако не исключено, что и при эрозиях *H. pylori* реализует свою патогенность с помощью аналогичных механизмов.

Среди публикаций все чаще появляются работы, посвященные патогенетической роли нарушения метаболизма *простагландинов* (ПГ) в возникновении язв и эрозий СО желудка [13, 20]. В частности, предполагается, что снижение содержания ПГ в зоне язвы или эрозии обусловлено блокированием липоперекисями ключевого фермента биосинтеза ПГ — циклооксигеназы [20]. Наибольший интерес представляют ПГ типа E — E<sub>1</sub> и E<sub>2</sub>, активно образующиеся в слизистой оболочке желудка, способные стимулировать продольную мускулатуру кишечника и расслаблять циркулярные мышечные волокна. По данным ряда исследований, ПГ группы E увеличивают секрецию слизи, активируют регенерацию СО желудка, усиливают ее барьерную функцию вследствие обратной диффузии ионов H<sup>+</sup> [13]. Кроме того, ПГ E<sub>1</sub> предположительно повышает выработку гликопротеидов желудочной слизи, в частности N-ацетилнейраминовой кислоты и бикарбонатов, тем самым восстанавливая защитные свойства СО. Цитопротективное действие ПГ E<sub>1</sub> расширено также способ-

ностью улучшать микроциркуляцию СО желудка [8].

С учетом множества этиологических факторов, приводящих к развитию эрозивно-язвенных поражений СО гастродуоденальной зоны, включая *H. pylori*-инфекцию, расстройство обмена ПГ, иммунные и микроциркуляторные нарушения, токсические воздействия, в том числе лекарственные (НПВП, химиопрепараты), повышенное кислотообразование и нарушения питания, большинство авторов рекомендует дифференцировать три принципиально различные нозологии:

— язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированную с *H. pylori* (до 100% дуоденальных и до 70–75% гастральных язв), склонную к рецидивирующему течению и в большинстве случаев характеризующуюся редукцией заболевания или продолжительной ремиссией после адекватной эрадикационной терапии;

— симптоматические язвы на фоне различных ulcerогенных факторов за исключением НПВП — их отличительным признаком является полная редукция заболевания после ликвидации причинного фактора;

— НПВП-гастропатию — по сути близкую к симптоматическим язвам, но выделенную в отдельную нозологию в связи с чрезвычайной социальной значимостью и частым развитием смертельно опасных осложнений. Кроме того, НПВП-гастропатия отличается собственным патогенезом, обусловленным нарушением синтеза ПГ в СО желудка, и ни коим образом не зависит от обсемененности СО *H. pylori*.

Принимая во внимание такое разделение, следует отметить, что острые эрозии СО гастродуоденальной зоны (плоские, поверхностные, геморрагические) могут сопровождать язвообразование при любой из вышеперечисленных форм либо служить

единственным морфологическим признаком и проявлением отдельного обострения заболевания (множественность поражения наиболее характерна для НПВП-гастропатии). Хронические же эрозии (полные, осподобные) существуют в течение многих месяцев и даже лет и, как правило, не поддаются стандартной противоязвенной терапии, а следовательно, вряд ли могут рассматриваться в контексте обострения язвенной болезни, к НПВП-гастропатии хронические эрозии вообще не имеют отношения. Учитывая тот факт, что место данной нозологии в структуре гастродуоденальной патологии до сих пор не определено и не классифицировано, можно согласиться с большинством гастроэнтерологов, занимающихся этой проблемой: хронические эрозии желудка являются самостоятельной нозологией, отличающейся отдельными механизмами этиопатогенеза, морфологическими особенностями и специфическими подходами к терапии.

**Висмута трикалия дицитрат** (ВТД) — это сложная соль висмута и лимонной кислоты —  $\text{Vi}_x(\text{OH})_y(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_z$ . Группа  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$  представляет собой радикал лимонной кислоты, а  $\text{Vi}(\text{OH})_3$  хелатирован в аммиачном буфере, который обеспечивает его стабильность. Комбинация этих двух веществ позволяет образовываться молекулам сложной структуры различных конфигураций, что в водном растворе приводит к образованию коллоида с размерами частиц висмута около 25 Å°. С такой особой химической структурой ВТД связано его главное преимущество перед другими солями висмута, а именно — высокая растворимость в воде. Установлено, что растворимость ВТД в желудочном соке превышает растворимость других солей висмута в 1000 раз. Помимо растворимости значительно варьирует и структура кристаллической решетки солей висмута,



в частности у ВТД она имеет шаровидную форму, в то время как кристаллы субсалицилата висмута — игловидную [8].

Противоязвенный эффект ВТД был исходно доказан в экспериментах, что в последующем полностью подтвердилось во всех проведенных рандомизированных контролируемых мультицентровых клинических исследованиях. Аналогичная эффективность в отношении эрозивно-язвенных поражений не характерна ни для одного из прочих препаратов висмута, производимых мировой фармакологической промышленностью. Очевидно, все заключается в высокой растворимости ВТД, а также в форме и размере частиц коллоида. В отличие от прочих препаратов висмута ВТД способен действовать в крайне широких диапазонах рН (1,5–7,0), что позволяет использовать его в комбинации с любыми антисекреторными средствами.

Одним из механизмов, определяющих гастропротективные свойства ВТД, является уникальная способность стимулировать образование ПГ и их секрецию слизистой оболочкой желудка. Уже после первичного приема повышается содержание ПГ в СО желудка здоровых лиц, у пациентов язвенной болезнью этот эффект является дозозависимым и увеличивается при приеме стандартных доз препарата в сроки до 3 нед. На фоне стимуляции синтеза эндогенных простагландинов возрастает секреция бикарбонатов и слизи, что еще более укрепляет защитный барьер слизистой оболочки. Доказано, что ВТД способен связываться с эпидермальными факторами роста, защищая их от разрушения пепсином независимо от рН среды. Этот механизм потенцирует накопление эпидермального фактора роста в области язв и эрозий, что в конечном итоге ускоряет реэпителизацию и регенерацию СО [8].

Таким образом, еще в догеликобактерную эпоху была получена довольно большая совокупность доказательств, позволяющих объяснить цитопротективными свойствами препарата долговую ремиссию язвенной болезни у больных, получавших лечение ВТД по сравнению с принимавшими антисекреторные препараты.

ВТД обладает противомикробным действием в отношении значительного числа патогенных и условно-патогенных бактерий, в том числе *H. pylori*. Механизм действия обусловлен прежде всего адсорбцией ВТД на наружной мембране бактериальной клетки с последующим критическим для бактерии снижением содержания АТФ, концентрация которого уже через 30 мин падает до 1% от исходных величин. Существенные преимущества ВТД — его антибактериальная активность против *H. pylori* независимо от рН среды и отсутствие первичной или приобретенной резистентности микроба к препаратам висмута. Достаточно важной особенностью ВТД является выраженный синергизм с антибактериальными препаратами, что крайне актуально в контексте эрадикационной терапии. В экспериментальных исследованиях показано, что только ВТД даже в небольших дозах блокирует способность *H. pylori* к адгезии на эпителий СО.

В последние годы, учитывая преобладание *H. pylori*-ассоциированных поражений гастродуоденальной СО, рекомендуют лечение антигеликобактерными средствами в составе тройной или квадротерапии на базе ингибиторов протонной помпы и/или ВТД (**Де-Нол®**, **Яманучи Юроп**). Согласно II Маастрихтскому соглашению, из эрадикационных схем исключена комбинация амоксициллина, метронидазола и ингибитора протонной помпы, так как при все возрастающем числе штаммов *H. pylori*, резистентных к ме-

тронидазолу, эффективность данной схемы значительно уменьшается [7]. В нескольких рандомизированных исследованиях, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом, убедительно показана одинаковая или значимо более высокая эффективность тройной терапии на основе препаратов висмута [1, 18, 21] по сравнению с тройной терапией с ИПП и классической квадротерапией у больных со штаммами *H. pylori*, устойчивыми к метронидазолу. При этом отмечена практически одинаковая переносимость терапии, основанной на препаратах висмута и ИПП [18, 21]. Кроме того, во многих странах мира висмутсодержащая терапия является единственно доступной по стоимости. Все это позволяет согласиться с мнением ряда авторов, считающих целесообразным включение в состав терапии первой линии схем тройной и квадротерапии на основе висмута трикалия дицитрата [4, 9, 14, 16].

При выборе препаратов висмута немаловажную роль играют и другие его свойства, в частности способность к индукции синтеза эндогенных ПГ, улучшающих регионарный кровоток и микроциркуляцию, поскольку применение синтетических ПГ — энпростила и мизопростола ограничено из-за крайне высокого процента побочных эффектов и широкого списка противопоказаний.

Исследования, проведенные на кафедре пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ, показали высокую эффективность применения Де-Нола не только при язвенной болезни и острых эрозиях желудка [11], но и при хронических эрозиях [10,11] и НПВП-гастропатии [12], причем крупные исследования в отношении последних двух нозологий в России были проведены впервые.

На основании собственных данных и результатов анализа

отечественной и зарубежной литературы можно рекомендовать следующие схемы терапии:

1. Язвенная болезнь, ассоциированная с *H. pylori*:

– Де-Нол (240 мг 2 раза в день) + кларитромицин (250 мг 2 раза в день) + флемоксин солютаб (1000 мг 2 раза в день) – 7 дней (эрадикация – 93%) [1];

– Де-Нол (240 мг 2 раза в день) + флемоксин солютаб (1000 мг 2 раза в день) + омепразол в стандартной дозе (2 раза в день) – 10 дней (эрадикация – 90%) [6];

– Де-Нол (120 мг 4 раза в день) + фуразолидон (100 мг 4 раза в день) + флемоксин солютаб (500 мг 4 раза в день) – 10 дней (эрадикация – 84%) [10];

– Де-Нол (240 мг 2 раза в день) + фуразолидон (100 мг 2 раза в день) + кларитромицин (250 мг 2 раза в день) – 7 дней (эрадикация – 92%) [22].

2. НПВП-гастропатия: базисная терапия – ингибитор протонной помпы в стандартной дозе + Де-Нол до момента заживления дефектов СО (до 4 нед), в дальнейшем монотерапия ингибитором протонной помпы, дозы и сроки применения определяются в соответствии с факторами риска.

3. Хронические эрозии СО желудка и двенадцатиперстной кишки [10]:

а) ассоциированные с *H. pylori* – любая из схем тройной или квадротерапии на базе Де-Нола, (как при язвенной болезни) в комбинации с антиоксидантами и иммуномодуляторами;

б) неассоциированные с *H. pylori* – Де-Нол в комбинации с антиоксидантами и иммуномодуляторами – 10 дней.

Сроки применения Де-Нола при хронических эрозиях желудка в связи с известной их ре-

зистентностью к фармакотерапии и многофакторным патогенезом должны быть пролонгированы до 4, а в ряде случаев – до 6 нед.

В заключение следует отметить, что биологические, фармакологические и клинические эффекты висмута трикалия дицитрата (Де-Нола) позволяют широко использовать его в терапии эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны независимо от этиологии поражения. Сочетание уникальных гастропротективных свойств, относительно низкая стоимость по сравнению с современными ингибиторами протонной помпы и минимум побочных эффектов в сравнении с антибактериальными средствами выводят ВТД в препараты первой линии при лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки.

#### Список литературы

1. *Абдулхаков Р.А., Гриневич В.Б., Ивашиков И.О.* и др. Схемы тройной терапии язвы луковицы двенадцатиперстной кишки на основе препарата де-нол (Результаты мультицентрового исследования) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – № 2. – С. 26–30.
2. *Аруин Л.И.* *Helicobacter pylori* и рак желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – № 1. – С. 72–78.
3. *Аруин Л.И.* *Helicobacter pylori* и хронизация гастродуоденальных язв // Клин. мед. – 2000. – № 3. – С. 60–64.
4. *Васильев Ю.В.* Коллоидный субцитрат висмута в эрадикационной терапии язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 3 (прил. 19). – С. 27.
5. *Водолагин В.Д.* Об эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. – 1997. – № 5. – С. 11–12.
6. *Гриневич В.Б., Успенский Ю.П.* Клинико-фармакоэкономическое обоснование модификации схем эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2004. – № 2. – С. 16–19.
7. *Ивашкин В.Т., Исаков В.А.* Основные положения II Маастрихтского соглашения: какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, нужны в России? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 3. – С. 77–85.
8. *Исаков В.А.* Коллоидный субцитрат висмута: его свойства как основа применения в гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 3 (прил. 19). – С. 30–35.
9. *Исаков В.А., Щербаков П.Л.* Предложения по использованию рекомендаций второго Маастрихтского соглашения по эрадикации *Helicobacter pylori* // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2002. – № 4. – С. 31–34.
10. *Кучерявый Ю.А.* Особенности микроциркуляторных нарушений в гастродуоденальной слизистой при хронических эрозиях желудка: Автореф. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 24 с.
11. *Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г.* Использование коллоидного субцитрата висмута в схемах эрадикационной терапии у больных с эрозиями желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 3 (прил. 19). – С. 27–28.
12. *Маев И.В., Вьючнова Е.С., Стаева И.В.* Сравнительная оценка различных схем терапии гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // Тер. арх. – 2004. – № 2. – С. 27–30.
13. *Маев И.В., Иванов С.Г., Нефедова Ю.В.* и др. Клиническая эффективность комплексной терапии хронических эрозий желудка с использованием синтетического аналога простагландина E1 мизопростола (сайтотека) // Клин. фармакол. тер. – 1999. – № 4. – С. 45–48.
14. Стандарты «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*». Проект программы. Второе Московское соглашение, 6 февраля 2004 г. // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2004. – № 2. – С. 5–12.
15. *Циммерман Я.С., Ведерников В.Е.* Хронические гастродуоденальные эрозии: клинико-патогенетическая характеристика, классификация, дифференцированное лечение // Клин. мед. – 2001. – № 6. – С. 30–36.
16. *Яковенко А.В., Григорьев П.Я., Яковенко Э.П.* и др. Четырехкомпонентные висмутсодержащие – терапия первого выбора для эрадикации *Helicobacter pylori* инфекции // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 5. – С. 13–14.

17. Annibale B., Aprile M.R., D'Ambra G. et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in atrophic body gastritis patients does not improve mucosal atrophy but reduces hiper-gastrinemia and its related effects on body ECL-cell hyperplasia // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 625–634.
18. Boer W.A., Driessen W.M.M., Jansz A.R. et al. Quadruple therapy compared with dual therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in ulcer patients: results of a randomized prospective single-center study // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1995. — Vol. 7. — P. 1189–1194.
19. El-Omar E.M., Oien K., Murray L.S. et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *Helicobacter pylori* // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — P. 22–30.
20. Foschi D., Marazzi M., Toti G.L. et al. Prostaglandin-stimulated recovery of the human duodenal epithelium: effects of misoprostol on ethanol damage // Amer. J. Gastroenterol. — 1990. — Vol. 85, N 11. — P. 1498–1502.
21. Lerang F., Moun B., Ragnhildstveit E. et al. A comparison between omeprazole-based triple therapy and bismuth based therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized 1-yr follow-up study // Amer. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92. — P. 650–658.
22. Liu W.Z., Xiao S.D., Shi Y. et al. Furazolidone-containing short-term triple therapies are effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 13. — P. 317–322.

## Bismuth tripotassium dicitrate in modes of therapy of erosions and ulcers of gastroduodenal mucosa

Yu.A. Kucheryavy, M.G. Gadzhieva

Bismuth tripotassium dicitrate (De-nol) has gastroprotective properties, due to ability to stimulate synthesis of prostaglandins and their secretion by stomach mucosa. Antimicrobial effect of this bismuth salt covers appreciable number of pathogenic and opportunistic pathogenic bacteria, including *Helicobacter pylori*. The mechanism of effect includes first of all adsorption of the drug at the outer membrane of bacterial cell with the subsequent critical decrease of the ATP contents. Authors give the brief review of pathogenesis of erosions and ulcers of gastroduodenal region and outline the place of bismuth tripotassium dicitrate in the therapy of these lesions.

**Key words:** bismuth tripotassium dicitrate, erosion, ulcer, *Helicobacter pylori*.

УДК 616.36-06:616.831.322-004-085

## Возможности коррекции энцефалопатии у больных с тяжелыми поражениями печени

Ю.О. Шульпекова, М.В. Маевская, В.С. Ешану, В.Т. Ивашкин

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

В статье кратко рассмотрены основные механизмы развития печеночной энцефалопатии, обозначены основные точки приложения препаратов для парентерального введения, специально разработанных для коррекции метаболических нарушений, лежащих в основе этого синдрома. Приведены результаты собственного исследования, посвященного сравнению эффективности и безопасности применения при печеночной энцефалопатии I–II стадии препаратов для парентерального введения «Гепасола А» и «Аминоплазмаль-Гепа-10%».

**Ключевые слова:** печеночная энцефалопатия, аммиак, аминокислоты с разветвленной боковой цепью, гепасол А, аминоплазмаль-Гепа-10%.

В лечении печеночной энцефалопатии, помимо необходимых традиционных мероприятий, включающих в себя выявление и устранение разрешающих факторов, назначение очистительных клизм и антибиотиков, используются препараты, стимулирующие процессы обезвреживания «медиаторов энцефалопатии». Среди таких медиаторов, обуславливающих характерное для печеночной энцефалопатии преходящее нарушение функций центральной нервной системы, главную роль отводят *аммиаку*. Нарушение детоксикации аммиака в организме вызывает отек нейроглии и дисфункцию астроцитов. Применение препаратов лактулозы, орнитин-аспартата способствует связыванию аммиака.

Кроме того, при тяжелых заболеваниях печени наблюдается нарушение аминокислотного равновесия: повышенный рас-

ход аминокислот с разветвленной боковой цепью в катаболических реакциях дезаминирования и относительное преобладание ароматических аминокислот, таких как фенилаланин, тирозин, триптофан. В физиологических условиях фенилаланин и тирозин являются источниками синтеза преимущественно возбуждающих нейромедиаторов в ЦНС (диоксифенилаланина, дофамина и катехоламинов). При печеночной недостаточности в результате преобладания ароматических аминокислот метаболизм исходных соединений протекает альтернативным путем с накоплением в ЦНС так называемых ложных нейротрансмиттеров, оказывающих тормозящее влияние (октопамина, фенилэтиламина, тирамина). Для коррекции аминокислотного равновесия при печеночной энцефалопатии показано пероральное или парентеральное назначение пре-

паратов аминокислот с разветвленной боковой цепью.

Препарат «Гепасол А», выпускаемый компанией «Немофарм D.D.» (Югославия), классифицируется как специальное средство для парентерального питания больных с заболеваниями печени и гипераммониемией. В состав препарата входят L-аргинин, аспарагиновая кислота, сорбит, L-яблочная кислота, рибофлавин (витамин B<sub>2</sub>), декспантенол (витамин B<sub>3</sub>), пиридоксин (витамин B<sub>6</sub>), никотинамид (витамин PP), а также ионы Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>. Энергетическая ценность 1 л раствора гепасола А составляет 200 ккал, осмолярность — 678 мОсм/л.

Основным лечебным действием гепасола А служит его способность снижать выраженность гипераммониемии. И в этом отношении одними из наиболее действенных компонентов препарата являются L-аргинин, ас-

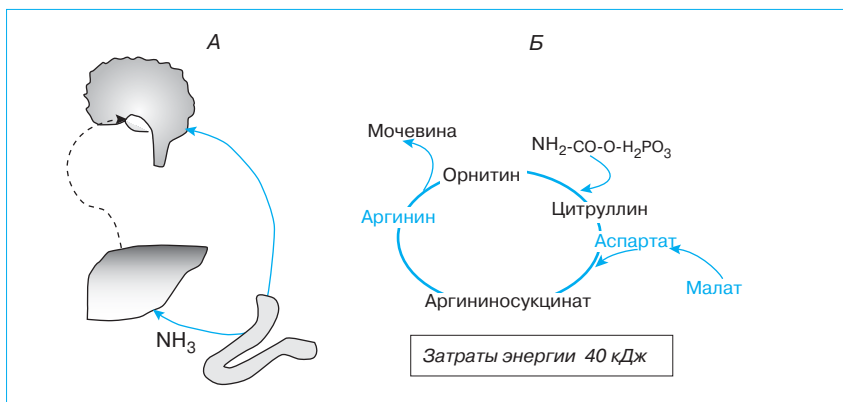


Рис. 1. Биохимический цикл связывания аммиака и синтеза мочевины в печени.

А. В физиологических условиях печень играет главную роль в обезвреживании образующегося в кишечнике и эндогенного аммиака. При развитии печеночной недостаточности и portoкавальной шунтирования концентрация аммиака в притекающей в мозг крови повышается.

Б. Аргинин и аспарат являются одними из основных субстратов в цикле синтеза мочевины в печени. Малат (яблочная кислота) служит источником пополнения запасов аспарата. Процесс синтеза мочевины является энергоемким

параминовая кислота, яблочная кислота (малат), рибофлавин и пиридоксин.

Аспарагин и аргинин относятся к числу важных субстратов орнитинового цикла синтеза мочевины, который происходит в печени. Яблочная кислота служит основой для пополнения запасов аспарагина в организме. Следует помнить о том, что процесс синтеза мочевины в орнитинном цикле сопровождается

существенными затратами энергии. Участие аспарагина, аргинина и малата в биохимических процессах обезвреживания аммиака в печени схематично представлено на рис. 1.

Как известно, при печеночной недостаточности компенсаторная нагрузка по обезвреживанию аммиака в организме ложится на мышечную систему. Здесь происходит связывание аммиака с альфа-кетоглутара-

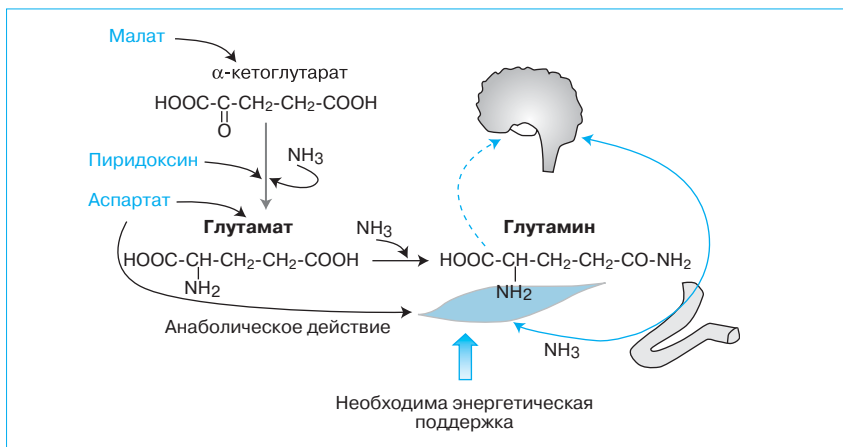


Рис. 2. Биохимический процесс связывания аммиака с образованием глутамина в мышечной ткани. Малат и аспарат, входящие в состав гепасола А, служат предшественниками альфа-кетоглутарата и глутамата. Пиридоксин катализирует связывание аммиака с альфа-кетоглутаровой кислотой. Аспарат оказывает анаболическое действие на мышечную ткань. Поддержание мышечной массы и адекватная энергетическая поддержка способствуют более полной детоксикации аммиака при печеночной недостаточности

том и в дальнейшем с глутаматом с образованием глутамина. Дополнительным субстратом для синтеза альфа-кетоглутаровой кислоты может быть малат, а для синтеза глутамата — аспарат. Пиридоксин выступает в роли кофермента в процессе переноса аминокислотной группы на альфа-кетоглутарат. Данные процессы также сопровождаются потреблением значительного количества энергии (рис. 2).

Известно, что нарушение детоксикации аммиака при печеночной недостаточности коррелирует со снижением мышечной массы. Поэтому одной из важных задач лечения таких больных являются адекватная трофологическая поддержка, обеспечение организма достаточным количеством энергии и сохранение мышечной массы. Компонент гепасола А аспарат оказывает анаболическое действие на мышечную ткань.

Гепасол А в своем составе содержит некоторые энергетические субстраты, такие как сорбит, яблочная кислота и ряд витаминов — рибофлавин, пиридоксин, декспантенол, никотинамид (рис. 3). Яблочная кислота и сорбит включаются в цикл Кребса. Рибофлавин — водорастворимый витамин, необходимый для проявления действия пиридоксина и никотиновой кислоты. Никотинамид служит для синтеза коферментов НАД и НАДФ, принимающих участие в переносе электронов в реакциях окисления и восстановления. Пиридоксин — важнейший катализатор процессов углеводного и жирового обмена (выступает в роли кофермента в цикле Кребса и в процессе бета-окисления жирных кислот, при переносе карбоксильной группы). Декспантенол включается в коэнзим А, необходимый для различных ферментных процессов в организме. Декспантенол участвует в метаболизме углеводов, жирных кислот, глюконеогенезе, синтезе стерола, стероидных гормонов, порфирина. Ар-

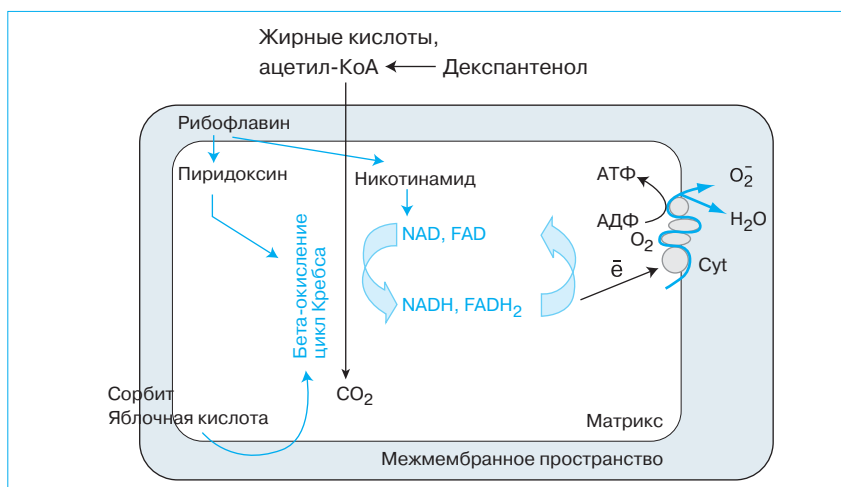


Рис. 3. Роль компонентов гепасола А в энергетическом обеспечении клетки. Сорбит и яблочная кислота служат субстратами окисления в цикле Кребса. Пиридоксин катализирует реакции цикла Кребса и бета-окисление жирных кислот. Никотинамид необходим для синтеза коферментов НАД и НАДФ, рибофлавин — для проявления активности пиридоксина и никотинамида. Декспантенол входит в состав коэнзима А

гинин и яблочная кислота снижают повышенный уровень свободных фенолов в крови за счет высокой способности соединения фенолов с глюконовой кислотой, субстратом для синтеза которых служат эти вещества.

Показаниями к назначению гепасола А являются:

- печеночная энцефалопатия на фоне острых и хронических заболеваний печени;
- энцефалопатия после наложения порто-системных анастомозов;
- повышение уровня аммиака в крови после массивных повреждений тканей (например, при ожогах).

Препарат вводят внутривенно капельно в дозе 500 мл со скоростью 40 капель/мин. Введение можно повторять каждые 12 ч.

Режим дозирования гепасола А устанавливают индивидуально (желательно с учетом исходной концентрации аммиака в крови) и корректируют в зависимости от динамики состояния пациента.

Противопоказаниями к назначению гепасола А служат:

- почечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность;

- гемофилия;
- терминальный илеит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;

- подагра;
- сахарный диабет;
- холестит;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Описаны следующие возможные побочные действия при применении гепасола А: тошнота, рвота, артериальная гипотензия, тахикардия, гиперкалиемия (при выраженных нарушениях функции печени и почек), гипофосфатемия (при сахарном диабете), повышенная утомляемость, потливость, гипертермия, цианоз.

При введении гепасола А необходимо помнить о возможности лекарственного взаимодействия его компонентов с некоторыми другими веществами. Так, совместное применение тиазидных диуретиков, аминофиллина с аргинином может сопровождаться увеличением содержания инсулина в крови; спиронолактон с аргинином — повышением уровня калия в крови. Аргинин несовместим с тиопенталом.

Изониазид, пеницилламин, пероральные контрацептивы

снижают метаболизм и эффективность пиридоксина.

Одновременное введение рибофлавина и тетрациклинов, эритромицина, линкомицина приводит к существенному снижению активности этих антибиотиков. Рибофлавин несовместим со стрептомицином.

На базе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова мы провели исследование, целью которого было дать оценку и сравнить эффективность и безопасность применения гепасола А и препарата аминокислот с разветвленной боковой цепью «Аминоплазма-Геп-10%» в лечении печеночной энцефалопатии I–II стадии при хронических заболеваниях печени.

## Материал и методы исследования

В исследование включены 45 больных, страдающих циррозом печени с явлениями печеночной энцефалопатии I–II стадии, которые случайной выборкой разделены на 3 группы по 15 человек. Пациенты *первой* группы получали терапию аминокислотами-Геп-10% в дозе 500 мл в сутки внутривенно капельно, параллельно с внутривенным капельным введением 400 мл изотонического раствора глюкозы. Одновременное введение раствора глюкозы уменьшает расход аминокислот в катаболических реакциях дезаминирования, свойственных печеночной недостаточности. Продолжительность лечения — 5 дней. Пациентам *второй* группы назначали гепасол А по 500 мл внутривенно капельно каждые 12 ч. Продолжительность лечения — 5 дней. В *группе сравнения* внутривенно капельно вводили растворы плазмазаменителей (изотонический раствор глюкозы, хлорида натрия, гемодеза) в объеме 800–1000 мл в сутки. Между тремя группами не было

## Характеристика исследуемых групп пациентов

Показатель	Гепасол А (n=15)	Аминоплазмаль-Геп-10% (n=15)	Группа сравнения (n=15)
Возраст, лет	38,8±7,6	42,2±4,6	43,4±6,3
Соотношение мужчин и женщин	12:3	10:5	9:6

достоверных различий по возрасту и полу (см. таблицу).

В исследование не включались пациенты: 1) с наличием других причин психоневрологических расстройств; 2) с декомпенсированными заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной систем; 3) с диагнозом декомпенсированного сахарного диабета, сепсиса; 4) с гепато-ренальным синдромом или другими причинами почечной недостаточности; 5) принимающие снотворные и седативные препараты. Кроме того не включались больные с печеночной энцефалопатией III–IV стадии из этических соображений в связи с необходимостью проведения им интенсивной терапии с использованием орнитин-аспартата.

Распределение пациентов по этиологии и тяжести цирроза печени достоверно не различалось в подгруппах. Преобладали больные алкогольным и вирусным циррозом печени класса C по Child–Pugh (рис. 4).

Разрешающими факторами энцефалопатии послужили кровотечения из эрозий желудка, присоединение бактериальных осложнений (пневмонии, пиелонефрита).

Пациенты во всех 3 группах получали также другие лекарственные средства, которые применялись в качестве патогенетической терапии цирроза печени и для борьбы с разрешающими факторами, провоцировавшими развитие энцефалопатии (спиронолактон, фуросемид и их ком-

бинации, антисекреторные препараты, соматостатин, пропранолол, антибиотики). Всем пациентам назначались очистительные клизмы и лечебное питание с содержанием белка не более 0,8 г на 1 кг массы тела в сутки.

План наблюдения за состоянием больных в процессе лечения предусматривал проведение физикального исследования с оценкой выраженности энцефалопатии по критериям Herber (2000) и шкале Глазго, результатов теста связи чисел (ежедневно), биохимического анализа крови (содержание Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>) на 1, 3, 5-й день лечения. Общий анализ крови и электрокардиография проводились в начале и в конце курса терапии.

Критериями эффективности лечения была регрессия проявлений энцефалопатии, безопасности лечения — отсутствие отрицательной динамики в состоянии больных, присоединения дополнительных жалоб, а также ухудшения лабораторных показателей, отражающих основные параметры гомеостаза, функцию печени и почек.

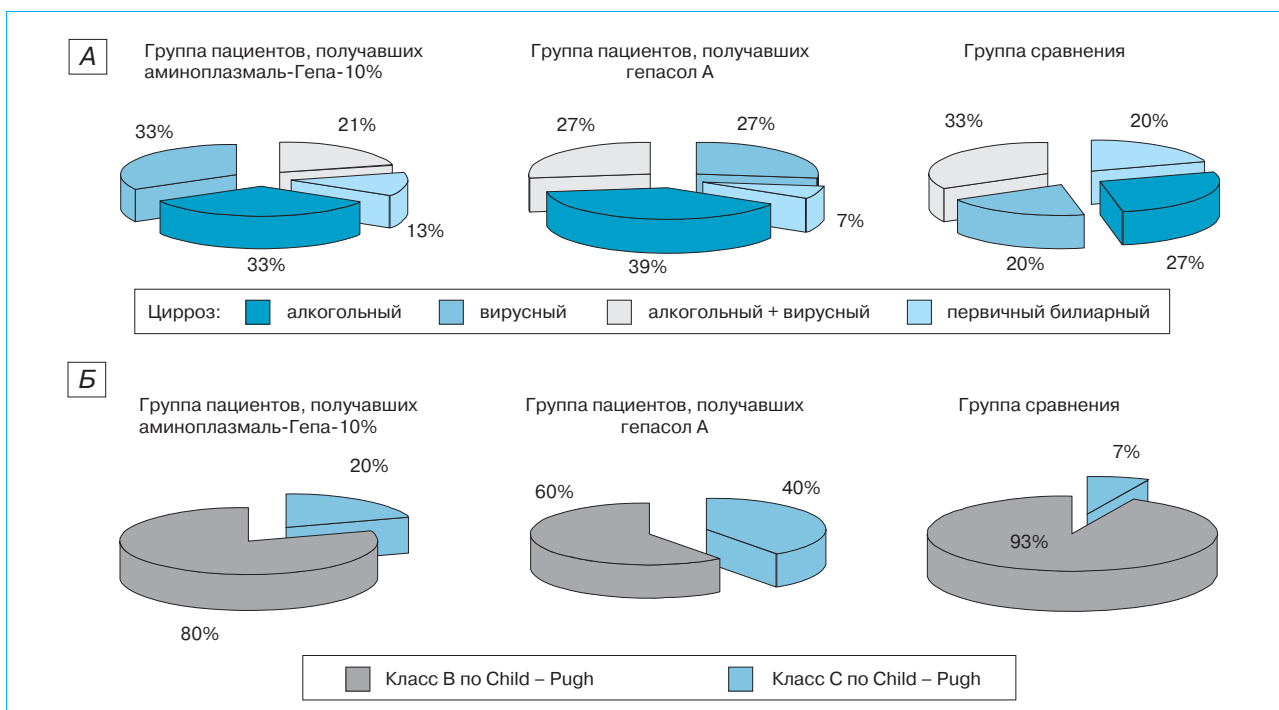


Рис. 4. Распределение пациентов по этиологии (А) и тяжести (Б) цирроза печени

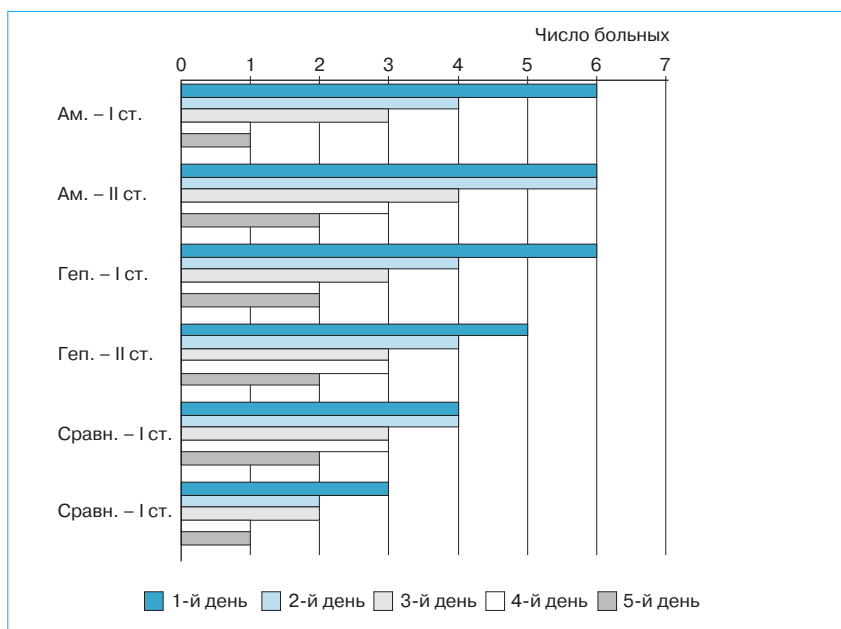


Рис. 5. Распределение пациентов с энцефалопатией I и II стадии по дням лечения в различных группах (Ам. – больные, получавшие лечение аминоклазмалем-Геп-10%; Геп. – больные, получавшие лечение гепасолом А; Сравн. – больные группы сравнения). Различия между группами не достоверны ( $p > 0,05$ )

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием компьютерной программы Statistica v5.5. Парное сравнение показателей до и после лечения проводилось с применением теста Уилкоксона. За критерий достоверности различий принято  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

В *первой* группе пациентов, получавших аминоклазмаль-Геп-10%, I и II стадии печеночной энцефалопатии определены соответственно у 6 и 6 больных. По истечении 5-дневного курса терапии регрессия явлений печеночной энцефалопатии отмечалась у 5 пациентов с исходной I стадией и у 4 больных с исходной II стадией патологии. Трое больных выбыли из этой группы в связи с углублением стадии энцефалопатии на фоне геморрагических или септических осложнений цирроза печени.

Во *второй* группе, в которой назначался гепасол А, I стадия энцефалопатии установлена у 6 больных, II стадия – у 5. По

истечении 5-дневного курса терапии регрессия наступила у 4 пациентов с исходной I стадией печеночной энцефалопатии и у 3 больных с исходной II стадией. Четверо больных выбыли из этой группы по указанным выше причинам.

Пациенты, у которых отмечалось углубление энцефалопатии до III–IV стадии на фоне присоединившихся осложнений заболевания печени, были исключены из исследования с назначением им орнитин-аспартата, при статистическом анализе они не включались в общее число получивших лечение по протоколу.

В *контрольной* группе в течение 5-дневного курса терапии в части случаев также зарегистрированы положительные результаты лечения. Однако число больных, у которых наблюдалось углубление энцефалопатии и которые в связи с этим были выведены из исследования с переводом на орнитин-аспартат, было значительным – 8 пациентов.

На рис. 5 отдельно представлено число пациентов с эн-

цефалопатией I и II стадий по дням лечения в различных группах. Между группами, получавших аминоклазмаль-Геп-10% и гепасол А, не наблюдалось существенных отличий по эффективности лечения. По сравнению с контрольной группой эффективность этих препаратов оказалась выше, но различие было недостоверным ( $p > 0,05$ ), что можно объяснить недостаточно большим числом обследованных.

При анализе динамики трансаминаз на фоне лечения отмечена тенденция к снижению активности АЛТ в процессе применения аминоклазмаль-Геп-10% (однако не обнаружено ее достоверного снижения на 5-й день лечения). Существенных отклонений других показателей (электролитного состава сыворотки, изменений на ЭКГ) во всех трех группах в ходе лечения и спустя 3 дня наблюдения не зарегистрировано.

При введении аминоклазмаль-Геп-10% в половине случаев отмечался нежелательный эффект в виде металлического привкуса во рту, у 3 пациентов появлялась преходящая тошнота. Однако эти побочные реакции не оказали влияния на отношение больных к лечению.

Побочного действия гепасола А не зарегистрировано.

Применение аминоклазмаль-Геп-10% и гепасола А у пациентов, страдающих циррозом печени с синдромом печеночной энцефалопатии I–II стадии, в сочетании со стандартными мероприятиями, назначаемыми для комплексного лечения таких больных, в большинстве случаев сопровождалось положительной динамикой (регрессией проявлений энцефалопатии).

При неспецифической дезинтоксикационной терапии (в форме введения растворов плазмозаменителей) в группе сравнения частота положительного эффекта была существенно меньшей. Недостоверность статистических различий, по всей веро-



ятности, объясняется недостаточным числом обследованных в подгруппах (с учетом числа выбывших из исследования).

При сравнении действия аминоклазала-Гепа-10% и гепасола А продемонстрированы сходные результаты по времени развития положительного ответа и его выраженности. Вероятно, учитывая наличие у сравниваемых препаратов анаболического действия, наиболее оптимально назначать их больным с нарушениями нутритивного статуса (что особенно характерно для алкогольных поражений печени).

Хотя в нашем исследовании достоверной динамики трансаминаз и уровня билирубина не выявлено, в предшествующей работе В.Г. Радченко, О.Н. Радченко [3] получены данные о достоверном снижении этих показателей при назначении гепасола А. Указанное несовпадение может объясняться различиями в построении исследований и характеристиках обследуемых больных.

### Выводы

- Аминоклазаль-Гепа-10% и гепасол А достаточно эффективны в лечении печеночной энце-

фалопатии I–II стадии на фоне цирроза печени.

- Учитывая анаболическое действие этих препаратов, вероятно, наиболее оптимально назначать их больным циррозом печени с нарушениями нутритивного статуса.

- При сравнении влияния аминоклазала-Гепа-10% и гепасола А продемонстрированы сходные результаты по времени развития положительного ответа и его выраженности.

- Гепасол А характеризуется хорошей переносимостью, побочных эффектов при его введении не зарегистрировано.

### Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина, М.Ю. Надинской, В.Б. Золотаревского. М.: М-Вести, 2002.
2. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // Бол. орг. пищевар. — 2001. — № 3. — С. 25–27.
3. Радченко В.Г., Радченко О.Н. Гепасол А в лечении хронических заболеваний печени с проявлениями системной энцефалопатии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 2. — С. 73–76.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. З.Д. Апросиной, Н.А. Мухина.— М.: Геотар Медицина, 1999.
5. Jeppsson B, Kjallman A, Aslund U. et al. Effect of vegan and meat protein diets in mild chronic portal systemic encephalopathy. In: Capocaccia L., Ficher J.E., Rossi-Fanelli F. (Eds). Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Failure. Plenum Press. — New York. —1984. — P. 359–368.

## Options of encephalopathy treatment in patients with severe liver lesions

Yu.O. Shulpekova, M.V. Mayevskaya, V.S. Yeshanu, V.T. Ivashkin

Basic mechanisms of hepatic encephalopathy development are briefly discussed in the article, main targets for parenteral pharmaceuticals, specifically designed for correction of the underlying metabolic disorders, are described. Results of the original investigation, applied for comparison of efficacy and safety of the drugs for parenteral administration «Hepasol A» and «Aminoplasmal-Hepa-10%» at hepatic encephalopathy of I–II stages of are presented.

**Key words:** hepatic encephalopathy, ammonia, branched side chain aminoacids, Hepasol A, Aminoplasmal-Hepa-10%.

УДК 616.37-006.699-07

# Клиническое наблюдение злокачественной карциноидной опухоли поджелудочной железы

Н.Б. Губергриц, И.В. Василенко, А.Д. Зубов, Н.В. Момот, Э.Н. Станиславская

*(Донецкий государственный медицинский университет, Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение, Украина)*

В статье описаны современные представления о частоте, клинических проявлениях, диагностике и лечении карциноидных опухолей поджелудочной железы. Приводится клиническое наблюдение с указанием особенностей конкретного случая.

**Ключевые слова:** карциноидная опухоль, поджелудочная железа, клиника, диагностика, лечение.

**К**арциноиды *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и *поджелудочной железы* (ПЖ) относят к апудомам. Карциноидные опухоли происходят из энтерохромаффинных клеток (клеток Кульчицкого). Выделяют аргентаффинный карциноид и неаргентаффинный карциноид.

Карциноидные опухоли относятся к числу редко встречающихся заболеваний и составляют 0,1–0,5% всех видов опухолей. Распространенность карциноидных опухолей 1:4000, из них злокачественными являются 3–30%. В структуре опухолей ЖКТ карциноиды занимают от 4 до 8,3%. Причем частота локализации карциноида в ПЖ составляет 0,04% среди всех опухолей ЖКТ и 0,5–1% среди карциноидов органов пищеварения [1–4]. Впервые карциноидная опухоль ПЖ была описана Н. Pataky в 1959 г. [4]. Возможно сочетание карциноидной опухоли с другими опу-

холями, в частности в 10–20% случаев она ассоциируется с синдромом множественной эндокринной неоплазии-1 (с синдромом Вермера).

Гистологически апудомы характеризуются наличием клеток, имеющих униформный вид. Они организованы как сеть или трабекулярные структуры. Описаны различные гистологические варианты карциноидов: альвеолярные, псевдорозеткообразные, периваскулярные, псевдоацинозные, веретенчатые, смешанные. Карциноидные опухоли можно идентифицировать с помощью ряда гистохимических методов. Положительную реакцию Grimeliusа дают опухолевые клетки большинства апудом. Карциноиды из энтерохромаффинных клеток, синтезирующих биогенные амины и гормоны, аргирофильны и аргентаффинны. При электронно-микроскопическом исследовании в цитоплазме карциноидных опухолей выявляются

крупные электронно-плотные гранулы. Реакция Севки, основанная на использовании окраски по Романовскому–Гимзе, позволяет выявить в карциноидных опухолях клетки: а) синтезирующие серотонин (оранжевая окраска); б) синтезирующие гистамин (ярко-красная окраска); в) синтезирующие адреналин (желто-зеленая окраска); г) синтезирующие норадреналин (сине-зеленая окраска).

Одним из наиболее целесообразных подходов к классификации карциноидных опухолей является дифференцирование их в соответствии с разделением опухолей кишечника на передние, средние и задние. Карциноидные опухоли передней кишки по терминологии эмбриогенеза (bronхи, желудок, двенадцатиперстная кишка, ПЖ) аргентаффинно-негативны, содержат малое количество серотонина, иногда секретируют 5-окситриптофан или адренкортикотропный гормон

(АКТГ) и могут метастазировать в кости.

Карциноиды средней кишки (тощая, подвздошная, правый отдел толстой кишки) аргентаффинно-позитивны, содержат много серотонина, редко секреторируют 5-окситриптофан или АКТГ и редко дают метастазы в кишечник.

Заднекишечные карциноидные опухоли (поперечная ободочная кишка, левая часть ободочной кишки и прямая кишка) — аргентаффинно-негативны, редко содержат серотонин, редко секреторируют 5-окситриптофан или АКТГ и могут метастазировать в кости.

Клиническая картина карциноидной болезни многообразна и зависит от локализации первичной опухоли, наличия метастазов и продуцируемых опухолью биологически активных веществ. В связи с этим описано несколько вариантов карциноидного синдрома:

- синдром Cassidy—Sholte;
- синдром Steiner—Voerner;
- синдром Hedinger;
- синдром Biorck—Thorson;
- синдром Jules—Verne.

Классическая триада карциноидного синдрома включает [3]: 1) приступы гиперемии и приливов крови к лицу, туловищу, нередко сопровождающиеся бронхоспазмом и обусловленные периодическим выбросом больших количеств брадикинина, простагландинов, 5-гидрокситриптофана; 2) диарею, возникающую вследствие гипермоторики кишечника на фоне избыточной секреции серотонина (дефекация у таких больных может быть до 20–30 раз в сутки); 3) развитие эндокардиального фиброза с отложением карциноидных бляшек на створках трехстворчатого клапана, клапана легочной артерии, что приводит к формированию трикуспидальной недостаточности и стенозу легочной артерии (за счет прямого действия серотонина). К другим, часто встречающимся признакам можно отне-

сти стенокардию вследствие спазма коронарных артерий, снижение артериального давления, артропатию, пелагрозоподобное поражение кожи.

В зависимости от клинических проявлений и особенностей диагностики различают три клинических варианта карциноидной болезни: 1) асимптомный — когда опухоль обнаруживается как случайная находка при эндоскопическом исследовании желудка; 2) карциноид без проявлений карциноидного синдрома с симптомами объемного образования в органах пищеварительного канала; 3) карциноид с метастазами в печень и проявлениями карциноидного синдрома с локализацией первичного очага опухоли в ПЖ или в подвздошной кишке. Частота метастазирования карциноидов ПЖ и проявлений классического карциноидного синдрома при этом заболевании не превышает по 20% для каждого [4], т. е. течение карциноидов ПЖ в подавляющей части случаев бесили малосимптомное.

Описаны клинические наблюдения карциноидов ПЖ, проявляющихся болью и механической желтухой [6], болью и дуоденальной язвой [5], хилезным асцитом и постоянной диареей [11, 13], болями в костях из-за метастазов [9].

Диагностика состоит в выявлении повышенного выделения метаболита серотонина — 5-оксииндолуксусной кислоты с мочой (более 150 мг/сут); в обнаружении увеличенного содержания серотонина, хромогранина А, 5-окситриптофана в крови. Проводят эхокардиоскопию для верификации трикуспидальной недостаточности и стеноза легочной артерии. Для визуализации опухоли используют УЗИ (особенно эндоскопическую сонографию), КТ, МРТ, ангиографию, скintiграфию с октреосканом. Наиболее информативно гистологическое исследование, хотя выполнение биопсии ПЖ сложно в техническом отношении и небезопасно.

Прогноз. Частота 5-летней выживаемости при карциноидах ПЖ составляет 20–25% (даже при наличии метастазов в печень) [7].

Лечение — оперативное. После операции возможно развитие криза (сердечно-сосудистая недостаточность, парез желудка и кишечника и т. д.), который купируется введением 0,1–0,5 мг сандостатина [1]. Кроме того, для предотвращения такого криза до и после операции необходимо проведение инфузионной терапии, профилактическое введение сандостатина, блокаторов  $H_1$ - и  $H_2$ -гистаминовых рецепторов,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторов, периферических серотониновых антагонистов [8].

Консервативное лечение: назначают диету с ограничением продуктов, содержащих много серотонина (грецкие орехи, бананы, киви и др.); антагонисты серотонина — ципрогептадин (12–16 мг/сут), метисергид (6–8 мг/сут); сандостатин; блокаторы гистаминовых рецепторов; химиотерапию (комбинацию стрептозоцина с 5-фторурацилом,  $\alpha$ -интерферон) [1, 10, 12].

При метастазах в печень проводят лигирование печеночной артерии или полную деартериализацию печени [10, 12].

Приводим наше наблюдение больной, страдающей карциноидом ПЖ.

Больная О., 55 лет, поступила в гастроэнтерологическое отделение кафедры внутренних болезней Донецкого медицинского института 22.03.1993 г. с жалобами на ноющую боль в левом подреберье после еды, жажду, сухость во рту, похудание на 8 кг за последние 6 мес.

Считает себя больной около 3 лет, когда возник приступ резкой боли в области левого подреберья, купированный спазмолитиками. При УЗИ выявлены участок сниженной эхогенности размером 7,6×4,4 см в области хвоста ПЖ, увеличение селезенки. При КТ в декабре 1990 г. — тело и хвост ПЖ уве-

личены в объеме, бугристые, структура неомогенная; спленомегалия. Поставлен диагноз рака ПЖ, рекомендовано симптоматическое лечение. Однако большая чувствовала себя удовлетворительно, продолжала работать. Лишь изредка беспокоила ноющая боль в левом подреберье. Состояние ухудшилось в конце 1992 г., когда появилась жажда, начала терять массу тела. Диагностирован сахарный диабет. В связи с большой длительностью заболевания диагноз рака ПЖ был отвергнут и больная направлена в клинику с предположительным диагнозом: псевдотуморозный панкреатит.

При поступлении состояние удовлетворительное, достаточного питания. Кожа и видимые слизистые оболочки обычной окраски. Язык обложен у корня белым налетом. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, приглушены на верхушке, пульс 78 в минуту, обычных свойств. Живот при поверхностной пальпации безболезненный, мягкий. При глубокой пальпации отрезки толстой кишки без особенностей. В левой половине надчревя пальпируется плотное бугристое безболезненное образование. Печень на 3 см ниже края реберной дуги, плотная, край заострен, безболезненный, неровный. Селезенка на 2 см ниже края реберной дуги, безболезненная. Общий анализ крови: эр.  $4,8 \cdot 10^{12}/л$ ; Hb 154 г/л; ц.п. 0,9, л.  $4,3 \cdot 10^9/л$ ; э. 2%, п. 4%, с. 66%, лимф. 22%, мон. 6%; СОЭ 10 мм/ч. Глюкоза — 12,4 ммоль/л. Амилаза крови (биохимический анализатор фирмы «KONE») — 18 U/l (норма — 0–96 U/l); амилаза мочи — 82 U/l (норма — 36–360 U/l). Иммунореактивный трипсин — 24 нг/мл (наборы фирмы «CIS», норма — 32–58 нг/мл). Липаза крови — 1 ед. по Титцу (норма — 0,5–1,5 ед.). Инсулин сыворотки крови — 4 мк.ед/мл (норма —

3–25 мк.ед/мл); С-пептид — 0,4 пмоль/л (наборы фирмы «CIS», норма — 0,6–1,2 пмоль/л). СЕА — 5,5 нг/мл, СА 19-9 — 5,9 Е/мл. Результаты УЗИ: печень увеличена, контур неровный, структура неоднородная, эхогенность повышена. Селезенка увеличена (16×8 см). Портальная вена не расширена. ПЖ увеличена: поражение распространенное — тело и хвост, контуры неровные, структура неоднородная за счет образования с неровными краями и наличием участков повышенной эхогенности. Образование (размером 9,8×7,8 см) выходит за контур железы (рис. 1). Данные КТ: по сравнению с ранее проведенным исследованием увеличилась толщина ПЖ, но увеличения парапанкреатических лимфатических узлов нет (рис. 2). Фиброгастродуоденоскопия: хронический гастродуоденит. Рентгенологическое исследование желудка: органических изменений нет. Сканирование печени: диффузное поражение по типу цирроза с гиперплазией и активацией ретикулоэндотелиальной системы селезенки.

В связи с неясностью диагноза произведена одномоментная чрескожная биопсия образования ПЖ под контролем УЗИ. Гистологическое и цитологическое исследование биоптата: злокачественный серотонинпродуцирующий карциноид.



Рис. 1. Сонограмма больной О. Объемное образование тела и хвоста ПЖ



Рис. 2. Компьютерная томограмма брюшной полости и забрюшинного пространства больной О. Объемное образование тела и хвоста ПЖ

После получения заключения определен уровень серотонина и гистамина в крови — 622 нмоль/л (норма — 230–460 нмоль/л) и 986 нмоль/л (норма — 180–900 нмоль/л). Эхокардиография: уплотнение створок аортального клапана.

Больная переведена в хирургическое отделение. При лапаротомии выявлено больших размеров бугристое, каменистой плотности опухолевидное образование, занимающее все тело и хвост ПЖ с распространением на ворота селезенки и брюшную аорту. Печень увеличена, бугристая. Видимых метастазов нет. После биопсии образования ПЖ и печени опухоль определена как неоперабельная.

Гистологическое заключение (рис. 3): в ПЖ — доброкачественный карциноид с участками озлокачествления, в печени — перипортальный фиброз, жировая

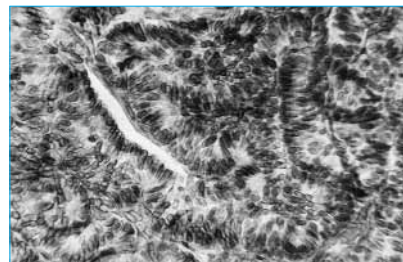


Рис. 3. Доброкачественный карциноид (вероятно, серотонинпродуцирующий) с участками озлокачествления; построен из трабекулярных, местами железистоподобных структур с небольшим количеством стромы. Окраска гематоксином и эозином. Увеличение ×200

дистрофия, что характерно для поражения печени при карциноиде.

Больная направлена в онкологический диспансер для проведения химио- и рентгенотерапии.

Из данного клинического наблюдения, на наш взгляд, следует извлечь следующие уроки:

— отсутствие классических клинических проявлений карци-

ноидного синдрома не исключает возможность наличия у больной карциноида ПЖ;

— важное значение имеет гистологическое исследование ПЖ (чрескожное или интраоперационное) при псевдотуморозном панкреатите, образованиях ПЖ неясного происхождения;

— необходим постоянный контроль за состоянием пациентов с опухолями ПЖ, даже если на пер-

вый взгляд они неоперабельны;

— требуется определение уровня серотонина в крови и 5-оксииндолуксусной кислоты в моче, проведение эхокардиоскопии у больных с медленно растущими опухолями ПЖ;

— при гепатолиенальном синдроме гепатомегалия и спленомегалия могут развиваться вследствие принципиально различных механизмов.

### Список литературы

1. Калинин А.В. Клиническая картина, диагностика и лечение опухолей АПУД-системы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — № 3. — С. 36–41.
2. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. — М.: Медицина, 2001. — 208 с.
3. Симоненко В.Б., Макашин М.А., Дулин П.А. Карциноидные опухоли желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 5. — С. 93–98.
4. Burgos A., Noack M.M., Jaffe B.M. Carcinoid Tumors of the Pancreas and Biliary Tract // The Pancreas / Ed. H.G. Beger et al. — Oxford et al.: Blackwell Science Ltd., 1998. — Vol. 2. — P. 1220–1227.
5. Carcinoid tumor of the pancreas: ultrastructure observations of a lymph node metastasis and comparison with bronchial carcinoid // A.S. Patchefsky, G. Gordon, W.V. Harrer, W.S. Hoch // Cancer. — 1974. — Vol. 33. — P. 1349–1353.
6. Characterization of a human pancreatic carcinoid in vitro: morphology, amine and peptide storage, and secretion // D. Pareparch, J. Ishizuka, C.M. Townsend et al. // Pancreas. — 1994. — Vol. 9. — P. 83–90.
7. Clinical features, diagnosis, and location of carcinoid tumors, and their management // A.L. Vinik, M.K. McLeod, L.M. Fig et al. // Gastroenterol. Clin. North Am. — 1989. — Vol. 18. — P. 865–896.
8. Debas H.T., Mulvihill S.J. Neuroendocrine gut neoplasms: important lessons from uncommon tumors // Arch. Surg. — 1994. — Vol. 129. — P. 965–972.
9. Lands R.H., Karnad A. Pancreatic carcinoid with extensive osteolytic bone disease // J. Tenn. Med. Assoc. — 1991. — Vol. 84. — P. 176–177.
10. Moertel C.G. Treatment of the carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome // J. clin. Oncol. — 1983. — Vol. 1. — P. 727–740.
11. Mortensen R.M., Medoff J., Feldman J.M. Case report: chylous ascites and carcinoid tumors: possible association of two rare disorders // Amer. J. Med. Sci. — 1988. — Vol. 296. — P. 272–274.
12. A phase II trial of alfa-interferon and 5-fluorouracil in patients with advanced carcinoid and islet cell tumors // L. Saltz, N. Kemeny, G. Schwartz, D. Kelsen // Cancer. — 1994. — Vol. 74. — P. 958–961.
13. Varma J.S. Acute chylous ascites with carcinoid of pancreas // Scot. Med. J. — 1985. — Vol. 30. — P. 111.

## Clinical case of the malignant carcinoid tumor of the pancreas

N.B. Gubergrits, I.V. Vasilenko, A.D. Zubov, E.N. Stanislavskaya

The article presents modern concept for frequency, clinical manifestations, diagnosis and treatment of carcinoid tumors of the pancreas. Clinical case of pancreas carcinoid tumor with its peculiarities and lessons, which could be drawn out in this case is presented.

**Key words:** carcinoid tumor, pancreas, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

УДК 616.345-006-07/.08

# Профилактика, диагностика и лечение новообразований толстой кишки

(По материалам Международного конгресса)

П.С. Ветшев, Ю.М. Стойко, Н.Н. Крылов

(Кафедра факультетской хирургии № 1 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

С 24 по 25 июня 2004 г. в Москве прошел Международный конгресс, организованный Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА) и Международным союзом по профилактике рака пищеварительной системы (IDCA).

Открыл конгресс профессор S. Winawer (США). Он посвятил свой доклад проблеме распространенности рака толстой кишки в различных регионах мира. При этом отметил высокие темпы роста заболеваемости колоректальным раком (КРР), прежде всего в странах с высоко развитой экономикой. В то же время в большинстве стран мира (кроме Венгрии и Японии) отмечается снижение смертности от КРР. Автор прогнозирует, что указанная форма рака займет 1-е место в мире среди онкологических заболеваний в ближайшие 15–20 лет, как это уже наблюдается в некоторых регионах земного шара. Он убежден, что скрининг КРР, его ранняя диагностика и своевременное полноценное лечение экономически более эффективны, чем дорогостоящие оперативные вмешательства и паллиативная терапия, применяемые на поздних стадиях, что характерно для условий России.

По данным профессора Д.Г. Заридзе (Россия), ежегодно в мире выявляют около 1 млн новых случаев рака прямой и ободочной кишки (3-й по частоте показатель заболеваемости онкологическими заболеваниями), а умирает почти 500 тыс. человек (4-е место по показателю смертности). В России за последние 20 лет регистрируется как отчетливый рост заболеваемости, так и некоторый рост смертности от этого вида злокачественной опухоли. Ежегодно колоректальным раком заболевают около 50 тыс. человек (3-е место у мужчин после рака легких и желудка и 2-е место у женщин после рака молочной железы) при ежегодной смертности, равной 35 тыс. человек. В Москве КРР среди причин смерти от онкологических заболеваний вышел на 1-е место.

По мнению профессора W. Schmiegel (Германия), КРР возникает в результате геномных нарушений. Процесс перехода от аденомы к раку является многоэтапным и сопровождается увеличением количественных и качественных изменений ДНК. Специфические геномные нарушения, свойственные спорадическому КРР, подобны тем, которые наблюдаются при

повреждениях гена, выявляемых при наследственных формах рака. Первым этапом геномных нарушений, приводящих к процессу неконтролируемой пролиферации эпителия в проксимальных отделах крипты, являются мутации в гене APC. Морфологическим отражением этого процесса служит появление фокусов aberrантных крипт. Описаны два варианта изменений генома: хромосомная нестабильность (в течение 7–8 лет приводит к развитию 85% всех случаев спорадического рака) и микросателлитная нестабильность (в течение 1–3 лет приводит к развитию 15% случаев спорадического рака и обуславливает наследственные формы КРР). Эти варианты лежат в основе ранних этапов эволюции опухоли и обеспечивают последующие непрерывные генетические нарушения.

Большое внимание выступающие уделили методам скрининга КРР.

Профессор В.Т. Ивашкин (Россия) обосновал необходимость создания национальной скрининговой программы и определил последовательность ее реализации.

W. Schmiegel (Германия) представил доказательства эко-

номической выгоды для здравоохранения при проведении скрининговых программ по сравнению с лечением клинически явных и осложненных форм КРР. Так, проведение скрининга в группах среднего и высокого риска позволило увеличить долю больных с I–II стадиями КРР до 70% и получить 5-летнюю выживаемость у 80% пролеченных пациентов. Стоимость национальной скрининговой программы в ФРГ (анализ кала на скрытую кровь + колоноскопия регулярно начиная с 55–65 лет) – 150 млн евро в год.

Профессор R. Gnausk (Германия) отметил чувствительность теста на скрытую кровь в кале (СКК). Современные модификации этого теста дают положительный результат при потере крови 1 мл/сут. Длительное (в течение 8–10 лет) наблюдение за большими группами населения в разных странах, которым регулярно (1 раз в 1–2 года) проводили тест на СКК, позволило снизить заболеваемость в этих когортах от 33–38 до 60% по сравнению с основной группой населения.

В докладе профессора В.М. Говоруна (Россия) рассмотрены перспективы генетической предикции опухолевых заболеваний. Современные технологии дают возможность исследовать в течение дня тысячи проб крови, биопсийного материала, кала, выявляя одновременно 10–100 маркеров генетической предрасположенности к различным опухолям, в том числе к КРР. Автор прогнозирует внедрение в практику здравоохранения методов молекулярной диагностики в течение ближайших 10 лет. В настоящее время выявление изменений генома представляет не технологическую или методологическую, а экономическую проблему в связи с высокой стоимостью исследований. Генотипирование позволяет установить генетическую предрасположенность к раку, провести скрининг, докли-

ническую диагностику, определить стадию опухолевого процесса, прогнозировать эффективность различных вариантов лечения. Актуальными задачами являются определение связи между показателями эпидемиологической статистики (групповой прогноз) и трактовкой результатов геномных исследований (индивидуальный прогноз). Представляет интерес уточнение взаимодействия генетических изменений и факторов внешней среды в патогенезе КРР. Постоянное увеличение количества описанных генетических предикторов КРР приводит к усложнению интерпретации полученных данных.

W. Schmiegel (Германия) выделил факторы риска КРР у больных с воспалительными заболеваниями толстой кишки: раннее начало заболевания, длительное, непрерывное течение (более 20–25 лет), субтотальный или тотальный колит. В связи с этим он подчеркнул необходимость обязательного исключения КРР перед операцией трансплантации печени у пациентов с первичным склерозирующим холангитом на фоне неспецифического язвенного колита. Вероятность развития КРР возрастает по мере увеличения степени дисплазии слизистой оболочки толстой кишки, но ее диагноз труден для морфологов, поэтому требуется заключение не менее двух специалистов. В ходе скрининга больных колитом целесообразно подвергать ежегодным колоноскопиям (КС): пациентов с панколитом через 8 лет с момента манифестации болезни, с левосторонним колитом – через 15. При этом следует проводить обязательные 40–50 биопсий из различных отделов толстой кишки и осуществлять двойной (экспертный) морфологический контроль.

Профессор P. Rozen (Израиль) обратил внимание на тот факт, что около 15% всех случаев КРР наследственно обуслов-

лены: различными формами семейного полипоза (1%), синдромом Линча (2–4%), возникновением опухолей у родственников больных sporadическим КРР (10%). Он полагает, что у родственников больных КРР первой степени родства ввиду общих генетических и семейных особенностей рак возникает чаще и раньше, чем в популяции. Поэтому им необходимо возможно раньше (с 30–40 лет) начинать скрининг (анализ СКК и КС). Автор описал клинические и морфологические признаки семейного аденоматозного полипоза, синдрома множественных колоректальных аденом, синдрома Lynch, Peutz–Jeghers, семейного ювенильного полипоза, наследственного смешанного полипоза, семейного гиперпластического полипоза.

P. Rozen считает, что хирурги и гастроэнтерологи должны лучше, чем семейные врачи, знать и реализовывать скрининговые протоколы у таких пациентов (начало в детском возрасте, обязательный генетический анализ, поиск внекишечной патологии, колоноскопия с биопсией полипов). Хирургическое лечение по возможности следует выполнять после физического и интеллектуального созревания больного. Неполноценное изучение семейного анамнеза и отказ от скрининга следует считать грубой медицинской ошибкой.

Профессор B. Saar (Германия) подчеркнул, что в настоящее время лишь 20–30% пациентов соглашаются на проведение скрининговой колоноскопии. В то же время возможности виртуальной (компьютерной) колоноскопии уже сейчас высоки: чувствительность – 53%, специфичность – 88%. Это – быстрая, безопасная методика по выявлению доброкачественных и злокачественных опухолей толстой кишки, не требующая специальной подготовки и не сопровождающаяся побочными эффектами. По-видимому, в

будущем она сможет выступать в качестве альтернативы эндоскопической колоноскопии.

Профессор S. Kudo (Япония) представил технологию выявления плоских и «углубленных» малых форм КРР — участки покраснения, изменения цвета и поверхности слизистой оболочки. При окраске ее индиго кармином или кристаллическим фиолетовым и последующем осмотре с увеличением можно идентифицировать измененную зону диаметром до 1 мм. Автор установил строгую корреляцию между вариантами деформации наружных отверстий желез слизистой оболочки в зоне поражения (всего 5 типов) и ее гистологической структурой. Рекомендованный алгоритм действий предусматривает при высоком риске КРР проведение эндоскопической резекции слизистой в пределах здоровых тканей (при «углубленных» формах после субмукозной инъекции физиологического раствора). По мнению автора, выявление инвазии опухоли в подслизистый слой требует последующего хирургического вмешательства, поскольку риск региональных метастазов составляет в этом случае 10–15%. При изолированном поражении только слизистой оболочки изолированной резекции ее участка вполне достаточно для излечения больного.

Профессор А. Ахон (Великобритания) остановился на характеристике возможностей сигмоскопии (СС) в качестве метода скрининга. Выбор СС обоснован, так как до 60% КРР располагаются в зоне осмотра прибором, чувствительность исследования высока, при этом решаются диагностические и лечебные задачи, опухоль ректосигмоидной зоны является предиктором проксимальной неоплазии. Преимущества гибкой СС обуславливают возможность обследования амбулаторных больных без специальной тщательной подготовки. При СС реже,

чем при колоноскопии, возникают осложнения (1:50 000), лучший «комплаенс» с пациентами. Эффективность метода подтверждается многими исследованиями, указывающими на снижение частоты дистального КРР на 60–80% (или 40% всех случаев КРР). Больные чаще соглашаются на проведение гибкой СС (частота комплаенса варьирует от 39 до 65% в разных странах). К недостаткам следует отнести невозможность осмотра проксимальных отделов толстой кишки, чрезмерную успокоенность врачей при отсутствии находок в дистальных отделах, отсутствие достаточно числа равнозначных по уровню подготовки специалистов. Наблюдения автора позволили сделать ряд выводов. Вероятность оставления недиагностированных полипов в проксимальном отделе кишки составляет  $1/15 - 1/42$ . При колоноскопии находят на 20–30% больше полипов, чем при СС. В ходе использования последнего метода пропускается всего 1,5–4,0% случаев полипов толстой кишки. Каждые 1000 колоноскопий в группе людей среднего риска спасает 2 человеческие жизни. В целом при применении СС удается обнаружить аденомы в среднем у 12% обследованных и выявить 60,3% всех случаев КРР.

Профессор П.А. Никифоров (Россия) посвятил свое выступление возможностям колоноскопии в диагностике КРР. Бессимптомное течение КРР выявлено у 52–84% больных в начальных стадиях заболевания и у 12–24% — при III–IV стадиях. В настоящее время отмечается устойчивый рост правосторонней локализации рака. Тенденция к снижению уровня гемоглобина крови проявляется на фоне поздних стадий болезни. Частота выявления процесса на ранних стадиях зависит от времени проведения КС: при интервале между эндоскопическими исследованиями до 1 года

выявляемость I и II стадий составляет 74%, при интервале 3–4 года — 57%, а при отсутствии обследования последние 10 лет — 31%.

Как отметил в своем докладе профессор S. Kudo (Япония), широко известна последовательность морфогенеза КРР через аденому к карциноме, связанная с мутацией гена K-ras. В то же время автор выявил формы КРР, возникающие de novo, не связанные с образованием полипов, так называемая «болезнь Kudo» — «депрессивная» (углубленная) форма КРР. Частота ее невысока — 2,4% всех КРР, но среди КРР с инвазией только подслизистого слоя она составляет уже 31,7%, а среди КРР малых размеров (диаметром до 1 см) — 60%. В этом случае применима разработанная автором хромоэндоскопия и эндоскопическая резекция слизистой с использованием колоноскопа с увеличением.

По мнению М. Keighley (Великобритания), в лечении рака ободочной кишки положены следующие принципы: при бессимптомном (раннем) раке возможна эндоскопическая мукозэктомия, при раке с клиническими проявлениями показана радикальная операция с удалением опухоли и региональных лимфоузлов. При кишечной опухолевой обтурационной непроходимости целесообразны дооперационное эндоскопическое стентирование опухолевого канала с предоперационным лаважем проксимальных отделов кишки, радикальная резекция ободочной кишки с первичным анастомозом и превентивной илеостомой. При лечении рака прямой кишки следует обязательно учитывать локализацию опухоли. Не уменьшая значения радикальности операции, необходимо стремиться к возможно более частому проведению сберегающих вмешательств (сохранение сфинктеров и смежных нервов) при обязательном дополнении лечения лучевой



терапией. В случае обнаружения высокого рака прямой кишки операцией выбора является трансабдоминальная (передняя) резекция. При больших размерах опухоли мезоректума после предварительной химиотерапии выполняются сфинктеросохраняющие операции (дополняемые колостомией). При раке прямой кишки T<sub>1</sub> целесообразна трансанальная резекция, при T<sub>3</sub> возможна радикальная резекция с предоперационной лучевой терапией (25 Gy), при T<sub>4</sub> требуется послеоперационная лучевая терапия (45 Gy). При трансанальной резекции по поводу рака T<sub>2</sub> необходима послеоперационная лучевая терапия. Частота местных рецидивов после трансанального удаления опухоли — 18% (при T<sub>1</sub>) и 37% (при T<sub>2</sub>). Лучевая терапия, по мнению автора, увеличивает частоту послеоперационных осложнений и летальность, но снижает число местных рецидивов и улучшает отдаленные результаты. Для снижения частоты рецидивов в полости малого таза и в зоне анастомоза после полного удаления мезоректума рекомендуется лаваж химиопрепаратами дистальной части кишки и нижнего этажа брюшной полости. Автор подчеркивает значение специализации врачей для получения лучших отдаленных результатов: у колопроктологов и общих хирургов 5-летняя выживаемость достигала соответственно 77 и 68%, местные рецидивы — 7 и 16%, сохранение сфинктера — 52 и 32%.

J.R. Armengol-Miro (Испания) остановился на условиях применения эндоскопической полипэктомии, в частности на факторах, определяющих технические возможности данного метода, которыми являются: размеры полипа, его местоположение, форма (плоская, выпуклая). Однозначным противопоказанием к электроэксцизии или полипэктомии служит наличие полипа в дивертикуле толстой кишки. Автор подробно из-

ложил технику лечения осложнений после эндоскопической полипэктомии.

Профессор В.В. Веселов (Россия) отметил, что эндоскопическое лечение (полипэктомия, электроэксцизия, мукозэктомия) ранних форм КРР является адекватным способом терапии, но требует полноценной дооперационной дифференцировки доброкачественных и злокачественных образований. С этой целью необходимы достоверное уточнение уровня инвазии опухоли и диагностика метастазов. Точность дооперационных методов (визуальные признаки, щипцовая биопсия) невысокая — от 20 до 80%. Поэтому выбор метода вмешательства определяется формой и размером опухоли, а также данными послеоперационного гистологического исследования. Эндоскопическая полипэктомия (электроэксцизия) — полноценный способ лечения полиповидного рака на тонкой ножке. После операции требуется эндоскопический контроль через 1, 6 и 12 мес, затем — 1 раз в год. При обнаружении рака после фрагментарного удаления плоского полипа необходима радикальная хирургическая операция.

Профессор S. Winawer (США) посвятил свое выступление особенностям ведения больных после полипэктомии. Он подчеркнул, что полипэктомия снижает риск КРР на 66–90% (в сроки до 7 лет в среднем в 6–8 раз). При этом частота выявления аденом более 1 см с выпуклым компонентом и высокой степенью дисплазии уменьшается до 3%. КС не является идеальным методом диагностики, поскольку повторные исследования выявляют до 15–24% пропущенных образований. Предикторами возможного рецидива аденомы следует считать возраст более 60 лет (в 2 раза чаще), семейный анамнез КРР (в 4,5 раза чаще), множественность полипов (более 3) — в 3 раза чаще, а также размеры бо-

лее 1 см, выпуклый компонент и высокую степень дисплазии. Больных, имеющих эти неблагоприятные признаки, следует выделять в группу высокого риска (их не более 30% от числа всех пациентов) и проводить им контрольные исследования с периодичностью 1 раз в 3 года; больным с низким риском рецидива (около 70%) контрольную КС следует выполнять 1 раз в 5 лет. По мнению автора, виртуальная колоноскопия и тест на скрытую кровь не могут быть использованы для мониторинга за больными после полипэктомии. Для снижения риска рецидива заболевания необходимо проводить коррекцию питания, образа жизни и химиопрофилактику нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и препаратами кальция.

E. Lezoche (Италия) привел первые данные 2 рандомизированных исследований, в ходе которых сравнивались результаты лечения рака прямой кишки путем трансанального иссечения опухолей, открытых операций, локального иссечения и лапароскопических резекций. Трансанальное удаление опухоли имеет преимущество перед открытой операцией по времени, объему кровопотери, частоте интраоперационных осложнений и послеоперационных колостом, а также длительности госпитального периода. Вместе с тем по числу местных рецидивов, выявлению отдаленных метастазов и показателям выживаемости оба метода были идентичны. Однако трансанальное удаление опухоли сопряжено с большей частотой временных и постоянных стом, более значительным объемом кровопотери, увеличением времени операции и сроков нахождения в стационаре по сравнению с лапароскопической операцией. Данные по числу локальных и отдаленных рецидивов, а также выживаемости в отдаленные сроки разнятся мало.

Опыт последнего десятилетия свидетельствует о преимуществах лапароскопической хирургии КРР над открытой: качество и радикальность лечения идентичны, а его стоимость, длительность госпитализации, частота интра- и послеоперационных осложнений значительно ниже после малоинвазивных вмешательств. Но окончательный выбор в пользу эндоскопической хирургии пока не сделан.

В. Saunders (Великобритания) раскрыл возможности эндоскопического стентирования КРР. Этот метод позволяет провести паллиативное лечение больных с IV стадией процесса, подготовить пациента для радикальной одноэтапной операции при II–III стадиях болезни, избегая временной (или постоянной) стомы. В настоящее время существуют стенты различного диаметра (2,2–3,0 см), конструкция которых позволяет установить их или через канал эндоскопа, или под контролем рентгенотелевидения. Технически успешное стентирование достигается у 85–90% больных, клинический успех — у 80–85%. Ранние осложнения (перфорация, смещение стента) и поздние (миграция стента, кровотечения, прорастание опухоли, поздняя перфорация, окклюзия калом) встречаются редко. Большинство осложнений поддаются эндоскопическому лечению. Относительный недостаток метода — стоимость 1,5 тыс. евро — компенсируется снижением сроков госпитализации и отсутствием необходимости второго этапа радикальной операции, высоким уровнем качества жизни (из-за отсутствия стомы).

Профессор Р. Rozen (Израиль) посвятил свое выступление первичной профилактике КРР. По его мнению, природные антикарциногены, содержащиеся в свежих фруктах и овощах, действуя совместно на различных стадиях карциногенеза, снижают риск развития опухо-

ли (метаанализ 40 работ, изданных в 1973–2001 гг.). Кроме того, регулярное потребление растительной клетчатки значительно уменьшает частоту КРР, особенно левой половины ободочной кишки (мультинациональное исследование 520 тыс. человек, 2003 г.). Потребление красного мяса (в отличие от белого мяса птицы и рыбы) приводит к увеличению выделения с калом N-нитрозаминов (карциногена), высокотемпературная обработка (барбекю) жирного красного мяса (аналогично — кожи птицы) способствует образованию гетероциклических канцерогенов. Употребление воды, содержащей нитраты (попадают в пищу с азотными удобрениями и из канализации) более 5 мг/л в течение 10 лет на фоне дефицита витамина С в пище увеличивает риск КРР в 2 раза. Негативную роль играют также такие факторы, как ожирение, малоподвижный образ жизни, табакокурение, прием алкоголя. По мнению автора, ни один из приведенных факторов не является наиболее важным, решающим — имеет значение взаимодействие между всеми ними. Он прокомментировал особенности «средиземноморской» и «американских» диет, позволяющих снизить риск онкологических и кардиологических заболеваний.

Были особо выделены возможности химиопрофилактики КРР и ее механизмы: ингибирование и связывание канцерогенов, подавление пролиферации эпителиоцитов, нормализация процессов дифференцировки клеток и апоптоза, коррекция генетических повреждений, ангиогенез. Поскольку современные «вестернизированные» диеты являются кальцийдефицитными, дополнение их препаратами кальция (карбонат кальция по 3 г в день в течение 4 лет) снижает риск рецидива аденомы толстой кишки. Установлено, что у больных КРР и аденомами толстой кишки содержание фолиевой кислоты в

пище и крови (одновременно с  $V_{12}$ ) снижено. Это ведет к недостаточному метилированию ДНК и последующей ее нестабильности. Дериват алкоголя — ацетальдегид разрушает фолиевую кислоту, увеличивая риск КРР.  $\beta$ -каротин снижает частоту рецидивов аденом у лиц, ведущих здоровый образ жизни, и увеличивает ее у курильщиков и употребляющих алкоголь.

Особо была подчеркнута роль НПВП. У постоянно принимающих аспирин риск КРР снижен на 50%. Прием 325 мг/сут аспирина в течение года уменьшает риск рецидива аденом, доза 150 мг/сут — неэффективна. Автор считает, что кумулятивный риск побочных эффектов перевешивает возможные профилактические достоинства аспирина. Однако прием НПВП 1,07 млн человек в разных странах мира привел к снижению у них частоты развития КРР. Этот эффект, по-видимому, связан с блокадой ЦОГ (циклооксигеназы). Однако изофермент ЦОГ-1 содержится в ткани всех аденом, а активность ЦОГ-2 тем выше, чем больше дисплазия эпителия (максимум в ворсинчатых аденомах). Блокаторы ЦОГ-2 достоверно снижали частоту рецидива полипов прямой кишки. Считается перспективной исследование возможности применения НПВП и для коррекции NO-зависимых эффектов пролиферации, апоптоза и регуляции клеточного цикла ( $G_0 \rightarrow G_1 \rightarrow S$ ).

Постменопаузальная заместительная терапия (эстроген + прогестерон) в течение 6–7 лет значительно снижает риск КРР.

Автор подчеркивает, что сбалансированная диета и изменение образа жизни — самый экономичный способ профилактики КРР, при этом химиопрофилактика (как нутриентами, так и лекарственными препаратами) требует обязательной коррекции питания и стиля жизни. В настоящее время скрининг

КРР наиболее доступен и эффективен в плане отчетливого снижения смертности от КРР в странах высокого риска.

М. Keighley (Великобритания) обратил внимание на роль социального статуса больного как прогностического фактора:

плохое питание и бедность пациента в значительной степени влияют на выживание при раковых заболеваниях. Таким образом, выживаемость — интегративный показатель социального положения человека, в том числе и при КРР. Мультиморбид-

ность (ожирение, артериальная гипертензия, ИБС), а также курение и бытовое пьянство сопряжены с отсутствием скрининга и обращением к врачу только на фоне осложнений (непроходимость, перфорация), а также с ранней смертью.

## П РА В И Л А   Д Л Я   А В Т О Р О В

Редакция «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна иметь препроводительную, подписанную руководителем учреждения, в которой выполнена работа. На изобретение или рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или удостоверения.

3. В редакцию направляют: а) отпечатанные первый и второй экземпляры текста статьи на листах формата А4 (210×297 мм) через два интервала (оригинальные исследования – до 15 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы, лекции и обзоры – до 20 страниц, обмен опытом и описание клинических наблюдений, рецензии – 3–5 страниц; б) резюме на русском языке объемом не более  $\frac{1}{3}$  страницы с указанием 3–5 ключевых слов; в) один экземпляр препроводительной; г) дискету 3,5" или CD с текстом, рисунками и таблицами в формате Word 6, Word 7 или Word 97.

4. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения. Второй экземпляр статьи подписывается всеми авторами с указанием фамилии, имени, отчества и почтового адреса автора для переписки. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений. Цитаты, формулы, дозы лекарственных средств визируются на полях. В формулах необходимо размечать: а) строчные «а» и прописные «А» буквы (прописные обозначают двумя черточками снизу, строчные – сверху); б) латинские (подчеркивают синим карандашом) и греческие (красным) буквы; в) подстрочные ( $p_1$ ) и надстрочные ( $10^9$ ) буквы и цифры.

5. Оригиналы иллюстраций (фотографии, графики, схемы, карты и др.) представляют в черно-белом варианте в двух экземплярах. Фотографии должны иметь контрастное изображение на плотной глянцевой бумаге, без изгибов и повреждений. Рисунки, схемы и карты исполняются черной тушью на плотной бумаге или при помощи компьютерной графики. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом указывают ее номер, название статьи, фамилию первого автора, верх и низ. Подрисовочные подписи печатают на отдельном листе с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

6. Таблицы представляются на отдельных листах, отпечатанные через два интервала. Они должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы – точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным. Фототаблицы не принимаются.

7. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах *Международной системы* (СИ).

8. Пристатейный библиографический список печатают на отдельном листе через два интервала. Представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках. Список должен быть оформлен в соответствии с ГОСТ 7.1–84 «Библиографическое описание документа». Все источники должны быть пронумерованы и соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные материалы не принимаются. Объем библиографического списка не должен превышать 25 источников.

9. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы, или уже опубликованные.

10. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется.

11. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей, резюме в массовых электронных базах данных и электронных WWW-страницах Интернет.

12. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

**Адрес редакции:** 119992, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, редакция «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии»