

Учредитель:

Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:

ООО «Издательский дом
«М-Вести»
E-mail: mvinfo@m-vesti.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

Адрес:

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

Телефон: (495)248-38-23
(E-mail: good.day@ru.net)

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

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций
несут рекламодатели

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)

Редакционная коллегия:

Е.К.Баранская
А.О.Буеверов
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
А.В.Охлобыстин
Ю.М.Панцырев
С.И.Рапопорт
Ю.В.Тельных
А.С.Трухманов
А.И.Хазанов
С.А.Чернякевич
А.А.Шептулин
(зам. главного редактора)

Редакционный совет:

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

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

Editorial board:

Ye.K.Baranskaya
A.O.Bueverov
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
A.V.Okhlobystin
Yu.M.Pantsyrev
S.I.Rapoport
Yu.V.Tel'nykh
A.S.Trukhmanov
A.I.Khazanov
S.A.Chernyakevich
A.A.Sheptulin
(deputy editor-in-chief)

Editorial council:

S.A.Alexeyenko
O.Ya.Babak
E.I.Byeloborodova
E.G.Grigoryan
A.K.Yeramishantsev
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
Kharkov
Tomsk
Yerevan
Moscow
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

Редакционная

- Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени 4

Лекции и обзоры

- И.Э. Корочина*
Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома
(Обзор литературы)..... 26

Оригинальные исследования

- А.М. Осадчук, М.А. Осадчук, А.В. Балашов, И.М. Кветной*
Патогенетические аспекты клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника с позиций нарушения диффузной эндокринной системы и клеточного обновления колоноцитов 38
- П.А. Макаrchук, И.Л. Халиф, Т.Л. Михайлова, О.В. Головенко*
Динамика показателей висцеральной чувствительности у больных с синдромом раздраженного кишечника при лечении спазмолитиками 45

Новости колопроктологии

- А.М. Коплатадзе, В.А. Назаров, С.В. Белоусова, Э.Э. Болквадзе, М.А. Егоркин, Д.Г. Кожин*
Особенности микроциркуляции в слизистой оболочке анального канала при геморрое, осложненном кровотечением и анемией, у больных, оперированных в различные сроки 52
- А.А. Хожаев*
Тотальная мезоректумэктомия в органосохраняющей хирургии рака прямой кишки (*Экспериментально-клиническое исследование*) 56

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

- А.В. Калинин*
Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходство и в чем различия? 59

Обмен опытом

- З.А. Лемешко*
Показания к ультразвуковому исследованию брюшной полости 69

Информация

- А.А. Шептулин, А.А. Курбатова*
Обсуждение проблемы синдрома раздраженного кишечника в докладах 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии (Париж, 2007) 73
- Резолюция 2-го Всероссийского съезда колопроктологов 78
- Резюме диссертаций: информация из ВАК России 82
- Правила для авторов 92

Contents

Editorial

- Chronic hepatitis B: practical guidelines of the American association
for the study of liver..... 4

The lectures and reviews

- I.E. Korochina*
Gastroenterological aspects of metabolic syndrome (Review of the literature)..... 26

Original investigations

- A.M. Osadchuk, M.A. Osadchuk, A.V. Balashov, I.M. Kvetnoy*
Clinical variants of irritable bowel syndrome from the position
of disorders of diffuse endocrine system and colonocyte regeneration 38
- P.A. Makarchuk, I.L. Khalif, T.L. Mikhaylova, O.V. Golovenko*
Changes of visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome
at antispasmodics treatment..... 45

News of coloproctology

- A.M. Koplastadze, V.A. Nazarov, S.V. Belousova, E.E. Bolkvadze,
M.A. Yegorkin, D.G. Kozhin*
Anal channel mucosa microcirculation at hemorrhoids complicated
by bleeding and anemia, in patients, operated at different terms 52
- A.A. Khozhayev*
Total mesorectumectomy in organ-preserving surgery of rectal cancer
(experimental and clinical investigation) 56

National college of gastroenterologist, hepatologist

- A.V. Kalinin*
Symptomatic gastroduodenal ulcers and peptic ulcer: similarity and differences? 59

Exchange of experience

- Z.A. Lemesko*
Indications to ultrasound investigation of abdominal cavity 69

Information

- A.A. Sheptulin, A.A. Kurbatova* Discussion of irritable bowel syndrome problem
at reports of the 15-th United European Gastroenterological Week (Paris, 2007)..... 73
- The resolution of 2nd All-Russia congress of coloproctologists 78
- Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission 82
- Rules for authors 92

УДК 616.36-002.12-578.891

Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени

Chronic hepatitis B: practical guidelines of the American association for the study of liver

Цель. Представить практические рекомендации по ведению больных *хроническим гепатитом В* (ХГВ).

Основные положения. Рекомендации по ведению больных ХГВ были разработаны Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени с участием практикующих врачей и других специалистов здравоохранения, занимающихся данной проблемой.

Представленные рекомендации базируются на последних достижениях мировой науки и практики в области диагностики, лечения и профилактики инфекции *вирусом гепатита В* (HBV). Они включают следующие разделы: *обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией; профилактика HBV-инфекции; ведение пациентов с хронической HBV-инфекцией и лечение больных хроническим гепатитом В.*

Заключение. Представленные рекомендации позволяют интернистам оптимально использовать в клинической практике достижения в лечении больных с хронической HBV-инфекцией.

Ключевые слова: вирус гепатита В, хроническая инфекция, диагностика, лечение, наблюдение, скрининг.

Aim. To present practical guidelines on management of patients with chronic hepatitis B (CHB).

Original positions. Guidelines on support of patients ХГВ have been developed by the American association for the study of liver with involvement of general practitioners and other experts in public health services related to this problem.

Presented guidelines base on the recent advances of the global science and practice in diagnostics, treatment and prevention of hepatitis B virus infection (HBV). They include the following sections: investigation of patients with chronic HBV-infection; prevention of HBV-infection; patient management with chronic HBV-infection and treatment of patients with chronic hepatitis B.

Conclusion. Presented recommendations allow internists to use optimally achievements in the treatment of chronic HBV-infection.

Keywords: hepatitis B virus, persistent infection, diagnostics, treatment, monitoring, screening diagnostics.

Рекомендации по ведению больных *хроническим гепатитом В* (ХГВ) были разработаны Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени с участием практикующих врачей и других сотрудников здравоохранения, занимающихся данной проблемой. Этот документ основан на последних достижениях в области диагностики, лечения и профилактики заболеваний печени, вызванных *вирусом гепатита В* (HBV). Актуальность документа связана с высокой распространенностью вируса, которая варь-

ирует в зависимости от географической зоны и может быть высокой ($\geq 8\%$), средней (2–7%) и низкой ($< 2\%$). Во всем мире примерно у 350 млн человек имеется хроническая инфекция HBV. В США приблизительно 1,25 млн людей имеют поверхностный антиген HBV, персистирующий у них более 6 мес, их называют носителями HBV-инфекции. Для данной группы характерен повышенный риск развития *цирроза печени* (ЦП), печеночной декомпенсации и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК). Несмотря на то, что боль-

шинство носителей HBV не страдают от тяжелых последствий этой инфекции, от 15 до 40% указанных лиц в течение своей жизни приобретают прогрессирующее течение заболевания печени.

Рекомендации включают следующие разделы.

1. Обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией.

2. Профилактика HBV-инфекции.

3. Ведение пациентов с хронической HBV-инфекцией.

4. Лечение хронического гепатита В.

Скрининг групп высокого риска инфицирования вирусом гепатита В

Вирус гепатита В передается с кровью, перинатально, чрескожно, половым, а также бытовым путем через колюще-режущие предметы. Последний путь часто наблюдается среди детей в высоко эндемичных зонах. Вирус гепатита В может длительно сохраняться во внешней среде. Риск хронизации варьирует от 90% у новорожденных от HBeAg-положительных матерей до 25–30% у младенцев и детей до 5-летнего возраста, а у взрослых составляет только 5%. Следует отметить, что при подавлении иммунной системы чаще развивается ХГВ после острой

фазы заболевания, чем у иммунокомпетентных взрослых. В табл. 1 представлены группы лиц высокого риска инфицирования HBV, которые подлежат скринингу и вакцинации, если они серонегативны. Лабораторные тесты для скрининга должны включать исследование HBeAg и anti-HBs. В некоторых случаях могут определяться anti-HBs в отсутствие HBeAg и anti-HBs. Изолированные anti-HBs встречаются по разным причинам. Они могут:

– служить индикатором хронической HBV-инфекции; в такой ситуации у пациентов уровень HBeAg снижается до неопределяемого значения, в то время как тест на HBV DNA в сыворотке крови, особенно в ткани печени, остается положительным;

– отражать реакцию иммунной системы на выздоровление после острой инфекции; у этих пациентов количество anti-HBs снижается до неопределяемого уровня;

– быть ложноположительными, что в основном встречается в низко эндемичных зонах среди лиц без факторов риска заражения HBV;

– быть единственным маркером острой инфекции HBV в определенную фазу заболевания, но тогда они относятся к классу IgM.

Таблица 1

Группы лиц с высоким риском инфицирования вирусом гепатита В, подлежащие скринингу

| Лица из высоко- или среднеэндемичных зон для HBV-инфекции, включая иммигрантов и приемных детей |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Южная Азия (за исключением Шри-Ланки) • Африка • Острова южной части Тихого океана • Ближний Восток (за исключением Кипра) • Европейское Средиземноморье: Греция, Италия, Мальта, Португалия и Испания • Арктика (местное население) • Южная Америка: Аргентина, Боливия, Бразилия, Эквадор, Гайана, Суринам, Венесуэла и Амазонский регион Колумбии и Перу • Независимые государства бывшего Советского Союза • Восточная Европа, включая Россию (кроме Венгрии) • Карибский регион: Антигуа и Барбуда, Доминика, Доминиканская республика, Гранада, Гаити, Ямайка, Пуэрто-Рико, Сент-Киттс и Невис, Санта Люсия, Сент-Винсент и Гренадины, Тринидад и Тобаго и т. д. |
| Другие группы высокого риска инфицирования HBV, нуждающиеся в скрининге |
| <ul style="list-style-type: none"> • Члены семей и половые партнеры HBeAg-положительных лиц • Лица, когда-либо использовавшие внутривенные формы наркотиков • Гомосексуалисты • Лица с постоянно повышенными значениями АлАТ или АсАТ • Инфицированные HCV или HIV • Пациенты на гемодиализе • Все беременные женщины • Лица, пребывающие в исправительных учреждениях |

Профилактика распространения вируса гепатита В

Пациенты с хронической HBV-инфекцией должны быть инструктированы относительно изменения своего образа жизни и предупреждения возможного распространения вируса, а также необходимости наблюдения медицинским персоналом в течение всей жизни. Им следует знать, что не существует каких-либо специфических диетических рекомендаций, влияющих на прогрессирование ХГВ. Однако использование алкоголя в дозах более 20 г в день для женщин и более 30 г в день для мужчин может служить фактором риска развития цирроза печени. Носителям HBV-инфекции необходимо знать о возможности заражения от них других лиц (табл. 2). Члены семей и постоянные половые партнеры HBV-инфицированных представляют группу повышенного риска и должны быть вакцинированы, если они серонегативны. Для постоянных и случайных половых партнеров HBV-инфицированных лиц, если они не вакцинированы, рекомендуется барьерная контрацепция. Беременные HBsAg-положительные женщины должны информировать о наличии у них инфекции медицинский персонал для того, чтобы новорожденные были немедленно вакцинированы или получили специфический *иммуноглобулин против HBV* (HBIG).

Риск инфицирования реципиента после трансфузии крови или трансплантации солидных органов, таких как почки, легкие, сердце (но не печени), от доноров с изолированными anti-HBc является низким и составляет от 0 до 13%. Однако после трансплантации печени с участием HBsAg-негативного, но anti-HBc-положительного донора такой риск достигает 75% и зависит от иммунного статуса реципиента. Если органы anti-HBc-положительного донора применяются для HBV-серонегативного реципиента, то должна быть назначена антивирусная терапия в целях профилактики HBV-инфекции *de novo*.

Генотипы HBV

Открыто 8 генотипов HBV (A–H), распространение которых варьирует в зависимости от географической зоны. В США встречаются все известные генотипы со следующей частотой: A – 35%, B – 22%, C – 31%, D – 10%, E–G – 2%. В России преимущественно наблюдается генотип D. Последние научные исследования предполагают связь генотипов HBV с прогрессированием инфекции и ответом на терапию интерфероном, но существующих на сегодняшний день данных еще не достаточно для внедрения генотипирования в клиническую практику.

Терминология и естественное течение хронической HBV-инфекции

Клиническая терминология для HBV-инфекции представлена в табл. 3.

Подтверждение состояния неактивного носительства HBsAg требует выполнения повторных лабораторных исследований, а также пожизненного наблюдения этой категории лиц. Клиренс HBeAg (спонтанный или в результате антивирусной терапии) снижает риск развития печеночной декомпенсации и улучшает жизненный прогноз пациентов.

Факторы риска прогрессирования заболеваний печени в результате HBV-инфекции

Существуют факторы хозяина и вируса, которые ассоциированы с повышенной опасностью возникновения цирроза печени. К ним относятся старший возраст (в аспекте более длительного течения инфекции), генотип C HBV, высокий уровень вирусной нагрузки, систематическое употребление алкоголя и конкурентные инфекции другими вирусами (HCV, HDV, HIV). Для гепатоцеллюлярной карциномы к факторам риска относятся мужской пол, отягощенная наследственность по ГЦК, более старший возраст, анамнести-

Таблица 2

Рекомендации для HBV-инфицированных по профилактике заражения других лиц

| |
|--|
| HBsAg-положительные лица должны |
| <ul style="list-style-type: none"> • Настаивать на вакцинации своих половых партнеров либо использовать методы барьерной контрацепции • Иметь индивидуальные бритвенные, маникюрные наборы, зубные щетки • Обрабатывать детергентами те места, куда попала их кровь (например, при порезах) |
| HBsAg-положительные лица не могут быть донорами крови, органов и спермы |
| HBsAg-положительные взрослые и дети |
| <ul style="list-style-type: none"> • Могут участвовать в любых формах активности, включая контактный спорт • Дети могут посещать детские сады и школы и не должны быть изолированы от сверстников • Могут делиться своей едой, посудой и целовать других |

Таблица 3

Клиническая терминология для HBV-инфекции

| |
|--|
| Определения |
| <ul style="list-style-type: none"> Хронический гепатит В – хроническое воспаление в ткани печени, связанное с персистенцией HBV-инфекции. Хронический гепатит В делится на 2 подвиды: HBeAg-положительный и HBeAg-отрицательный Состояние неактивного носительства HBsAg – персистенция HBV-инфекции без некрвоспалительных изменений в печени Разрешившийся гепатит В – HBV-инфекция в прошлом без последующей вирусологической, биохимической или гистологической активности Обострение гепатита В – скачкообразное повышение активности трансаминаз более чем в 10 раз от верхней границы нормы или более чем в 2 раза от исходного значения Реактивация гепатита В – возобновление некрвоспалительной активности заболевания печени у неактивных носителей HBsAg или лиц с разрешившимся гепатитом В Клиренс HBeAg – исчезновение HBeAg у HBeAg-положительных лиц HBeAg-сероконверсия – исчезновение HBeAg и определение anti-HBe у HBeAg-положительных ранее anti-HBe-отрицательных лиц Реверсия HBeAg – повторное появление HBeAg у ранее HBeAg-отрицательных anti-HBe-положительных лиц |
| Диагностические критерии хронического гепатита В |
| <ul style="list-style-type: none"> HBsAg+ более 6 мес HBV DNA в сыворотке крови >20 000 МЕ/мл (10^5 копий/мл); более низкие значения HBV DNA в сыворотке крови от 2000 до 20 000 МЕ/мл (10^4–10^5 копий/мл) часто встречаются при HBeAg-отрицательном хроническом гепатите В Персистирующее или интермиттирующее повышение значений АлАТ/АсАТ Гистологические признаки умеренного или тяжелого воспаления в ткани печени |
| Состояние неактивного носительства HBsAg |
| <ul style="list-style-type: none"> HBsAg+ более 6 мес HBeAg–, anti-HBe+ HBV DNA в сыворотке крови <2000 МЕ/мл Постоянно нормальные значения АлАТ/АсАТ Отсутствие некрвоспалительной активности при биопсии печени |
| Разрешение гепатита В |
| <ul style="list-style-type: none"> Анамнестические указания на острый или хронический гепатит В или положительные тесты на anti-HBc±anti-HBs HBsAg– Неопределяемые значения HBV DNA Нормальный уровень активности АлАТ |

ческие указания на реверсию anti-HBe в HBeAg, наличие цирроза печени, генотип С HBV, мутация в кор-промоторе и коинфекция HCV. Несмотря на то, что цирроз печени относится к четким факторам риска развития ГЦК, в 30–50% случаев эта опухоль возникает в его отсутствие.

Коинфекция HCV, HDV или HIV

HCV. Сосуществование HCV и HBV наблюдается у 10–15% пациентов с хроническим гепатитом В и часто встречается среди наркоманов. Острая коинфекция может укорачивать период HBsAg-емии и уменьшать пик активности сывороточных трансаминаз в сравнении с моноинфекцией HBV. Однако коинфекция HCV, HBV или суперинфекция HCV увеличивают опасность

тяжелого течения гепатита или развития его фульминантной формы. Пациенты, инфицированные двумя вирусами, имеют больший риск развития цирроза печени и ГЦК в сравнении с теми, кто инфицирован только одним вирусом.

HDV. Это сателлитный вирус, который только в присутствии HBV может продуцировать протеины своей оболочки. Коинфекция HBV/HDV часто встречается в Средиземноморье и Южной Америке. В последнее десятилетие внедрение вакцинации и образовательные программы среди населения значительно снизили заболеваемость HDV. Эта инфекция может встречаться в двух формах.

1. Коинфекция HBV/HDV – приводит к более тяжелому течению гепатита с более высокой смертностью, но редко заканчивается хронизацией процесса.

2. Суперинфекция HDV у HBV-инфицированных — вызывает манифестацию процесса тяжелым «острым» гепатитом у ранее асимптомных лиц или обострение существующего хронического гепатита В. В отличие от коинфекции HBV/HDV при суперинфекции HDV практически всегда наблюдается хронизация обоих вирусов с развитием цирроза печени, печеночной декомпенсации и ГЦК в сравнении с теми, кто инфицирован только HBV.

НIV. Исследования показали, что от 6 до 13% HIV-инфицированных также имеют HBV. У этих лиц, как правило, отмечаются более высокий уровень нагрузки HBV DNA, меньшая частота спонтанной HBeAg-сероконверсии, более тяжелое течение заболевания и более высокий риск смертельных исходов. HIV-инфицированные могут иметь высокую вирусную нагрузку и тяжелые воспалительные изменения в печени в отсутствие HBsAg, при позитивном тесте на anti-HBc, что называется «оккультной HBV-инфекцией». Следовательно, все HIV-инфицированные должны быть тестированы не только на HBsAg, но и на anti-HBc. Если один из тестов положителен, то необходимо исследовать HBV DNA. Пациентов с негативными тестами на все маркеры HBV следует вакцинировать. Для успешной вакцинации желательно, чтобы количество CD4 было более 200 u/l, в противном случае ответ будет слабым. Пациенты с уровнем CD4 менее 200 должны вначале получать ВААРТ (высокоактивную антиретровирусную терапию), а затем, когда количество CD4 превысит 200, — вакцинацию против HBV.

Обследование и ведение больных с хронической HBV-инфекцией

Первичное обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией (табл. 4) предусматривает тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр с акцентом на таких факторах, как коинфекция другими вирусами, прием алкоголя, HBV-инфекция и случаи гепатоцеллюлярной карциномы в семье. Обязательно должны применяться функциональные печеночные тесты, маркеры репликации HBV, маркеры других вирусов (HCV, HDV, HIV). Пациентам с ХГВ рекомендуется вакцинация против вируса гепатита А.

Исследование HBV DNA

Большинство тест-систем для исследования HBV DNA основано на *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) амплификации с нижним порогом определения 20–200 МЕ/мл (250–1000 копий/мл). С возможностью применения технологии ПЦР в реальном времени чувствительность метода повысилась до 5–10 МЕ/мл. Количественное определение HBV DNA — ключевой компонент обследования больных с хронической HBV-инфекцией и оценки эффективности противовирусного лече-

ния. Следует отметить, что у некоторых пациентов с ХГВ уровень HBV DNA может широко варьировать от практически неопределяемого до столь высокого, как 2 000 000 МЕ/мл и более. Поэтому повторные количественные измерения данного показателя более важны и информативны, чем однократные. Более того стало известно, что низкий уровень HBV DNA (3–5 log₁₀ МЕ/мл) может сочетаться также с прогрессирующим повреждением печени, особенно при HBeAg-негативном варианте ХГВ или уже сформировавшемся циррозе печени.

Биопсия печени

Проведение биопсии печени играет большую роль для пациентов, не имеющих четких показаний к лечению (см. ниже). Недавно выполненные исследования предполагают верхней границей нормы для АлАТ и АсАТ считать 30 ед/л для мужчин и 19 ед/л для женщин. Надо помнить, что HBV-инфицированные пациенты с близким к верхней границе нормы уровнем АлАТ могут иметь измененную гистологическую картину печени, особенно в возрасте старше 40 лет. Следовательно, решение о проведении биопсии должно приниматься с учетом возраста больного, новых значений для верхнего лимита сывороточных трансаминаз, HBeAg-статуса, уровня HBV DNA и других клинических признаков хронического заболевания печени.

Наблюдение за пациентами в случаях непредполагаемого противовирусного лечения

HBeAg-позитивные пациенты с высоким уровнем HBV DNA и нормальными значениями АлАТ

Эта категория больных должна наблюдаться каждые 3–6 мес (см. табл. 4). Если активность АлАТ имеет тенденцию к повышению, то посещения врача должны стать более частыми. HBeAg-позитивные пациенты с уровнем HBV DNA более 20 000 МЕ/мл после 3–6-месячного периода повышения АлАТ в 2 и более раз от верхнего лимита нормы считаются кандидатами для проведения биопсии печени и назначения противовирусного лечения (см. рисунок). Аналогичные решения выносятся также в отношении пациентов с персистирующим пограничным или незначительно повышенным уровнем АлАТ особенно у лиц старше 40 лет.

HBeAg-негативные anti-HBe-позитивные пациенты с нормальными значениями АлАТ и уровнем HBV DNA менее 2000 МЕ/мл (неактивные носители HBsAg)

Такие пациенты должны мониторироваться с определением активности АлАТ каждые 3 мес

Таблица 4

Обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией

| |
|---|
| <p>Первичное обследование</p> <ul style="list-style-type: none"> • История заболевания и физикальное исследование • Отягощенная наследственность по гепатоцеллюлярной карциноме и заболеваниям печени • Лабораторные исследования, включающие клинический анализ крови с обязательным подсчетом тромбоцитов, биохимические печеночные тесты, протромбиновое время • Лабораторные параметры, отражающие репликацию HBV, – HBeAg/anti-HBe, HBV DNA • Лабораторные тесты, исключающие коинфекцию другими вирусами: anti-HCV, anti-HDV, anti-HIV для групп риска • Тесты скрининга ГЦК – альфа-фетопротеин, УЗИ печени • Для пациентов с критериями диагноза ХГВ – биопсия печени в целях определения степени активности и стадии заболевания |
| <p>Наблюдение за теми, кому не назначается противовирусное лечение (HBeAg+, HBV DNA >20 000 МЕ/мл, значения АлАТ в пределах нормы)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Исследование АлАТ каждые 3–6 мес, чаще – при тенденции к повышению показателя • Если уровень активности АлАТ колеблется между 1–2-кратным превышением верхнего лимита нормы, то исследования проводят каждые 1–3 мес; биопсия печени назначается лицам старше 40 лет в том случае, когда АлАТ имеет пограничные значения или незначительно повышена при повторных измерениях. Вопрос о лечении рассматривается, если гистологически обнаружено умеренное или тяжелое воспаление или выраженный фиброз • При повышении АлАТ более чем в 2 раза от верхнего лимита нормы на протяжении 3–6 мес, при HBeAg+, HBV DNA >20 000 МЕ/мл решается вопрос о выполнении биопсии печени и тактике лечения • Скрининг ГЦК в группах риска ее развития |
| <p>Неактивные носители HBsAg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Определение активности АлАТ каждые 3 мес в течение года, далее при ее нормальном значении – каждые 6–12 мес • Если показатель АлАТ колеблется между 1–2-кратным превышением верхнего лимита нормы, необходимо измерить уровень HBV DNA и исключить другие причины заболевания печени. Если АлАТ имеет пограничные значения или незначительно повышена при повторных измерениях, либо HBV DNA >20 000 МЕ/мл, рассматривается вопрос о выполнении биопсии печени. При гистологических признаках умеренного/тяжелого воспаления или выраженного фиброза обсуждаются мероприятия лечебного плана • Скрининг ГЦК в группах риска ее развития |

в течение первого года наблюдения в целях подтверждения их статуса неактивных носителей инфекции, затем частота посещений врача может быть более редкой – каждые 6–12 мес. Если активность АлАТ при повторных измерениях остается повышенной, необходимы более частое исследование этого показателя, повторное определение уровня HBV DNA, исключение других возможных причин заболевания печени.

Лечение хронического гепатита В

Цели лечения ХГВ заключаются в стойком подавлении репликации HBV и ремиссии заболевания печени, что направлено на профилактику цирроза, печеночной недостаточности и ГЦК. Критерии ответа на лечение включают нормализацию показателя сывороточной АлАТ, снижение уровня HBV DNA, исчезновение HBeAg с/без появления anti-HBe и улучшение гистологической картины печени. В 2000 и 2006 гг. конференции Национального института здоровья

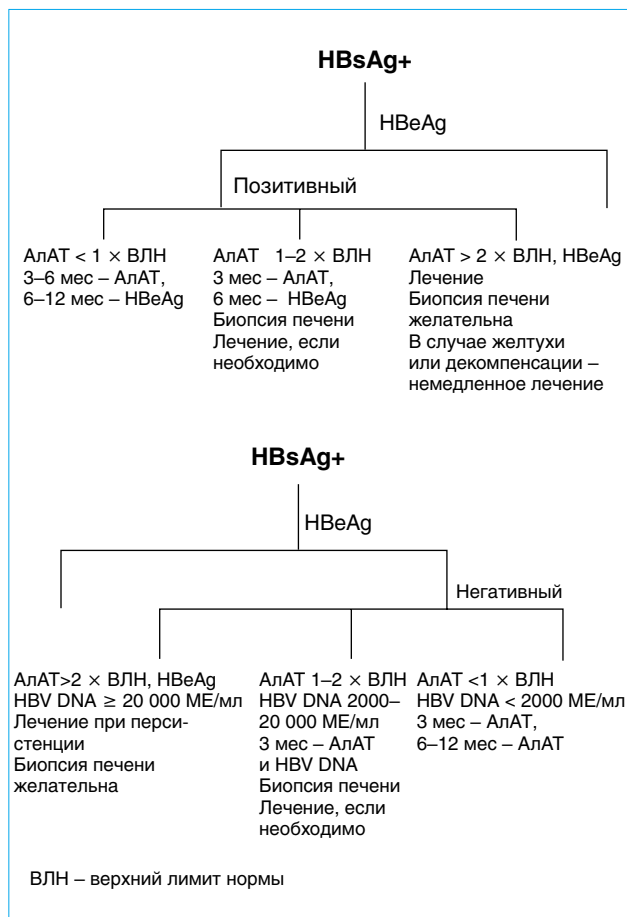
США по вопросам ведения больных с инфекцией вирусом гепатита В дали следующие определения вариантов ответа на противовирусную терапию хронического гепатита В: биохимический, вирусологический, гистологический и ответ на момент окончания лечения, а также стойкий вирусологический ответ (табл. 5). Кроме того, были стандартизированы такие определения, как отсутствие первичного ответа на лечение, вирусологический прорыв и рецидив инфекции.

В настоящее время в США для лечения ХГВ у взрослых одобрено 6 терапевтических агентов. Для HBeAg-положительных пациентов супрессия вируса может быть достигнута в 50–90% случаев, если лечение прекращается после достижения HBeAg-сероконверсии. Для HBeAg-негативных больных рецидив инфекции часто наблюдается даже при подавлении HBV DNA до неопределяемого методом ПЦР уровня более чем в течение года, что делает конечную точку для прерывания терапии очень неопределенной.

Противовирусная резистентность

Основная проблема длительного лечения аналогами нуклеозидов — селекция резистентных к антивирусным препаратам мутаций HBV. Образование резистентных мутантов связано с исходным уровнем сывороточной HBV DNA, скоростью подавления вируса, длительностью противовирусного лечения и проводимой ранее терапией аналогами нуклеозидов. В табл. 6 раскрывается содержание терминов, которые используются для описания антивирусной резистентности.

Среди одобренных для лечения гепатита В аналогов нуклеозидов ламивудин обладает максимальной, а энтекавир — минимальной способностью индуцировать формирование резистентных штаммов. Первое проявление антивирусной резистентности — это вирусологический прорыв, что означает увеличение сывороточной HBV DNA более чем в 10 раз ($>1 \log_{10}$ МЕ/мл) от самого низкого значения данного показателя после достижения первичного вирусологического ответа в ходе продолжающейся противовирусной терапии. За вирусологическим прорывом обычно следует биохимический прорыв, что означает повышение активности АлАТ в процессе лечения у пациента, который достиг первичного ответа. Мутации, приводящие к резистентности к противовирусной терапии, могут регистрироваться месяцы и годы до развития биохимического прорыва. Следовательно, их ранняя диагностика и изменение тактики лечения больного могут предупредить обострение гепатита и развитие печеночной



Ведение пациентов с хронической HBV-инфекцией

Таблица 5

Определения вариантов ответа на противовирусную терапию хронического гепатита В

| Категория ответа | |
|---|--|
| Биохимический ответ | Снижение активности сывороточной АлАТ до нормального значения |
| Вирусологический ответ | Снижение уровня сывороточной HBV DNA до неопределяемого при исследовании методом ПЦР и исчезновение HBeAg у исходно HBeAg-позитивных пациентов |
| Отсутствие первичного ответа (не применяется в случае лечения интерфероном) | Снижение уровня сывороточной HBV DNA $< 2 \log_{10}$ МЕ/мл после терапии не менее 24 нед |
| Вирусологический рецидив | Увеличение сывороточной HBV DNA на $1 \log_{10}$ МЕ/мл после прекращения лечения при повторных определениях с интервалом не менее 4 нед |
| Гистологический ответ | Снижение индекса гистологической активности не менее чем на 2 балла и отсутствие увеличения индекса фиброза в сравнении с показателями биопсии печени, выполненной до начала лечения |
| Полный ответ | Соответствие критериям вирусологического и биохимического ответа и исчезновение HBsAg |
| Время исследования указанных тестов | |
| Во время лечения | |
| На момент окончания лечения | |
| Стойкий ответ-6 | 6 мес после окончания лечения |
| Стойкий ответ-12 | 12 мес после окончания лечения |

Таблица 6

Терминология, характеризующая антивирусную резистентность к аналогам нуклеозидов

| | |
|-------------------------------|---|
| Вирусологический прорыв | Увеличение содержания сывороточной HBV DNA более чем в 10 раз ($>1 \log_{10}$ МЕ/мл) от самого низкого значения данного показателя после достижения вирусологического ответа в процессе продолжающегося противовирусного лечения |
| Вирусологический рикошет | Повышение HBV DNA $>20\,000$ МЕ/мл или выше уровня, который был до начала лечения после достижения вирусологического ответа в процессе продолжающейся противовирусной терапии |
| Биохимический прорыв | Увеличение активности АлАТ выше верхнего лимита нормы после нормализации показателя в процессе продолжающегося противовирусного лечения |
| Генотипическая резистентность | Выявление мутаций, которые, как было показано в исследованиях <i>in vitro</i> , ответственны за резистентность к назначенному аналогу нуклеозидов |
| Фенотипическая резистентность | Лабораторное подтверждение того, что выявленная мутация снижает чувствительность к назначенному аналогу нуклеозидов |

декомпенсации, что особенно важно на стадии цирроза печени и у иммуносупрессированных пациентов. Вторая потенциальная опасность формирования резистентных к терапии штаммов — это их способность к перекрестной резистентности к различным аналогам нуклеозидов, что ограничивает терапевтические возможности последних.

Рациональное использование аналогов нуклеозидов у больных ХГВ обеспечивает эффективную профилактику резистентности к противовирусному лечению. Например, пациентов с минимальной активностью заболевания, низкой вероятностью достижения стойкого ответа, особенно в возрасте менее 30 лет, не нужно лечить указанными средствами. Со временем, возможно, возникнет такая необходимость, тогда нужно применить наиболее сильный препарат из этой группы с минимальной способностью вызывать формирование резистентных штаммов. Если мутантные штаммы однажды возникнут, они сохранятся, архивируются и будут существовать в популяции вируса, даже если лечение вызвавшим их препаратом (например, ламивудином) будет закончено.

Интерферон

Интерфероны (ИФН) обладают противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действием. Этот класс препаратов отличается способностью активно подавлять репликацию HBV и приводить к ремиссии заболевания печени.

Эффективность у различных групп больных ХГВ

1. HBeAg-позитивные пациенты с постоянным или периодическим повышением активности АлАТ (табл. 7)

Данная категория пациентов очень часто встречается в клинической практике. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследо-

ваний показал, что вирусологический ответ достоверно чаще встречается у пациентов, леченных ИФН- α , в сравнении с нелечеными больными из контрольных групп. Высокий уровень активности АлАТ до лечения (более чем в 2 раза от верхней границы нормы) и низкое значение вирусной нагрузки — наиболее важные прогностические факторы ответа на проведенную терапию.

2. HBeAg-позитивные пациенты с нормальными значениями АлАТ

Такие пациенты часто встречаются среди детей и молодых взрослых с перинатальным путем заражения HBV. Сероконверсия по HBeAg на фоне лечения ИФН- α у них встречается менее чем в 10% случаев.

3. Исследования по изучению результатов интерферонотерапии, выполненные на пациентах азиатского происхождения с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В, показали ее низкую эффективность при нормальном уровне АлАТ и подобную европейцам — при исходно повышенной активности.

4. У детей с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В эффективность интерферонотерапии аналогична таковой у взрослых. Однако большинство детей, в частности перинатально инфицированных HBV, имеют нормальные значения АлАТ и соответственно меньшую, чем 10%, частоту сероконверсии по HBeAg.

5. HBeAg-негативные пациенты (табл. 8)

Результаты четырех рандомизированных контролируемых исследований интерферонотерапии показали, что ответ на момент окончания лечения у этой категории пациентов колеблется от 38 до 90% по сравнению с 0–37% у лиц групп контроля (без лечения). Однако приблизительно у половины ответивших на момент окончания

Таблица 7
Эффективность лечения у пациентов с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В, ранее не получавших противовирусное лечение, %

| Показатель | Стандарт- ный интер- ферон 12–24 нед | Контроль | Ламивудин 100 мг/день 48–52 нед | Плацебо | Адефовир 10 мг/день 48 нед | Плацебо | Энтекавир 0,5 мг/день 48 нед | Телбивудин 600 мг/день 52 нед | ПЕГ ИФН 180 мкг/ нед 48 нед | ПЕГ ИФН + ламивудин 180 мкг/ 100 мг/день 48 нед |
|----------------------------|---|----------|---------------------------------------|---------|----------------------------------|---------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---|
| Исчезновение HBV DNA* | 37,0 | 17,0 | 40–44 | 16 | 21 | 0 | 67 | 60 | 25 | 69 |
| Исчезновение HBeAg | 33,0 | 12,0 | 17–32 | 6–11 | 24 | 11 | 22 | 26 | 30/34 [©] | 27/28 [©] |
| HBeAg-сероконверсия | 18,0 | – | 16–21 | 4–6 | 12 | 6 | 21 | 22 | 27/32 [©] | 24/27 [©] |
| Исчезновение HBsAg | 7,8 | 1,8 | <1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 3 | 3 |
| Нормализация значений АлАТ | 23,0 | – | 41–75 | 7–24 | 48 | 16 | 68 | 77 | 39 | 46 |
| Гистологический ответ | нд | нд | 49–56 | 23–25 | 53 | 25 | 72 | 65 | 38 [†] | 41 [†] |
| Стойкий ответ | 80–90,0 | – | 50–80 | – | ~90 [#] | – | 69 [#] | ~80 | нд | – |

* Метод гибридизации или метод разветвленной цепи ДНК (нижний лимит определения 20 000–200 000 МЕ/мл или 5–6 log копий/мл) в исследованиях с применением стандартного интерферона или ламивудина и метода ПЦР (нижний лимит определения 50 МЕ/мл или 250 копий/мл), в других исследованиях нд – нет данных.

© Ответ на 48-й/72-й неделе (24-я неделя после отмены лечения).

Ламивудин или энтекавир – отсутствие или короткий период закрепляющего лечения. Адефовир или телбивудин – большинство пациентов получали закрепляющее лечение.

† Повторная биопсия выполнена на 72-й неделе.

Таблица 8
Эффективность лечения у пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В, ранее не получавших противовирусное лечение, %

| Показатель | Стандарт- ный интер- ферон 6–12 мес | Контроль | Ламивудин 100 мг/день 48–52 нед | Плацебо | Адефовир 10 мг/день 48 нед | Плацебо | Энтекавир 0,5 мг/день 48 нед | Телбивудин 600 мг/день 52 нед | ПЕГ ИФН 180 мкг/ нед 48 нед | ПЕГ ИФН + ламивудин 180 мкг/ 100 мг/день 48 нед |
|----------------------------|--|----------|---------------------------------------|---------|----------------------------------|---------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---|
| Исчезновение HBV DNA* | 60–70 | 10–20 | 60–73 | нд | 51 | 0 | 90 | 88 | 63 | 87 |
| Нормализация значений АлАТ | 60–70 | 10–20 | 60–79 | нд | 72 | 29 | 78 | 74 | 38 | 49 |
| Гистологический ответ | нд | нд | 60–66 | нд | 64 | 33 | 70 | 67 | 48 [†] | 38 [†] |
| Стойкий ответ | 10–20 | – | <10 | – | ~5 | – | нд | нд | ~20 | ~20 |

Примечание. То же, что в табл. 7.

терапии развивается рецидив виремии. Этот рецидив может наступить и в течение последующих 5 лет наблюдения. Также было показано, что более длительные курсы лечения (24 мес против 6–12 мес) могут увеличить процент стойкого ответа.

6. Пациенты, не ответившие на интерферонотерапию

В большинстве исследований установлено, что повторные курсы лечения ИФН- α приводят к положительному эффекту в очень незначительном количестве случаев. Ограниченное количество данных позволяет предположить, что у 20–30% HBeAg-негативных пациентов с рецидивом или отсутствием ответа на проведенную терапию развивается стойкий ответ после повторного курса.

7. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени

Приблизительно в 20–40% случаев у HBeAg-положительных больных ХГВ в процессе лечения интерфероном отмечается повышение активности АлАТ, что на стадии цирроза может быть предиктором печеночной декомпенсации. В двух исследованиях у пациентов с ЦП классов В и С по Чайлду–Пью продемонстрирован очень ограниченный эффект интерферонотерапии. Более того побочные действия в виде инфекционных осложнений и усиления печеночной недостаточности встречаются даже при использовании малых доз ИФН- α (3 млн МЕ через день). В то же время клинические обследования HBeAg-положительных больных ХГВ с включением пациентов на стадии компенсированного ЦП показали, что ответ на терапию у них сравним с таковым на стадии гепатита, а печеночная декомпенсация развивается менее чем в 1% случаев.

Продолжительность вирусологического ответа после интерферонотерапии

Клиренс HBeAg в результате интерферонотерапии в 80–90% случаев сохраняется в течение 4–8 лет. В то же время у этих пациентов сохраняется определяемый уровень HBV DNA при проведении ПЦР. Важно отметить, что в Европе и США были получены данные об отсроченном клиренсе HBeAg, который у 12–65% больных встречался на протяжении 5 лет после исчезновения HBeAg. Однако у пациентов из Китая такого эффекта не зарегистрировано. В ходе сравнительного анализа выживаемости и развития печеночной декомпенсации у ответивших и не ответивших на интерферонотерапию по такому показателю, как клиренс HBeAg, выявлено, что у ответивших эти показатели лучше. Особенно четко данная закономерность прослежена для больных ЦП.

Другая ситуация складывается у HBeAg-негативных больных, у которых стойкий вирусологический ответ достигается только в 15–30% случаев.

Среди лиц с длительно сохраняющимся ответом приблизительно у 20% элиминируется HBeAg в течение 5 лет наблюдения. Риск развития ГЦК, ЦП и смертельных исходов, связанных с заболеванием печени, у них уменьшается.

Режим введения

ИФН- α вводится подкожно в рекомендуемой дозе для взрослых 5 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю. Продолжительность лечения для пациентов с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В составляет от 16 до 24 нед. В настоящее время считается, что лица с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В должны лечиться не менее 12 мес. Результаты одного исследования показали, что удлинение курса лечения этим пациентам до 24 мес позволяет улучшить эффективность терапии.

Пегилированный ИФН- α (ПЕГ-ИФН- α)

ПЕГ-ИФН- α имеет более удобный режим введения и лучший вирусологический ответ в сравнении со стандартным интерфероном.

Эффективность у различных групп больных ХГВ

1. HBeAg-положительные пациенты

По результатам сравнительных исследований у пациентов, лечившихся ПЕГ-ИФН- α , наблюдался больший процент сероконверсии по HBeAg в сравнении с больными, принимавшими стандартный интерферон. В исследовании III фазы 814 больных были рандомизированы в 3 группы: 1) получавшие ПЕГ-ИФН- α 2а в дозе 180 мкг в неделю, 2) ПЕГ-ИФН- α 2а – в дозе 180 мкг в неделю/ламивудин 100 мг в день, 3) ламивудин 100 мг в день. Для всех групп курс терапии составил 48 нед. На момент его окончания супрессия вируса была более выраженной в группе получавших комбинированное лечение. Однако стойкая сероконверсия по HBeAg была более выраженной у больных, принимавших ПЕГ-ИФН- α 2а в качестве монотерапии. Эти результаты подтверждены в двух других исследованиях.

2. HBeAg-негативные пациенты

Для этой категории лиц проведено исследование с включением 552 пациентов, которые также были рандомизированы в 3 группы: 1) получавшие ПЕГ-ИФН- α 2а в дозе 180 мкг в неделю, 2) ПЕГ-ИФН- α 2а – в дозе 180 мкг в неделю/ламивудин 100 мг в день, 3) ламивудин 100 мг в день. Лучшая супрессия вируса отмечена у пациентов 2-й группы. В то же время стойкий ответ (неопределяемый методом ПЦР уровень HBV DNA и нормальные показатели АлАТ на 72-й неделе) был сравним у получавших монотерапию

ПЕГ-ИФН- α 2a и комбинированное лечение ПЕГ-ИФН- α 2a/ламивудин. Эффект лечения в 3-й группе (монотерапия ламивудином) был ниже.

Режим введения

В США одобрена только одна форма для лечения хронического гепатита В — это ПЕГ-ИФН- α 2a. Рекомендуемая доза составляет 180 мкг в неделю, курс лечения — 48 нед.

Предикторы ответа на лечение стандартным и пегилированным интерфероном- α

Основной предиктор сероконверсии по HBeAg у HBeAg-положительных больных хроническим гепатитом В — уровень активности АлАТ до начала лечения. Другие факторы, такие как индекс гистологической активности, исходно низкая нагрузка HBV DNA, инфицирование генотипами А и В вируса гепатита В, имеют ограниченное значение. Для HBeAg-негативных пациентов четких предикторов вирусологического ответа не установлено.

Побочные действия

Стандартный и пегилированный интерферон имеют очень похожий профиль побочных действий. Наиболее часто у пациентов наблюдаются гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, озноб, головная боль, миалгии, тошнота. Среди других распространенных побочных эффектов следует отметить недомогание, анорексию, похудание, выпадение волос. ИФН- α обладает миелосупрессивным действием, однако выраженная нейтропения ($<1000 \text{ мм}^3$) или тромбоцитопения ($<50 000 \text{ мм}^3$) встречаются редко и преимущественно у пациентов с исходно сниженным значением этих показателей. У 30–40% больных на фоне лечения повышается активность АлАТ, что считается хорошим прогностическим фактором, но может привести к декомпенсации печеночного процесса, особенно у больных ЦП. Сложным для курации может стать такой побочный эффект, как эмоциональная лабильность (тревожность, раздражительность, депрессия и даже суицидальные мысли). Кроме того, ИФН- α может индуцировать образование различных аутоантител, что, как правило, не имеет клинического эквивалента. Важно упомянуть нарушение на фоне проводимого лечения функции щитовидной железы (как гипер- так и гипотиреозидизм), что может потребовать медикаментозной коррекции. В последнее время появились также сообщения о ретинопатии и нарушениях зрения.

Ламивудин (Eprvir-HBV, ЗТС)

Ламивудин представляет собой (–) изомер 2'-3'-дидеокси-3'-тиацитидина. Механизм его действия заключается во внедрении активного трифосфата (ЗТС-ТР) в растущую цепь ДНК HBV,

что приводит к преждевременному ее обрыву и прекращению дальнейшего синтеза.

Эффективность у различных групп больных ХГВ

Ламивудин эффективно подавляет репликацию HBV и улучшает функциональное состояние печени. Частота HBeAg-сероконверсии после 1 года лечения ламивудином аналогична таковой при 16-недельной терапии препаратами стандартного интерферона, но ниже в сравнении с пегилированным интерфероном, применяемым в течение того же срока.

1. HBeAg-положительные пациенты

а) больные с постоянным или периодическим повышением активности АлАТ. Эффективность монотерапии ламивудином в течение 1 года оценена в трех клинических исследованиях, объединивших 731 пациента, ранее не получавших противовирусное лечение. На момент окончания терапии HBeAg-сероконверсия составила 16–18%, в то время как в группе контроля (плацебо) лишь 4–6%. Гистологический ответ отмечен у 49–56% больных основной группы и у 23–25% группы контроля. При увеличении продолжительности лечения до 5 лет HBeAg-сероконверсия возросла до 50%.

б) пациенты с нормальными значениями АлАТ. У лиц с низкой исходной активностью АлАТ (менее чем в 2 раза превышает норму) показатель HBeAg-сероконверсии через 1 год лечения составлял менее 10%, при увеличении его продолжительности до 3 лет — лишь 19%.

в) эффективность ламивудина не зависит от расовой принадлежности пациента.

г) дети. В рандомизированном контролируемом исследовании после 1 года терапии ламивудином HBeAg-сероконверсия встречалась достоверно чаще в сравнении с группой контроля, получавшей плацебо (22 и 13%, $p=0,06$). Частота HBeAg-сероконверсии возросла до 34% при увеличении продолжительности лечения до 2 лет. Резистентные к ламивудину мутантные штаммы HBV выявлены у 19, 49 и 64% детей через 1, 2 и 3 года терапии соответственно. Таким образом, ламивудин эффективен и безопасен в лечении детей, однако, принимая во внимание высокий риск развития резистентности, решение о назначении данного препарата должно быть тщательно взвешенным.

2. HBeAg-негативные пациенты

В клинических исследованиях продемонстрирована эффективность ламивудина у таких пациентов. Через 1 год лечения снижение HBV DNA до неопределяемого уровня зарегистрировано у 60–70% больных. Однако у абсолютного большинства (~90%) после отмены препарата отмечен

рецидив репликации вируса. Увеличение продолжительности терапии сопровождается снижением ее эффективности из-за селекции резистентных штаммов HBV. Об этом свидетельствуют результаты одного из исследований с участием 201 пациента, в котором вирусологический ответ (неопределяемый методом ПЦР уровень HBV DNA) снизился с 73% через 12 мес лечения до 34% через 48 мес терапии, биохимический ответ — с 84 до 36% соответственно.

3. Пациенты, не ответившие на лечение ИФН-α

В мультицентровом клиническом исследовании частота HBeAg-сероконверсии на фоне монотерапии ламивудином (18%), комбинированной терапии ламивудином + ИФН-α (12%) и плацебо (13%) у пациентов, не ответивших на интерферонотерапию, была сопоставимой. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность ламивудина у лиц, ранее не получавших лечение или не ответивших на терапию препаратами ИФН-α, аналогична. Кроме того, было установлено, что назначение комбинированной терапии данной категории пациентов не имеет преимуществ перед монотерапией ламивудином.

4. Мостовидный фиброз и компенсированный цирроз печени

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивалась динамика фиброза у 651 пациента азиатского происхождения. Критериями включения в исследование были наличие HBeAg или вирусная нагрузка более 10^5 МЕ/мл ($>700\,000$ геномных эквивалентов/мл), а также подтвержденный результатами биопсии мостовидный фиброз или цирроз печени. Больные были рандомизированы в две группы: 1) принимавшие ламивудин, 2) плацебо. Статистически достоверные различия между группами были получены по двум очень важным параметрам — относительно прогрессирования заболевания печени в целом (индекс Child–Turcotte–Pugh, развитие декомпенсации ЦП или ГЦК — 7,8 и 17,7%, $p=0,001$) и частоты развития ГЦК (3,9 и 7,4%, $p=0,047$). Клиническое улучшение в обеих группах наблюдалось у пациентов с отсутствием рецидива репликации HBV и было отмечено в 51% случаев. Таким образом, проведение противовирусной терапии больным с тяжелым фиброзом и ЦП позволяет улучшить клинический исход заболевания при условии подавления репликации вируса.

5. Декомпенсированный цирроз печени

Исследования показали, что ламивудин обладает эффективностью и хорошей переносимостью при лечении декомпенсированного цирроза печени. Стабилизация или улучшение функциональ-

ного состояния печени на фоне приема ламивудина дают возможность не только отложить проведение трансплантации печени на более поздние сроки, но и избежать ее проведения. Клиническое улучшение у пациентов с декомпенсированным ЦП наступает через 3–6 мес терапии, но, к сожалению, не позволяет предотвратить развитие ГЦК. Таким образом, повышение показателей выживаемости у больных с декомпенсированным циррозом печени оправдывает незамедлительное назначение противовирусного лечения.

Продолжительность вирусологического ответа после терапии ламивудином

В проведенных в неазиатских странах исследованиях по оценке продолжительности вирусологического ответа с периодом наблюдения в среднем 37 мес (5–46 мес) HBeAg-сероконверсия сохранялась у 30 из 39 (77%) пациентов, у 8 (20%) отмечена HBeAg-сероконверсия. У больных азиатского происхождения стойкая HBeAg-сероконверсия была ниже и составила 50–60%, что может объясняться менее продолжительным периодом наблюдения, который составил 8–9 мес. Выделено несколько факторов, которые ассоциированы со стойкой HBeAg-сероконверсией, достигнутой на фоне лечения ламивудином, — длительность его приема после HBeAg-сероконверсии, молодой возраст, низкий уровень вирусной нагрузки на момент окончания терапии, генотип В, но не С. Несмотря на отсутствие прямых сравнительных данных, существует мнение, что продолжительность индуцированной ламивудином HBeAg-сероконверсии короче таковой на фоне интерферонотерапии.

Резистентность к ламивудину

Появление резистентных мутантных штаммов HBV — главная проблема в лечении ламивудином. Наиболее распространенная мутация — замена метионина на валин (M204V) или изолейцин (M204I) в YMDD локусе гена HBV полимеразы. Данная мутация часто сопровождается также заменой лейцина на метионин в вышележащем регионе (L180M). Генотипическая резистентность определяется у 14–32% пациентов через 1 год лечения ламивудином и ее частота нарастает по мере увеличения продолжительности терапии. Так, через 5 лет лечения резистентность определяется уже у 60–70% больных. К факторам повышенного риска развития последней относятся: большая продолжительность лечения, высокий сывороточный уровень HBV ДНК до начала терапии, а также динамика показателя вирусной нагрузки на ее фоне. В одном из исследований резистентность к ламивудину значительно чаще встречалась у пациентов, уровень вирусной нагрузки у которых через 6 мес от момента начала лечения превышал 200 МЕ/мл (1000 копий/мл),

в сравнении с теми, у кого данный показатель был ниже (63 и 13% соответственно). Проявления резистентности к ламивудину могут варьировать. В исследованиях *in vitro* возникновение мутации M204V/I приводит к угнетению способности HBV к репликации, однако дальнейшее накопление компенсаторных мутаций в процессе лечения может восстанавливать это свойство вируса.

Вирусологический прорыв в большинстве случаев сопровождается биохимическим прорывом (повышение активности АлАТ после ее нормализации) и клинически может проявляться в виде обострения гепатита, в редких случаях возможны декомпенсация ЦП и даже летальный исход. Имеются отдельные сообщения, в которых обострение гепатита, развившееся как следствие резистентности к ламивудину, приводило к HBeAg-сероконверсии, опосредованной, наиболее вероятно, иммунными механизмами. В качестве другой причины обострения гепатита называют отмену ламивудина, которая может сопровождаться активной репликацией дикого штамма вируса. Вместе с тем в двух исследованиях с включением пациентов из стран Азии обострения гепатита и печеночная декомпенсация, развившиеся в результате вирусологического прорыва как на фоне лечения ламивудином, так и при его отмене, имели аналогичные проявления.

Отдаленные результаты лечения

Наблюдения за пациентами, длительно принимавшими ламивудин, показали, что частота стойкого вирусологического и биохимического ответа по мере увеличения продолжительности лечения постепенно снижается вследствие селекции резистентных мутантных штаммов вируса. У больных с длительной вирусной супрессией происходит уменьшение активности воспалительно-некротических изменений в печени, степени фиброза, а также регресс цирроза печени. В случаях рецидива репликации HBV улучшения гистологической картины печени не отмечено. В нескольких исследованиях сообщается, что у пациентов, у которых удается в течение длительного времени поддерживать супрессию вирусной репликации, реже развивается печеночная декомпенсация и отмечается более низкий показатель летальности, связанной с заболеванием печени.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза ламивудина для взрослых с неизменной функцией почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) и отсутствием ВИЧ-коинфекции составляет 100 мг в сутки. Детям назначают из расчета 3 мг/кг в день, максимально 100 мг в сутки. Снижение дозы требуется только при почечной недостаточности.

Конечная цель лечения HBeAg-положительных пациентов — HBeAg-сероконверсия. На фоне

терапии ламивудином исследование биохимических тестов крови необходимо проводить каждые 3 мес, определение HBV DNA методом ПЦР — каждые 3–6 мес, HBeAg и anti-HBe — через 1 год лечения, затем каждые 3–6 мес. Показанием для прекращения терапии служит HBeAg-сероконверсия (исчезновение HBeAg и появление anti-HBe, подтвержденные дважды с интервалом в 1–3 мес). В этом случае ламивудин отменяют как минимум через 6 мес после появления anti-HBe (закрепляющая терапия). Ожидаемая вероятность стойкого ответа после такого лечения составляет 70–90%. Тем не менее, несмотря на HBeAg-сероконверсию в течение 1 года после отмены ламивудина, возможен рецидив репликации HBV или обострение гепатита. По этой причине все больные после отмены ламивудина нуждаются в тщательном динамическом наблюдении: каждые 1–3 мес в течение первых 6 мес после отмены лечения, затем каждые 3–6 мес. Возобновление приема ламивудина целесообразно только тем, у кого не была выявлена резистентность к данному препарату. В качестве альтернативных можно рассматривать новые противовирусные средства, обладающие низким профилем резистентности.

Если у пациентов не удается достичь HBeAg-сероконверсии, но сохраняется супрессия вирусной репликации, лечение может быть продолжено, так как HBeAg-сероконверсия может возникнуть в более отдаленные сроки в процессе терапии. Вместе с тем нельзя забывать и о том, что по мере увеличения продолжительности лечения возрастает опасность развития резистентности к ламивудину. В этой связи лиц, принимающих его в течение более 2 лет, можно рассматривать в качестве кандидатов для перевода на прием препаратов с низким риском резистентности.

При возникновении рецидива репликации HBV показано по возможности тестирование на ламивудин-резистентные мутации вируса. Абсолютное большинство пациентов с мутациями HBV, резистентными к ламивудину, нуждается в замене терапии на препараты, эффективные в отношении ламивудин-резистентных штаммов. Меньшей части больных достаточно отмены ламивудина, в частности при нормальных значениях АлАТ, а также если по результатам биопсии, выполненной до начала лечения, обнаружены признаки воспаления печени низкой степени выраженности и минимальный фиброз или его отсутствие. Если на фоне лечения уровни АлАТ и HBV DNA остаются существенно ниже исходных, то прием ламивудина может быть продолжен. Однако и в этом случае необходимо помнить, что по мере продолжения лечения возрастает риск развития мутантных штаммов HBV, которые могут стать причиной рецидива репликации вируса и обострения гепатита.

Момент окончания приема ламивудина при лечении HBeAg-негативных пациентов неизвестен. Рецидив репликации вируса может возникнуть даже в случае ее стойкого подавления в виде отрицательного теста ПЦР на HBV DNA. В связи с неопределенностью длительности лечения ламивудином HBeAg-негативного хронического гепатита В данный препарат не рассматривается в качестве оптимального средства для этой категории больных.

Предикторы ответа на лечение

У HBeAg-позитивных пациентов наиболее важный прогностический фактор эффективности терапии – исходная активность АлАТ. По обобщенным данным четырех исследований, в которых 406 пациентов получали ламивудин в течение 1 года, HBeAg-сероконверсия отмечена у 2, 9, 21 и 47% пациентов, активность АлАТ у которых была в пределах нормы (N), 1–2N, 2–5N и в 5 раз выше нормы соответственно. HBeAg-сероконверсия в группе из 196 пациентов, получавших плацебо, составила соответственно 0, 5, 11 и 14%.

Побочные действия

Ламивудин хорошо переносится. Частота различных побочных эффектов, включая умеренное повышение активности АлАТ, аналогична таковой на фоне приема плацебо.

Адефовир дипивоксил (bis-РОМ РМЕА, Генсера)

Адефовир дипивоксил представляет собой предшественник адефовира – нуклеотидный аналог аденозин монофосфата. Противовирусное действие препарата реализуется посредством подавления активности обратной транскриптазы, ДНК полимеразы HBV и нарушения синтеза ДНК HBV. В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрирована активность адефовира в отношении дикого типа HBV, а также резистентных к ламивудину штаммов вируса гепатита В.

Эффективность у различных категорий больных ХГВ

1. HBeAg-позитивные пациенты

В исследованиях III фазы 515 пациентов были рандомизированы в три группы, две из которых получали адефовир в дозе 10 мг или 30 мг в сутки, третья – плацебо. Во всех группах лечение продолжалось 48 нед. На момент окончания терапии гистологический ответ составил 25% на фоне приема плацебо и 53 и 59% после приема адефовира в дозе 10 мг и 30 мг ($p < 0,001$). HBeAg-сероконверсия отмечена у 12 и 14% больных, получавших адефовир в указанных дозах, и у 6% в группе плацебо ($p = 0,049$ и $p = 0,011$ соот-

ветственно). Уровень сывороточной ДНК снизился до 0,6, 3,5, и 4,8 \log_{10} копий/мл, показатели АлАТ нормализовались у 16, 48 и 55% пациентов, получавших плацебо, адефовир 10 мг и 30 мг соответственно. Спектр побочных эффектов был сопоставим во всех трех группах, однако у 8% получавших адефовир в дозе 30 мг зарегистрировано его нефротоксическое действие (увеличение уровня сывороточного креатинина на $\geq 0,5$ мг/дл в сравнении с исходным в двух последовательных пробах). Полученные результаты свидетельствуют об эффективности годового курса проводимой терапии у больных HBeAg-позитивным гепатитом В. Адефовир в дозе 10 мг/сут в сравнении с более высокими дозами обладает более выгодным профилем безопасности. Вероятность HBeAg-сероконверсии возрастает в течение второго и третьего года приема препарата, однако точное число лиц, у которых удалось достичь данного критерия эффективности лечения, осталось неизвестным.

По наблюдениям некоторых исследователей, у 20–50% пациентов, получавших адефовир в дозе 10 мг в сутки, не отмечается первичного ответа – это указывает на то, что одобренная доза препарата субоптимальна.

2. HBeAg-негативные пациенты

В исследованиях III фазы 184 пациента были рандомизированы в соотношении 2:1 в две группы – принимавшие адефовир 10 мг и плацебо. На 48-й неделе достоверно более высокие показатели эффективности лечения были получены на фоне приема адефовира в сравнении с группой контроля: гистологический ответ – 64 и 33%, нормализация значений АлАТ – 72 и 29%, неопределяемая HBV DNA – 51 и 0% ($p < 0,001$) соответственно. После 48 нед больные, принимавшие адефовир, были рандомизированы в две группы. Первая продолжила прием адефовира в дозе 10 мг в сутки еще в течение 48 нед, во второй на тот же период назначено плацебо. На момент окончания терапии количество пациентов с неопределяемой HBV DNA на фоне приема адефовира возросло до 71%, в группе контроля, напротив, снизилось до 8%. По предварительным данным 4-летнее (55 человек) и 5-летнее (70 человек) лечение адефовиром привело к снижению уровня сывороточной HBV DNA до неопределяемого в 65 и 67% случаев соответственно. АлАТ нормализовалась в 70 и 69% случаев.

3. Дети

Клинические исследования по эффективности адефовира у детей продолжаются.

4. Декомпенсированный цирроз печени

Оценка эффективности адефовира у больных ЦП, ранее не получавших лечение ламивудином, не проводилась.

5. Ламивудин-резистентный хронический гепатит В

а) декомпенсированный цирроз печени и реципиенты трансплантата печени

В исследованиях по оценке эффективности адефовира у 128 пациентов с декомпенсированным ЦП и 196 пациентов с рецидивом репликации HBV после трансплантации печени, получавших лечение ламивудином, отмечено снижение уровня вирусной нагрузки на 3–4 \log_{10} , которое сохранялось на протяжении всего периода терапии. Через 48 нед приема адефовира вирусологический ответ в виде неопределяемой HBV DNA был зарегистрирован у 81% больных до и у 34% после трансплантации печени, биохимический ответ (нормализация значений АлАТ) – у 76 и 49% соответственно. До операции индекс Child–Torcotte–Pugh снизился более чем у 90% пациентов. Однолетняя выживаемость до и после трансплантации составила 84 и 93%. Оценка отдаленных результатов лечения адефовиром у 226 больных до операции трансплантации показала, что супрессия вирусной репликации сохранялась у 65% пациентов через 96 нед терапии и сопровождалась уменьшением индексов Child–Torcotte–Pugh и MELD.

б) хронический гепатит В

В пилотных исследованиях, в которых изучалась эффективность комбинированной терапии ламивудином и адефовиром и монотерапии адефовиром у пациентов с ламивудин-резистентным хроническим гепатитом В, не выявлено различий по вирусологическому ответу (супрессия HBV DNA) и нормализации значений АлАТ между двумя группами. Однако у больных, прекративших прием ламивудина, в течение первых 12 нед монотерапии адефовиром чаще развивались эпизоды повышения активности АлАТ. Кроме того, недавно полученные данные показали, что перевод пациента с ламивудин-резистентным гепатитом В на монотерапию адефовиром ассоциируется с более высоким риском развития резистентности к последнему в сравнении с комбинированным лечением ламивудином и адефовиром.

в) коинфекция HIV и HBV

При проведении терапии ВИЧ-инфекции ламивудином в дозе 150 мг в сутки добавление к нему адефовира продемонстрировало эффективное снижение уровня HBV DNA у пациентов с HBV/HIV коинфекцией, резистентной к ламивудину.

Отдаленные результаты лечения

В исследование были включены 76 пациентов, получавших адефовир в среднем в течение 80 нед (30–193 нед). За период наблюдения, который после окончания лечения составил 52 нед (5–125 нед), стойкая HBeAg-сероконверсия сохранялась у 69 (92%) больных. Причиной столь высокого

показателя стойкого вирусологического ответа, вероятно, служит большая продолжительность лечения (в среднем 80 нед) и, что наиболее важно, длительный период приема адефовира после достижения HBeAg-сероконверсии (в среднем 41 нед).

У пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В, которые прекратили прием адефовира через 1 год, стойкая супрессия вирусной репликации наблюдалась лишь в 8% случаев. Увеличение продолжительности лечения до 5 лет сопровождалось сохранением вирусологического ответа у подавляющего большинства больных, однако после первого года терапии прирост эффективности был минимальным. Исчезновение HBeAg наблюдалось у 5% пациентов после 4–5 лет непрерывного лечения. В дополнение к сказанному, длительный прием адефовира ассоциировался со снижением степени фиброза печени. У 2% пациентов развилась ГЦК, что свидетельствует о том, что даже длительная противовирусная терапия не позволяет полностью предотвратить развитие этой опухоли.

Резистентность к адефовиру

Резистентность на фоне применения адефовира возникает реже в сравнении с ламивудином. Адефовир-резистентные мутации HBV впервые были обнаружены у пациентов, принимавших участие в исследованиях III фазы, после 1 года лечения. Кроме того, были описаны новые мутации, ответственные за резистентность к адефовиру (замена аспарагина на треонин N236T и аланина на валин или треонин A181V/T).

По объединенным данным 5 исследований, в 3 из которых проводилась комбинированная терапия ламивудином и адефовиром, у пациентов с ламивудин-резистентным гепатитом В кумулятивная частота развития резистентности к адефовиру на 192-й неделе лечения составила 15%. Клинические исследования III фазы у HBeAg-негативных пациентов показали, что кумулятивная вероятность формирования генотипической резистентности к адефовиру на 1, 2, 3, 4 и 5-м году терапии составляет 0, 3, 11, 18 и 29% соответственно. Между тем по результатам последних работ с применением более чувствительных методов диагностики адефовир-резистентные мутации HBV были обнаружены уже после 1 года лечения, а частота генотипической резистентности после 2 лет терапии превышала 20%. В этих исследованиях резистентность к адефовиру выявлена главным образом у пациентов с ламивудин-резистентным гепатитом В, которые были переведены на монотерапию адефовиром.

В исследованиях *in vitro* установлено, что адефовир-резистентные мутации HBV снижают чувствительность вируса к данному препарату лишь

в 3–15 раз. Однако клинические исследования свидетельствуют о том, что развитие резистентности к адефовиру может приводить не только к рецидиву репликации HBV, но и к обострению гепатита и даже печеночной декомпенсации. Идентифицированы следующие факторы риска развития резистентности к адефовиру – субоптимальная супрессия вирусной репликации и последовательная терапия (ламивудин → монотерапия адефовиром).

В исследованиях *in vitro*, а также клинических исследованиях было выявлено, что резистентные к адефовиру мутанты HBV чувствительны к ламивудину и энтекавиру. Вместе с тем у пациентов с ламивудин-резистентным гепатитом В и последующим формированием резистентности к адефовиру в результате перевода на монотерапию адефовиром происходит быстрое развитие ламивудин-резистентных мутаций после повторного назначения ламивудина. Известно несколько случаев когда, например, уровень HBV DNA снижался в результате перевода пациента с монотерапии адефовиром на терапию тенофовиром, что могло быть связано с высокими дозами последнего (300 мг) в сравнении с адефовиром (10 мг). В другом случае сообщается о двух пациентах, у которых снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня произошло после назначения энтекавира.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза адефовира для взрослых с нормальной функцией почек (клиренс креатинина >50 мл/мин) – 10 мг в сутки перорально. У больных с почечной недостаточностью интервал приема препарата увеличивается. Адефовир не одобрен для лечения детей. В дозе 10 мг в сутки он не эффективен в отношении HIV.

Для пациентов с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В показанием для отмены препарата служит HBeAg-сероконверсия, при этом лечение прекращается только через 6 мес после ее достижения. У больных, у которых не произошла HBeAg-сероконверсия, терапия может быть продолжена, если показатель HBV DNA остается отрицательным.

В случае HBeAg-негативного хронического гепатита В лечение должно быть длительным (более 1 года).

Большинству пациентов с резистентностью к ламивудину, особенно больным с декомпенсированным ЦП и рецидивом гепатита после трансплантации печени, требуется продолжительное лечение. Накопленные клинические данные свидетельствуют о том, что для снижения риска развития резистентности к адефовиру целесообразна его комбинация с ламивудином.

Приблизительно 30% больных, ранее не получавших противовирусное лечение аналогами нук-

леозидов, первично не отвечают на терапию адефовиром, что определяется как снижение HBV DNA лишь на <2 log через 6 мес лечения. Для таких пациентов рекомендуется пересмотр противовирусной терапии.

Предикторы ответа на лечение

Ретроспективный анализ двух клинических исследований III фазы показал, что у пациентов, получавших адефовир, снижение уровня сывороточной HBV DNA сопоставимо с четырьмя главными генотипами HBV – А, В, С, D. Ограниченные данные позволяют предположить, что у HBeAg-положительных пациентов с исходно высокой активностью АлАТ HBeAg-сероконверсия встречается чаще.

Побочные действия

По результатам исследований III фазы адефовир в дозе 10 мг обладает хорошей переносимостью и имеет подобный плацебо спектр побочных эффектов. Нефротоксичность адефовира отмечалась у 3% пациентов с компенсированным заболеванием печени, которые получали препарат непрерывно на протяжении 4–5 лет, у 12% пациентов после трансплантации печени и у 28% больных с декомпенсированным ЦП в течение первого года лечения. Остается не вполне ясным, существовала ли в двух последних исследованиях взаимосвязь высокой частоты нефротоксичности с приемом других, потенциально нефротоксичных препаратов либо с такими факторами, как прогрессирование декомпенсированного цирроза (гепаторенальный синдром), или она была обусловлена прямыми эффектами адефовира. Несмотря на отсутствие ответа на данный вопрос, все пациенты, имеющие признаки или предрасположенность к почечной недостаточности, а также все больные, принимающие адефовир в течение более 1 года, нуждаются в постоянном динамическом исследовании уровня сывороточного креатинина с интервалом в 3 мес. При почечной недостаточности уровень сывороточного креатинина необходимо исследовать чаще.

Энтекавир (бараклюд)

Энтекавир – карбоциклический аналог 2'-деоксигуанозина – ингибирует репликацию HBV в трех различных участках: прайминг HBV DNA полимеразы, обратную транскрипцию отрицательной цепи HBV DNA с прегеномной RNA и синтез положительной цепи HBV DNA.

Исследования показали, что энтекавир представляет собой более мощный препарат в сравнении с ламивудином и адефовиром. Важным свойством служит его способность действовать на ламивудин-резистентные мутанты.

Эффективность у различных групп больных ХГВ

1. HBeAg-положительные пациенты

В исследовании III фазы 715 пациентов с компенсированным заболеванием печени были разделены на две группы: в одной назначался энтекавир в дозе 0,5 мг в день, в другой — ламивудин 100 мг в день. На 48-й неделе лечения среди лечившихся энтекавиром наблюдался достоверно лучший гистологический (72 и 62%), вирусологический (67 и 36% — оценивался по неопределяемому уровню HBV DNA) и биохимический ответ (68 и 60%) в сравнении с теми больными, которые лечились ламивудином. Однако степень сероконверсии по HBeAg в обеих группах была подобной (21 и 18%). У пациентов с неопределяемым уровнем HBV DNA, но сохраняющимся HBeAg продолжение лечения в течение второго года привело к сероконверсии по HBeAg у 11% в группе энтекавира и у 13% — в группе ламивудина. Продолжение приема препаратов способствовало исчезновению HBV DNA (метод ПЦР) у 81% больных в группе энтекавира и только у 39% — в группе ламивудина, нормализация значений АлАТ наблюдалась в 79 и 68% случаев соответственно. Резистентности к энтекавиру не отмечено, безопасность была сопоставима в обеих группах.

2. HBeAg-негативные пациенты

Эффективность энтекавира у HBeAg-негативных больных ХГВ изучалась в исследовании III фазы с включением 648 пациентов, из них 325 принимали энтекавир в дозе 0,5 мг в сутки, 313 — ламивудин 100 мг в сутки. На 48-й неделе терапии у лечившихся энтекавиром в сравнении с получавшими ламивудин наблюдался достоверно лучший гистологический (70 и 61%), вирусологический (90 и 72%) и биохимический (78 и 71%) ответ.

3. Декомпенсированный цирроз печени/рецидив гепатита В после трансплантации печени

Исследования по изучению эффективности и безопасности энтекавира для данной категории пациентов еще продолжаются.

4. Ламивудин-рефрактерный вирус гепатита В

С вирусологической и клинической точки зрения важная особенность энтекавира заключается в его результативности относительно ламивудин-резистентных штаммов HBV. Доза препарата для этих больных составляет 1 мг в сутки.

В настоящее время опубликованы результаты двойного слепого исследования III фазы, в которое включались HBeAg-положительные пациенты, резистентные к лечению ламивудином. Первая группа ($n=141$) получала энтекавир по 1 мг в сутки, вто-

рая ($n=145$) продолжала лечение ламивудином в дозе 100 мг в сутки. На 48-й неделе терапии среди лечившихся энтекавиром в сравнении с получавшими ламивудин наблюдался достоверно лучший гистологический (55 и 28%), вирусологический (21 и 1%) и биохимический (75 и 23%) ответ.

5. Адефовир-резистентный вирус гепатита В

Исследования *in vitro* показали эффективность энтекавира в подавлении адефовир-резистентных мутантов вируса гепатита В. Представлены также результаты одного исследования, выполненного у больных с адефовир-резистентным штаммом вируса.

Продолжительность ответа на лечение

У HBeAg-положительных пациентов, достигших сероконверсии по HBeAg во время первого года лечения энтекавиром и прекративших лечение на 48-й неделе, этот эффект сохраняется приблизительно в 70% случаев. Многообещающие результаты получены и для HBeAg-негативных больных, но только в том случае, если лечение продолжается более года.

Резистентность к энтекавиру

Вирусологический прорыв встречается очень редко у пациентов, ранее не принимавших аналоги нуклеозидов. По результатам проведенных исследований он наблюдается в 3% случаев на 96-й неделе терапии. Вместе с тем у 7% больных с ламивудин-резистентным штаммом вируса вирусологический прорыв был зарегистрирован после 48 нед приема энтекавира и у 16% — после 96 нед лечения им. Резистентность к энтекавиру развивается следующим образом: происходит аминокислотная замена в rtI169, rtT184, rtS202, rtM250, а затем селекция мутации M204V/I. Исследования *in vitro* показали, что сами по себе мутации в позициях 169, 184, 202 или 250 оказывают минимальное влияние на чувствительность к энтекавиру. Однако если одна из таких мутаций развивается у ламивудин-резистентных штаммов вируса, то чувствительность к энтекавиру снижается в 10–250 раз, если их две или более — то чувствительность к препарату падает более чем в 500 раз. Если пациенту планируется смена лечения, т. е. назначение энтекавира вместо ламивудина, то последний должен быть отменен немедленно для профилактики развития энтекавир-резистентных штаммов. В исследованиях *in vitro* была показана чувствительность энтекавир-резистентных штаммов к адефовиру, но клинических работ в этой области пока очень мало.

Режим дозирования

Для больных, ранее не принимавших аналоги нуклеозидов, доза энтекавира составляет 0,5 мг

в день, для ламивудин-рефрактерных/резистентных пациентов она увеличивается до 1 мг в сутки. При этом клиренс креатинина должен быть менее 10 мл/мин.

Предикторы ответа на лечение

Энтекавир одинаково эффективен в отношении снижения уровня HBV DNA и улучшения гистологической картины ткани печени у пациентов как азиатского, так и европейского происхождения с генотипами А – D вируса гепатита В, а также с любым уровнем активности АлАТ и вирусной нагрузки в начале терапии. Однако частота сероконверсии по HBeAg меньше у больных с нормальными значениями АлАТ и составляет соответственно 12, 23 и 39% среди лиц с исходными показателями АлАТ менее чем в 2 раза, 2–5 и более чем в 5 раз выше нормы.

Побочные действия

Энтекавир имеет подобный ламивудину профиль безопасности.

L-деокситимидин (телбивудин /LdT, Тизека, Себиво)

Телбивудин представляет собой L-нуклеозидный аналог с потенциалом активности против вируса гепатита В. В клинических исследованиях установлено, что он более эффективно, чем ламивудин, подавляет репликацию HBV. Однако применение телбивудина ассоциируется с высоким риском развития резистентности, а телбивудин-резистентные мутантные штаммы обладают перекрестной резистентностью к ламивудину. Таким образом, монотерапия телбивудин имеет ограниченное значение в лечении хронического гепатита В.

Эффективность у различных групп больных ХГВ

HBeAg-позитивные пациенты

В исследовании III фазы с включением 921 пациента была показана более высокая эффективность телбивудина в сравнении с ламивудин: через год терапии неопределяемый методом ПЦР уровень HBV DNA в первом случае наблюдался у 60% больных, во втором – только у 40%, спустя 2 года эти цифры составили 54 и 38%. На фоне приема телбивудина через год лечения показатели АлАТ нормализовались у 77% больных, через 2 года – у 67%, при использовании ламивудина – у 75 и 61%. Относительно частоты исчезновения HBeAg достоверных различий между препаратами не выявлено.

HBeAg-негативные пациенты

В исследование III фазы было включено 446 пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В. У принимавших телбивудин в боль-

шем проценте случаев наблюдался неопределяемый уровень HBV DNA в сравнении с лечившимся ламивудин (88 и 71%, 79 и 53% через 1 и 2 года терапии соответственно). Нормализация АлАТ наблюдалась в 74 и 79% и 75 и 67%.

Резистентность к телбивудину

Телбивудин приводит к развитию мутаций в последовательности YMDD, хотя резистентность к нему возникает реже, чем к ламивудину. В то же время через год лечения она увеличивается экспоненциально. В исследовании III фазы было показано, что генотипическая резистентность через 1 и 2 года лечения телбивудин наблюдалась у 4,4 и 21,6% HBeAg-позитивных больных и у 2,7 и 8,6% HBeAg-негативных больных соответственно. Среди лечившихся ламивудин HBeAg-позитивных больных резистентность через год составила 9,1%, через 2 года – 36%, для HBeAg-негативных – 9,8 и 21,9%.

Дозы и режим введения

Телбивудин принимают перорально 600 мг в день. Для пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин доза корректируется.

Предикторы ответа на лечение

Предварительные результаты исследований предполагают, что наиболее важным предиктором успешного лечения телбивудин служит вирусологический ответ на 24-й неделе терапии. Однако даже среди пациентов с неопределяемым уровнем HBV DNA (методом ПЦР) на этом сроке резистентность развивается в 4% случаев на 96-й неделе.

Побочные действия

Телбивудин хорошо переносится и имеет сходный с ламивудин профиль безопасности.

Другие лекарственные препараты

Эмтрицитабин (эмтрива, FTC)

Эмтрицитабин обладает способностью подавлять репликацию HIV и HBV. Для лечения HIV-инфекции препарат был одобрен под названием эмтрива (FTC). Для лечения HBV-инфекции в США он одобрен под названием трувада (в одной таблетке содержится комбинация эмтрицитабина с тенофовиром). Структурное сходство препарата с ламивудин приводит к селекции похожих резистентных штаммов. FTC-резистентные мутации в последовательности YMDD наблюдаются у 13% больных.

Тенофовир

По своей структуре похож на адефовир. Ретроспективный анализ исследований по лечению HIV-инфекции позволил выделить среди

пациентов подгруппы с сопутствующей HBV-инфекцией и установить эффективность препарата. Оказалось, что тенофовир достоверно уменьшает уровень HBV DNA. Несколько работ, одно из них рандомизированное проспективное исследование с включением 52 пациентов с коинфекцией HIV и HBV, показали, что тенофовир более эффективно, чем адефовир, снижает нагрузку HBV DNA. Подобные результаты были получены для HIV-негативных пациентов с ламивудин-резистентным вирусом гепатита В. Препарат в целом хорошо переносится. Есть сообщения о редких случаях синдрома Фанкони и нарушениях функции почек.

Клевудин (LFMAU, 2'-флуоро-5-метил-бета-L-арабинофуранозил урацил)

Представляет собой аналог нуклеозида пиримидина, который активно ингибирует репликацию HBV в исследованиях *in vitro* и на животных моделях. В ходе клинических исследований выявлено, что препарат хорошо переносится при назначении в дозе 30 мг на срок до 24 нед. На момент окончания лечения неопределяемый уровень HBV DNA наблюдался у 59% HBeAg-позитивных больных ХГВ и у 92% больных с HBeAg-негативным вариантом заболевания. Тем не менее частота сероконверсии по HBeAg на фоне приема препарата не отличалась от плацебо, а на основании исследований *in vitro* предполагается, что он способен вызывать мутации в последовательности YMDD.

Тимозин

Обладает хорошей переносимостью, но результаты исследования его эффективности противоречивы.

Комбинированная терапия

Эффективность комбинированной терапии доказана в лечении хронического гепатита С и ВИЧ-инфекции. Потенциальные преимущества представляются в виде аддитивного или синергического эффектов, уменьшении вероятности формирования резистентности или отсроченном ее развитии. Потенциальные недостатки — высокая стоимость, увеличение токсичности и лекарственные взаимодействия. На сегодняшний день оценены различные варианты комбинированной терапии, но ни один из них не имеет преимуществ перед монотерапией в достижении стойкого ответа. Несмотря на то, что в ряде исследований продемонстрирован более низкий риск развития резистентности к ламивудину на фоне комбинированной терапии в сравнении с его применением в виде монотерапии, пока нет данных в пользу того, что комбинированное лечение позволяет снизить риск формирования резистентности к

используемым в его составе компонентам, которые обладают низким профилем резистентности, когда применяются в виде монотерапии.

Стандартный или пегилированный интерферон в комбинации с ламивудином

Пациенты, ранее не получавшие противовирусное лечение

В пяти крупных исследованиях (1 — стандартный ИФН- α , 4 — пегилированный ПЕГ-ИФН- α , 4 — HBeAg-позитивный ХГВ, 1 — HBeAg-негативный ХГВ) сравнивалась эффективность комбинированного лечения ламивудином и ИФН- α с монотерапией этими препаратами. Частота резистентности к ламивудину на фоне комбинированной терапии была ниже, чем при монотерапии.

Пациенты, не ответившие на интерферонотерапию

Применение у данной категории больных стандартного интерферона в сочетании с ламивудином не имеет преимуществ перед монотерапией ламивудином.

Ламивудин и адефовир

Пациенты, ранее не получавшие противовирусное лечение

Проведено исследование с включением 115 пациентов, которые в зависимости от применявшегося лечения были рандомизированы в две группы: адефовир + ламивудин и монотерапия ламивудином. Через 52 и 104 нед различия между группами по супрессии HBV DNA, нормализации показателей АлАТ и исчезновению HBeAg были недостоверны. Вирусологический ответ (неопределяемая ДНК) отмечен у 14 и 26% пациентов, биохимический (нормализация показателей АлАТ) — у 41 и 47%, HBeAg-сероконверсия — у 20 и 13% соответственно. Несмотря на то, что частота резистентности на фоне комбинированной терапии была ниже в сравнении с монотерапией ламивудином, YMDD мутации HBV выявлены у довольно значительной части больных (15 и 43% в группе монотерапии ламивудином). Эти данные свидетельствуют о том, что комбинированное применение ламивудина и адефовира не обладает синергическим и дополнительным эффектами и не позволяет в полной мере предотвратить развитие резистентности к ламивудину.

Пациенты с резистентностью к ламивудину

В одном небольшом исследовании показано, что у пациентов с компенсированным заболеванием печени комбинированное лечение ламивудин + адефовир не имеет преимуществ перед монотерапией адефовиром в отношении снижения уровня

сывороточной HBV DNA. Вместе с тем на фоне комбинированной терапии обострения гепатита встречались реже. Недавно проведенные исследования указывают на то, что при продолжении приема ламивудина снижается частота развития резистентности к адефовиру. Таким образом, накопленные данные позволяют предполагать, что для пациентов с ламивудин-резистентным гепатитом В добавление адефовира к ламивудину предпочтительнее монотерапии адефовиrom.

Ламивудин и телбивудин

На сегодняшний день эффективность комбинированного лечения этими средствами в сравнении с монотерапией телбивудином изучена лишь в одном исследовании с включением HBeAg-положительных пациентов, ранее не получавших противовирусное лечение. Все показатели на фоне комбинированной терапии были ниже в сравнении с монотерапией телбивудином.

Заключение

Современная терапия хронического гепатита В не позволяет достичь эрадикации HBV и имеет ограничения в отношении долгосрочной эффективности. Поэтому до принятия решения о выборе лечения необходимо внимательно рассмотреть такие параметры, как возраст пациента, тяжесть заболевания печени, вероятность ответа на лечение и потенциальные побочные эффекты. Лечение показано, если у пациента в ближайшем будущем (5–10 лет) имеется высокий риск смертельного исхода и заболеваемости, связанной с патологией печени, а также высокая вероятность достижения стойкого ответа на фоне продолжающейся терапии. Оно показано также при возникновении аналогичных ситуаций в ближайшие 10–20 лет и при высокой вероятности стойкой супрессии вирусной репликации после определенного вида лечения. Напротив, если в ближайшие 20 лет такого риска не ожидается, лечение не показано. Ввиду изменчивого естественного течения хронической HBV-инфекции указанный риск может варьировать. В связи с этим требуется длительный динамический контроль для оценки степени риска.

При выборе противовирусного препарата необходимо учитывать его безопасность, эффективность, риск резистентности и стоимость (диагностические тесты во время лечения, визиты к врачу и др.), а также пожелания самого пациента, планирование беременности у женщин.

Несмотря на небольшие различия в эффективности, ПЕГ-ИФН- α , вероятно, заменит стандартный интерферон, особенно принимая во внимание удобство применения первого. С точки зрения высокой частоты развития резистентности при длительном применении ламивудин и телбивудин менее предпочтительны. Исключение

составляют случаи, когда планируется непродолжительная терапия. Тенофовир пока не получил одобрения в лечении хронического гепатита В. Однако по предварительным данным профиль его безопасности аналогичен таковому у адефовира, а эффективность в отношении дикого и ламивудин-резистентных штаммов HBV сопоставима или даже выше в сравнении с адефовиrom. И наконец, несмотря на то, что логически наиболее эффективной представляется комбинированная терапия, сегодня ни один из ее вариантов не оказался эффективнее монотерапии различными препаратами.

В процессе интерферонотерапии клинические анализы крови и функциональные печеночные тесты необходимо выполнять каждые 4 нед, уровень тиреотропных гормонов и HBV DNA определять каждые 12 нед, у HBeAg-положительных пациентов исследовать HBeAg/anti-HBe каждые 24 нед. В течение первых 24 нед после окончания терапии перечисленные исследования проводят каждые 12 нед.

На фоне лечения аналогами нуклеозидов функциональные печеночные тесты рекомендуется проводить каждые 12 нед, у HBeAg-положительных пациентов определять HBeAg/anti-HBe каждые 24 нед. Больным, получающим лечение адефовиrom или тенофовиrom, каждые 12 нед показано определение сывороточного креатинина. У HBeAg-негативных пациентов со стойко неопределяемой HBV DNA исследование HBsAg проводится каждые 6–12 мес.

Особые категории пациентов

Коинфекция HBV + HCV

В связи с ограниченной информацией по лечению HBV/HCV коинфекции в настоящее время невозможно разработать рекомендации по лечению этой формы заболевания. В двух исследованиях с применением комбинированной терапии стандартным ИФН- α и рибавирином не получено достоверных различий по стойкому вирусологическому ответу между пациентами с коинфекцией HBV + HCV и хроническим гепатитом С. Однако сообщается о повышении на фоне лечения уровня сывороточной ДНК HBV после начального его снижения и случаях реактивации репликации HBV у пациентов с неопределяемой HBV DNA до начала терапии.

Коинфекция HBV + HDV

Цель лечения таких пациентов — супрессия репликации HDV, которая обычно сопровождается нормализацией АлАТ и уменьшением воспалительно-некротической активности по данным биопсии печени. В лечении D-инфекции одобрен один препарат — ИФН- α . В одном исследовании показано, что применение его высоких доз

(9 млн МЕ 3 раза в неделю) ассоциировано с более высокими показателями вирусологического, биохимического и гистологического ответа в сравнении с плацебо и применением более низких доз — 3 млн МЕ 3 раза в неделю. Несмотря на возобновление репликации вируса, у большинства пациентов после прекращения приема высоких доз ИФН- α гистологический ответ сохранялся спустя 10 лет после окончания терапии. В недавних двух исследованиях проведено лечение D-инфекции ПЕГ-ИФН- α , в одном из них продемонстрировано, что добавление рибавирин не приводит к улучшению результатов терапии.

В исследовании с участием небольшого количества пациентов назначение ламивудина оказалось неэффективным в супрессии репликации HDV RNA.

Таким образом, основываясь на полученных данных, можно сделать вывод: у пациентов с хроническим гепатитом D достижение долгосрочного эффекта возможно с помощью высоких доз стандартного интерферона (9 млн МЕ 3 раза в неделю) или ПЕГ-ИФН- α в течение 1 года.

Коинфекция HBV + HIV

В клинических исследованиях с включением пациентов с HBV/HIV коинфекцией эффективностью терапии стандартным ИФН- α была ниже, чем у больных хроническим гепатитом B. У лиц, ответивших на лечение, отмечено более высокое содержание CD4 в сравнении с не ответившими на него. Предполагается, что ПЕГ-ИФН- α обладает аналогичной или более высокой эффективностью, чем стандартный интерферон.

Ламивудин, тенофовир и эмтрицитабин активны в отношении HBV и HIV. Однако на фоне применения ламивудина частота развития резистентности у больных с HBV/HIV коинфекцией достигает 90% через 4 года лечения. Тенофовир в сочетании с ламивудином или эмтрицитабином обычно назначается пациентам с HBV/HIV коинфекцией в составе *высоко активной антиретровирусной терапии* (ВААРТ). К тому же тенофовир эффективен в отношении ламивудин-резистентных штаммов HBV и, похоже, что его использование в составе комбинированной терапии приводит к снижению частоты развития резистентности к ламивудину.

Адефовир в дозе, одобренной для лечения хронического гепатита B (10 мг в сутки), обладает низкой активностью против HIV. В небольшом исследовании с периодом наблюдения 144 нед не обнаружено резистентных к адефовиру штаммов HIV. Энтекавир не активен против HIV. Не обладает активностью в отношении HIV и телбивудин, более того его назначение нежелательно пациентам с HBV/HIV коинфекцией из-за риска развития мутаций M204I в YMDD локусе.

Учитывая, что в схему ВААРТ могут быть включены препараты, эффективные против HBV, имеет смысл принимать решение о лечении ХГВ из расчета — проводится ли терапия HIV-инфекции в настоящее время или планируется в будущем. Пациентам с HBeAg-положительным гепатитом B, у которых ВААРТ позволяет контролировать течение HIV-инфекции, но не включает средства, эффективные против HBV, или данная терапия пока не показана, в качестве препарата выбора может рассматриваться ПЕГ-ИФН- α . Данной категории больных терапия может проводиться также адефовиром или энтекавиром. Рекомендуемое количество CD4 клеток для потенциальных кандидатов на интерферонотерапию составляет более 500 в 1 мл. Пациентам с меньшим числом CD4, а также больным с HBeAg-негативным гепатитом B целесообразно назначать адефовир или энтекавир. И наконец, у HBeAg-негативных пациентов, которые нуждаются в лечении HIV-инфекции в будущем, желательно обсудить раннее начало ВААРТ.

В случае планируемого проведения ВААРТ оптимально включать в схему лечения препарат/препараты, эффективные против HBV. Большинство экспертов рекомендуют два препарата, в то время как другие считают, что пациентам с низкой вирусной нагрузкой достаточно одного. Больным циррозом печени, которым ВААРТ была начата недавно, предпочтительно назначать два препарата. Пациентам, получающим ВААРТ с формированием резистентности к ламивудину, рекомендуется применение тенофовира или адефовира (предпочтительнее первого).

После отмены лечения возможно обострение гепатита, особенно если не удалось достичь HBeAg-сероконверсии. То есть, если пациент не достиг HBeAg-сероконверсии и не закончил полный курс закрепляющего лечения, то при изменении схемы ВААРТ препараты, эффективные в отношении HBV, не должны отменяться без соответствующей замены на другие, обладающие эффективностью против HBV.

Противовирусная профилактика гепатита B у инфицированных HBV, получающих иммуносупрессивную или цитотоксическую химиотерапию

Реактивация репликации HBV с повышением уровня сывороточной HBV DNA и активности АлАТ отмечается у 20–50% носителей вируса гепатита B, получающих иммуносупрессивную или противоопухолевую терапию. Обычно обострение гепатита протекает бессимптомно, но иногда наблюдается тяжелое течение с развитием желтухи, печеночной декомпенсации и даже летальными исходами. Реактивация репликации чаще возникает, когда в схему химиотерапии входят кортикостероиды. Кроме того, в литера-

туре сообщается о случаях реактивации репликации HBV у HBsAg-положительных пациентов после интраартериальной химиоэмболизации ГЦК, а также после применения ритуксимаба по поводу лимфомы и инфликсимаба или других антител к фактору некроза опухоли у больных с ревматоидным артритом или воспалительными заболеваниями кишечника. Клинические исследования, включая одно контролируемое, показали, что профилактическое лечение ламивудином позволяет снизить частоту репликации HBV, тяжесть обострений гепатита и летальность.

До начала планируемой химио- или иммуносупрессивной терапии пациентов из группы высокого риска HBV-инфицирования необходимо тестировать на наличие HBsAg. Лицам, инфицированным HBV, с профилактической целью показано назначение противовирусного лечения с момента начала противоопухолевой химиотерапии или окончания курса иммуносупрессивной терапии в течение последующих 6 мес. Имеются сообщения о рецидиве вирусной репликации после отмены ламивудина у больных с исходно высокой вирусной нагрузкой. Поэтому HBsAg-положительным пациентам с уровнем HBV DNA более 2000 МЕ/мл до начала цитотоксической химиотерапии необходимо проводить противовирусную терапию до тех пор, пока у них не будут достигнуты критерии ответа на лечение.

В небольшом исследовании выявлено повышение уровня HBV DNA у пациентов после трансплантации почки, что потребовало назначения ламивудина. В настоящее время исследования сфокусированы на возможности применения ламивудина, адефовира и энтекавира при ожидаемой длительности лечения более 12 мес и повышенном риске развития резистентности к ламивудину. В целом с учетом быстрого наступления противовирусного действия и отсутствия нефротоксических эффектов предпочтение отдается ламивудину и энтекавиру. Препараты ИФН- α не показаны этим больным из-за миелосупрессивного эффекта и риска обострения гепатита.

Установлено, что у HBsAg-негативных пациентов, у которых обнаружены anti-HBcor, anti-HBs или изолированные anti-HBcor, также существует возможность реактивации HBV-инфекции.

Однако на сегодняшний день отсутствуют информация и рекомендации по рутинной профилактике реактивации HBV у данной категории лиц.

Клинически манифестный острый гепатит В

Большинство пациентов с острым гепатитом В не нуждается в проведении противовирусного лечения, так как более чем у 95% взрослых происходит спонтанное выздоровление. В небольшой серии случаев с/без сравнения с группой контроля, где лечение не проводилось, назначение ламивудина сопровождалось улучшением выживаемости пациентов с тяжелым и фульминантным гепатитом В. Ограниченные данные, включая одно проспективное рандомизированное контролируемое исследование по интерферонотерапии, показали, что противовирусное лечение не снижает частоту хронизации HBV-инфекции, так как у всех участников исследований наступило выздоровление.

Несмотря на отсутствие должным образом спланированных исследований, доводом в пользу применения аналогов нуклеозидов у всех пациентов с фульминантным гепатитом В служит безопасность этих препаратов и тот факт, что большинство таких больных в конечном счете нуждается в трансплантации печени. Совещание Национального института здоровья США (2006 г.), посвященное HBV-инфекции, предложило проведение противовирусного лечения пациентам с затяжным тяжелым течением острого гепатита В, характеризующимся повышением МНО (международное нормализованное отношение) и выраженной желтухой на протяжении более 4 нед. С учетом безопасности, быстрого наступления противовирусного действия, короткой ожидаемой длительности лечения средствами выбора считаются ламивудин и телбивудин. Исключение составляют пациенты, которым планируется трансплантация печени. Также возможно назначение энтекавира. Применение адефовира менее предпочтительно из-за медленного развития противовирусного эффекта и потенциальной нефротоксичности. Интерферонотерапия противопоказана данной категории пациентов из-за риска усугубления тяжести гепатита и высокой частоты побочных эффектов.

УДК 616.3:616008.9056.5

Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома

(Обзор литературы)

И.Э. Корочина

(ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ»)

Gastroenterological aspects of metabolic syndrome (Review of the literature)

I.E. Korochina

Цель обзора. Осветить проблему поражения органов пищеварения при метаболическом синдроме с клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических позиций.

Последние данные литературы. Опубликованные в последние годы в научной литературе сведения по рассматриваемой проблеме свидетельствуют о сопряженности метаболического синдрома с характерными гастроэнтерологическими проявлениями – стеатозом печени и поджелудочной железы, хроническими панкреатитами, желчнокаменной болезнью, холестерозом желчного пузыря. Предполагается, с одной стороны, основополагающая роль жировой болезни печени и поджелудочной железы в развитии метаболических нарушений с формированием синдрома инсулинорезистентности, с другой стороны, указывается, что гиперинсулинемия, гипергликемия, дислипидемия и микроциркуляторные нарушения отягощают гастроэнтерологические страдания. По мнению автора, триггером прогрессирования коморбидной патологии системы пищеварения при метаболическом синдроме выступает воспаление, тесно сопряженное с развитием как стеатогепатита, стеатопанкреатита, холедохолитиаза, кишечной эндотоксемии, сопутствующих заболеваний и их осложнений, так и, главным образом, ожирения, облигатного для метаболического синдрома.

Заключение. Изменения органов системы пищеварения, характерные для метаболического синдрома, не только вторичны на его фоне, но и способствуют прогрессированию данного синдрома и развитию осложнений, замыкая патогенетический круг.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, желудок, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз поджелудочной железы, желчнокаменная болезнь, воспаление.

Aim of the review. To emphasize problem of digestive organs lesion at metabolic syndrome from clinical, laboratory, instrumental and morphological points of view.

The recent literature data. Data on presented problem published in the last years in scientific literature testify interlinking of metabolic syndrome to typical gastroenterological manifestations – steatosis of the liver and pancreas, chronic pancreatitis, cholelithiasis, cholesterosis of the gallbladder. The basic role in development of metabolic disorders with insulin resistance syndrome is supposed, on one hand, to steatosis of the liver and pancreas and, on the other hand, to hyperinsulinemia, hyperglycemia, dyslipidemia and microcirculation disorders, that aggravate gastroenterological problems. In the author's opinion, inflammation, intimately conjugated to development of steatohepatitis, steatopancreatitis, choledocholithiasis, intestinal endotoxemia, concomitant diseases and their complications (mainly obesity, that is obligatory for metabolic syndrome) is the trigger of comorbid digestive pathology progression at metabolic syndrome.

Conclusion. Changes of digestive organs, characteristic for metabolic syndrome, are not only secondary by their origin, but also promote further progression of this syndrome and development of complications, closing vicious pathogenic circle.

Keywords: metabolic syndrome, insulin resistance, stomach, gastroesophageal reflux disease, non-alcoholic fatty liver disease, steatosis of the pancreas, cholelithiasis, inflammation.

Еще со времен Гиппократ эмпирически была замечена связь болезней с конституцией человека, но теория *метаболического синдрома* (МС) с инсулинорезистентностью в основе, разработанная G.M. Raeven [89], стала общепризнанной только в конце XX в. С тех пор понятие МС было несколько уточнено и объединяет ныне абдоминальное ожирение, *артериальную гипертензию* (АГ), дислипидемию, гипергликемию [64], индуцирующие, вторичные нарушения системы гемостаза, приводящие к ранней смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 33].

Наряду с указанными патологическими состояниями у больных с МС чаще, чем у лиц без его проявлений, обнаруживаются изменения со стороны органов пищеварения [30]. Однако связи МС и патологии *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) посвящены единичные исследования, а большинство работ отражает взаимоотношения отдельных компонентов МС и некоторых гастроэнтерологических нозологий. Обилие найденной литературы не столько по исследуемому, сколько по смежным вопросам свидетельствует о большом интересе к проблеме и необходимости систематизации накопленных знаний.

Повышенная частота патологии системы пищеварения у обследуемых с избыточной массой тела и ожирением, сахарным диабетом и другими метаболическими нарушениями [12] подтверждает теорию предрасположенности к определенным внутренним болезням лиц с различными типами конституции [58]. Этим объясняют «характерные» сочетания болезней и состояний (синдромы), возникающие на одной конституциональной почве, имеющие общие системные этиологические корни и взаимно содействующие появлению друг друга. Понятие МС как раз является отражением этих взглядов, хотя предрасположенность пикников к *желчнокаменной болезни* (ЖКБ) и определенному типу *цирроза печени* (ЦП) была замечена значительно раньше [58].

Сегодня известно, что каждый компонент МС в отдельности и их кластеры сопровождаются вторичным метаболическим поражением *печени*, главным образом по типу *неалкогольной жировой болезни* (НЖБП) [18, 30, 51], когда более 5% массы органа составляет жир, накапливаемый в гепатоцитах в виде триглицеридов [54]. О влиянии ожирения на этот процесс беспристрастно свидетельствует статистика: если средняя распространенность НЖБП составляет 23% и колеблется от 3 до 58%, то среди тучных людей достигает 74–90–100%, преимущественно за счет *стеатоза*, а у 20–47% диагностируется *стеатогепатит* (СГ) [5, 72, 73]. С повышением степени ожирения и тяжести инсулинорезистентности возрастает риск развития НЖБП. Увеличение ее распространенности параллельно «эпидемии» ожирения позволило для подтверждения жи-

вой болезни печени использовать *индекс массы тела* (ИМТ) [88]. В то же время до 25% больных с НЖБП могут не страдать ожирением, но иметь четкие лабораторные доказательства инсулинорезистентности [5]. Предикторами тяжелого течения заболевания считают возраст старше 45 лет, патологическое ожирение, сахарный диабет 2-го типа, женский пол, генетические факторы [5] — по большей части основные стигмы МС. Таким образом, подтверждается тесная связь НЖБП с развитием МС.

Длительное время считалось, что НЖБП протекает доброкачественно, однако в последние годы доказано, что у четверти (27%) пациентов в течение 9 лет развивается *фиброз*, у каждого пятого (19%) — *цирроз* различной степени выраженности [91]. При более длительном наблюдении прогрессирование фиброза выявляется у 50% больных НЖБП [70], причем часто этот процесс протекает без клинических манифестаций [55, 56]. Популяционные исследования свидетельствуют о том, что около 80% криптогенных ЦП являются исходами НЖБП [56].

НЖБП может быть как проявлением различных заболеваний, так и самостоятельной патологией [47]. Но известная полиэтиологичность НЖБП и отсутствие специфических лабораторных маркеров дифференциальной диагностики [7, 8, 11, 14, 63] формируют понимание жировой инфильтрации печени как неспецифический ответ на воздействия, сходные по механизмам повреждения с группой заболеваний, которые приводят к депонированию в печени жира и обозначаются морфологическим термином «жировая инфильтрация печени».

Выделяемые ныне 4 морфологические формы жировой дистрофии — очаговая диссеминированная без клинических проявлений, выраженная диссеминированная, зональная (в различных отделах дольки) и диффузная, по сути, отражают стадийность НЖБП как динамически прогрессирующего дисметаболического процесса: развиваясь от центра, накопление жировых включений в гепатоцитах постепенно полностью охватывает дольки печени. Мелкокапельный стеатоз в гепатоцитах без видимых нарушений структуры клеток постепенно трансформируется в крупнокапельные изменения со смещением ядер к периферии гепатоцитов. При разрыве мембран гепатоцитов происходит слияние нескольких жировых капель с образованием жировых кист, в цитоплазме часто обнаруживаются несливающиеся, окруженные тонкой мембраной капли жира, характеризующие хронический процесс — жировую дегенерацию печени [41, 47, 62, 63].

Кроме того, количественная оценка степени жировой дистрофии печени у больных с ожирением указывает на разные стадии ее поражения: в 6–36% случаев жировые вакуоли не выявля-

ются, в 17–40% жировая дистрофия охватывает менее $\frac{1}{4}$ печеночных клеток, в 11–25% — от $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{2}$, в 17–28% — от $\frac{1}{2}$ до $\frac{3}{4}$, в 15–17% — свыше $\frac{3}{4}$ печеночной паренхимы [69]. А по единичным результатам динамического гистологического контроля более чем у $\frac{1}{3}$ пациентов с НЖБП наблюдается прогрессирование процесса (развитие цирроза у $\frac{1}{6}$ обследованных) [47]. В целом морфо-клинические характеристики печени при ожирении подразделяют на известные последовательные этапы [13, 52]:

- стеатоз — преобладание жировой дистрофии гепатоцитов над всеми другими морфологическими изменениями;
- стеатогепатит — выраженные воспалительные инфильтраты как в строме, так и в паренхиме с наличием очаговых некрозов;
- стеатозифиброз — преобладание фиброза портальной стромы, но без нарушения дольковой структуры;
- стеатозирроз — нарушение дольковой структуры печени.

Однако патогенез НЖБП до сих пор до конца не ясен и связь между стеатозом, стеатогепатитом и развитием фиброза полностью не изучена. Не исключено, что именно инсулинорезистентность является триггером этого процесса. Тем более, что в настоящее время особо важную роль в патогенезе **неалкогольного стеатогепатита** (НАСГ) отводят нарушениям углеводного и липидного обмена [34]. Установлена четкая взаимосвязь НЖБП с расстройствами углеводного обмена, обусловленными инсулинорезистентностью [15]. Сахарный диабет 2-го типа и/или нарушение толерантности к глюкозе ассоциируются с НЖБП в 75% случаев: у 60% больных верифицируется жировая дистрофия, у 15% — СГ. С развитием НЖБП связан и целый ряд нарушений липидного обмена: гиперлипидемия диагностируется у 20–80% больных СГ [5]. Сопоставление результатов исследований последних лет указывает на значительное влияние МС в целом и его компонентов в частности на течение всех стадий НЖБП.

Сегодня известно, что развитие **стеатоза печени** может быть обусловлено множеством факторов:

- чрезмерным экзогенным поступлением из кишечника продуктов гидролиза липидов в гепатоциты жиров и жирных кислот, превышающим способность гепатоцитов к секреции липидов, что и приводит к депонированию жира [62, 63];
- рядом эндогенных механизмов [14, 54, 63], таких как:
 - поступление жира с пищей в избыточном количестве;
 - усиление периферического липолиза (действие алкоголя, никотина, кофеина, катехоламинов, кортизола и др.) и захват жирных кислот

печенью из кровотока;

- усиленный синтез жирных кислот и/или их этерификация;
- снижение β -окисления и утилизации жирных кислот гепатоцитами;
- блокада ферментов, участвующих в синтезе **липопротеидов низкой плотности** (ЛПНП) и их секреции (угнетение процессов окисления жирных кислот в митохондриях);
- функциональная печеночная недостаточность и нарушение секреции липопротеидов из гепатоцитов;
- снижение синтеза и/или дефицит белка в гепатоцитах;
- влияние инсулинорезистентности на развитие метаболической гепатопатии.

Как видно, сочетание многих из указанных факторов имеет место при НЖБП и МС. Избыток инсулина, характерный для последнего состояния, способствует усилению липолиза висцерального жира с освобождением огромного количества **свободных жирных кислот** (СЖК). Повышение окисления СЖК печенью приводит к активации глюконеогенеза, а уменьшение чувствительности гепатоцитов к инсулину — к снижению поглощения глюкозы. Таким образом, на фоне инсулинорезистентности печень активно усваивает желчные кислоты и синтезирует в гепатоцитах триглицериды *de novo*, что и содействует развитию и прогрессированию стеатоза [2, 11].

Морфологические и биохимические маркеры интенсивности фиброобразования при НЖБП указывают на его наличие уже на этапе стеатоза [57], хотя накопление жировых включений гепатоцитами может длительно продолжаться и как фоновое состояние. В других работах отмечается, что степень стеатоза нередко соответствует выраженности фиброза [23], но жировая дистрофия печени без воспаления наблюдается все же чаще, чем стеатогепатит, а у многих пациентов стеатоз в течение жизни так и не успевает прогрессировать в цирроз [76]. Тем не менее предполагается, что сочетание высокого ИМТ с пониженным уровнем активности аланинаминотрансферазы сыворотки крови можно расценивать как признак прогрессирующего фиброза при НЖБП [88].

В ответе на вопрос «что способствует прогрессированию жировой болезни печени: накопление жира в ней или воспаление?» приоритет отдают последнему, так как им обусловлена большая часть гистологических изменений, наблюдаемых при прогрессировании НЖБП (от повреждения мембран с некрозом клеток до активации звездчатых клеток перекисными альдегидами к продукции коллагена) [7]. При этом **стеатогепатит** (СГ) рассматривается как воспалительный фактор, индуцирующий прогрессирование НЖБП [23]. Уже на стадии СГ установлены существенные изменения метаболизма компонентов внеклеточ-

ного матрикса: усиление интенсивности синтеза коллагена, гликозаминогликанов, острофазовых белков на фоне достоверного снижения интенсивности процессов коллагенолиза и биосинтеза гликопротеинов [57]. Избыточное коллагенообразование, повышенный синтез цитокинов, сопровождающие активность патологического процесса в печени, стимулируют тромбоциты в системе внутрипеченочных вен к выбросу тромбоцитарного фактора роста- α и трансформирующего фактора роста- β , что способствует дальнейшему развитию фиброза. Было также показано, что индекс фиброза возрастает по мере увеличения активности СГ [57]. Поэтому наибольший интерес исследователей вызывает именно СГ: его причины, характер течения, последствия и возможность их предотвращения. Оказалось, что и инсулинорезистентность чаще отмечается у пациентов с СГ, чем с печеночным стеатозом [81]. А по мнению ряда авторов, сочетание инсулинорезистентности и абдоминального ожирения обладает триггерным влиянием на активность и стадию развития НАСГ и его переход в цирроз [11, 13, 23].

Особенностью **фиброза печени** — типовой реакции на хроническое поражение — является наличие «точек роста» соединительной ткани (портальная зона, центральная зона дольки и пространства Диссе), в соответствии с которыми формируются портальный, центральный и перигепатоцеллюлярный фиброз [12, 22, 27]. Последний прогностически наиболее неблагоприятен, так как сопряжен с нарушениями трансинусоидального обмена и метаболической функции гепатоцитов. А известная ныне резорбция коллагеновых фибрилл гепатоцитами за счет их макрофагальных свойств [42] при НЖБП нивелируется, и перигепатоцеллюлярный фиброз имеет тенденцию к дальнейшему прогрессированию. В условиях СГ дополнительно активируются фиброзирующие механизмы других матрикс-продуцирующих клеток (фибробластов и миофибробластов портальных трактов, гладкомышечных клеток сосудов и миофибробластов вокруг центральных вен). Этому также способствует активация метаболических нарушений, сопряженная с воспалительным процессом [81].

Окислительный стресс и TNF/эндотоксин-опосредованное повреждение, согласно общепризнанной «двухтолчковой» теории, реализуют переход от стеатоза печени к СГ. Окислительный стресс ведет к компенсаторной гиперинсулинемии, которая активирует симпатическую нервную систему и усиливает дальнейшее избыточное образование продуктов свободнорадикального окисления. Последние при истощении многоступенчатой системы антиоксидантной защиты срывают механизмы адаптации и способствуют развитию нерегулируемого окислительного стресса, который, опосредуя высвобождение *фактора*

некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина-1 β , также приводит к дефициту секреции и дефектам действия инсулина [15].

И если длительное время пытались определить первопричину воспаления, то исследования последних лет показали, что сама тучность способствует провоспалительному выделению цитокинов и формированию воспалительного процесса в печени [74, 79, 85, 86, 90, 92, 94]. Установлено также, что цитокины адипоцитов («адипокины») и лептин могут играть ключевую роль в прогрессировании НЖБП [76], так как TNF- α и некоторые другие приводят не только к повреждению гепатоцитов, но и к развитию инсулинорезистентности [65, 75].

Таким образом, реализуется неспецифическая цепная реакция: секреция цитокинов, включая TNF- α , интерлейкины-6, -8, -2, -1 \rightarrow некроз/апоптоз гепатоцитов \rightarrow активация стеллатных клеток Ито трансформирующим фактором роста- β \rightarrow стимуляция избыточного коллагенообразования с развитием фиброза, а при длительном персистировании процесса — цирроза печени. Повышение в крови больных СГ профиброгенных цитокинов в тесной взаимозависимости коррелирует с активностью цитолитического синдрома, интенсивностью фиброзирования печени, степенью инсулинорезистентности, гиперлипидемии, содержанием в крови лептина, показателями эндотелиальной дисфункции [79, 85, 86, 90].

Итак, большинство теорий указывают на важную роль *перекисного окисления липидов* (ПОЛ), которые в силу высокой химической активности могут быть причиной повреждения биологических мембран, нарушения функций печени и развития СГ [63].

Часто в печени больных с ожирением гистологи обнаруживают воспалительную очаговую инфильтрацию макрофагами в паренхиме и строме органа, что расценивается как источник образования цитокинов, способствующий трансформации стеатоза в СГ. Не исключается, что гепатотропные вирусы гепатита С [9, 82] и ТТ [24] могут индуцировать развитие стеатоза печени.

Некоторые гипотезы объясняют отдельные звенья патогенеза. В частности, вторичное неспецифическое воспаление может стать результатом накопления в печеночной клетке свободных радикалов и токсических метаболитов под воздействием кишечной эндотоксемии [43, 63, 64]. Показано, что у лиц с жировой инфильтрацией печени свободные жирные кислоты экспрессируют цитохром P450 2E1, генерируются свободные радикалы из эндогенных кетонов и альдегидов, вследствие чего создается дополнительный фон для развития СГ [7, 8].

Таким образом, патогенетический круг НЖБП замыкается и приводит к характерным изменениям паренхимы печени при инсулинорезистентно-

сти с прогрессированием от 20% при начальных нарушениях углеводного обмена до 98–100% при разрывном МС [71].

В начале XXI в. было высказано предположение о том, что жировая инфильтрация печени является предиктором инсулинорезистентности и основой полиорганной патологии при МС [27, 28, 30]. В последнее время эта точка зрения находит все большее подтверждение и выдвигается новая концепция — инсулинорезистентности самих гепатоцитов в развитии НЖБП и МС [83, 84, 87, 93].

«Другой стороной» НЖБП является высокая частота выявления у этих больных нарушения толерантности к глюкозе (20%) и сахарного диабета 2-го типа (40%), в связи с чем НЖБП рассматривают как предвестник расстройств углеводного обмена [2, 67, 70]. А печень при МС не только занимает важное место в патогенезе инсулинорезистентности, гипергликемии и дислипидемии, но и выступает в роли органа-мишени [4, 20]. Глубокий анализ проблемы позволил ряду исследователей предложить рассматривать НЖБП как компонент МС [27, 28, 30, 34], поскольку именно печень оказалась ключевым звеном патологических процессов при МС. Однако среди официальных критериев последнего нет прямых указаний на НЖБП [64, 66, 68, 78, 89].

Тесная анатомо-функциональная связь билиарной системы печени с *поджелудочной железой* (ПЖ) и *органами гастродуоденальной зоны* способствует формированию и прогрессированию патологических изменений в этих органах [30]. При НЖБП чаще латентное, реже клинически манифестное изменение функций гепатоцитов приводит к формированию неполноценных желчных мицелл с повышенным уровнем холестерина и сниженным содержанием фосфолипидов и желчных кислот, что усиливает литогенность желчи и способствует развитию ЖКБ [11], которая занимает 3-е место по частоте после сердечно-сосудистых заболеваний и диабета и, возможно, вторична на фоне метаболических нарушений.

Среди взрослого населения частота обнаружения *холелитиаза* составляет 10–15% и отмечается устойчивая тенденция к ее увеличению [31]. Распространенность ЖКБ нарастает не столько с возрастом — до 9,53–11,16% у женщин и 1,94–2,16% у мужчин [50], сколько с метаболическими нарушениями: выявляется она у лиц с сахарным диабетом в 17,6% [59], с избыточной массой тела — в 64,7%, с ожирением высоких градаций — до 100% случаев [17].

Уровень холестерина при ЖКБ меняется также в зависимости от возраста и ИМТ [21]. Обнаружено и то, что у таких больных концентрация инсулина повышена при различных стадиях заболевания, особенно в период форми-

рования желчных конкрементов (ядрообразования). В связи с этим изучается роль инсулина как фактора риска ЖКБ [34].

Предположение о наличии непосредственной связи МС с развитием холелитиаза получило подтверждение в ряде исследований, установивших, что формирование ЖКБ у женщин без традиционно оцениваемого ожирения обусловлено нарушением распределения жировой ткани с преимущественной аккумуляцией в висцеральных интраабдоминальных жировых депо. У этой категории пациентов имеют место относительная базальная гиперинсулинемия, признаки инсулинорезистентности, а также нарушение инсулиновой реакции на прием экзогенного жира [48]. Таким образом, наряду с давно известными причинами конкрементобразования наиболее значимые из них (перенасыщение желчи холестерином, снижение сократительной функции желчного пузыря и дисбаланс промоторно-ингибиторных механизмов нуклеации холестерина в желчи, гиперинсулинемия) связаны с МС.

Тенденция к «омоложению» и росту распространенности ЖКБ, а также ее фенотипические метаморфозы являются отражением эпидемии охвативших мир неинфекционных метаболических болезней, прежде всего ожирения, дислипидемии, сахарного диабета, МС. Если типичными жертвами ЖКБ в 1930 г. были пациентки, описываемые как 5F (*female* — женщина, *fair* — блондинка, *fat* — полная, *forty* — старше 40 лет, *fertile* — имевшая беременность) [77], то сегодня характерны рост заболеваемости среди мужского населения и числа больных с нормальной массой тела, увеличение частоты выявления болезни с возрастом, тесная связь с сопутствующим сахарным диабетом, ЦП, наследственностью (наличие холелитиаза у матери), перенесенными ранее операциями на толстой кишке, приемом лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, клофибрат) [10].

При ЖКБ нарушения функций печени характеризуются снижением желчсекреторной и желчэксекреторной активности гепатоцитов и замедленным пассажем желчи в двенадцатиперстную кишку. Холелитиаз оказывает существенное негативное влияние на способность печени вырабатывать желчь: при желчекаменносительстве до 1 года нарушения синтеза желчи обнаруживаются у 67% пациентов, а при длительности заболевания более 5 лет — у 91%. Кроме того, ЖКБ почти у половины больных (47%) «сопровождается» холестерозом фатерова соска (в месте скопления эфиров холестерина в виде пенистых клеток и активации «сокращающих» рецепторов папиллярных мышц), нарушающим транспорт желчи в двенадцатиперстную кишку и вызывающим дисфункцию пищеварения [53].

У тучных больных в желчи отмечено снижение пула первичных (холевых) кислот и увеличе-

ние пула вторичных (дезоксихолевых) кислот с уменьшением пропорции гликоконъюгатов холатов при развитии жирового гепатоза и атеросклеротической патологии сердечно-сосудистой системы. Ядерные рецепторы гепатоцитов (PPARs и LXRs), обеспечивающие транскрипцию, играют главную роль в обмене холестерина. Причем LXRs активируются метаболитами холестерина и по механизму обратной связи обеспечивают регулирование уровня холестерина в клетке. В связи с этим их признают одним из основных участников патогенеза атеросклероза. Оказалось, что те же транскрипционные факторы занимают важное место не только в метаболизме холатов, но и в транспорте холестерина и других компонентов желчи в каналикулы [35].

Независимо от наличия или отсутствия общего ожирения при ЖКБ обнаруживается нарушение толерантности к пищевому жиру, проявляющееся длительной постпрандиальной гипертриглицеридемией и отсутствием повышения уровней холестерина ЛПНП [48]. Установлено, что даже при нормальных показателях холестерина сыворотки крови не исключаются существенные сдвиги в системе его внеклеточного транспорта, так как имеют значение содержание холестерина в различных фракциях липопротеидов, качество и соотношение апопротеинов [34]. Кроме того, ожирение и гипертриглицеридемия, наряду со снижением активности холестериновой ацил-КоЛ-холестеринацилтрансферазы и холестерин-7 α -гидроксилазы с реализацией наследственного фактора (увеличение числа Апо-В или Апо-Е-рецепторов, расположенных на мембране клетки), приводят к гиперсекреции холестерина. А уменьшенное выведение желчных кислот в кишечник, которое наблюдается при НЖБП и вторично развивающейся ЖКБ, обуславливает повышение синтеза холестерина в тонкой кишке. Перенасыщение желчи холестерином может возникать также как следствие снижения синтеза желчных кислот в печени (уменьшение активности 7 α -гидроксилазы) и изменения энтерогепатической циркуляции [34]. Так на тонком биохимическом уровне подтверждается связь МС с НЖБП и ЖКБ.

Инсулинорезистентность считают одним из факторов, способствующих развитию холелитиаза у женщин, независимо от наличия или отсутствия у них ожирения. Женщины, больные ЖКБ и ожирением, имеют выраженную гипотоническую дисфункцию желчного пузыря, ассоциированную с аккумуляцией жировой ткани в висцеральных абдоминальных жировых депо [48]. Наличие сопутствующих поражений желчевыводящих путей (например, хронического холецистита, холестероза или полипоза) усугубляет биохимические показатели литогенности желчи [11, 23].

На клиническом материале показана связь между ЖКБ и развитием атеросклероза брюшной

аорты и сонных артерий, причем степень выраженности последнего зависела от длительности и тяжести ЖКБ [37]. Изменение концентрации и соотношения липопротеинов сыворотки крови, гиперхолестеринемия, повышение концентрации холестерина в желчи и увеличение абсорбции холестерина слизистой оболочкой желчного пузыря, нарушение его моторно-эвакуаторной функции приводят не только к развитию ЖКБ, но и к формированию холестероза желчного пузыря [21, 39].

По данным литературы, у больных с **холестерозом желчного пузыря** выявляются дислипидемические проявления МС — повышенные уровни общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и сниженные концентрации антиатерогенных *липопротеидов высокой плотности* (ЛПВП) [19, 30, 44, 45]. Холестероз часто обнаруживается у больных с коронарным атеросклерозом, *гипертонической болезнью* (ГБ), ожирением и НАСГ, что позволило ряду исследователей рассматривать желчный пузырь как орган-мишень при атерогенной дислипидемии и говорить о его поражении не как о самостоятельном заболевании, а как о системном проявлении нарушенного метаболизма холестерина в печени [53]. Вместе с другими исследователями [39, 45] мы готовы поддержать эту точку зрения, но структуры желчного пузыря, наряду с аортой, коронарными, сонными и другими артериальными сосудами и полыми органами, рассматриваем как место депонирования атерогенных масс. Кроме местной реакции (атеросклероза с последующим местным нарушением кровообращения) никаких системных последствий от отдельно взятой атеросклеротической бляшки или холестероза желчного пузыря не наступает. Поэтому холестероз желчного пузыря следует рассматривать как аналогичное атеросклерозу поражение, отличающееся только локализацией [39], и как одно из системных проявлений нарушений липидного обмена [45]. Аналогичные взгляды позволили поражения, патогенетически связанные с нарушениями липидного гомеостаза (облитерирующий атеросклероз, хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения, холестероз желчного пузыря, желчнокаменная болезнь, липогенный панкреатит, жировой гепатоз), объединить в липидный дистресс-синдром [53].

Мы считаем, что на роль органа-мишени при МС, независимо от наличия ожирения, в большей степени претендует печень. Именно она первая претерпевает характерные для НЖБП изменения с последующим нарушением метаболизма во всем организме. И хотя следом за ней подобными изменениям подвергаются другие паренхиматозные и трубчатые органы (жировая инфильтрация миокарда, почек, поджелудочной железы, мозга, атеросклероз сосудов, холестероз желчного пузы-

ря), инициатором развития МС есть все основания считать НЖБП, так как формирование холестерина в организме гепатоцитами не вызывает сомнений. Этерификация и хранение в гепатоците, упаковка в *липопротеиды очень низкой плотности* (ЛПОНП), секреция в кровь и желчь, конвертация в холаты и их выведение с желчью — все наполнено глубоким метаболическим смыслом. И образование, и захват оксистерола с последующим реверсионным транспортом холестерина ЛПВП служат поддержанию липидного гомеостаза путем возврата стеринов в печень. Таким образом, именно печень претендует на роль основного регулятора холестерина обмена [35]. НЖБП и ЖКБ сопряжены с отдельными компонентами и МС в целом. Причем НЖБП выступает в роли инициатора, а ЖКБ, на наш взгляд, является следствием стабильных метаболических нарушений и в этом смысле осложнением МС.

Научные исследования последних лет показали, что лица с избыточной массой тела или ожирением имеют склонность к развитию не только НЖБП, но и к аналогичному поражению *поджелудочной железы*. Часто рассматриваемый как один из этиологических факторов панкреатита и не всегда четко дифференцируемый в рутинной клинической практике *стеатоз поджелудочной железы* (СПЖ) вызывает в последнее время все больший интерес ученых с позиции развития МС. По мнению некоторых клиницистов, СПЖ от хронического панкреатита отличают относительно невыраженный болевой синдром, гиперлипидемия, преимущественно за счет гипертриглицеридемии, уробилиногенурия и невысокий уровень амилаземии, тенденция к гипергликемии [22, 47]. Установлена четкая взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью, с хроническим панкреатитом [15]. Указывается на возможность развития хронической панкреатической недостаточности при нарушениях липидного обмена. Внешнепанкреатическая недостаточность у пациентов с МС проявляется главным образом в виде нарушения продукции липазы, бикарбонатов и жидкой части секрета. А наиболее выраженная инсулярная недостаточность сопряжена со IIa, IV и V типами дислипидемии [16]. Снижение функциональной активности железы при МС с дислипидемиями могло быть следствием как разобщения процессов окисления и фосфорилирования, угнетения циклазной системы панкреоцитов, ухудшения реологических свойств крови, так и рано развивающегося атеросклеротического изменения сосудов ПЖ.

Выявлено, что анатомически васкуляризация поджелудочной железы зависит от типа телосложения [32]. Конституциональная вариабельность сосудов и приобретенные болезни способствуют

абдоминальной ишемии. По данным секционного материала, у 40–50% больных обнаруживается поражение висцеральных артерий. При ангиографическом исследовании признаки нарушения проходимости последних выявляются в 4–50% случаев, поражение чревного ствола — в 20–60%, верхней брыжеечной артерии — в 18–35%, нижней брыжеечной — в 4–27% [25]. Нарушения терминального кровообращения в ПЖ отрицательно сказываются на состоянии как экзокринной, так и инкреторной ее функции. Расстройства внутрипанкреатического кровообращения при МС чаще встречаются и более выражены у пациентов старшей возрастной группы с массивным ожирением при наличии гиперлипидотеидемии II и IV типов [16] и со временем, возможно, будут рассматриваться как ишемическая болезнь ПЖ.

Кроме того, длительная гиперинсулинемия, часто обусловленная МС, способствует сужению просвета артериол за счет пролиферации их гладкомышечных клеток, что играет существенную роль в нарушении кровоснабжения, прежде всего в печени, ПЖ, слизистой оболочке, богатых сосудами. Это, в свою очередь, чревато развитием дистрофических и атрофических изменений [3].

Звездчатые клетки, существующие не только в печени, но и в поджелудочной железе, легких, почках, кишечнике [80], активируются, что закономерно сопровождается развитием фиброза, аналогично рассмотренному выше процессу в печени. Имеются данные о том, что даже при отсутствии клинической симптоматики и нормальном уровне липидов у больных атеросклерозом развивается фиброз ПЖ с изменениями ультразвуковой картины и функциональными нарушениями [40]. Современное понимание проблемы позволяет предположить, что изменения ПЖ (стеатоз, фиброз и т. д.) и ее клеточная недостаточность (инсулярная) сопряжены с инсулинорезистентностью в целом и функциональных клеток железы в частности. При инсулинорезистентности страдание клеток инсулинозависимых тканей (печени, жировой, миокарда, скелетной мускулатуры) проявляется нарушением их функций и вторичной дисгормональной стимуляцией. Для поддержания адекватной утилизации глюкозы периферическими тканями бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы увеличивают продукцию инсулина, что вновь индуцирует гиперинсулинемию, и в дальнейшем развивается МС [1]. В источении инкреторной функции ПЖ, приводящей к клинической манифестации инсулинорезистентности в виде нарушенного углеводного обмена, большая роль отводится рецидивированию хронического воспалительного процесса.

Сегодня уже не вызывает сомнений, что *язвенная болезнь* (ЯБ) не относится к местным страданиям гастроуденальной слизистой обо-

лочки, а принадлежит к заболеваниям целостного организма. По данным В.Б. Гриневича и соавт. [15], у 31% пациентов с *язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки* (ЯБДПК) выявляются расстройства углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе/гипергликемии натощак (в 21% случаев) и сахарного диабета 2-го типа (в 10% случаев), а коррекция углеводного обмена позволяет в 2 раза снизить частоту рецидивирования ЯБ.

Установлена четкая взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью, с развитием ЯБ, особенно рецидивирующим ее течением, длительно рубцующимися язвами [15]. Доказано, что инсулинорезистентность и стойкие нарушения углеводного обмена способствуют прогрессивности клинического течения болезни [29].

Клинически отмечается пролонгация и атипичность болевого абдоминального синдрома в фазе рецидива ЯБ, сочетающейся с нарушениями углеводного обмена, по сравнению с изолированной формой заболевания. Эндоскопические особенности ЯБДПК, ассоциированной с нарушениями углеводного обмена, характеризуются увеличением размеров язвенного дефекта и длительности его рубцевания по мере прогрессирования углеводных нарушений, а также более частым выявлением (60% случаев) хронических эрозий слизистой оболочки желудка. Морфологически характерны наличие в ней изменений по атрофическому типу с наибольшей выраженностью в антральном отделе желудка и формирование ее структурной перестройки по типу дисплазии 1–2-й степени [29].

Однако следует признать, что клинические и прогностические особенности ЯБ, сочетающейся с нарушением толерантности к глюкозе до стадии формирования сахарного диабета, изучены недостаточно. Так, особый интерес вызывает факт более частого рецидивирования изолированной формы ЯБ (на 36%), тогда как при сочетании с сахарным диабетом 2-го типа легкой степени отмечается снижение частоты рецидивирования на 21% [29].

На возникновение и течение ЯБ оказывают влияние не только нарушения углеводного обмена, но и «сосудистые катастрофы», являющиеся неотъемлемой частью проявлений МС: ГБ и *ишемическая болезнь сердца* (ИБС). ЯБ желудка с локализацией язвы в средней и верхней трети в 66% случаев сочетается с ИБС и АГ и развивается в возрасте старше 50 лет. При дуоденальных язвах ИБС наблюдается в 5 раз реже, а АГ в 3 раза реже, чем при желудочных [36].

Нестабильность течения ИБС извращает клинические проявления коморбидной ЯБ, что проявляется несоответствием клинических манифестаций тяжести и динамике структурных изме-

нений в желудке и двенадцатиперстной кишке. Этому способствуют расстройства терминального кровотока в слизистой оболочке по тромбоэмическому или тромбогеморрагическому типу, связанные с общими изменениями микроциркуляции и гемостаза и глубоким угнетением пролиферативной активности эпителия слизистой оболочки [49]. Интенсификация процессов ПОЛ, гиперкоагуляция и гиперлипидемия характерны не только для ИБС, но и для МС. Вкупе с повышенной активностью кислотно-пептического фактора и снижением барьерных функций защиты это ведет к формированию более тяжелых эрозивно-язвенных поражений [44, 49].

В работах последних лет установлена связь нарушений липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью, с *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ) [15]. Особенности ГЭРБ, сочетающейся с ИБС, являются: атипичное течение болезни (отсутствие изжоги, преобладание диспептических изменений), отсутствие параллелизма между клиническими, эндоскопическими и морфологическими изменениями, а также наличие частых осложнений (пищевод Баррета, плоскоклеточный рак, лейкоплакия) [6, 12, 61]. ГЭРБ значительно чаще выявляется у лиц с нестабильной стенокардией, стимулирует каскад патологических реакций, осложняющих клиническое течение ИБС, влияет на длительность и асинхронность процессов реполяризации миокарда и возникновение фатальных аритмий на фоне нарастающей ишемии миокарда [15, 26, 46].

Важное значение в генезе как заболеваний органов пищеварения, так и МС имеет хронический стресс. Избыточная активация липидной триады, катехоламинового звена, гиперсекреция глюкагона, кортизола и паратгормона ведут к прогрессирующим расстройствам метаболизма, сочетающимся со снижением резистентности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, повреждением паренхимы ПЖ, формированием НЖБП, нарушением моторной функции пищеварительного тракта [38]. С воздействием хронического стресса ассоциируются и дисбиотические изменения кишечника, вследствие чего утрачивается важнейшая саногенезирующая гомеостатическая функция кишечной микрофлоры по отношению к нарушенному обмену веществ организма человека [15].

При МС мобилизация энергетических и структурных резервов — глюкозы, жирных кислот, нуклеотидов, аминокислот — в условиях проявления стресс-реакции имеет целью обеспечение срочной адаптации организма к изменившимся условиям существования с формированием транзиторной инсулинорезистентности, направленной на адекватное распределение энергетических субстратов. Однако при наличии длительной стресс-

реакции на фоне гиподинамии избыточная мобилизация энергосубстратов, не реализующихся в локомоцию, приводит к стабилизации инсулинорезистентности [38]. И в этом плане МС может расцениваться как адаптивный процесс, особенно на ранних его стадиях, а НЖБП и поражения поджелудочной железы — как состояния, способствующие реализации этой защиты.

Проведенный анализ наглядно демонстрирует взаимосвязь метаболического синдрома и его компонентов, обусловленных инсулинорезистентностью, с гастроэнтерологическими проявлениями — жировым гепатозом и панкреатозом, желчнокаменной болезнью, холестерозом желчного пузыря, язвенной болезнью, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и дисбиозом кишечника. Имея общие с метаболическим синдромом патогенетические детерминанты, они являются ранними клиническими маркерами инсулинорезистентности и сочетаются с манифестными формами МС. В целом в современной литературе проблема освещается с трех точек зрения:

- сочетание компонентов МС и заболеваний ЖКТ;
- влияние метаболических нарушений на функциональное состояние и морфологию органов системы пищеварения;
- роль патологии ЖКТ в формировании дисметаболического статуса.

Несмотря на обилие работ, подтверждающих первое положение, сегодня недостаточно простой констатации более высокой частоты патологии ЖКТ при МС. Приверженцы второй позиции

считают, что метаболические нарушения, имея системный характер, оказывают влияние и на органы ЖКТ. Странники третьего подхода успешно доказали значимую роль НЖБП и аналогичного поражения поджелудочной железы в развитии МС и ЖКБ.

НЖБП рассматривается как неспецифическое динамически изменяющееся состояние от стеатоза до цирроза, на характер течения которой значительное влияние оказывают воспаление и метаболические факторы. Воздействие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на ранних стадиях развития МС трактуется неоднозначно, но дальнейшее прогрессирование нарушений углеводного и липидного обмена и сосудистые катастрофы отягощают течение болезней ЖКТ.

Несмотря на гипотетичность некоторых заключений автора, сопоставление большинства работ указывает на сходные механизмы поражения органов ЖКТ, стимулируемые факторами воспаления и хроническими сопутствующими заболеваниями. Однако ведущими все же выступают метаболические нарушения.

Некоторые исследователи предлагают различные подходы к лечению сочетанной патологии ЖКТ и МС (гепатопротекторы, инсулиносенситайзеры и пр.) и при этом констатируют положительную динамику состояния органов пищеварения и метаболического статуса [4, 12, 15, 20, 22, 30, 34, 63], что также является косвенным подтверждением взаимовлияния метаболических нарушений и патологии пищеварительной системы.

Список литературы

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. — СПб: Изд-во СПбГМУ, 1999. — 208 с.
2. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы // Сучасна гастроентерология. — 2006. — № 4 (30), С. 8–12.
3. Балахонов Л.В., Непомнящих Л.М., Айдагулова С.В. и др. Структурные реакции слизистой оболочки полости рта при диабетической пародонтопатии // Бюлл. эксп. биол. мед. — 2006. — Т. 142, № 11. — С. 581–584.
4. Богомолов П.О., Никитин И.Г. Лечение неалкогольной жировой болезни печени // Consilium medicum. — 2005. — Экстравыпуск. — С. 11–12.
5. Богомолов П.О., Цодиков Г.В. Неалкогольная жировая болезнь печени // Consilium medicum. — 2006. — Т. 4, № 1. — Доступен по URL: http://www.consilium-medicum.com/media/refer/06_01/56.shtml.
6. Бондаренко Е.Ю., Звенигородская Л.А., Чикунова Б.З., Хомерики С.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с метаболическим синдромом // Клини. геронтол. — 2007. — № 1. — С. 18–21.
7. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит // Врач. — 2006. — № 7. — С. 33–37.
8. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 21–25.
9. Буеверов А.О. Стеатоз печени при хроническом гепатите С: нужно ли вносить изменения в стандартные схемы лечения? // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2005. — № 2. — С. 31–36.
10. Бурков С.Г., Гребнев А.Л. Факторы риска развития желчнокаменной болезни. Статистические данные // Клини. мед. — 1994. — Т. 72, № 3. — С. 59–62.
11. Вахрушев Я.М., Сучкова Е.В. Жировой гепатоз // Тер. арх. — 2006. — Т. 78, № 11. — С. 83–86.
12. Гастроэнтерология: клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Волга Медиа, 2003. — 64 с.
13. Голощанов А.В. Характеристика основных параметров метаболического сердечно-сосудистого синдрома и морфо-функциональное состояние печени у молодых мужчин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2004. — 22 с.
14. Григорьев П.Я. Жировой гепатоз (жировая инфильтрация печени): диагностика, лечение и профилактика // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 4, № 1 — С. 30–31.
15. Гриневич В.Б., Ласый В.П., Успенский Ю.П. и др. Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения: значение для теории и практики // Рос. кардиол. журн. — 2003. — Т. 39, № 1. — С. 74–79.
16. Дмитриев А.Н. Метаболический синдром и поджелудочная железа: состояние экзокринной и инкреторной функции поджелудочной железы при различных типах гиперлиппротеинемий у пациентов с метаболическим

- синдромом // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 2. — С. 56–58.
17. Дорощеев М.Е., Сухарева Г.В. Выявляемость желчнокаменной болезни в зависимости от наследственной отягощенности в сопоставлении с индексом массы тела у женщин / Материалы 8-го Междунар. Славяно-Балтийского науч. форума «Санкт-Петербург — Гастро-2006» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2006. — № 1–2. — С. 46.
 18. Егорова Е.Г., Ильченко Л.Ю. Печень и метаболический синдром // Гепатология. — 2005. — № 4. — С. 28–35.
 19. Звенигородская Л.А., Овсянникова О.Н., Самсонова Н.Г. Особенности клинического течения и лекарственной терапии холестероза желчного пузыря у больных с ишемической болезнью сердца // Consilium medicum. — 2005. — Приложение. — С. 13–14.
 20. Зилов А.В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2005. — № 5. — С. 13–17.
 21. Иванченкова Р.А., Перова Н.В., Кислый Н.Д. и др. Липопротеиды низкой плотности у больных желчнокаменной болезнью и холестерозом желчного пузыря // Тер. арх. — 2005. — Т. 77, № 2. — С. 10–14.
 22. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколова И.А. и др. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 4. — С. 32–37.
 23. Ильченко Л.Ю., Винницкая Е.В. Повреждение клеточных мембран при алкогольном и неалкогольном стеатогепатитах и их коррекция // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 1. — С. 64–65.
 24. Ильченко Л.Ю., Шарафанова Т.И., Сильвестрова С.Ю. и др. Поражение печени и желчевыводящих путей у больных, инфицированных вирусами гепатитов G и TT / Материалы 5-го Славяно-Балтийского науч. мед. форума «Санкт-Петербург — Гастро-2003» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2003. — № 2–3. — С. 69–70.
 25. Калинин А.В., Стетуро Д.К., Корнеев Н.В. и др. Хронический абдоминальный ишемический синдром и сочетанные с ним заболевания: особенности клиники, диагностики и лечения // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2003. — № 6. — С. 19–23.
 26. Козлова И.В., Логинов С.В., Шварц Ю.Г. Особенности клинического течения и некоторые электрофизиологические характеристики миокарда у пациентов с сочетанием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 2. — С. 37–39.
 27. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2005. — № 4. — С. 21–24.
 28. Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома / Материалы 5-го Славяно-Балтийского науч. мед. форума «Санкт-Петербург — Гастро-2003» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2003. — № 2–3. — С. 82.
 29. Кравчук Ю.А. Клинико-морфологические особенности язвенной болезни 12-перстной кишки, сочетающейся с нарушениями углеводного обмена: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2001. — 20 с.
 30. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 26. — С. 1706–1720.
 31. Лазебник Л.Б., Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. Пути решения проблемы // Тер. арх. — 2005. — Т. 77, № 2. — С. 5–10.
 32. Липатов В.А. Особенности кровоснабжения поджелудочной железы в зависимости от типа телосложения. — Доступен по URL: <http://www.drmed.ru/s.php/1193.htm>.
 33. Мамедов М.Н., Органов Р.Г. Метаболический синдром в реальных клинико-амбулаторных условиях: принципы диагностики и лечения // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2005. — № 6. — С. 41–45.
 34. Мансуров Х.Х., Мироджов Г.К., Мансурова Ф.Х. и др. Инсулинорезистентность у больных метаболическим синдромом и желчнокаменной болезнью // Клин. мед. — 2005. — Т. 83, № 7. — С. 48–51.
 35. Мараховский Ю.Х., Мараховский К.Ю. Гастроэнтерологические аспекты обмена холестерина: гепатоцитарные и каналикулярные компартменты обмена холестерина и их клиникатофизиологическое значение // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 6. — С. 41–55.
 36. Медведев В.Н., Ивкова И.А., Медведева В.Н. и др. Сравнительное исследование клинических, морфологических и функциональных критериев при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 1. — С. 145.
 37. Медведева В.Н., Курицына С.И., Медведев В.Н. Атеросклероз брюшной аорты и сонных артерий и его корреляция с содержанием липидов в сыворотке крови при желчнокаменной болезни // Кардиология. — 2003. — Т. 37, № 8. — С. 40–44.
 38. Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и нагрузкам. — М.: Медицина, 1993. — 256 с.
 39. Минушкин О.Н., Прописнова Е.П. Холестероз желчного пузыря (Обзор) // Кремлевская медицина. — 2000. — № 1. — С. 55–57.
 40. Михайлова О.Д., Кривоносова А.В. Изучение функционального состояния поджелудочной железы у больных атеросклерозом // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 1 (113). — С. 147.
 41. Морозов И.А. Липидные включения печени // Гепатология. — 2005. — № 3. — С. 11–16.
 42. Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В., Непомнящих Д.Л. и др. Ультраструктурное и иммуногистохимическое исследование звездчатых клеток печени в динамике фиброза и цирроза печени инфекционно-вирусного генеза // Бюлл. экп. биол. мед. — 2006. — Т. 142, № 12. — С. 681–686.
 43. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Федоров И.Г. и др. Состояние кишечной микрофлоры у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 5. — С. 40–44.
 44. Нилова Т.В., Звенигородская Л.А., Петраков А.В. Антиоксидантное действие церулоплазмина, перекисное окисление липидов и состояние гемокоагуляции у больных язвенной болезнью с сопутствующей ишемической болезнью сердца // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 1. — С. 148.
 45. Овсянникова О.Н., Звенигородская Л.А., Ильченко А.А. и др. Медикаментозная коррекция атерогенных дислипидемий у пожилых с ишемической болезнью сердца и холестерозом желчного пузыря // Клин. геронтол. — 2006. — № 1. — С. 12–15.
 46. Пасечников В.Д., Иващенко О.Н., Сливко Е.Н., Ковалева Н.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с атипичными клиническими проявлениями / Материалы 8-й Рос. гастроэнтерол. недели // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12 (прил. 17). — С. 10.
 47. Подымова С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) // Тер. арх. — 2006. — Т. 78, № 4. — С. 32–38.
 48. Поляруш Н.А., Дворяшина И.В., Мочалов А.А., Феликсова И.В. Постпрандиальная липемия и инсулинемия у женщин с ожирением и желчнокаменной болезнью // Пробл. эндокринол. — 2006. — Т. 52, № 6. — С. 26–30.

49. Попутчикова Е.А. Острые эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки, осложненные кровотечением, у больных инфарктом миокарда (клинико-морфологическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 23 с.
50. Решетников О.В., Рябиков А.Н., Шахматов С.Г. и др. Значение различных методов оценки распространенности желчнокаменной болезни в популяции: патолого-анатомическая и прижизненная ультразвуковая диагностика // Тер. арх. — 2004. — Т. 76, № 1. — С. 45–48.
51. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Кондратова Н.В., Ушакова Т.И. Роль метаболического синдрома и его компонентов в патогенезе и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита // Гепатология. — 2005. — № 5. — С. 30–36.
52. Романов М.М., Кузин Н.М., Лебедев С.П. и др. Поражение печени у больных алиментарно-конституциональным ожирением крайней степени // Клини. мед. — 1989. — Т. 67, № 11. — С. 14–20.
53. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В. Внепеченочные билиарные дисфункции при липидном дистресс-синдроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 4, № 2. — Приложение «Болезни органов пищеварения». — С. 62–69.
54. Фадеев Г.Д. Жировая печень: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 3 (13). — С. 9–17.
55. Федоров И.Г., Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Неалкогольный стеатогепатит: клиника, патогенез, диагностика, лечение // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6, № 6. — С. 401–405.
56. Хазанов А.И. Возможности прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 2. — С. 26–32.
57. Хухлина О.С. Особенности патоморфологических и метаболических параметров фиброза печени у больных с алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 5 (25). — С. 34–40.
58. Хэгглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней / Пер. с нем. — М.: Триада-Х, 2001. — 800 с.
59. Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Дозадин С.А. Клинико-биохимическая характеристика заболеваний желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом // Клини. мед. — 2005. — Т. 83, № 4. — С. 40–42.
60. Чернин В.В., Баженов Д.В., Осадчий В.А. Клинико-морфологические особенности острых гастродуоденальных эрозий и язв при нестабильном течении ишемической болезни сердца и роль нарушений микроциркуляции, гемостаза, функций желудка в их развитии // Мед. курьер. — 2006. — № 5 (293). — С. 70–73.
61. Шишилов А.Ю., Дымищ М.А. Одновременное рН- и ЭКГ-мониторирование при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца // Актуальные вопросы внутренней медицины и педагогики. — М.: Изд. дом «Русский врач», 2000. — С. 132–136.
62. Яковенко Э.П. Неалкогольные стеатогепатиты как результат нарушения процессов пищеварения и баланса кишечной микрофлоры // Consilium medicum. — 2005. — Приложение. — С. 2–6.
63. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Яковенко А.В. и др. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 6. — С. 78–84.
64. A new worldwide definition of the metabolic syndrome. Consensus from the International Diabetes Federation could help stop the cardiovascular disease time bomb. IDF definition of the metabolic syndrome. (Berlin, 14 April 2005). — Доступен по URL: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf#search=The%20IDF%20consensus%20worldwide%20definition%20of%20the%20
65. Aggarwal B.B. Signaling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword // Nat. Rev. Immunol. — 2003. — Vol. 3, N 9. — P. 745–756.
66. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications, part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation // Diabet. Med. — 1998. — N 15. — P. 539–553.
67. Amarapurkar D.N., Amarapurkar A.D. Nonalcoholic steatohepatitis with diabetes: predictors of liver fibrosis // Ann. Hepatol. — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 30–33.
68. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: The AACE System of Intensive Diabetes Self-Management // Endocrine Pract. — 2002. — N 8. — P. 40–82.
69. Andersen T., Gluud C. Liver morphology in morbid obesity: a literature study // Int. J. Obes. — 1984. — N 8. — P. 97–106.
70. Bacon B.R. Clinical course and prognosis of non alcoholic steatohepatitis (NASH) // Falk Symposium Steatohepatitis. — Den Haag, 2000. — P. 17.
71. Bloomgarden Z.T. Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28, N 6. — P. 1518–1523.
72. Broening J.D., Kumar K.S., Saboorian M.H. et al. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99. — P. 292–298.
73. Brunt E.M., Janney C.G., Di Bisceglie A.M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 2467–2477.
74. Calabro P., Yeh E.T. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ // Subcell. Biochem. — 2007. — Vol. 42. — P. 63–91.
75. Crespo J., Cayon A., Fernandez-Gil P. et al. Gene expression of tumor necrosis factor and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients // Hepatology. — 2001. — Vol. 34. — P. 1158–1163.
76. Day C.P. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129, N 1. — P. 375–378.
77. Deaver J.B. Sequelae of biliary tract infection // JAMA. — 1930. — Vol. 95. — P. 1644–1647.
78. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III) // JAMA. — 2001. — Vol. 985, N 19. — P. 2486–2497.
79. Fain J.N. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells // Vitam. Horm. — 2006. — Vol. 74. — P. 443–477.
80. Geerts A. On the origin of stellate cells: mesodermal, endodermal or neuro-ectodermal? // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 40, N 2. — P. 331–334.
81. Gholam P.M., Flancbaum L., Machan J.T. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102, N 2. — P. 399–408.
82. Harrison S.A., Brunt E.M., Qazi R.A. et al. Effect of significant histologic steatosis or steatohepatitis on response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 3, N 6. — P. 604–609.
83. Leclercq I.A., Da Silva Morais A., Schroyen B. et al. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: Mechanisms and consequences // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 47, N 1. — P. 142–156.

84. *Lonardo A., Lombardini S., Ricchi M.* et al. Review article: hepatic steatosis and insulin resistance // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22 (suppl. 2). – P. 64–70.
85. *Malavazos A.E., Corsi M.M., Ermetici F.* et al. Pro-inflammatory cytokines and cardiac abnormalities in uncomplicated obesity: relationship with abdominal fat deposition // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 17, N 4. – P. 294–302.
86. *Manco M., Fernandez-Real J.M., Equitani F.* et al. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, N 2. – P. 483–490.
87. *Ogawa W., Takashima M.* Hepatic insulin resistance and energy homeostasis // *Nippon Rinsho.* – 2006. – Vol. 64 (suppl. 9). – P. 145–148.
88. *Park J.W., Jeong G., Kim S.J.* et al. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22, N 4. – P. 491–497.
89. *Reaven G.M.* Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* – 1988. – Vol. 37, N 12. – P. 1595–1607.
90. *Rega G., Kaun C., Demyanets S.* et al. Vascular endothelial growth factor is induced by the inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m in human adipose tissue in vitro and in murine adipose tissue *in vivo* // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27, N 7. – P. 1587–1595.
91. *Reynaert H., Geerts A., Henrion J.* The treatment of non-alcoholic steatohepatitis with thiazolidinediones // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22, N 10. – P. 897–905.
92. *Woo H.M., Kang J.H., Kawada T.* et al. Active spice-derived components can inhibit inflammatory responses of adipose tissue in obesity by suppressing inflammatory actions of macrophages and release of monocyte chemoattractant protein-1 from adipocytes // *Life Sci.* – 2007. – Vol. 80, N 10. – P. 926–931.
93. *Yki-Jarvinen H.* Fat in the liver and insulin resistance // *Ann. Med.* – 2005. – Vol. 37, N 5. – P. 347–356.
94. *Zeyda M., Farmer D., Todoric J.* et al. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2007. – Доступен по URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.

УДК 616.345-008.6-06:616-34-009

Патогенетические аспекты клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника с позиций нарушения диффузной эндокринной системы и клеточного обновления колоноцитов

А.М. Осадчук¹, М.А. Осадчук¹, А.В. Балашов¹, И.М. Кветной²¹Военно-медицинский институт, Самара,²Институт геронтологии и биорегуляции Северо-Западного отделения РАМН, Санкт-Петербург)

Clinical variants of irritable bowel syndrome from the position of disorders of diffuse endocrine system and colonocyte regeneration

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

Цель исследования. В статье рассмотрены патогенетические аспекты клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника.

Материал и методы. Обследовано 60 больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК), разделенных на две равные группы. У пациентов первой группы диагностирован синдром раздраженного кишечника с преимущественными запорами (СРКз), во второй группе – с преобладанием диареи (СРКд). Группу сравнения составили 12 практически здоровых лиц. Больные обследовались в динамике, в период обострения и в фазе ремиссии по единой программе, включавшей клинические, эндоскопические, морфологические и иммуногистохимические методы.

Результаты. Установлено, что развитие СРКз связано с гиперплазией и гиперфункцией серотонинпродуцирующих клеток на фоне снижения количества и функциональной активности клеток, синтезирующих *вазоинтестинальный пептид* (ВИП), уменьшения числа тучных клеток. При этом происходит достоверное увеличение пролиферативной активности колоноцитов, выраженной через число эпителиоцитов, иммунопозитивных к циклину D₁, и компенсаторное возрастание апоптозной активности. У больных с СРКд отмечаются увеличение численности и функциональной активности общей популяции апудоцитов, серотонин-, мелатонин-,

Aim of investigation. To study pathogenic aspects of irritable bowel syndrome clinical types.

Methods. Sixty patients with irritable bowel syndrome (IBS), divided in two peer groups, were investigated. Patients of the first group had irritable bowel syndrome with predominance of constipation (IBSc), patients of the second group - with predominance of diarrhea (IBSd). The control group included virtually healthy 12 persons. Patients were inspected dynamically, in relapse period and in the phase of remission according to standardized program that included clinical, endoscopic, morphological and immunohistochemical tests.

Results. It was found, that IBSc development is related to hyperplasia and hyperfunction of serotonin-producing cells on a background of decreased amount and functional activity of vasoactive intestinal peptide (VIP) synthesizing cells and decreased number of mast cells. Thus there is a statistically significant increase of proliferative activity of colonocytes, revealed by the number of epithelial cells, immune positive to cyclin D₁, and compensatory increase of apoptotic activity. For patients with IBSd increase of number and function activity of total population of APUD-cells, serotonin, melatonin, VIP-producing and mast cells, decrease of amount of cyclin D₁-positive colonocytes, proliferating cell nuclear antigen, and increase of apoptotic activity of epithelial cells of large intestinal mucosa (LIM) were

ВИП-продуцирующих и тучных клеток, снижение количества колоноцитов, иммунопозитивных к циклину D₁, пролиферирующему клеточному ядерному антигену, а также увеличение апоптозной активности эпителиоцитов слизистой оболочки толстой кишки (СОТК). Более значимые изменения диффузной эндокринной системы у пациентов с СРК обуславливают прогрессирование изменений клеточного обновления колоноцитов с частым возникновением атрофии СОТК, служащей фоном для канцерогенеза.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, циклин D₁, пролиферирующий клеточный ядерный антиген, апоптоз, диффузная эндокринная система.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний. Им страдает от 10 до 20% взрослого населения [24]. В структуре гастроэнтерологической патологии на него приходится до 40–70% всех обращений за медицинской помощью [5]. Несмотря на значительное количество работ, посвященных этиологии и патогенезу СРК, причины заболевания остаются неизвестными, а механизм развития патологического процесса до конца не изучен. Это обуславливает невозможность проведения этиологической терапии и недостаточную эффективность патогенетического лечения СРК.

Важным аспектом развития медицинской науки явилось признание того факта, что различия между «функциональными» и «органическими» изменениями стали чрезвычайно размытыми, что создает дополнительные трудности в постановке диагноза СРК [16]. Ярким примером этого служит проведение дифференциальной диагностики СРК и легких форм неспецифического язвенного колита, особенно в тех случаях, когда при эндоскопическом и морфологическом исследованиях у пациентов с СРК определяются признаки воспаления *слизистой оболочки толстой кишки* (СОТК), а у больных с язвенным колитом отсутствуют эрозии и язвы. Не совсем понятен процесс появления атрофических, дистрофических и воспалительных изменений в СОТК при СРК [2, 11, 12, 14, 19].

Нуждается в дальнейшем изучении патогенез формирования различных клинических вариантов рассматриваемого заболевания. Доказано, что возникновение кишечной и внекишечной симптоматики при СРК связано с нарушением функциональной морфологии *диффузной эндокринной системы* (ДЭС) [1, 4, 7]. Процессы клеточного обновления, в том числе эпителиоцитов СОТК, регулируются ДЭС [8, 10, 18, 19], поэтому нару-

noted. More considerable changes of diffuse endocrine system in IBSd patients cause progression of colocyte regeneration changes with rapid development of IIM atrophy, serving as a background for carcinogenesis.

Keywords: irritable bowel syndrome, cyclin D₁, proliferating cell nuclear antigen, apoptosis, diffuse endocrine system.

шение ее функциональной морфологии может создать предпосылки для атрофических и воспалительных изменений СО кишки при СРК [9].

Характер влияния ДЭС на клеточный гомеостаз колоноцитов при СРК продолжает изучаться. Решение данной проблемы тем более важно, что основные процессы повреждения кишечника и канцерогенеза связаны с расстройством регенерации и незавершенным апоптозом [2, 3]. В настоящее время особую роль в регуляции клеточного гомеостаза СОТК отводят пролиферирующему клеточному ядерному антигену (*proliferating cell nuclear antigen* – PCNA), циклину D₁ и апоптозу [2, 8, 13, 19, 22]. Их изучение и обуславливает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – выявить новые патогенетические механизмы возникновения различных клинических вариантов СРК, основываясь на показателях клеточного обновления эпителиоцитов кишечника и функционирования диффузной нейроэндокринной системы.

Материал и методы исследования

Обследовано 60 больных с СРК, разделенных на две группы по 30 человек в каждой. В первую группу вошли пациенты, у которых диагностирован СРК с преимущественными запорами (СРКз), во вторую – с преобладанием диареи (СРКд). Средний возраст обследованных соответственно 19,7±0,3 и 20,2±0,5 года. Верификация СРК основывалась на Римских критериях III (2006). Группу сравнения составили 12 практически здоровых лиц в возрасте 20,3±0,4 года. Больные и здоровые обследовались по единой программе, включающей клиничко-эндоскопические, морфологические, иммуногистохимические, электронно-микроскопические методы. Больные с СРК были обследованы также в период ремиссии заболевания, спустя 2 мес после проведенного лечения.

В процессе терапии применялись препараты, нормализующие моторику кишечника (дюспаталин), лекарственные средства, обладающие сорбционными и пребиотическими свойствами (дюфалак), — все в стандартных дозах.

Морфологический материал брали из средней трети сигмовидной ободочной кишки. Для выявления апоптозных ядер его импрегнировали по Мозеру (1995). Гибель клеток в форме апоптоза определяли по *индексу апоптоза* ($I_{\text{АПТ}}$) по формуле: $I_{\text{АПТ}} (\%) = N (\text{число апоптозных ядер, окрашенных по методу Мозера}) / N (\text{общее число ядер}) \times 100$. С целью верификации PCNA использовали моноклональные антитела (клон PC10, Sigma, St. Louis, USA, титр 1:1000). Циклин D₁ определяли с помощью моноклональных антител (Novocastra, UK, титр 1:500).

Пролиферативную активность клеток определяли по индексам пролиферирующего клеточного ядерного антигена — I_{PCNA} и циклина D₁ — $I_{\text{CYCL-D}_1}$ по приводимой ниже формуле: I_{PCNA} (или $I_{\text{CYCL-D}_1}$ соответственно), $\% = N (\text{количество ядер, иммунопозитивных к PCNA или циклину D}_1) / N (\text{общее количество ядер}) \times 100$, где N — количество ядер на 1 мм² площади среза. Подсчет индексов осуществляли в 10 полях зрения по трем срезам исследуемого биопсийного материала. Тестовая площадь для определения индексов включала не менее 2000 клеточных ядер.

Имуногистохимический метод использовали для верификации установленных типов эндокринных клеток — апудоцитов. В качестве первичных антител применяли коммерческие антитела к хромогранину А (Dako, 1:50), серотонину (Dianova, 1:100), мелатонину (CID Res. Inc., 1:200).

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациентов с СРК проводимое лечение способствовало наступлению ремиссии. У больных с СРКз она достигалась через $19,0 \pm 0,6$ дня, с СРКд — через $19,3 \pm 0,6$ дня. Таким образом, достоверной разницы во времени наступления ремиссии у обследуемых обеих групп не наблюдалось.

Воспалительные изменения СОТК констатированы у 23,3% больных, атрофические проявления — у 6,7%. У большинства пациентов с СРКд имелись признаки воспаления (83,3%) и атрофии (73,3%) слизистой оболочки дистальных отделов толстой кишки, у 77,7% больных с СРКз их не найдено. Во взятых биоптатах обнаружены колоноциты с формой от высокопризматических до уплощенных, границы между клетками не выражены, ядра их гиперхромны и пикнотичны. При атрофии выявлялись фиброзные изменения, снижение числа желез на единицу поверхности СОТК. Во всех биоптатах — отек и инфильтративные изменения низкой или умеренной степени

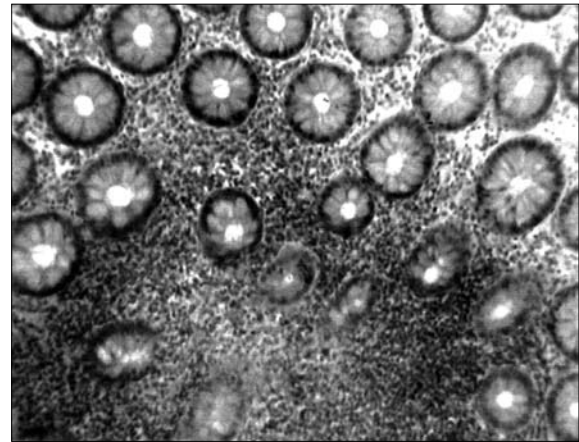


Рис. 1. Синдром раздраженного кишечника. Имеются лимфоидные фолликулы с активным центром размножения и распространенным воспалением. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$

плотности. В инфильтратах верифицировались клетки хронического воспаления — лимфоциты, моноциты, плазмциты, макрофаги (рис. 1 и 2).

В период ремиссии у больных с СРК атрофия и признаки хронического воспаления в виде мононуклеарной инфильтрации СОТК наблюдались в том же проценте случаев, что и в фазе обострения. У всех пациентов с наличием воспалительного процесса в СОТК плотность инфильтративных изменений можно расценить как незначительную.

По результатам детального исследования раз-

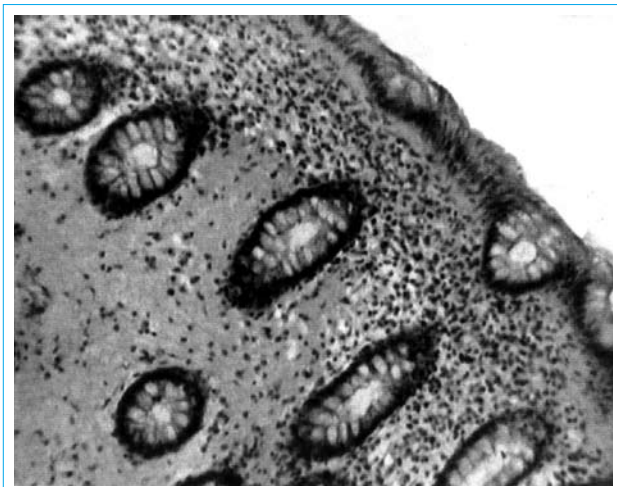


Рис. 2. Синдром раздраженного кишечника. Толщина слизистой оболочки уменьшена. Железы небольшие, встречаются редко. Имеются участки слизистой оболочки без желез. Отмечается разрастание межучасточной соединительной ткани, слизистая оболочка уплотнена. Инфильтрация слизистой оболочки представлена преимущественно мононуклеарными клетками с незначительным содержанием лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

Таблица 1

Эндокринные и тучные клетки сигмовидной ободочной кишки при различных клинических вариантах СРК в периоды обострения и ремиссии заболевания

| Показатель ДЭС | Количество клеток на 1 мм ² СОТК ($M \pm m$) | | |
|--|---|---------------------------|-------------------------------|
| | Группа сравнения ($n=12$) | СРКз ($n=30$) | СРКд ($n=30$) |
| Общая популяция апудоцитов | 14,03±0,17 | 14,33±0,22 14,21±0,15 | 22,78±0,42*** 18,00±0,41** |
| Популяция enteroхромаффинных клеток | 2,91±0,09 | 7,79±0,16* 6,96±0,14** | 9,92±0,24*** 8,15±0,15** |
| ЕС ₁ -клетки (серотонинпродуцирующие) | 3,08±0,11 | 7,14±0,11* 6,35±0,10** | 8,29±0,15*** 7,50±0,11** |
| ЕС ₂ -клетки (мелатонинпродуцирующие) | 3,53±0,13 | 3,68±0,06 3,70±0,05 | 12,96±0,34*** 9,40±0,15** |
| D ₁ -клетки (ВИП-продуцирующие) | 5,64±0,15 | 3,49±0,07* 4,56±0,08** | 7,62±0,13*** 6,86±0,16 |
| Тучные клетки | 7,50±0,14 | 4,39±0,09* 5,46±0,09** | 8,49±0,21*** 8,60±0,16** |

Примечание. В виде дроби представлены показатели, исследованные в динамике: в числителе — в период обострения, в знаменателе — во время ремиссии.

* $p < 0,05$ — различия с показателем в группе сравнения, ** $p < 0,05$ — с показателем в период обострения, *** $p < 0,05$ — между показателями различных клинических вариантов СРК.

личных групп апудоцитов и тучных клеток у больных с СРКз достоверно увеличивалось общее количество enteroхромаффинных и ЕС₁-клеток, продуцирующих серотонин. Кроме того, значительно снижалось число D₁-клеток, ВИП-продуцирующих и тучных клеток. При этом общее количество апудоцитов не отличалось от нормальных значений (табл. 1).

У пациентов с СРКд наряду с возрастанием общего числа апудоцитов, enteroхромаффинных клеток и ЕС₁-клеток (серотонинпродуцирующих) достоверно увеличивались количество и функциональная активность ЕС₂-клеток, секретирующих мелатонин, ВИП-продуцирующих и тучных клеток.

При электронной микроскопии у больных с СРК отмечены гиперплазия клеточных включений enteroхромаффинных клеток, увеличение в них числа секреторных гранул в иммуногистохимической реакции с антителами к серотонину. В отдельных клетках констатировано увеличение профилей цистерн шероховатого и гладкого эндоплазматического ретикулума, а также признаки активации пластинчатого комплекса.

Таким образом, возникновение кишечной дисфункции можно объяснить исходя из описанных в литературе биологических эффектов нейромедиаторов, нарушение выработки которых при СРК изменяет кишечную моторику и секрецию, восприятие болевых импульсов, психический статус, обмен веществ, местный иммунитет, а также функцию других органов и систем [5, 13–15, 17, 21, 23].

При проведении морфометрического исследования эндокринных и тучных клеток в фазе ремиссии СРКз установлено, что общее количе-

ство enteroхромаффинных клеток и апудоцитов, продуцирующих серотонин, достоверно снижалось, хотя и оставалось на высоком уровне. При этом число тучных и D₁-клеток увеличивалось, но не достигало показателей группы сравнения. У больных с СРКд в период ремиссии общее количество апудоцитов, enteroхромаффинных клеток, ЕС-клеток, секретирующих серотонин и мелатонин, D₁- и тучных клеток несколько снижалось, но значительно превосходило норму (см. табл. 1).

У пациентов с СРКз достоверно повышался I_{АПТ} ($p < 0,05$). Величина I_{PCNA} ($p < 0,05$) не изменялась (рис. 3 и 4; табл. 2). ICYCL-D₁ был выше, чем в группе сравнения, что скорее всего объясняется включением компенсаторных процессов клеточного гомеостаза в СОТК (рис. 5 и 6) [5, 7]. Проведенные исследования позволили получить значимые различия показателей апоптоза и индексов пролиферативной активности (I_{PCNA}, ICYCL-D₁) в изученных группах больных. Так, у пациентов, страдающих СРКз, I_{АПТ} эпителиоцитов был достоверно ниже (2,17±0,05%), а индексы пролиферативной активности — выше (I_{PCNA} — 60,76±0,70%, ICYCL-D₁ — 35,37±0,62%) в сравнении с аналогичными показателями у больных с СРКд (I_{АПТ} 3,51±0,07%, I_{PCNA} — 50,78±0,74%, ICYCL-D₁ — 19,91±0,32%). При наступлении ремиссии у пациентов с СРКз происходило достоверное снижение I_{АПТ} на фоне незначительного снижения ICYCL-D₁ и I_{PCNA}.

У больных с СРКд в период ремиссии снижался I_{АПТ} и увеличивалась пролиферативная активность колоноцитов, выраженная через I_{PCNA} и ICYCL-D₁. Тем не менее апоптозная активность оставалась в значительной мере повышена, а про-

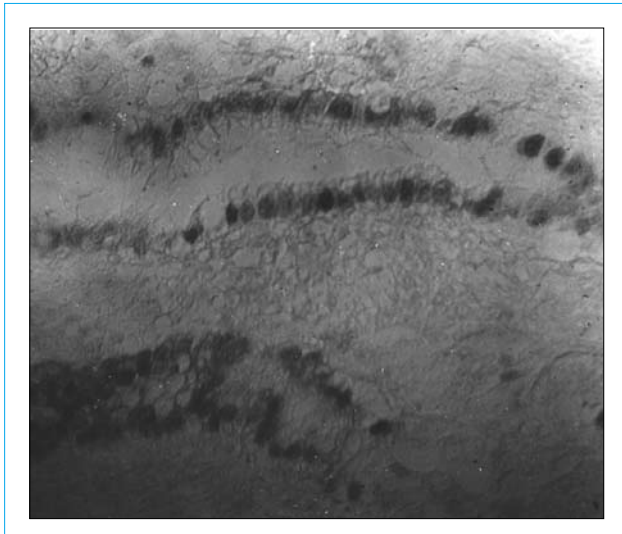


Рис. 3. Синдром раздраженного кишечника
Иммуногистохимическая реакция на PCNA.
Увеличение $\times 120$

лиферативная снижена. Функционально-морфологический анализ ЕС₂-клеток при СРК показал их значение в регуляции интенсивности апоптоза и пролиферативной активности колоноцитов сигмовидной ободочной кишки. Усиление процессов апоптоза и снижение показателей пролиферативной активности у пациентов с СРКд представляют важнейшее патогенетическое звено в формировании и прогрессировании данного заболевания. Однако этот процесс носит и компенсаторный характер, опосредованный через повышение концентрации и функциональной активности мелатонинсекретирующих клеток, так как продуцирующийся ими мелатонин является мощным цитопротектором и тормозит избыточную пролиферацию клеток [1, 6, 19].

Известно, что апоптозу подвергаются только дефектные клетки, а его усиление подчеркивает факт их избыточного образования. Следовательно, усиление апоптоза при СРК носит компенсатор-

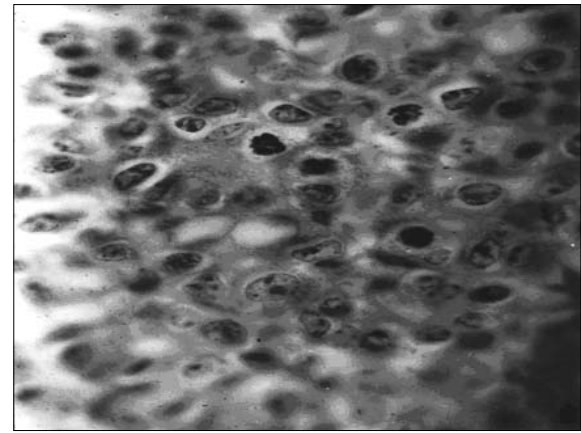


Рис. 4. Синдром раздраженного кишечника
Апоптотные тельца. Окраска по Мозеру.
Увеличение $\times 240$

ный характер, препятствуя развитию онкологического процесса. Снижение пролиферативного потенциала колоноцитов также направлено на предотвращение возникновения неоплазий. Вместе с тем высокий уровень апоптоза и относительно низкий уровень пролиферации неминуемо приводят к возникновению атрофии СОТК, что в конечном итоге служит причиной хронизации заболевания и фоном для возникновения диспластических изменений кишечного эпителия толстой кишки. В свою очередь, атрофия и дисплазия СОТК являются важным звеном онкогенеза.

Снижение уровня циклина D₁ и PCNA у больных с СРКд на фоне увеличения индекса апоптоза можно рассматривать как нарушение клеточного обновления эпителиоцитов кишечника, которое приводит к структурным изменениям его слизистой оболочки. Диспропорция между процессами пролиферации и апоптоза в сторону доминирования последнего служит основой формиро-

Таблица 2

Показатели пролиферативной активности и апоптоза эпителиоцитов СОТК ($M \pm m$) у здоровых и больных при различных клинических вариантах СРК в периоды обострения и ремиссии заболевания, %

| Показатель клеточного обновления | Группа сравнения (практически здоровые) (n=24) | СРКз (n=30) | СРКд (n=30) |
|----------------------------------|--|---------------------------------------|---|
| I _{PCNA} | 62,18 \pm 0,94 | 60,76 \pm 0,70 59,87 \pm 0,63 | 48,52 \pm 0,74*** 50,78 \pm 0,74** |
| I _{CYCL-D₁} | 25,38 \pm 0,73 | 35,37 \pm 0,62* 34,52 \pm 0,55 | 19,12 \pm 0,33*** 19,91 \pm 0,32** |
| I _{АПТ} | 1,58 \pm 0,07 | 2,17 \pm 0,05* 2,04 \pm 0,05** | 3,91 \pm 0,09*** 3,51 \pm 0,07** |

Примечание. В виде дроби представлены показатели, исследованные в динамике: в числителе – в период обострения, в знаменателе – во время ремиссии.

*p<0,05 – различия с показателем в группе сравнения, **p<0,05 – между показателями в период обострения и ремиссии, ***p<0,05 – между показателями различных клинических вариантов СРК.



Рис. 5. Синдром раздраженного кишечника. Иммуногистохимическая реакция на циклин D₁. Большое количество клеток, иммунопозитивных к циклину D₁. Увеличение ×120

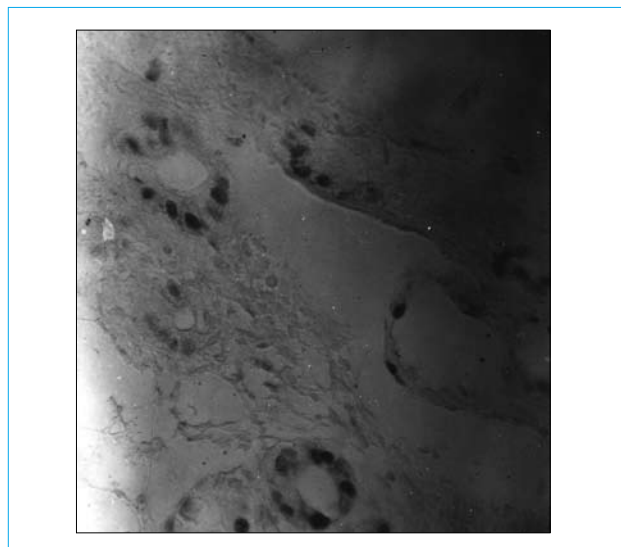


Рис. 6. Синдром раздраженного кишечника. Иммуногистохимическая реакция на циклин D₁. Снижение числа клеток, иммунопозитивных к циклину D₁. Увеличение ×120

вания органической патологии [22]. Указанное положение подтверждается тем, что нарушение процессов клеточного обновления сохраняется и в период ремиссии СРК (см. табл. 2).

Полученные нами результаты — важное дополнение к концепции патогенеза развития СРК. Так, даже при отсутствии каких-либо морфологических изменений слизистой оболочки сигмовидной ободочной кишки у пациентов с СРК₃ уже имеются изменения функциональной морфологии некоторых компонентов APUD-системы, сочетающиеся с начальными проявлениями нарушения процессов клеточного гомеостаза, которые носят компенсаторный характер. В связи с этим развитие структурных изменений СОТК у данной группы пациентов происходит редко.

У больных с СРК_д происходят более глубокие изменения функциональной морфологии APUD-системы, затрагивающие все ее составляющие, что сочетается со срывом физиологической регуляции процессов клеточного обновления и, как следствие, с более частым, чем у больных с СРК₃, возникновением и прогрессированием структурных изменений СОТК.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о важной роли диффузной эндокринной системы в регуляции клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОТК и формировании клинических форм СРК. При этом СРК_д характеризуется более выраженным нарушением функциональной морфологии компонентов ДЭС и соответственно более глубоким повреждением механизмов, регулирующих процессы клеточного гомеостаза колоноцитов.

Выводы

1. Возникновение СРК связано с изменением функциональной морфологии различных компонентов ДЭС и связанным с ним нарушением процессов клеточного обновления эпителиоцитов СОТК.

2. Разноплановое изменение функциональной морфологии ДЭС при СРК обеспечивает развитие различных клинических вариантов заболевания. Возникновение СРК₃ патогенетически связано с увеличением количества и функциональной активности общей популяции энтерохромаффинных клеток, серотонинпродуцирующих клеток на фоне сокращения числа и функциональной активности ВИП-продуцирующих и тучных клеток. Эти изменения коррелируют с возрастанием количества апоптотных ядер колоноцитов и ядер клеток, иммунопозитивных к циклину D₁, что отражает степень активности пролиферативных процессов. При этом достигается относительное равновесие процессов клеточного обновления, обуславливающее редкое развитие атрофических и воспалительных изменений СОТК.

3. У пациентов с СРК_д отмечаются увеличение численности всей популяции апудоцитов, рост общего количества и функциональной активности энтерохромаффинных клеток, серотонин-, мелатонин-, ВИП-продуцирующих и тучных клеток, что сопровождается резким снижением показателей пролиферативной активности (I_{PCNA} и I_{CYCL-D₁}) и нарастанием процессов апоптоза. Установленные изменения клеточного гомеостаза патогенетически связаны с частым возникновением воспаления и атрофии СОТК.

4. Изменение функциональной морфологии ДЭС и связанные с этим нарушения процессов

клеточного обновления колоноцитов сохраняются в период ремиссии СРК, что обеспечивает сохранность резидуальной клинической симптоматики

заболевания и создает условия для возникновения атрофии, воспаления и их прогрессирования.

Список литературы

1. Анисимов В.Н., Кветной И.М., Комаров Ф.И. и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. — М., 2000. — С. 183.
2. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Арх. патол. — 2001. — № 1. — С. 51–60.
3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Бондаренко О.Ю. и др. Процессы пролиферации и апоптоза при патологии желудочно-кишечного тракта и печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 6. — С. 38–43.
4. Козлова И.В., Кветной И.М., Луцевич Т.С. Компоненты диффузной нейроэндокринной системы при различных клинических вариантах синдрома раздраженного кишечника // Материалы 9-й Рос. гастроэнтерол. недели, 20–23 октября 2003 г. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 5 (прил. 21). — С. 61.
5. Маев И.В., Черемушкин С.В., Лебедева Е.Г. Синдром раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 5. — С. 70–75.
6. Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. и др. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. — 2006. — Т. 84, № 1. — С. 5–11.
7. Малиновская Н.К., Рапопорт С.И. Роль мелатонина в регуляции функций желудочно-кишечного тракта // Клин. мед. — 1999. — Т. 77, № 8. — С. 4–7.
8. Осадчук А.М. Заболевания толстой кишки: клинико-инструментальные, морфологические и иммуноморфологические критерии возникновения и прогнозирования течения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Волгоград, 2005. — 38 с.
9. Осадчук А.М., Осадчук М.А., Кветной И.М. Синдром раздраженного кишечника: клинико-морфологические типы // Клин. мед. — 2007. — Т. 85, № 3. — С. 46–50.
10. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Южаков В.В. и др. APUD-система: современное состояние проблемы // APUD-система: общепатологические проблемы и онкологические аспекты. — Обнинск, 1993. — С. 7–25.
11. Шархун О.О. Морфологические эквиваленты синдрома раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 3. — С. 42–44.
12. Шумкова Э.Н., Шумков Ю.П. Некоторые вопросы морфогенеза синдрома раздраженного кишечника // Журн. «Вестник» НАН РК. — 2004. — № 1. — С. 158–160.
13. Aziz S.A., Perves S., Khan S.M. et al. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in infiltrating ductal carcinoma breast // J. Coll. Physicians. Surg. Pak. — 2005. — Vol. 15, N 4. — P. 225–229.
14. Bradesi S., McRoberts J.A., Anton P.A. et al. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: separate or unified? // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 19, N 4. — P. 336–342.
15. Camilleri M. Serotonergic modulation of visceral sensation: lower gut // Gut. — 2002. — Vol. 51, N 1. — P. 81–86.
16. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, N 5. — P. 1377–1390.
17. Gershon M.D. Review article: serotonin receptors and transporters — roles in normal and abnormal gastrointestinal motility // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20, N 7. — P. 3–14.
18. Jang M.H., Jung S.B., Lee M.H. et al. Melatonin attenuates amyloid beta25-35-induced apoptosis in mouse microglial BV2 cells // Neurosci. Lett. — 2005. — Vol. 380, N 1–2. — P. 26–31.
19. Kvetnoy I., Popuichev V., Mikhina L. et al. Gut neuroendocrine cells: relationship to the proliferative activity and apoptosis of mucous epitheliocytes in aging // Neuroendocrinol. Lett. — 2001. — Vol. 22, N 5. — P. 337–341.
20. Pickett C.A., Agoff S.N., Widman T.J. et al. Altered expression of cyclins and cell inhibitors in papillary thyroid cancer: prognostic implications // Thyroid. — 2005. — Vol. 15, N 5. — P. 461–473.
21. Schwetz I., Bradesi S., Mayer E.A. The pathophysiology of irritable bowel syndrome // Minerva Med. — 2004. — Vol. 95, N 5. — P. 419–426.
22. Smith N.L. Serotonin mechanisms in pain and functional syndromes: management implications in comorbid fibromyalgia, headache, and irritable bowel syndrome — case study and discussion // J. Pain Palliat. Care Pharmacother. — 2004. — Vol. 18, N 4. — P. 31–45.
23. Solary E., Dubrez L., Eymen B. The role of apoptosis in the pathogenesis and treatment of diseases // Eur. Respir. J. — 1996. — Vol. 9, N 6. — P. 1293–1305.
24. Talley N.J., Zinsmeister A.R., Van Dyke C. et al. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome // Gastroenterology. — 1991. — Vol. 101. — P. 927–934.

УДК 616.345-008.6-06:616.34-002.24

Динамика показателей висцеральной чувствительности у больных с синдромом раздраженного кишечника при лечении спазмолитиками

П.А. Макаrchук, И.Л. Халиф, Т.Л. Михайлова, О.В. Головенко

(Государственный научный центр колопроктологии Росмедтехнологий, Москва)

Changes of visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome at antispasmodics treatment

P.A. Makarchuk, I.L. Khalif, T.L. Mikhaylova, O.V. Golovenko

Цель исследования. Совершенствование лечебной тактики при синдроме раздраженного кишечника (СРК) на основе сравнительной оценки клинической эффективности и влияния на висцеральную чувствительность спазмолитиков различных фармакологических групп.

Материал и методы. 180 пациентов были разделены на 3 группы по 60 человек в зависимости от принимаемого спазмолитического препарата (гиосцина бутилбромид 60 мг в сутки или мебеверин 400 мг в сутки, или пинаверий 300 мг в сутки). Каждая группа включала в себя 3 подгруппы по 20 человек: СРК с преобладанием запоров; СРК с преобладанием диареи; СРК с преобладанием боли и метеоризма. До и после 2-недельного курса лечения интенсивность болевого синдрома оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы абдоминальной боли. Для объективизации данных о болевом синдроме использовался баллонно-дилатационный тест.

Результаты. При СРК с преобладанием диареи холинолитик полностью устранил боль у 70% больных, при СРК с преобладанием запоров блокатор натриевых каналов купировал боль в 65% случаев, при СРК с преобладанием боли и метеоризма блокатор кальциевых каналов устранил боль у 40% больных. Используемые средства не оказывали статистически достоверного влияния на частоту стула и метеоризм.

При СРК с преобладанием диареи холинолитик привел к нормализации порога болевой чувствительности у 65% больных. В случаях преобладания запоров более эффективными оказались блокаторы натриевых каналов (нормализация отмечена у 50% пациентов), а при СРК с преобладанием боли и

Aim of investigation. Improvement of medical tactics at irritable bowel syndrome (IBS) on the basis of comparative evaluation of clinical efficacy and effect of various pharmacological groups of spasmolytics on visceral sensitivity.

Methods. Overall 180 patients were separated into 3 groups, 60 persons in each, in relation to applied antispasmodic drug (hyoscine butylbromide 60 mg per day, or mebeverine 400 mg per day, or pinaverium 300 mg per day). Each group included 3 subgroups of 20 persons: IBS with predominance of constipations; IBS with predominance of diarrhea; IBS with predominance of pain and meteorism. Before 2-week course of treatment intensity of pain was estimated by visual-analogue scale for abdominal pain. For objectification of data on pain syndrome balloon-dilatation test was used.

Results. At IBS with predominance of a diarrhea cholineblocker has completely removed pain in 70% of patients, at IBS with predominance of constipations the sodium channels blocker has stopped pain in 65% of cases, at IBS with predominance pains and meteorism calcium channels blocker has removed pain in 40% of patients. Used drugs had no statistically significant effect on frequency of bowel movements and meteorism.

At IBS with predominance of diarrhea cholineblocker has resulted in normalization of pain threshold in 65% of patients. In predominance of constipation sodium channels blockers appeared to be more effective (the normalization was achieved in 50% of patients), and at IBS with predominance pains and meteorism – calcium channels blockers (normalization in 55% of patients).

Conclusions. Cholineblockers, sodium and calcium channels blockers eliminate pain and reduce visceral

метеоризма – блокаторы кальциевых каналов (нормализация у 55% больных).

Выводы. Холинолитики, блокаторы натриевых и кальциевых каналов устраняют боль и уменьшают висцеральную чувствительность у большинства больных с различными клиническими вариантами СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, баллонно-дилатационный тест, спазмолитики.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является наиболее распространенной патологией среди функциональных заболеваний кишечника [3, 8, 13]. Высокая частота заболевания и поражение им лиц наиболее трудоспособного возраста определяют существенную клиническую и социальную значимость данного синдрома. Заболевание наносит как прямой экономический ущерб, определяемый затратами на обследование и лечение, так и непрямой, связанный с компенсацией временной нетрудоспособности больных [2, 5].

Поводом для обращения за врачебной помощью у таких пациентов в 80% случаев является болевой синдром. Абдоминальная боль – обязательный компонент клинической картины СРК [6].

Диагностика данного заболевания остается серьезной проблемой в гастроэнтерологии. Поскольку его этиология по-прежнему неизвестна, диагноз выставляется на основании совокупности клинических симптомов. В настоящее время это Римские критерии II и III [1, 9, 12].

С 70-х годов XX в. СРК расценивается как первичное нарушение моторики толстой кишки (дискинезия), а клинические симптомы (запоры, диарея, метеоризм, абдоминальная боль) как следствие дискинезии. В течение последующих 20 лет в результате интенсивных патофизиологических исследований было показано, что дискинезия толстой кишки не является специфическим патофизиологическим маркером СРК, а может встречаться при широком спектре органических заболеваний и даже у практически здоровых людей [10, 11, 14]. В 90-е годы у больных с СРК был обнаружен патофизиологический феномен *висцеральной гиперчувствительности* (ВГЧ).

ВГЧ – это повышенная чувствительность к периферическим стимулам (механическим, термическим, химическим и др.), проявляющаяся возникновением болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений в ответ на допороговые стимулы. Одним из проявлений ВГЧ является *висцеральная гипералгезия* (ВГА). ВГЧ рассматривается сегодня в качестве первичного патофизиологического механизма, который обуславливает возникновение и интенсивность абдоминальной боли и моторных нарушений кишечника при СРК

sensitivity for the majority of patients with various clinical variants of IBS.

Keywords: irritable bowel syndrome, balloon-dilatation test, antispasmodics.

[1, 15, 16]. По данным литературы, выраженность ВГЧ достоверно коррелировала с симптомами СРК, а баллонно-дилатационный тест оказался легко воспроизводимым, высокоспецифичным и чувствительным методом исследования [8].

СРК представляется как биопсихосоциальное функциональное расстройство кишечника, в основе которого лежит взаимодействие двух основных механизмов – психосоциального и сенсомоторной дисфункции, т. е. нарушение висцеральной чувствительности и двигательной активности [3].

С современных позиций препарат для лечения СРК должен уменьшать ВГА. Если этого не происходит, следует ожидать или отсутствия, или кратковременного положительного ответа при его использовании.

Адекватность терапии СРК сохраняет свою актуальность. Четкой лечебной стратегии пока не разработано. На это указывают значительный разброс в предпочтениях выбора базисных препаратов, назначение лекарственных средств, эффективность которых в отношении коррекции проявлений СРК сомнительна [7].

Наиболее распространенными средствами купирования болевого синдрома у больных с СРК являются спазмолитики. В настоящее время в арсенале врачей представлены спазмолитики различных фармакологических групп. До сих пор не существует стандартизированного препарата выбора, доказавшего свою эффективность в протоколах исследований и по отдаленным результатам наблюдения [4]. Следует отметить также, что СРК является гетерогенной нозологической единицей и включает в себя несколько форм – с преобладанием диареи, преобладанием запора и с преобладанием боли и метеоризма. В подавляющем большинстве работ оценивалось влияние препаратов на симптомы СРК независимо от его клинической формы и в литературе нет полной информации об эффективности спазмолитиков при лечении разных заболеваний. Назначение длительной терапии, эффективность которой в ходе лечения снижается, часто требует смены препарата. Это диктует необходимость поиска новых патогенетически обоснованных методов лечения, которые воздействовали бы одновременно на ведущие звенья патогенеза, повышали эффек-

тивность терапии и способствовали уменьшению количества назначаемых медикаментов.

Целью исследования явилось совершенствование лечебной тактики при СРК на основе сравнительной оценки клинической эффективности и влияния на висцеральную чувствительность спазмолитиков различных фармакологических групп.

Материал и методы исследования

Было обследовано 180 пациентов с диагнозом СРК, поставленным на основании Римских критериев II. Среди обследуемых преобладали женщины — 75,6%. Средний возраст больных — $46,66 \pm 12,44$ года, у большей части — от 40 до 60 лет. Давность заболевания составила от 1 года до 4 лет, среднее значение в группе $26,6 \pm 12,0$ мес.

У 81,9% пациентов имелись сопутствующие заболевания. Среди гастроэнтерологических чаще всего встречались хронический гастрит и дуоденит ($n=45$). Наличие в анамнезе язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки ($n=4$) было основанием для обязательной эзофагогастродуоденоскопии, и только эндоскопическая ремиссия в сочетании с клинической ремиссией позволила включить этих лиц в группу СРК.

Оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза имелись в анамнезе у 39 (21,6%) больных: аппендэктомия — у 16, гистерэктомия по поводу миомы — у 12, резекция яичников по поводу кист — у 3, холецистэктомия — у 8.

Все пациенты наблюдались с момента первичного обращения в поликлиническое или гастроэнтерологическое отделение ГНЦ колопроктологии. На начальном этапе, после выяснения жалоб и анамнеза, общего осмотра, все больные проходили проктологический осмотр с пальцевым исследованием *per rectum* и ректороманоскопией. Обязательным методом дифференциальной диагностики являлась колоноскопия.

Пациенты были разделены на 3 группы по 60 человек в зависимости от исследуемых препаратов. Каждая группа включала 3 подгруппы по 20 человек:

- СРК с преобладанием запоров;
- СРК с преобладанием диареи;
- СРК с преобладанием боли и метеоризма.

Первая группа больных в течение 2 нед в качестве спазмолитика применяла препарат из группы м-холиноблокаторов (бускопан 60 мг в сутки).

Вторая группа принимала препарат из группы блокаторов Na-каналов (дюспаталин 400 мг в сутки).

Третья группа использовала препарат из группы блокаторов Ca-каналов (дицетел 300 мг в сутки) также в течение 2 нед.

Всем больным до и после терапии было предложено оценить интенсивность болевого синдрома с помощью визуально-аналоговой шкалы

абдоминальной боли. Шкала представляет собой градуированную линию в 200 мм, где 0 соответствует отсутствию боли, 200 — нестерпимой боли. Пациент после предварительного объяснения врача о назначении шкалы самостоятельно отмечал на ней тот уровень интенсивности болевого синдрома, который по собственным ощущениям присутствовал у него в течение нескольких предыдущих дней.

Для объективизации данных нами использовался баллонно-дилатационный тест. Это единственная в настоящее время методика, позволяющая определить уровень болевого порога в прямой кишке. Исследование проводилось на системе для анализа и регистрации функциональных параметров желудочно-кишечного тракта человека «PC POLIGRAF» («Medtronic A/S», Дания). Суть методики заключается во введении в прямую кишку латексного баллончика, который ступенчато заполняется воздухом. Давление в баллончике определяется с помощью манометрического блока. Минимальное давление, при котором у пациента возникает боль, соответствует болевому порогу прямой кишки.

Эффективность проводимой терапии оценивалась также по влиянию исследуемых препаратов на основные клинические симптомы СРК — частоту стула и метеоризм.

В подгруппе СРК с преобладанием запоров использовалась балльная оценка их тяжести (табл. 1).

В подгруппе СРК с преобладанием диареи оценка эффективности препаратов проводилась по двум параметрам — частоте и консистенции стула (табл. 2).

Динамика клинических симптомов в подгруппе СРК с преобладанием боли и метеоризма оценивалась также по двум параметрам — выраженности метеоризма и урчания в животе (табл. 3).

Результаты исследования и их обсуждение

По субъективным ощущениям наиболее выраженный болевой синдром до лечения отмечался при СРК с преобладанием боли и метеоризма. Согласно визуально-аналоговой шкале абдоминальной боли, средний балл интенсивности болевого синдрома в данной подгруппе составил $74,95 \pm 12,34$. При этом ни один пациент не оценил свой болевой синдром более чем в половину визуально-аналоговой шкалы — из 200 возможных самым высоким показателем явились 99 и 88 баллов. Больные двух других подгрупп оценивали болевой синдром почти в половину ниже, чем обследуемые первой подгруппы. Так, при СРК с преобладанием диареи средний балл интенсивности болевого синдрома составил 42,20, с преобладанием запора он был еще ниже — 23,18.

Таблица 1
Система балльной оценки тяжести запоров

| Признак | Характеристика | Баллы |
|--|-------------------|-------|
| Самостоятельный стул | Постоянно | 0 |
| | Временами | 1 |
| | Не отмечается | 2 |
| Позывы на дефекацию | Постоянно | 0 |
| | Временами | 1 |
| | Не отмечаются | 2 |
| Применение слабительных средств | Нет | 0 |
| | Временами | 1 |
| | Постоянно | 2 |
| | Снижение эффекта | 3 |
| Использование очистительных клизм | Нет | 0 |
| | Временами | 1 |
| | Постоянно | 2 |
| | Снижение эффекта | 3 |
| Натуживание при дефекации | Не отмечается | 0 |
| | Временами | 1 |
| | Постоянно | 2 |
| Плотный/фрагментированный кал | Не отмечается | 0 |
| | Временами | 1 |
| | Постоянно | 2 |
| Ощущение неполного опорожнения при дефекации | Не отмечается | 0 |
| | Временами | 1 |
| | Постоянно | 2 |
| Боли в животе на высоте запора | Не отмечаются | 0 |
| | Временами | 1 |
| | Постоянно | 2 |
| Давность запоров | Нет или до 1 года | 0 |
| | 1–5 лет | 1 |
| | 6–10 лет | 2 |
| | 11–20 лет | 3 |
| | Свыше 20 лет | 4 |

После проведения курса терапии м-холиноблокатором (первая группа) болевой синдром уменьшился при всех вариантах СРК. Наиболее выраженный эффект наблюдался в случаях преобладания диареи. Средний балл интенсивности болевого синдрома у этих пациентов снизился до 1,65, у 70% из них он купировался полностью. В подгруппе с преобладанием боли и метеоризма интенсивность боли по субъективным ощущениям в среднем уменьшилась до 16,90 балла, а в подгруппе с преобладанием запоров — до 10,10 балла. Болевой синдром полностью исчез у 10% пациентов из группы с преобладанием боли и метеоризма, в группе с преобладанием запоров он не купировался полностью ни у одного больного.

Во второй группе больных, получавших блокатор Na-каналов, наиболее выраженный болевой синдром отмечался при СРК с преобладанием боли и метеоризма — в среднем 60,80 балла. В случаях преобладания диареи этот показатель составил 36,65 балла, а при преобладании запоров — 23,40 балла.

После проведения курса терапии блокатором Na-каналов болевой синдром уменьшился во всех подгруппах больных. Наиболее заметно при СРК с преобладанием запоров. Средний балл интенсивности боли у этих пациентов снизился до 1,80, у 65% из них болевой синдром купировался полностью. У больных с преобладанием боли и метеоризма по субъективным данным интенсивность боли в среднем уменьшилась до 15,75 балла, а при преобладании диареи — до 9,90 балла. Полностью болевой синдром исчез у 20% пациентов, включенных в подгруппу с преобладанием диареи, при преобладании боли и метеоризма он не купировался ни у одного больного.

В третьей группе обследованных, принимавших в качестве монотерапии блокатор кальциевых каналов, наиболее выраженный болевой синдром отмечался при СРК с преобладанием боли и метеоризма, в среднем — 62,50 балла. В подгруппе с преобладанием диареи интенсивность боли больные оценивали в 32,7 балла, в группе с преобладанием запоров — в 28,35 балла.

После использования в качестве монотерапии блокатора Ca-каналов болевой синдром уменьшился во всех подгруппах больных. Наиболее отчетливо это проявилось при СРК с преобладанием боли и метеоризма. Интенсивность боли у этих пациентов снизилась в среднем до 8,45 балла, у 40% из них болевой синдром исчез полностью. У больных с преобладанием диареи по субъективным данным интенсивность боли в среднем уменьшилась до 7,45 балла, а в подгруппе с преобладанием запоров — до 17,45 балла. Полностью болевой синдром купировался у 25% пациентов в подгруппе с преобладанием диареи и у 5% в подгруппе с преобладанием запоров.

Помимо болевого синдрома оценивалось влияние препаратов на частоту стула, консистенцию кала, выраженность метеоризма.

В первой подгруппе больных — СРК с преобладанием запоров — тяжесть этого недуга до и после терапии оценивалась по балльной шкале. Учитывая, что минимальный балл по шкале равнялся 4, а максимальный — 22, тяжесть запоров у всех пациентов данной подгруппы была оценена в среднем диапазоне — от 8 до 13 баллов включительно, в среднем $10,6 \pm 2,5$ балла. После проведенного лечения в целом по подгруппе тяжесть запоров уменьшилась незначительно и составила $9,9 \pm 2,2$ балла. Наибольший эффект наблюдался при приеме блокатора Na-каналов. В этой группе тяжесть запоров после лечения уменьшилась и

Таблица 2

Балльная оценка тяжести диареи

| Признак | Характеристика | Баллы |
|--------------------|--|-------|
| Частота стула | Число актов дефекации, нормальное для данного пациента | 0 |
| | На 1–2 раза чаще, чем обычно (в день) | 1 |
| | На 3–4 раза чаще, чем обычно (в день) | 2 |
| | ≥ На 5 раз чаще, чем обычно (в день) | 3 |
| Консистенция стула | Оформленный | 0 |
| | Кашицеобразный | 1 |
| | Жидкий | 2 |
| | Водянистый | 3 |

Таблица 3

Балльная оценка тяжести метеоризма

| Признак | Характеристика | Баллы |
|------------------|----------------|-------|
| Метеоризм | Отсутствует | 0 |
| | Незначительный | 1 |
| | Умеренный | 2 |
| | Выраженный | 3 |
| Урчание в животе | Отсутствует | 0 |
| | Незначительное | 1 |
| | Умеренное | 2 |
| | Выраженное | 3 |

составила $8,8 \pm 2,0$ балла, однако статистически снижение не было достоверным ($p > 0,05$).

Во второй подгруппе – СРК с преобладанием диареи – у больных оценивались два симптома – частота стула и консистенция кала. Максимальный балл был равен 6, минимальный – 2. Менее 2 баллов свидетельствовало об отсутствии диареи. Средний балл в целом по группе составил $4,2 \pm 0,8$. После проведенного лечения выраженность диареи оценена в $3,6 \pm 1,1$ балла, что не являлось статистически достоверным ($p > 0,05$). Более заметное уменьшение клинических симптомов произошло в группе больных, принимавших м-холиноблокатор, в основном за счет снижения частоты стула: у 50% пациентов она уменьшилась до 2–3 раз в сутки, т. е. на 1 балл. Таким образом, средний показатель после терапии составил в этой группе $2,9 \pm 1,1$ балла. У больных, принимавших блокатор На-каналов и блокатор Са-каналов, уменьшение клинических симптомов было незначительным: средние показатели после терапии составили $3,8 \pm 1,2$ и $3,9 \pm 1,1$ балла соответственно.

В третьей подгруппе – СРК с преобладанием боли и метеоризма – оценивалась выраженность метеоризма и урчания в животе: 6 – максимальный балл, 1 – минимальный. Большинство больных (75%) отмечали умеренно выраженный метеоризм, 20% определяли его как незначительно

выраженный и 5% – как выраженный. Ни один пациент не расценил чувство урчания в животе как выраженное, 75% больных определяли его как умеренно выраженное и 25% – как незначительно выраженное. Средний балл составил $3,9 \pm 0,2$. После лечения в целом по группе он снизился незначительно – до $3,6 \pm 0,2$. Наиболее заметно уменьшились метеоризм и чувство урчания в животе у больных, принимавших блокатор Са-каналов. В этой группе средний балл после лечения составил $2,8 \pm 0,2$, однако разница была статистически недостоверной ($p > 0,05$).

В нашем исследовании у всех больных с СРК до лечения была выявлена ВГЧ. Средняя величина болевого порога в целом по группе составила 29,65 мм рт. ст. При СРК с преобладанием диареи наблюдалось более отчетливое снижение болевого порога (23,14 мм рт. ст.) по сравнению с вариантами с преобладанием запоров (33,53 мм рт. ст.) и с преобладанием боли и метеоризма (30,4 мм рт. ст.) – $p < 0,05$.

До и после терапии у всех больных определяли порог болевой чувствительности с помощью баллонно-дилатационного теста. Полученные результаты представлены в табл. 4–6.

После проведения курса терапии м-холиноблокатором (см. табл. 4) отмечалось повышение порога болевой чувствительности в целом по всей группе, однако имелись некоторые особенности. Так, при СРК с преобладанием запоров оно было незначительным – среднее значение составило 37,71 мм рт. ст. Более того у 8 (40%) пациентов порог чувствительности не изменился и ни у одного больного он не достиг нормальных показателей (более 40 мм рт. ст.). Обратная картина наблюдалась при СРК с преобладанием диареи. Уровень болевого порога значительно вырос у всех больных этой подгруппы (39,5 мм рт. ст.) и у 13 (65%) достиг нормальных величин. В подгруппе с преобладанием боли и метеоризма он повысился в среднем до 38,56 мм рт. ст. и у 3 (15%) достиг нормальных значений.

Во второй группе больных, принимавших в качестве монотерапии блокатор На-каналов, пока-

Таблица 4

Показатели висцеральной чувствительности до и после лечения м-холиноблокатором

| Клинические варианты СРК | Болевой порог, мм рт. ст. (N>40 мм рт. ст.) | |
|--|---|-----------------------|
| | Среднее до лечения | Среднее после лечения |
| С преобладанием боли и метеоризма (n=20) | 32,49±1,34 | 38,56±2,56 |
| С преобладанием запоров (n=20) | 35,53±2,34 | 37,71±1,65 |
| С преобладанием диареи (n=20) | 22,14±3,82 | 39,50±1,06 |
| Всего (n=60) ... | 31,66±4,45 | 38,10±1,56 |

*p<0,05.

Таблица 5

Показатели висцеральной чувствительности до и после лечения блокатором Na-каналов

| Клинические варианты СРК | Болевой порог, мм рт. ст. (N>40 мм рт. ст.) | |
|--|---|-----------------------|
| | Среднее до лечения | Среднее после лечения |
| С преобладанием боли и метеоризма (n=20) | 30,79±2,85 | 36,75±3,35 |
| С преобладанием запоров (n=20) | 33,09±2,15 | 39,46±1,55 |
| С преобладанием диареи (n=20) | 23,41±5,10 | 36,92±2,77 |
| Всего (n=60) ... | 29,30±5,60 | 37,22±2,46 |

*p<0,05.

Таблица 6

Показатели висцеральной чувствительности до и после лечения блокатором Ca-каналов

| Клинические варианты СРК | Болевой порог, мм рт. ст. (N>40 мм рт. ст.) | |
|--|---|-----------------------|
| | Среднее до лечения | Среднее после лечения |
| С преобладанием боли и метеоризма (n=20) | 29,66±3,33 | 39,29±2,80 |
| С преобладанием запоров (n=20) | 32,90±2,16 | 35,70±2,43 |
| С преобладанием диареи (n=20) | 24,46±3,45 | 37,36±2,73 |
| Всего (n=60) ... | 29,28±3,84 | 37,68±3,56 |

*p<0,05.

затели ВГЧ до лечения в среднем были сопоставимы с таковыми в первой группе (см. табл. 5). После курса терапии уровень болевой порога повысился во всех трех подгруппах больных. В отличие от пациентов, получавших м-холиноблокатор, в группе принимавших блокатор Na-каналов наиболее выраженный эффект отмечен при СРК с преобладанием запоров. В этой подгруппе порог болевой чувствительности после лечения составил в среднем 39,46 мм рт. ст. Также именно в этой подгруппе отмечено наибольшее число случаев достижения порога болевой чувствительности до нормальных величин – у 10 (50%) больных. При СРК с преобладанием диареи и боли и метеоризма повышение болевого порога было не столь значительным и составило в среднем 36,92 и 36,75 мм рт. ст. соответственно. Нормальные значения болевого порога в этих подгруппах достигнуты у 3 (15%) и 2 (10%) пациентов. В подгруппе с преобладанием боли и метеоризма у 2 (10%) обследованных порог после лечения не изменился.

В третьей группе, в которой в качестве монотерапии применялся блокатор Ca-каналов, после

курса терапии уровень болевой порога повысился во всех трех подгруппах больных (см. табл. 6). В отличие от двух предыдущих групп (принимавшие м-холиноблокатор и блокатор Na-каналов) у получавших блокатор Ca-каналов наиболее выраженный эффект наблюдался у пациентов в случаях преобладания боли и метеоризма. В этой подгруппе больных порог болевой чувствительности в среднем после лечения составил 39,29 мм рт. ст. Также именно в этой подгруппе отмечено наибольшее число случаев достижения порога болевой чувствительности до нормальных величин – у 11 (55%) пациентов. В подгруппах с преобладанием диареи и запоров повышение болевого порога было небольшим и составило в среднем 37,36 и 35,70 мм рт. ст. соответственно. Нормального значения болевой порог при СРК с преобладанием диареи достиг у 4 (20%) пациентов. В подгруппе с преобладанием запоров уровень болевого порога не достиг нормальных величин ни у одного больного, а у 6 (30%) пациентов после лечения не изменился.

Обобщая результаты проведенных исследований, мы пришли к выводу, что спазмолити-

ки различных фармакологических групп влияют на клиническую картину СРК избирательно. Вероятнее всего механизм формирования ВГЧ при различных подтипах СРК отличается, вследствие чего препараты с разным механизмом действия влияют на определенные формы СРК. То есть можно предположить, что в формировании ВГЧ у больных с преобладанием диареи наибольшую роль играют процессы, связанные с холинергической системой, поэтому препарат из группы м-холиноблокаторов наиболее эффективен в отношении лечения именно такой формы заболевания. При варианте СРК с преобладанием боли и метеоризма ВГЧ скорее всего обусловлена дисфункцией внутри- и внеклеточного кальциевого обмена, вследствие чего в данном случае наиболее эффективны блокаторы кальциевых каналов. Патогенез ВГЧ при преобладании запоров больше связан с нарушением натриевого обмена на клеточном уровне, поэтому здесь лучшие результаты достигаются при применении препарата из группы блокаторов натриевых каналов. Однако, учитывая полученные данные о незначительном влиянии спазмолитиков на неболевые проявления СРК, использовать их в качестве монотерапии нецелесообразно.

Список литературы

1. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение // *Consilium medicum*. — 1998. — Т. 2, № 7. — С. 287–292.
2. Гриневич В.Б., Симаненков В.И., Успенский Ю.П., Кутуев Х.А. Синдром раздраженного кишечника (клиника, диагностика, лечение). — СПб, 2000.
3. Ивашкин В.Т. Синдром раздраженной кишки: Практическое руководство для врачей. — М.: РГА, 1999. — С. 28.
4. Минушкин О.Н. Метеоспазмил и его место в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника // *Эксп. клин. гастроэнтерол.* — 2001. — № 1. — С. 34–36.
5. Миргородская Е.В. Клинические возможности транскраниальной электростимуляции эндорфинергических структур головного мозга в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2007.
6. Ручкина И.Н. Синдром раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996.
7. Яковлев А.А. Синдром раздраженного кишечника: клиникопатогенетические аспекты и дифференцированная терапия: Дис. ... д-ра мед. наук. — Ростов н/Д, 2002.
8. Camilleri M., Choi M.-G. Review article: irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 11. — P. 3–15.
9. Heaton K., Thompson W.G. Irritable Bowel Syndrome. — Oxford: Health press, 1999. — P. 61.
10. Karlbom U., Pahlman L., Nilsson S. et al. Relationships between defecographic findings, rectal emptying and colonic transit time in constipated patients // *Gut*. — 1995. — Vol. 36, N 6. — P. 907–912.
11. Knowles J.B., Drossman D.A. Irritable bowel syndrome: diagnosis and treatment // *Evidence based gastroenterology and hepatology* / Eds. J. McDonald, A. Burnoughs, B. Hagan. — London: BMJ Books, 1999. — P. 241–260.
12. Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A. et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Rome II: A multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders // *Gut*. — 1999. — Vol. 45 (suppl. II). — P. 1143–1160.
13. Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A. et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain // *Gut*. — 1999. — Vol. 45 (suppl. 11). — P. 143–147.
14. Wald A., Jafri F., Rehder J., Holeva K. Scintigraphic studies of rectal emptying in patients with constipation and defecatory difficulty // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — Vol. 38. — P. 353.
15. Whitehead W.E., Crowell M.D., Davidoff A.L. et al. Pain from rectal distension in women with irritable bowel syndrome // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42. — P. 796–804.
16. Whitehead W.E., Holtkotter B., Enck P. et al. Tolerance for rectosigmoid distension in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. — 1990. — Vol. 98. — P. 1187–1192.

Выводы

1. Эффективными препаратами для купирования болевого синдрома являются: при СРК с преобладанием диареи — холинолитики, которые полностью устраняют боль у 70% больных, при СРК с преобладанием запоров — блокаторы натриевых каналов (боль исчезает в 65% случаев), при СРК с преобладанием боли и метеоризма — блокаторы кальциевых каналов (боль купируется у 40% пациентов).

2. Холинолитики, блокаторы натриевых и кальциевых каналов не оказывают статистически достоверного влияния на частоту стула и метеоризм при различных клинических вариантах СРК.

3. Холинолитики, блокаторы натриевых и кальциевых каналов уменьшают висцеральную чувствительность у больных с разными формами СРК. При СРК с преобладанием диареи холинолитики по своему воздействию на висцеральную чувствительность превосходят блокаторы натриевых и кальциевых каналов (нормализация порога болевой чувствительности в 65% случаев). При СРК с преобладанием запоров более эффективны блокаторы натриевых каналов (нормализация у 50% пациентов). При СРК с преобладанием боли и метеоризма наиболее выраженное влияние оказывают блокаторы кальциевых каналов (нормализация у 55% больных).

УДК [616.147-15:616.155.192]-08

Особенности микроциркуляции в слизистой оболочке анального канала при геморрое, осложненном кровотечением и анемией, у больных, оперированных в различные сроки

А.М. Коплатадзе, В.А. Назаров, С.В. Белоусова, Э.Э. Болквадзе, М.А. Егоркин, Д.Г. Кожин

(Государственный научный центр колопроктологии Росмедтехнологий, Москва)

Anal channel mucosa microcirculation at hemorrhoids complicated by bleeding and anemia, in patients, operated at different terms

A.M. Koplatadze, V.A. Nazarov, S.V. Belousova, E.E. Bolkvadze, M.A. Yegorkin, D.G. Kozhin

Цель исследования. Изучить особенности микроциркуляции крови в слизистой оболочке анального канала у больных геморроем, осложненным кровотечением и анемией, оценить динамику изменений кровотока на фоне коррекции анемии в пред- и послеоперационный периоды для определения оптимальных условий и сроков выполнения радикальных операций.

Материал и методы. Методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием анализатора ЛАКК-01 обследованы 26 больных – 12 мужчин и 14 женщин в возрасте 27–86 лет. Уровень гемоглобина составил 38–101 г/л, тяжелая степень анемии (Hb менее 70 г/л) выявлена у 10 пациентов. Число наблюдений: 67 точек записи в зонах проекции внутренних геморроидальных узлов на 3, 7 и 11 часах. ЛДФ проводили в различные сроки до геморроидэктомии и в послеоперационный период.

Результаты. Степень выраженности анемии определяет характер и тяжесть нарушений микроциркуляции и трофики тканей. Выявлена положительная динамика показателей кровотока на фоне проводимой коррекции анемии и местного лечения в пред- и послеоперационный периоды у больных с уровнем Hb более 90 г/л.

Выводы. При выборе тактики лечения больных геморроем, осложненным кровотечением и анемией, и сроков проведения операций следует учитывать наличие исходных выраженных расстройств трофики слизистой оболочки анального канала.

Ключевые слова: геморрой, кровотечение, анемия, микроциркуляция, лазерная флоуметрия.

Aim of investigation: to study features of blood circulation in mucosa of the anal channel in patients with hemorrhoids complicated by bleeding and anemia, to estimate changes of blood flow at correction of anemia in pre- and postoperative periods for defining optimal conditions and terms for radical surgery.

Methods. Overall 26 patients – 12 men and 14 women, aged 27 to 86 years were investigated by laser Doppler flowmetry (LDF) with application of LAKK01-analyzer. The level of hemoglobin was 38–101 g/l, severe anemia (Hb under 70 g/l) was detected in 10 patients. Number of recordings: 67 points of record in projections of internal hemorrhoids at 3, 7 and 11 hours. LDF was carried out in various terms before hemorrhoidectomy and in the postsurgical period.

Results. The severity of anemia determines type and severity of microcirculation disorders and trophicity of tissues. Improvement of blood flow scores on a background of successful anemia correction and local treatment in pre- and postoperative periods in patients with Hb level over 90 g/l was detected.

Conclusions. Initial severe disorders of anal mucosa trophicity should be taken into account at treatment tactics choice for patients with hemorrhoids complicated by bleeding and anemia, and at decision on terms of surgery.

Keywords: hemorrhoids, bleeding, anemia, microcirculation, laser flowmetry.

В основе патогенеза геморроя и наблюдаемых при нем кровотечений лежит гиперплазия кавернозных структур в толще слизистой оболочки и подслизистого слоя и недостаточность их артериоловеноулярных сосудов [3].

По данным разных авторов, кровотечения различной степени выраженности являются одним из основных симптомов геморроя у 58–90% больных [1, 5, 9, 10]. Небольшие по объему эпизодические потери крови могут компенсироваться организмом, в то время как упорные геморроидальные кровотечения, возникающие в 9–23% случаев [3, 5, 8], приводят к развитию гипохромной анемии. Нормальный уровень гемоглобина у мужчин составляет 132–164 г/л, у женщин – 115–145 г/л. В соответствии с рекомендациями ВОЗ говорить об анемии можно при уменьшении концентрации Hb у взрослых мужчин и женщин ниже 110 г/л. При геморрое, осложненном кровотечением, клинически выраженная анемия с Hb менее 90 г/л, по данным литературы, выявляется у 7–32% больных, тяжелая степень анемии (Hb менее 70 г/л) – у 6–9% [1, 9–11].

Не часто приходится наблюдать обильные «острые» кровотечения, которые являются осложнением геморроя; ряд авторов относят их к острому геморрою [1]. Такие состояния возникают у 2–9% больных [1, 5, 6, 8]. Подобные кровотечения могут представлять непосредственную угрозу жизни пациента и всегда требуют незамедлительных действий. Неправильно выбранная тактика лечения может привести к развитию геморрагического шока и ДВС-синдрома [2].

По сведениям некоторых исследователей [4, 7], в связи с кровотечениями возникают различные нарушения в системе микроциркуляции. Снижение объема циркулирующей крови вызывает сокращение емкостного отдела венозной системы и вазоконстрикцию. Уменьшение тканевой перфузии приводит к гипоксии и выраженным расстройствам клеточного метаболизма. При уменьшении скорости кровотока по капиллярам увеличивается вязкость крови, что ведет к поступлению жидкости из интерстиция в венозный конец капилляра, происходит реакция гидремии. При продолжающемся или повторном кровотечении наблюдается срыв компенсации системы микроциркуляции. Чувствительность к вазопрессорам снижается, происходит дилатация микрососудов и застой крови сначала в венах, затем в капиллярах и артериолах.

Материал и методы исследования

Для объективной оценки особенностей капиллярного кровотока применялся метод лазерной доплеровской флоуметрии с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока

ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Москва). Исследование проводилось в отделении неотложной проктологии ГНЦК Росмедтехнологий на базе ГКБ № 15 у 26 больных геморроем, осложненным кровотечением и анемией.

В исследование было включено 12 мужчин и 14 женщин в возрасте от 27 до 86 лет. Уровень гемоглобина составил 38–101 г/л, тяжелая степень железодефицитной анемии (Hb менее 70 г/л) выявлена у 10 пациентов. Диагноз постгеморрагической анемии устанавливали на основании клинико-лабораторных данных, свидетельствовавших о перенесенном кровотечении и гипохромном характере анемии с дефицитом железа.

Тактика лечения больных геморроем, осложненным кровотечением и постгеморрагической анемией, заключалась в купировании кровотечения и расстройств гемодинамики, коррекции анемии и отсроченном радикальном хирургическом лечении. Геморроидэктомию у всех пациентов проводили в различные сроки при уровнях Hb от 80 до 110 г/л. Обследованные больные были разделены на группы: с Hb менее 69 г/л, 70–89 г/л и более 90 г/л – в соответствии со степенями тяжести анемии.

Запись доплерограмм осуществляли путем размещения датчика-зонда прибора в анальном канале на 3, 7 и 11 часах по циферблату (в положении больного на спине с согнутыми и разведенными ногами) в зонах проекции внутренних геморроидальных узлов, всего 67 точек записи. Исследование микроциркуляции проводили в три этапа:

- при поступлении больного в стационар до коррекции анемии;
- на фоне скорректированной анемии непосредственно перед операцией;
- после геморроидэктомии в сроки от 12 до 20 дней при эпителизации кожных ран.

В качестве критериев оценки степени нарушения капиллярного кровотока были использованы следующие количественные и качественные характеристики [7].

1. *Показатель микроциркуляции* (ПМ) – отражает скорость капиллярного кровотока в зависимости от количества функционирующих капилляров в данный момент времени, внутрикапиллярного гематокрита, количества движущихся в капиллярах эритроцитов.

2. *Коэффициент вариации кровотока* (KV) – определяет степень лабильности движения эритроцитов в капиллярном русле и сохранность местных гуморальных регуляторных механизмов в стенке сосудов.

3. Величина тонуса сосудистой стенки (*ригидность*) – указывает на степень выраженности сосудосуживающих вегетативных нервных импульсов (нейрогенный компонент сосудистого тонуса), функциональное состояние прекапилляр-

Таблица 1

Параметры кровотока у больных с некорригированной анемией

| Гемоглобин, г/л | ПМ, перф. ед. | KV, % | Ригидность, % | ИЭМ |
|-----------------|---------------|------------|---------------|-----------|
| Менее 69 | 50,86±0,14 | 38,80±1,88 | 1,08±0,10 | 0,72±0,07 |
| 70–89 | 42,84±2,66 | 30,26±1,34 | 1,30±0,06 | 0,81±0,05 |
| 90 и более | 34,21±1,20 | 27,54±1,20 | 1,42±0,08 | 0,79±0,08 |

ных сфинктеров (миогенный компонент сосудистого тонуса) при анализе амплитудно-частотного спектра.

4. *Индекс эффективности микроциркуляции* (ИЭМ) – величина количественного соотношения артериального притока и веноулярного оттока в микроциркуляторном русле, отражающая поступление кислорода и питательных веществ в ткани. Оценивает состояние трофики тканей: трофика считается сохраненной при ИЭМ более 1,10, склонной к нарушению при ИЭМ от 1,10 до 1,00 и нарушенной – при ИЭМ менее 1,00.

Достоверность выявляемых различий оценивали методом статистической обработки данных с использованием *t*-критерия Стьюдента и χ -квадрат.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования уровень гемоглобина у больных составил 38–101 г/л: тяжелая степень анемии была у 10 (Hb 38–69 г/л), средняя – у 7 (Hb 70–89 г/л), легкая – у 9 (Hb 90–101 г/л). Показатели микроциркуляции, лабильности капиллярного русла и индекс эффективности микроциркуляции, отражающий трофику и степень перфузии тканей, были резко нарушены у больных каждой группы (табл. 1). При этом степень нарушения микроциркуляции достоверно соответствовала степени тяжести анемии: максимальное отклонение ПМ от нормальных значений зафиксировано в группе больных с тяжелой анемией.

Нарушение трофики обнаружено в 73,13% наблюдений, а сочетание нарушений трофики и коэффициента вариации кровотока – в 16,42% (табл. 2 и 3).

Выявленные изменения показателей микроциркуляции свидетельствуют о наличии воспалительного процесса, застойных явлениях в геморроидальных узлах и выраженных трофических нарушениях в слизистой оболочке внутренних геморроидальных узлов.

На втором этапе исследования оценивали изменение показателей микроциркуляции у больных на фоне проведенной коррекции анемии и положительной динамики гемоглобина. Запись осуществляли у тех же 26 пациентов в различные сроки (от 1 до 4 нед) при достижении уровня Hb не менее 80 г/л.

При этом выявлена положительная динамика всех оцениваемых параметров (табл. 4). Показатели микроциркуляции и лабильности капилляров оставались нарушенными в обеих группах (Hb 80–89 г/л у 11 больных, более 90 г/л – у 15), в то время как перфузия тканей нормализовалась в группе пациентов с уровнем Hb более 90 г/л.

Третий этап исследования проводили у 26 больных после радикальной геморроидэктомии на фоне сохраняющейся анемии: у 7 человек уровень Hb составлял 80–89 г/л, у 19 – более 90 г/л. Результаты изучения параметров микроциркуляции крови на данном этапе статистически достоверно отличались в группах больных с различным содержанием Hb (табл. 5). Показатели скорости капиллярного кровотока (ПМ), лабильности стенки сосудов (KV) и индекса эффективности микроциркуляции у больных с уровнем Hb более 90 г/л соответствовали физиологической норме, расстройств трофики тканей не выявлено. В группе пациентов с низким гемоглобином (менее 90 г/л)

Таблица 2

Оценка состояния трофики (ИЭМ) в геморроидальных узлах

| Характер критериев оценки | Число наблюдений | |
|-----------------------------|------------------|--------|
| | абс. | % |
| Трофика сохранена | 10 | 14,93 |
| Трофика склонна к нарушению | 8 | 11,94 |
| Трофика нарушена | 49 | 73,13 |
| Всего ... | 67 | 100,00 |

Таблица 3

Оценка сочетанных нарушений состояния трофики (ИЭМ) и коэффициента вариации кровотока (KV) в геморроидальных узлах

| Характер критериев оценки | Число наблюдений | |
|---------------------------|------------------|--------|
| | абс. | % |
| ИЭМ и KV сохранены | 15 | 22,38 |
| KV сохранен, ИЭМ нарушен | 38 | 56,72 |
| ИЭМ сохранен, KV нарушен | 3 | 4,48 |
| ИЭМ и KV нарушены | 11 | 16,42 |
| Всего ... | 67 | 100,00 |

Таблица 4

Параметры кровотока у больных с корригированной анемией

| Гемоглобин, г/л | ПМ, перф. ед. | KV, % | Ригидность, % | ИЭМ |
|-----------------|---------------|------------|---------------|-----------|
| 80–89 | 32,78±02,15 | 26,60±1,52 | 1,04±0,10 | 1,00±0,08 |
| 90 и более | 20,68±1,42 | 19,10±1,67 | 1,35±0,09 | 1,16±0,07 |

Таблица 5

Параметры кровотока у больных с корригированной анемией после операции

| Гемоглобин, г/л | ПМ, перф. ед. | KV, % | Ригидность, % | ИЭМ |
|-----------------|---------------|------------|---------------|-----------|
| 80–89 | 16,37±2,66 | 23,00±1,20 | 1,82±0,10 | 0,98±0,05 |
| 90 и более | 9,88±2,20 | 11,49±1,10 | 1,40±0,09 | 1,09±0,06 |

полученные результаты указывали на наличие воспалительного процесса и застойных явлений в кровеносных сосудах.

Выводы

1. Результаты изучения параметров микроциркуляции у больных геморроем, осложненным кровотечением и анемией, показали наличие выраженных расстройств перфузии крови в микроциркуляторном русле. Степень тяжести анемии влияла на характер и тяжесть нарушений микроциркуляции и трофики тканей.

2. Анализ показателей кровотока на фоне проводимого местного лечения и коррекции анемии выявил положительную динамику всех параметров микроциркуляции, а также нормализацию показателя трофики тканей у больных с уровнем Hb более 90 г/л.

3. Исследование местного кровотока у оперированных больных с скорригированной анемией и анемией легкой степени (Hb более 90 г/л) свидетельствует о быстром стихании воспалительного процесса в послеоперационной ране, отсутствии нарушения трофики тканей и активной репарации.

4. Снижение скорости капиллярного кровотока и венозный стаз подтверждают наличие нарушений перфузии и трофики тканей и являются неблагоприятным фактором течения послеоперационного периода у больных с низкими значениями Hb.

5. При выборе тактики лечения больных геморроем, осложненным кровотечением и анемией, и сроков проведения радикальных операций следует учитывать наличие исходных выраженных расстройств трофики слизистой оболочки анального канала у больных с некорригированной анемией тяжелой и среднетяжелой степени.

Список литературы

1. Ан В.К., Осминин А.А., Борисов Е.Ю. Лечение больных кровоточащим геморроем с выраженной анемией / Проблемы проктологии. – М., 1998. – С. 20–21.
2. Баринев Е.Х., Бураго Ю.И., Каукаль В.Г. Случай смерти от геморроидального кровотечения // Суд. мед. эксперт. – 1996. – Т. 39, № 4. – С. 49.
3. Благодарный Л.А. Клинико-патогенетическое обоснование выбора способа лечения геморроя: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 280 с.
4. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Федорова Т.А. Микроциркуляция и способы ее коррекции. – М., 2002. – С. 14–17, 82–87.
5. Камалов М.А. Тактика лечения больных с геморроидальными кровотечениями / Проблемы проктологии. – М., 1992. – С. 30–34.
6. Коплатадзе А.М., Проценко В.М., Егоркин М.А. Тактика лечения больных геморроем, осложненным
7. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Руководство для врачей. – М., 2005. – С. 19.
8. Мухабатов Д.К. Выбор метода лечения геморроя: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Душанбе, 2000. – 50 с.
9. Наврузов С.Н., Ходжимухамедова Н.А. Особенности лечения геморроидальной болезни, осложненной кровотечением и постгеморрагической анемией / Проблемы колопроктологии. – М., 1998. – С. 77–80.
10. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л. Геморрой. – М., 1984. – С. 66–69.
11. Ходжимухамедова Н.А., Маматкулов Ш.М. Особенности лечения кровоточащего геморроя, осложненного хронической постгеморрагической анемией / Актуальные проблемы колопроктологии. – Иркутск, 1999. – С. 100–101.

УДК 616.348:616-006-089

Тотальная мезоректумэктомия в органосохраняющей хирургии рака прямой кишки

(Экспериментально-клиническое исследование)

А.А. Хожяев

(Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Городской онкологический диспансер, г. Алматы, Республика Казахстан)

Total mesorectumectomy in organ-preserving surgery of rectal cancer (experimental and clinical investigation)

A.A. Khozhayev

Цель исследования. Улучшение функциональных, отдаленных результатов лечения и качества жизни больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки путем обоснования и разработки способа *низкой передней резекции* (НПР) прямой кишки с *тотальной мезоректумэктомией* (ТМЭ).

Материал и методы. Экспериментальный этап исследования включал серии опытов на беспородных собаках. В клинике по разработанному способу прооперировано 33 больных.

Результаты. Констатирована адекватность кровоснабжения культи прямой кишки за счет *aa. rectales caudales* после одновременного выключения *a. rectalis cranialis* и *aa. rectales mediales* с ТМЭ. В клинической практике удалось снизить частоту локорегионарных рецидивов рака с $30,8 \pm 9,2\%$ в контрольной группе до $9,4 \pm 5,2\%$ – в основной ($p < 0,05$) и повысить число больных с 5-летней безрецидивной выживаемостью с $42,3 \pm 9,9$ до $71,9 \pm 8,0\%$ соответственно ($p < 0,05$).

Выводы. Разработанный способ НПР с ТМЭ позволил улучшить функциональные и отдаленные результаты лечения, а также качество жизни больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, хирургическое лечение, органосохраняющие операции, низкая передняя резекция.

Aim of investigation. Improvement of functional, long-term results of treatment and quality of life of patients with mid-ampullar rectal cancer by substantiation and development of method of *low anterior resection* (LAR) of rectum with *total mesorectumectomy* (TME).

Methods. The experimental investigation stage included series conducted on non-purebred dogs. In clinic 33 patients underwent surgery according to original method.

Results. Adequacy of blood supply to rectum stump by *aa. rectales caudales* after simultaneous switching off *a. rectalis cranialis* and *aa. rectales mediales* at TME was detected. In clinical practice it was possible to decrease frequency of locoregional relapses of cancer from $30,8 \pm 9,2\%$ in control group to $9,4 \pm 5,2\%$ – in the main group ($p < 0,05$) and to increase number of patients with 5-year relapse-free survival rate from $42,3 \pm 9,9$ to $71,9 \pm 8,0\%$ respectively ($p < 0,05$).

Conclusions. Developed LAR method with TME has allowed to improve function and long-term results of treatment, as well as the quality of life of patients with cancer of mid-ampullar region of the rectum.

Keywords: cancer of rectum, surgical treatment, organ-preserving operations, low anterior resection.

Повышение эффективности оперативных вмешательств при раке прямой кишки остается одним из приоритетных направлений современной колоректальной хирургии. В ряде работ показано, что подавляющее большинство лимфатических узлов при данной патологии содержит метастазы и (или) микрометастазы менее 5 мм в диаметре, причем последние не всегда выявляются при макроскопическом и морфологическом исследовании и в последующем являются причиной развития локорегионарных рецидивов рака [6, 7]. Установлено, что опухолевые депозиты в параректальной клетчатке можно обнаружить на расстоянии 4 см от нижнего полюса опухоли [1, 4, 7].

При раке среднеампулярного отдела прямой кишки стандартизированный объем оперативного вмешательства включает в себя выполнение *низкой передней резекции* (НПР) или *брюшно-анальной резекции* (БАР) прямой кишки. Причем НПР предпочтительнее в функциональном плане, а БАР — в аспекте радикальности в связи с возможностью выполнения *тотальной мезоректумэктомии* (ТМЭ) [5]. При НПР же остается дистальная часть мезоректум, что может явиться причиной возникновения локорегионарных рецидивов заболевания и ухудшения отдаленных результатов терапии.

Целью проведенного нами исследования явилось улучшение функциональных, отдаленных результатов лечения и качества жизни больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки путем обоснования и разработки способа ее низкой передней резекции с тотальной мезоректумэктомией.

Материал и методы исследования

Теоретически исследование основано на сведениях, полученных ведущими специалистами СССР в этой области [2, 3]. Они показали, что прямая кишка может быть отнесена к группе внутренних органов, характеризующихся функциональной и анатомической достаточностью коллатерального кровоснабжения и относительной резистентностью к циркуляторной гипоксии. Данная пластичность окольных путей кровоснабжения прямой кишки обусловлена регионарными особенностями архитектоники всего сосудистого бассейна малого таза с его объемными обоюдосторонними дублирующими транспортными путями кровотока. Прямая кишка обильно снабжена внутриорганными кровеносными сосудами, которые связаны в едином коллекторном блоке многочисленными сплетениями, характеризующимися многоэтажным расположением во всех слоях и анатомических отделах этого органа.

Настоящая работа предусматривала экспериментальный и клинический этапы исследования.

Экспериментальный этап проводился на беспородных собаках в условиях вивария нашего университета. Изучалась адекватность кровоснабжения культи прямой кишки за счет нижних прямокишечных (каудальных) артерий (*aa. rectales caudales*). Методика заключалась в следующем. Осуществлялась мобилизация кишки с высокой перевязкой верхней прямокишечной (краниальной — *a. rectalis cranialis*) артерии у места ее отхождения от *a. mesentericae caudalis*, средних прямокишечных (*aa. rectales mediales*) в пределах висцерального листка тазовой фасции с тотальным иссечением мезоректум до мышц тазового дна (ТМЭ) и выделением культи кишки от окружающей клетчатки; при этом культя кровоснабжалась за счет *aa. rectales caudales* (при средней длине прямой кишки у собаки 6 см оставалась культя длиной 3–5 см). Затем формировался первичный колоректальный анастомоз конец в конец. После оперативных вмешательств изучался характер послеоперационных осложнений. В последующем проводился забой животных и забор материала с целью гистологического исследования характера регенеративных процессов в зоне колоректального анастомоза с/без иссечения мезоректум.

Исследования во всех сериях опытов выполнялись в соответствии с Международной конвенцией по защите животных и соблюдением правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

Результаты исследования и их обсуждение

На экспериментальном этапе установлено, что одновременное выключение *a. rectalis cranialis* и *aa. rectales mediales* с тотальной мезоректумэктомией не вызывает летальных ишемических изменений и гангрены культи прямой кишки. К культе, лишенной притока крови из этих артерий, она поступает по ее внутриорганным анастомозам из каудальных прямокишечных артерий, обеспечивающих достаточный кровоток, что выразилось в отсутствии несостоятельности межкишечных соустьев.

При анализе микроскопической картины спустя сутки после операции в прилежащих участках анастомозированных отрезков выявлены полнокровные сосуды, периваскулярные диапедезные кровоизлияния, нерезко выраженный отек стромы. К 3–4-м суткам область анастомоза была представлена грануляционной тканью с большим количеством новообразованных капилляров, что характерно и в серии опытов, где выполнялась ТМЭ. Через 7 сут отмечалось наплывание эпителия с краев анастомозированных отрезков на грануляционную ткань. Восстановление слизистой оболочки над сформировавшимся рубцом происходило по истечении месяца после операции.

В клинике по данной методике прооперировано 33 пациента, из них у 16 проведены первично-восстановительные операции с формированием колоректального анастомоза, у 17 — обструктивная резекция по Гартману. Послеоперационная летальность составила 3%.

Обнаружено, что выполнение НПР с ТМЭ улучшает функциональные результаты и качество жизни пациентов по сравнению с группой больных, которым была проведена БАР прямой кишки, при этом без ухудшения отдаленных результатов лечения. При изучении отдаленных результатов по отношению ко второй, контрольной, группе больных (27 пациентов), у которых осуществлялась стандартная НПР прямой кишки (послеоперационная летальность — 3,7%), установлено, что выполнение ТМЭ при НПР снижает частоту локорегионарных рецидивов рака с $30,8 \pm 9,2$ до $9,4 \pm 5,2\%$ ($p < 0,05$) и повышает 5-летнюю безрецидивную выживаемость, составив $71,9 \pm 8,0\%$ в основной и $42,3 \pm 9,9\%$ — в контрольной группе ($p < 0,05$). Полученные данные

позволили сформулировать концепцию, заключающуюся в расширении показаний к НПР при раке среднеампулярного отдела прямой кишки за счет сочетания принципов онкологического радикализма (выполнение ТМЭ) и хороших функциональных результатов лечения (сохранение ректоанального рефлекса).

Заключение

Теоретическое и экспериментальное обоснование способа НПР с ТМЭ позволило расширить показания к органосохраняющим операциям в виде НПР при раке среднеампулярного отдела прямой кишки. Это, в свою очередь, дало возможность улучшить функциональные результаты, качество жизни больных и отдаленные последствия лечения, что выразилось как в снижении частоты возникновения локорегионарных рецидивов рака, так и в повышении 5-летней безрецидивной выживаемости этих пациентов.

Список литературы

1. *Масляк В.М., Савран В.Р., Фильмес М.М.* Метастазирование рака ободочной и прямой кишок в параректальную жировую клетчатку // *Материалы 2-го съезда онкологов стран СНГ: Тез. докл.* — Киев, 23–26 мая, 2000. — С. 210.
2. *Мельман Е.П., Дацун И.Г.* Функциональная морфология прямой кишки и структурные основы патогенеза геморроя. — М.: Медицина, 1986. — 176 с.
3. *Пугачева А.И.* Кровоснабжение прямой кишки человека и пластичность ее артерии в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Симферополь, 1963. — 22 с.
4. *Hida J., Yasutomi M., Maruyama T.* et al. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision // *J. Am. Coll. Surg.* — 1997. — Vol. 85, N. 6. — P. 584–588.
5. *Kolbert J.W., Muller J., Kujath P., Bruch H.P.* Functional and oncological results of sphincter preserving rectal // *Langenbecks Arch. Chir.* — 1998. — Vol. 115. — P. 462–466.
6. *Pector J.-C., Legendre H.* Evolution du traitement chirurgical du cancer du rectum primitif et métastatique // *Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg.* — 2001. — Vol. 156, N 7–9. — P. 410–417.
7. *Zheng Yang-Chun, Tang Yu-Ying, Zhou Zong-Guang.* Tumor micrometastases in mesorectal lymph nodes and their clinical significance in patients with rectal cancer // *World J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 10, N 22. — P. 3369–3373.

УДК 616.33-002.44-06:616.33-018

Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходство и в чем различия?

А.В. Калинин

(Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ,
Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко)

Symptomatic gastroduodenal ulcers and peptic ulcer: similarity and differences?

A.V. Kalinin

Цель обзора. На основании изложенных материалов научить выделять *симптоматические гастродуоденальные язвы* (СГДЯ), осуществлять их своевременную диагностику, лечение и профилактику.

Последние данные литературы. Гастродуоденальные язвы могут быть проявлением не только язвенной болезни. В отличие от последней как самостоятельной патологии со сложной полиэтиологической природой СГДЯ, по существу, являются вторичными, патогенетически тесно связанными с другими основными («фоновыми») заболеваниями или экстремальными воздействиями. Для таких язв типично, что один или группа патогенетических факторов, нарушающих равновесие между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки, становятся ведущими в ulcerogenesis.

Дифференциальная диагностика с язвенной болезнью представляет трудную задачу. Для симптоматических язв должна быть установлена причина, их вызвавшая. Для СГДЯ более характерны множественность изъязвления, локализация в выходном отделе желудка, высокая частота бессимптомного течения и склонность к кровотечениям.

Ситуации, связанные с выживанием больных после обширных операций и травм, острых расстройств жизненно важных функций организма, продлением жизни пациентам с тяжелой соматической патологией, могут приводить к образованию гастродуоденальных язв и летальным исходам от массивных эрозивно-язвенных гастродуоденальных кровотечений при успешном лечении основного заболевания.

Лечение и профилактика СГДЯ во многом зависят от их вида и наличия осложнений. У больных с неосложненными язвами, в первую очередь, необходимо активно лечить основное заболевание и его осложнения, а также устранить причины, вызвавшие

Aim of the review. To define symptomatic gastroduodenal ulcers (SGDU), to demonstrate necessity of their timely diagnostics, treatment and prophylaxis according to presented data.

The recent literature data. Gastroduodenal ulcers can be a manifestation not only of peptic ulcer disease with its complex polyetiologic nature. In contrast to the latter, SGDU are secondary lesions intimately related in pathogenesis to other background diseases or extreme effects. For such ulcers it is typical that one factor or group of pathogenic factors break the balance between aggressive and protective mucosal factors, becoming leading in ulcerogenesis.

Differential diagnostics with peptic ulcer disease is a difficult challenge. For symptomatic ulcers the cause should be revealed. For SGDU multiplicity of ulceration, localization at the stomach outlet, frequency of asymptomatic course and tendency to bleedings are typical.

Surviving of patients after extensive surgeries and traumas, acute disorders of vital body functions, maintaining of life of patients with severe somatic diseases can result in development of gastroduodenal ulcers and death of massive erosive-ulcerative gastroduodenal bleeding even at successful treatment of the basic disease.

Treatment and prophylaxis of SGDU in many respects depend on their type and presence of complications. For patients with uncomplicated ulcers, first of all, it is necessary to treat actively the primary disease and its complications, and to eliminate the causes of ulceration as well. Antiulcerative treatment taking into account specificity of ulcerogenesis should be carried out simultaneously. Medical algorithm at bleeding SGDU differs slightly from that at bleeding ulcers in patients with peptic ulcer disease.

Conclusion. Symptomatic ulcers are the secondary ulcers pathogenetically linked to other diseases of internal

изъязвление. Одновременно должно проводиться противоязвенное лечение, при котором следует учитывать особенности ulcerogenesis. Лечебная тактика при кровоточащей СГДЯ мало отличается от таковой при кровоточащих язвах у больных язвенной болезнью.

Заключение. Симптоматические язвы – вторичные язвы, патогенетически связанные с другими заболеваниями внутренних органов. Их следует дифференцировать с язвенной болезнью, выделять основной этиопатогенетический фактор и на этой основе строить тактику ведения больных.

Ключевые слова: симптоматические язвы, язвенная болезнь, патогенез, дифференциальный диагноз, лечение.

organs. They should be differentiated from peptic ulcer, it is necessary to define the basic ethipathogenic factor and develop management alorythm on this basis.

Keywords: symptomatic ulcers, peptic ulcer, pathogenesis, differential diagnostics, treatment.

Симптоматические гастродуоденальные язвы (СГДЯ) – неоднородная по патогенезу группа, объединенная общим признаком, – образованием дефекта слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки в ответ на воздействие различных ulcerогенных факторов. СГДЯ возникают в стрессовых ситуациях, на фоне других заболеваний или бывают следствием проводимой терапии. К симптоматическим язвам желудка и двенадцатиперстной кишки принято относить: 1) стрессовые язвы; 2) вторичные язвы, патогенетически связанные с другими заболеваниями внутренних органов; 3) лекарственные язвы; 4) эндокринные язвы.

История вопроса

Отдельные виды СГДЯ описывались давно. В 1842 г. Т.В. Curling проследил развитие острых гастродуоденальных язв, осложненных кровотечением, у 10 обожженных детей. В 1932 г. Н. Cushing связал образование язв в желудке у 11 пациентов с повреждением межзачаточного мозга при хирургическом вмешательстве. Н.К. Богомолов (1949, 1950) описал развитие гастродуоденальных язв, обусловленных острыми нарушениями мозгового кровообращения. В 1955 г. R. Zollinger и E. Ellison связали не β -островковоклеточную опухоль поджелудочной железы у двух родственников с наличием у них тяжело протекающих дуоденальных язв, осложненных кровотечением. В 1999 г. В.Х. Василенко и М.Ю. Меликова дали подробную характеристику гастродуоденальных изъязвлений при инфаркте миокарде. Если отдельные формы СГДЯ описывались давно, то впервые попытка привлечь внимание к проблеме в целом и разграничению симптоматических язв и язвенной болезни (ЯБ) была сделана В.Х. Василенко в 1970 г. в его известной статье: «Чего мы не знаем о язвенной болезни?» [1].

Эпидемиология

Частота образования СГДЯ тесно связана с причинами, их вызвавшими. Так, гастродуоденальные язвы, возникшие при стрессовых ситуациях (распространенные ожоги и травмы, обширные операции), наблюдаются почти у 80% больных, при тяжело протекающих заболеваниях внутренних органов (сердечно-сосудистой системы, легких, печени, почек) – у 10–30%, а синдром Золлингера–Эллисона (СЗЭ) развивается только у 1–2 человек на 1 млн населения.

Этиология и патогенез

С современных позиций ЯБ рассматривается как полиэтиологичное, патогенетически и генетически неоднородное заболевание. Среди причин, ведущих к ее развитию, наследственная предрасположенность занимает важнейшее место. Реализуется наследственная предрасположенность при неблагоприятных воздействиях: психоэмоциональных стрессах, грубых погрешностях в питании, при неконтролируемом приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Безусловно, к факторам риска следует относить *H. pylori*-инфекцию.

В отличие от ЯБ при СГДЯ наследственная предрасположенность не играет решающей роли, а один или группа патогенетических факторов, нарушающих равновесие между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки, становятся основными в ulcerogenesis.

Ведущее значение в ulcerogenesis стрессовых язв придают: 1) ишемии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях расстройства микроциркуляции, гиповолемии, плазмопотери и гипотонии; 2) увеличению при стрессе продукции адренокортикотропного гормона, кортикостероидов, катехоламинов, гистамина, оказывающих неблагоприятное действие на

защитный барьер слизистой оболочки и усиливающих кислотно-пептический фактор; 3) нарушению гастродуоденальной моторики (парез желудка и кишечника, дуоденогастральный рефлюкс).

Гастродуоденальные язвы могут возникнуть на фоне других заболеваний и быть патогенетически с ними связанными. Например, образование крупных язв желудка вследствие недостаточности регионарного кровоснабжения при атеросклеротическом поражении брюшного отдела аорты и ее висцеральных ветвей (чревной, верхнебрыжеечной артерий).

НПВП действуют прежде всего на защитный барьер слизистой оболочки, повреждая его, изменяя количественный и качественный состав слизи, а также подавляют синтез эндогенных простагландинов. В механизме действия НПВП важную роль играет ингибирование биосинтеза простагландинов, связанное с угнетением активности *циклооксигеназы* (ЦОГ). Данные об ulcerогенном действии *кортикостероидов* противоречивы. Глюкокортикоиды усиливают продукцию соляной кислоты, изменяют качественный состав слизи, снижают скорость обновления поверхностного эпителия, чем способствуют язвообразованию. В то же время отмечается и благоприятное влияние стероидных гормонов на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, связанное с их лизосомальным стабилизирующим эффектом и улучшением трофических процессов.

Повышение уровня гастрина в крови при гастринеме и вследствие этого постоянная высокая гиперсекреция соляной кислоты лежат в основе СЗЭ. Язвообразование при гиперпаратиреозе объясняется увеличением продукции паратормона, что приводит к гиперкальциемии, повышению секреторной и моторной функций желудка. Отрицательное действие на слизистую оболочку оказывает и сам паратормон.

Клиника

С целью уточнить различия в клинических проявлениях симптоматических язв и ЯБ нами были проанализированы 762 истории болезни пациентов с СГДЯ. Распределение больных по видам язв представлено в таблице. Во всех случаях гастродуоденальные язвы подтверждались эндоскопически, на операции или аутопсии. В группу сравнения вошли 524 больных, страдающих язвенной болезнью, сходные с основной группой по полу и возрасту.

Выделены общие клинические признаки, характерные для СГДЯ. К ним относятся: стертость клинических проявлений и склонность к кровотечениям. Эти признаки достоверно чаще встречались при СГДЯ, чем при ЯБ ($p < 0,001$). Так, острые эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки, развивающиеся у больных с

тяжелыми соматическими заболеваниями и при стрессовых ситуациях (травма, обширная операция), сопровождались клиническими симптомами лишь в 20–30% случаев. Язвенные кровотечения наблюдались примерно у $1/3$ больных при развитии язвы на фоне тяжелого соматического заболевания и в половине случаев стрессовых язв. Нередко кровотечение бывает единственным проявлением СГДЯ. Однако даже тяжелые кровотечения, особенно у больных, находящихся в критическом состоянии, могут не диагностироваться и устанавливаются лишь на вскрытии.

Анализ морфологической картины (по комплексной оценке эндоскопического, рентгенологического исследований и данных аутопсии в случае летального исхода) показал, что для СГДЯ в отличие от язв при ЯБ свойственны острые повреждения слизистой оболочки, локализация в выходном отделе желудка, множественность изъязвлений ($p < 0,001$), а также крупные размеры язвенных дефектов ($p < 0,05$).

Сложность разграничения СГДЯ и гастродуоденальных язв при ЯБ определяется еще и тем, что экстремальные ситуации, при которых образуются симптоматические язвы, могут возникнуть и у больных, страдающих язвенной болезнью. Учитывая это обстоятельство, целесообразно выделять следующие варианты СГДЯ: 1) острые симптоматические язвы (эрозии); 2) хронические симптоматические язвы; 3) язвы, спровоцированные ulcerогенными воздействиями у больных ЯБ.

При последнем варианте язвенная болезнь остается основным диагнозом, однако экстремальная ситуация накладывает определенный отпечаток на спровоцированный рецидив, что требует особого подхода к лечению. К этому варианту мы относили случаи, когда у больного имелись указания на ЯБ в анамнезе или когда в ответ на ulcerогенные воздействия возникали одиночные язвы типичной локализации (малая кривизна желудка, луковица двенадцатиперстной кишки).

Лекарственные препараты, обладающие побочным ulcerогенным свойством (чаще НПВП) могут спровоцировать очередной рецидив ЯБ или вызвать образование острых множественных дефектов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Подобные случаи следует относить к СГДЯ.

Классификация

Симптоматические гастродуоденальные язвы в МКБ-10 не имеют собственного шифра, поскольку шифр выставляется по основному заболеванию и состояниям, которые вызвали изъязвления.

Развернутая классификация собственно СГДЯ отсутствует, обычно выделяется только вид изъязвления. Нами предлагается следующая классификация.

Распределение больных по видам симптоматических гастродуоденальных язв

| Вид симптоматических гастродуоденальных язв | Число больных | |
|---|---------------|-------|
| | абс. | % |
| Стрессовые язвы: | 242 | 31,8 |
| операции на органах брюшной полости | 128 | 16,8 |
| урологические операции | 38 | 5,0 |
| операции на брюшной аорте | 26 | 3,4 |
| травмы, ожоги | 50 | 6,6 |
| Вторичные явы при заболеваниях: | 328 | 43,2 |
| сердечно-сосудистой системы | 102 | 13,4 |
| легких | 54 | 7,1 |
| печени | 76 | 10,0 |
| почек | 96 | 12,6 |
| Лекарственные язвы | 185 | 24,3 |
| Эндокринные язвы: | 5 | 0,7 |
| язвы при гиперпаратиреозе | 3 | 0,4 |
| синдром Золлингера–Эллисона | 2 | 0,3 |
| Всего ... | 760 | 100,0 |

Классификация симптоматических гастродуоденальных язв

I. Основные виды: 1) стрессовые, 2) лекарственные, 3) эндокринные, 4) возникшие на фоне заболеваний внутренних органов.

II. Морфологическая характеристика изъязвления: 1) эрозия, 2) острая язва, 3) хроническая язва.

III. Число дефектов слизистой оболочки: 1) одиночные (1–3), 2) множественные (более 3).

IV. Размеры язв (эрозий): 1) небольшие (менее 0,5 см), 2) средние (0,5–1 см), 3) крупные (1,1–3 см), 4) гигантские (более 3 см).

V. Локализация: 1. Желудок – А: а) кардия, б) субкардиальный отдел, в) тело желудка, г) антральный отдел, д) пилорический канал; Б: а) передняя стенка, б) задняя стенка, в) малая кривизна, г) большая кривизна; 2. Двенадцатиперстная кишка – А: а) луковица, б) постбульбарный отдел; Б: а) передняя стенка, б) задняя стенка, в) малая кривизна (верхняя стенка), г) большая кривизна (нижняя стенка).

VI. Осложнения: 1) кровотечение, 2) перфорация, 3) пенетрация.

Диагностика

Диагностика СГДЯ в связи с частым отсутствием или стертой клинической проявлений, тяжестью течения фоновых заболеваний, затрудняющих обследование, представляет непростую задачу.

Рентгенологический метод не относится к достаточно надежным, особенно в распознавании эрозий и острых поверхностных язв, но позволя-

ет исключить крупные язвы и злокачественные изъязвления.

Эндоскопический метод дает полную информацию о состоянии слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и позволяет установить окончательный диагноз.

Показания к проведению эзофагогастродуоденоскопии: 1) наличие клинических симптомов, указывающих на возможность гастродуоденальных изъязвлений (поисковая); 2) высокий риск образования СГДЯ даже при отсутствии жалоб на органы пищеварения (профилактическая); 3) признаки продолжающегося кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ургентная).

Поисковое эндоскопическое исследование широко используется для установления причин боли в эпигастрии и желудочной диспепсии у соматических тяжелобольных, у больных, перенесших операции, травму, длительно принимающих лекарственные препараты, обладающие побочным ulcerогенным свойством.

Профилактические эндоскопические осмотры следует чаще проводить пациентам с высоким риском образования СГДЯ независимо от наличия гастроэнтерологических жалоб.

Ургентную гастродуоденоскопию выполняют по неотложным показаниям при появлении симптомов кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Больным, находящимся в критическом состоянии (острая фаза инфаркта миокарда, инсульт, ранний послеоперационный период), эндоскопию назначают при кровотечениях, угрожающих жизни.

Проводя эндоскопию по неотложным показа-

ниям, необходимо придерживаться следующих правил. *Во-первых*, тяжесть состояния больного не должна являться абсолютным противопоказанием к эндоскопическому осмотру, следует лишь проводить исследование с максимальным щажением пациента. Это достигается хорошей психологической подготовкой больного, тщательной анестезией, дачей в необходимых случаях наркотика, сокращением продолжительности осмотра. *Во-вторых*, гастродуоденоскопия должна осуществляться в условиях, когда может быть оказана надлежащая неотложная помощь. Больных в острой фазе инфаркта миокарда, инсульта осматривают в отделениях интенсивной терапии и реанимации; при желудочно-кишечном кровотечении после обширных операций, травм, ожогов эндоскопическое исследование обычно проводят в перевязочной или операционной; нетранспортабельных соматических больных обследуют на месте в процедурном кабинете или непосредственно в палате.

В ходе ургентной эндоскопии необходимо выявить источник кровотечения и установить, продолжается ли оно. При продолжающемся кровотечении делается попытка местного гемостаза через эндоскоп. Однако в связи с техническими трудностями, связанными с проведением исследования без предварительной подготовки и часто в условиях продолжающегося кровотечения, в 8–10% случаев источник последнего обнаружить не удается.

Выявление фоновых заболеваний и патологических процессов, приводящих к развитию СГДЯ, является обязательным условием для установления окончательного диагноза.

Характеристика отдельных видов симптоматических язв

Стрессовые гастродуоденальные язвы. Стрессовыми гастродуоденальными язвами принято обозначать острые, чаще множественные поражения желудка, возникающие в экстремальных, критических ситуациях: при распространенных ожогах (язва Курлинга); черепно-мозговых травмах, нейрохирургических операциях и кровоизлияниях в головной мозг (язва Кушинга); при инфаркте миокарда; после обширных полостных операций, тяжелых ранений и травм. К факторам риска возникновения стрессовых язв относятся гиповолемический шок, длительная гипотония, тяжёлая легочная, сердечная, почечная или печеночная недостаточность, сепсис.

С 70-х годов прошлого столетия во всем мире отмечается увеличение частоты стрессовых язв, что объясняется: 1) ростом тяжелого травматизма; 2) развитием оперативной техники и анестезиологии, что позволило проводить обширные, ранее невыполнимые операции; 3) усовершенствованием

реанимации и интенсивного лечения больных, находящихся в критических состояниях; 4) улучшением диагностики гастродуоденальных язв в результате широкого применения современных эндоскопов.

При стрессовых ситуациях (распространенные ожоги и травмы, обширные операции) эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки развиваются у 65–80% больных. Стрессовые язвы чаще локализуются в теле желудка, реже – в антральном отделе и луковице двенадцатиперстной кишки. Обычно наблюдаются множественные поражения.

Клинически стрессовые язвы редко сопровождаются болевым синдромом и, как правило, проявляются лишь с развитием осложнений. Из осложнений наиболее часто встречается кровотечение – в 15–78% случаев (противоречивость данных связана с неоднородностью обследованных групп больных). В качестве иллюстрации приводим наше наблюдение.

Больной Ч., 57 лет. В течение 2 лет отмечал затруднение мочеиспускания, диагностирована аденома предстательной железы. Поступил в госпиталь на плановую операцию. Учитывая, что в анамнезе имелись указания на редкие боли в животе, перед операцией была проведена гастродуоденоскопия – органических изменений со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки не выявлено. Проведена аденомэктомия, ранний послеоперационный период протекал без особенностей. На 6-е сутки после операции возникло желудочно-кишечное кровотечение, проявившееся коллапсом, рвотой «кофейной гущей», меленой. При ургентной эндоскопии на задней стенке тела желудка обнаружены 2 язвы диаметром 2 и 2,5 см с признаками продолжающегося кровотечения. Кровотечение остановлено электрокоагуляцией через эндоскоп. Однако через 2 сут больной умер от рецидива кровотечения. На вскрытии в теле желудка обнаружены 4 язвы, наиболее крупная (9×3 см) была расположена на малой кривизне, в дне ее зияющий сосуд. Гистологическое заключение – острые язвы желудка.

В данном наблюдении после проведенной операции (аденомэктомии) образовались множественные, острые, крупных размеров язвы желудка, которые были отнесены к стрессовым, осложненным кровотечением. Язвенное кровотечение явилось непосредственной причиной летального исхода.

Гастродуоденальные язвы при заболеваниях внутренних органов. Вторичные язвы, возникшие на фоне других заболеваний (сердечно-сосудистой системы, легких, печени, почек) и патогенетически с ними связанные, включают в группу СГДЯ.

Вопрос о том, в каких случаях гастродуоденальные язвы при заболеваниях внутренних

органов относить к симптоматическим, достаточно сложен. Установлено, что при СГДЯ прослеживается четкая патогенетическая связь язвенного дефекта с фоновым заболеванием, имеется зависимость возникновения гастродуоденальной язвы от обострений этого заболевания и наблюдается ремиссия с улучшением течения последнего.

Чаще вторичные язвы обнаруживаются у больных с заболеваниями *сердечно-сосудистой системы* — при декомпенсации кровообращения, на фоне гипертонической болезни и атеросклеротического поражения брюшной аорты и ее висцеральных ветвей. Трофические язвы, развившиеся у больных с декомпенсацией кровообращения, обычно локализуются в желудке, бывают множественными, нередко наблюдаются гигантские язвы диаметром более 3 см, характерны кровотечения. Именно желудочно-кишечное кровотечение оказывается ведущим симптомом язвенного поражения у больных с кардиальной декомпенсацией. Иллюстрацией может служить следующее наблюдение.

Больной Г., 66 лет, поступил в госпиталь 26.10.1994 г. в тяжелом состоянии с жалобами на одышку, приступы удушья. Отмечались выраженные периферические отеки, увеличение размеров печени, асцит, гидроторакс. В анамнезе гипертоническая болезнь в сочетании с ишемической болезнью сердца, а с 1991 г. прогрессирующая сердечная недостаточность. В госпитале 1.11 возникла рвота кровью, мелена. 3.11 больной умер. На вскрытии обнаружены массивная тотальная гипертрофия миокарда, резкое расширение полостей сердца, бурая индурация легких, цирроз печени, асцит, анасарка. В области малой кривизны желудка на передней стенке крупные лентообразные дефекты слизистой оболочки размером 6,0×3,0 и 12,0×2,5 см, в выходном отделе желудка видны еще 2 язвы округлой формы диаметром по 1,0 см. Гистологическое заключение: в стенке желудка крупные подострые язвы с переходом в хронические; артерии и артериолы сужены, частично склерозированы, вены расширены, в них стаз крови и свежие тромбы.

В приведенном наблюдении тотальная недостаточность кровообращения играла ведущую роль в образовании крупных язв желудка, определенное значение могли иметь изменения в регионарных сосудах. При этом выраженного атеросклеротического стенозирующего процесса в висцеральных артериях брюшной аорты не было.

Крупные язвы желудка, возникшие у лиц старше 60 лет на фоне атеросклеротического поражения брюшной аорты и ее висцеральных ветвей, принято относить к «старческим». «Старческие» язвы характеризуются коротким анамнезом, стертой клинической картиной и большой площадью изъязвления, иногда до 6–8 см. Язвы могут осложняться кровотечением, которое

нередко является причиной смерти. Приводим наши наблюдения.

Больной П., 77 лет. В течение последних 2 лет появились упорные запоры, стала уменьшаться масса тела. 25.06.1977 г. отметил появление дегтеобразного стула. На следующий день доставлен в госпиталь в тяжелом состоянии, что не позволило выполнить какое-либо хирургическое вмешательство. 29.06 больной умер. На вскрытии установлен распространенный атеросклероз с преимущественным поражением брюшного отдела аорты и стенозированием устьев чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. В желудке и кишечнике неизменная кровь. В кардиальном отделе желудка 4 язвы с темно-красным дном, самая большая 2 см в диаметре, в пилорическом отделе еще 3 такого же вида язвы 1,0×0,5 см. Сразу за привратником на задней стенке двенадцатиперстной кишки язвенный дефект размером 3,5×2,5 см, в краях язвы и в области дна тромбированные сосуды. При гистологическом исследовании в зоне хронических язв выявлены сосуды с утолщенными склерозированными стенками.

Нередко «старческие» язвы трудно разграничить со злокачественными изъязвлениями.

Больной С., 86 лет, с 1958 г. страдал ишемической болезнью сердца. В 1971 г. перенес инфаркт миокарда переднебоковой стенки левого желудочка. С 1977 г. признаки преимущественно левожелудочковой сердечной недостаточности. С марта 1982 г. стали нарастать одышка, слабость, отмечено появление жидкости в левой плевральной полости. 18.07.1983 г. был госпитализирован. Проводилось лечение сердечными гликозидами, мочегонными. 27.07 наблюдались рвота «кофейной» гущей, мелена, снижение уровня гемоглобина до 45,6 г/л. При рентгенологическом исследовании выявлен крупный дефект наполнения в теле желудка, подозрительный на распадающуюся опухоль. Осуществлялось переливание эритроцитарной массы, кровотечение было остановлено. В последующем состоянии оставалось тяжелым, присоединилась двусторонняя абсцидирующая пневмония. 15.08 больной умер. На секции подтверждены постинфарктные изменения сердечной мышцы, отмечен атеросклероз брюшной аорты со стенозированием устья чревного ствола более чем на 80%. В антральном отделе желудка на нижней и задней стенке обнаружена гигантская язва размером 7×5 см с уплотненными ровными краями, дном язвы являлась поджелудочная железа, в дне — тромбированные сосуды. Гистологическое заключение: хроническая язва желудка с фиброзированными краями, артерии желудка в области язвы с утолщенными склерозированными стенками.

Лекарственные язвы. В эту группу включают язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающие

при приеме ряда лекарственных средств, прежде всего НПВП (ацетилсалициловая кислота, индометацин, бутадион, напроксен и др.). Наиболее выраженное ulcerогенное действие оказывает ацетилсалициловая кислота. Лекарственные язвы нередко протекают бессимптомно и, как все СГДЯ, часто осложняются кровотечением, которое может проявляться внезапно без предшествующих симптомов.

Лекарственные препараты, обладающие побочным ulcerогенным свойством, чаще провоцируют рецидив язвенной болезни или реализуют генетическую предрасположенность к болезни, но могут вызывать и образование острых множественных дефектов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Большинство авторов только последний вариант относят к СГДЯ. Приводим наблюдение.

Больной К., 47 лет, в течение 12 лет страдал анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева), специального лечения не проводилось. В октябре 2004 г. после тяжелой физической нагрузки и переохлаждения усилились боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. По этому поводу с 11 по 16.10 принимал НПВП (бруфен по 0,4 г 3 раза в день, анальгин по 0,5 г 3 раза в день). С 15.10 появились признаки желудочно-кишечного кровотечения. При гастроудоденоскопии выявлен эрозивно-некротический эзофагит, в области угла желудка по передней и задней стенке 2 крупные язвы размером 3,2×1,7 и 3,0×1,5 см с тромбом в их дне. В выходном отделе желудка несколько мелких язв с подрытыми краями и черным дном. Почти вся луковица и проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки представлены эрозивно-язвенной поверхностью с темными вкраплениями тромбированных сосудов. В дальнейшем рецидивировали тяжелые кровотечения. В связи с обширностью поражения желудочно-кишечного тракта хирургическое вмешательство признано невыполнимым, длительное время находился в реанимационном отделении, где проводилась интенсивная многокомпонентная терапия. 3.11 был переведен в гастроэнтерологическое отделение, начата антисекреторная терапия (рабепразол по 10 мг 2 раза в день). Самочувствие больного быстро улучшилось. При гастроудоденоскопии от 14.01.2005 г. обнаружены только рубцовые изменения в выходном отделе желудка и луковице двенадцатиперстной кишки.

К образованию острых «медикаментозных» язв может приводить снижение резистентности слизистой оболочки, например, вследствие селективного дефицита иммуноглобулина А. Примером может служить следующее наблюдение.

У больного Р., 36 лет, с детства наблюдались частые простудные заболевания, дважды (1984 и 1986 гг.) переносил воспаление легких. 15.12.1991 г. появились недомогание, небольшой

кашель, повысилась температура тела до 38,6 °С. В течение 2 дней принимал ацетилсалициловую кислоту по 1,0 г 4 раза в день. Был госпитализирован. Диагностирована левосторонняя нижнедолевая очаговая пневмония. Начато лечение пенициллином, получал индометацин по 25 мг 3 раза в день. 21.12 появились боли в эпигастрии, при эндоскопическом исследовании на задней стенке желудка обнаружена поверхностная язва диаметром до 1,0 см, в выходном отделе желудка – множественные округлой формы острые язвы размером от 0,2 до 0,5 см, подобные язвы имелись и в луковице двенадцатиперстной кишки. При иммунологическом исследовании сыворотки крови выявлено выраженное снижение содержания иммуноглобулина А (при трехкратном определении 16–28–26 МЕ/мл при норме 155 МЕ/мл). Дефицит иммуноглобулина А сохранялся и при контрольном исследовании спустя 4 мес (30 МЕ/мл). 13.01.1992 г. при эндоскопии, проведенной через 19 дней противоязвенного лечения, на месте бывших язв желудка видны звездчатые белесоватые рубцы, поверхностные изъязвления в двенадцатиперстной кишке зажали без образования видимого рубца.

Еще одно наблюдение может служить примером рецидива язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, спровоцированного приемом ацетилсалициловой кислоты.

Больного П., 59 лет, в течение ряда лет периодически беспокоили умеренные эпигастральные боли. По этому поводу не обследовался. В начале ноября 2002 г. в связи с головными болями принимал по 1–2 таблетке ацетилсалициловой кислоты в день. 9.11 почувствовал слабость, головокружение, появилась тошнота, а затем рвота «кофейной» гущей. В течение 2 дней приступы рвоты повторялись, была мелена. К врачу обратился только 11.11 и был срочно госпитализирован. Проведенное в госпитале urgentное эндоскопическое исследование показало, что на передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки имеется звездчатый рубец, а дистальнее его, у бульбодуоденальной границы – острая язва диаметром 0,7 см с тромбированным сосудом в дне. На следующий день в связи с рецидивом кровотечения оперирован. В ходе операции выявлено, что двенадцатиперстная кишка резко деформирована и заполнена кровью, кровь содержится в тонкой и толстой кишке. Выполнена резекция желудка по Гофмейстеру–Финстереру. Послеоперационный период протекал без особенностей, выписан в удовлетворительном состоянии.

Эндокринные язвы. К ним относят язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при синдроме Золлингера–Эллисона и гиперпаратиреозе.

Гастринома, синдром Золлингера–Эллисона. В 1955 г. на заседании Американской хирургии-

ческой ассоциации Н. Zollinger и Е. Ellison сделали сообщение о 2 больных с рецидивирующими дуоденальными пептическими язвами, выраженной гиперсекрецией соляной кислоты и островково-клеточной опухолью поджелудочной железы. Эта триада стала носить их имена — *синдром Золлингера—Эллисона*. В дальнейшем было показано, что в сыворотке крови этих больных, а также в опухолевой ткани содержатся большие количества гастрин. Гастронома относится к редким заболеваниям — 1–2 случая на 1 000 000 населения.

Основными клиническими проявлениями заболевания являются упорно протекающие и плохо поддающиеся обычной терапии дуоденальные язвы. Решающая роль в образовании гастродуоденальных язв при СЗЭ принадлежит резкой гиперпродукции хлористоводородной кислоты, обусловленной повышенной выработкой гастрин. Диарейный синдром, который наблюдается у 30–65% больных с СЗЭ, связан с попаданием в тощую кишку значительного количества кислого содержимого, что приводит к усилению моторики тонкой кишки, а также с инактивацией в кислой среде ферментов поджелудочной железы.

Приблизительно в 15–20% случаев СЗЭ служит проявлением множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1, синдром Вернера) — заболевания, при котором обнаруживаются аденоматозные поражения поджелудочной железы, паращитовидных желез, гипофиза, надпочечников. Поэтому больные с СЗЭ должны подвергаться углубленному обследованию в отношении МЭН-1. Приводим пример.

У больной Д., 46 лет, наблюдалась язвенная болезнь с тяжелым течением, осложнявшаяся в 1970 г. перфорацией язвы желудка, а в 1981 г., в мае, июле и декабре 1982 г. — массивными кровотечениями из язвы луковицы двенадцатиперстной кишки со снижением уровня гемоглобина до 60 г/л. Лечилась в больнице по месту жительства. В июле 1982 г. впервые диагностирована мочекаменная болезнь (при урографическом исследовании выявлялись множественные мелкие конкременты в обеих почках). С декабря 1982 г. появились выраженная мышечная слабость, сильные боли в коленных и голеностопных суставах, стала прогрессивно терять массу тела. Из-за болей в суставах и мышечной слабости перестала самостоятельно передвигаться. 4.02.1983 г. госпитализирована. При осмотре — пониженного питания, кожные покровы бледные, конфигурация коленных и голеностопных суставов изменена из-за отека мягких тканей; тахикардия, частота пульса 92 удара в минуту, АД 145/80 мм рт. ст.; живот безболезненный, печень и селезенка не увеличены. При пальпации обнаружены узловатые образования плотной консистенции в нижних полюсах обеих долей несколько увеличенной щитовидной железы.

По результатам лабораторного исследования выявлено повышение уровня паратгормона до 21,7 МЕ/мл (при норме 1,2–5,0), трактовка нарушений кальциевого и фосфорного обмена была затруднительна в связи с выраженной почечной недостаточностью (креатинин крови повышался до 6,3 мг%). Наблюдалось увеличение содержания гастрин крови до 590 пг/мл (при норме 41–164). В ходе ультразвукового исследования подтверждено наличие конкрементов в почках, при эндоскопии зарегистрированы только рубцово-язвенные изменения в луковице двенадцатиперстной кишки. Диагностированы аденомы паращитовидной железы — первичный гиперпаратиреоз тяжелой степени.

18.02 проведена операция, во время которой обнаружены и удалены крупные аденомы паращитовидной железы, наложена трахеостома. При гистологическом исследовании полученного во время операции материала отмечены аденомы из главных и светлых клеток паращитовидных желез. В послеоперационный период прогрессировала почечная недостаточность с повышением уровня креатинина крови до 12 мг% и азота мочевины до 118 мг%. Начаты сеансы гемодиализа, на фоне которых 26.02 появились судороги мышц, потеря сознания, что связывалось с гиперкальциемией — проводилась терапия по ее ликвидации. 1.03 возникли признаки желудочно-кишечного кровотечения и 2.03 больная при нарастающей почечной недостаточности, нарушении водно-электролитного баланса и явлениях кровопотери умерла. На вскрытии кроме удаленных аденом паращитовидной железы обнаружены множественные (7) нейроэндокринные опухоли. Гистологическое, гистохимическое и электронномикроскопическое исследования полученных при аутопсии материалов позволили установить следующие опухолевые поражения: а) аденома паращитовидной железы, продуцирующая кальцитонин; б) аденома хвоста поджелудочной железы из D-клеток, продуцирующая гастрин; в) паренхиматозная аденома щитовидной железы; г) эозинофильная аденома передней доли, продуцирующая пролактин и соматотропный гормон; д) аденома головки поджелудочной железы, построенная по типу карциноида и продуцирующая серотонин; е) феохромоцитома левого надпочечника, продуцирующая норадреналин; ж) два узла в средостении, имеющие строение карциноида.

Таким образом, у больной имелась множественная эндокринная аденопатия, которую можно отнести к синдрому Вернера. Ведущими в клинической картине являлись признаки гиперпаратиреоза и гастриномы с СЗЭ.

Гастродуоденальные язвы при гиперпаратиреозе. У больных первичным гиперпаратиреозом они встречаются в 10 раз чаще, чем язвенная болезнь среди остального населения.

Гиперпаратиреоз как причина образования гастроуденальных язв нередко длительное время остается нераспознанным. При частом рецидивировании гастроуденальных язв у больных мочекаменной болезнью следует думать о возможности гиперпаратиреоза и целенаправленно осматривать область паращитовидных желез, исследовать обмен кальция и фосфора, уровень паратгормона, проводить рентгенографию костей.

Гиперкальциемия и гипокальциурия, снижение содержания фосфора в крови и усиление его экскреции с мочой, повышение уровня паратгормона, обнаружение остеопороза и кист на рентгенограммах костей позволяют диагностировать гиперпаратиреоз. Опухоль паращитовидной железы удается пальпировать примерно в 20% случаев. Помогает обнаружить опухоль ультразвуковое исследование. Приводим наблюдение.

Больной П., 65 лет, с 1974 г. страдал мочекаменной болезнью. Оперирован 8 раз (удалялись камни из обеих почек). В 1988 г. возникло желудочно-кишечное кровотечение. Диагностирована язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Консервативное лечение привело к рубцеванию язвенного дефекта. В 1989 г. из-за рецидива язвы повторно госпитализирован. Сочетание упорно протекающей мочекаменной болезни и ЯБ позволило заподозрить гиперпаратиреоз, проведено целенаправленное обследование. На рентгенограммах кистей рук, тазовых и бедренных костей выявлены округлые очаги деструкции размером от 0,3 до 1 см. Лабораторные исследования показали нарушение кальциево-фосфорного обмена (гиперкальциемия, гиперфосфорурия). При тщательной пальпации в нижнем полюсе левой доли щитовидной железы обнаружен небольшой узел. Во время операции удалена увеличенная паращитовидная железа слева, которая имела аденоматозное строение. При последующем двухлетнем наблюдении рецидивов язвенной и мочекаменной болезни не было, нормализовался обмен кальция и фосфора.

Итак, при целенаправленном обследовании больного, у которого язвенная болезнь сочеталась с мочекаменной, удалось выявить первичный гиперпаратиреоз и провести успешное оперативное вмешательство.

Лечение

Лечение СГДЯ во многом зависит от их вида и наличия осложнений. У больных с *неосложненными* СГДЯ, в первую очередь, следует активно лечить основное заболевание и его осложнения, а также устранить причины, вызвавшие изъязвление. Одновременно должно проводиться противоязвенное лечение, при котором следует учитывать особенности ulcerogenesis.

При *стрессовых* язвах основные лечебные

мероприятия направлены на борьбу с гиповолемией, гипотонией, инфекционными осложнениями, органной недостаточностью, т. е. с факторами, способствующими язвообразованию и возникновению язвенных кровотечений. Ведущая задача — снижение кислотности желудочного сока и борьба с застойными явлениями в желудке. С этой целью больным, находящимся в критическом состоянии, вводят назогастральный зонд и каждые 2–3 ч осуществляют аспирацию желудочного содержимого с измерением его рН. При рН ниже 4,5 через зонд вводят антациды (30–60 мл маалокса или фосфалугеля). При рН извлеченного содержимого менее 2,0 дополнительно назначают блокаторы H_2 -рецепторов или ингибиторы протонной помпы, которые целесообразно вводить парентерально. Следует добиваться подъема интрагастрального рН выше 5, что необходимо для остановки кровотечений и профилактики повторных геморрагий.

Через зонд может осуществляться и питание больного, кроме того, аспирация желудочного содержимого позволяет контролировать развитие язвенного кровотечения. После ликвидации стрессовой ситуации лечение должно продолжаться по общим принципам терапии гастроуденальных язв.

При СГДЯ, *развивающихся на фоне других заболеваний внутренних органов*, важное место отводится комплексной терапии основного заболевания, борьбе с гипоксией, сердечно-сосудистой, почечной недостаточностью и т. д.

При *лекарственных язвах* следует отменить «ульцерогенные» препараты, а при невозможности сделать это — заменить их на менее активно действующие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Большие надежды были связаны с синтезом препаратов (мелоксикам и др.), избирательно угнетающих ЦОГ-2. Однако они оказались менее эффективными при лечении основного заболевания, более дорогостоящими и полностью не исключают повреждения слизистой оболочки желудка.

Непосредственная терапия СГДЯ должна проводиться по общим правилам лечения язвенной болезни, но с учетом особенностей механизмов ulcerogenesis. Лечебная тактика при кровотечениях мало отличается от таковой при кровоточащих язвах у больных ЯБ.

Успех лечения *эндокринных язв* зависит от того, удастся ли выявить гормонально активную опухоль и радикально ее удалить. В настоящее время расширились возможности консервативной терапии эндокринных язв. Предлагается многомесячное лечение ингибиторами протонной помпы в больших дозах. При резистентности гастроуденальных язв к консервативной терапии и невозможности удалить опухолевый узел выполняется гастрэктомия.

Профилактика

Необходимость профилактики СГДЯ связана с опасностью возникновения массивных кровотечений, летальность при которых достигает 60–80%. Профилактику следует проводить в случаях повышенного риска их развития (больным с политравмой, ожогами, перенесшим обширные оперативные вмешательства, принимающим НПВП, у соматических больных с тяжелыми расстройствами дыхания, кровообращения и др.).

Профилактические мероприятия должны быть направлены на борьбу с кровопотерей, коллапсом, шоком, нарушением функций внутренних органов, инфекционными осложнениями, на фоне которых развиваются симптоматические язвы.

Пациентам с повышенным риском возникновения СГДЯ назначают рациональное питание.

Особенно важно следить за питанием больных в ранний послеоперационный период, при необходимости проводить зондовое питание, что можно рассматривать как профилактику стрессовых язв.

В случаях умеренного риска развития СГДЯ для их предупреждения назначают антацидные препараты в средних дозах 3–4 раза в день, через 1–2 ч после еды и на ночь, предпочтение отдается невсасывающимся гелям (маалокс, фосфалугель). Для профилактики стрессовых язв антациды можно вводить через назогастральный зонд, поддерживая рН в полости желудка на уровне 5–5,5.

Больным с высокой степенью риска показана антисекреторная терапия (блокаторы H₂-рецепторов, ингибиторы протонной помпы).

Список литературы

1. *Василенко В.Х.* Чего мы не знаем о язвенной болезни? // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. – 1970. – № 2. – С. 17–22.
2. *Гребенев А.Л., Шептулин А.А.* Симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки: Руководство по гастроэнтерологии: В 3 т. / Под ред. *Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева.* – Т. 1. Болезни пищевода и желудка. – М.: Медицина, 1995. – С. 534–550.
3. *Калинин А.В.* Симптоматические гастродуоденальные язвы // Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение / Под ред. *А.В. Калинина, А.И. Хазанова.* – М.: Миклош, 2007. – С. 95–98.
4. *Калинин А.В.* Симптоматические гастродуоденальные язвы и гастродуоденальные язвы при язвенной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 3. – С. 22–32.
5. Симптоматические гастродуоденальные язвы // Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей: В 4 т. / Под общ. ред. *Ф.И. Комарова.* – Т. 3. Болезни органов пищеварения / Под ред. *А.И. Хазанова.* – М.: Медицина, 2003. – С. 89–100.
6. *Уголев А.М., Радбиль О.С.* Гормоны пищеварительной системы: Физиология, патология, теория функциональных блоков. – М.: Наука, 1995. – 238 с.
7. *Wormsley K.G.* Association between duodenal ulcer and other diseases // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1980. – Vol. 15 (suppl. 63). – P. 27–35.
8. *Zollinger H., Ellison E., O'Dorison T.* et al. Thirty years experience with gastrinoma // *World. J. Surg.* – 1984. – Vol. 8. – P. 427–435.

УДК 616.334-073.432.19

Показания к ультразвуковому исследованию брюшной полости

З.А. Лемешко

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Indications to ultrasound investigation of abdominal cavity

Z.A. Lemeshko

На основании анализа данных литературы и собственного обследования около 20 000 пациентов разработан план и определены современные показания к *ультразвуковому исследованию (УЗИ)* брюшной полости. Показаниями к его проведению могут быть характерные жалобы пациента, данные анамнеза, результаты непосредственного обследования (осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация), изменения лабораторных показателей, клинические предположения и необходимость выявления патологии органов, проблемы, возникающие при решении общих задач диагностики, уточнение данных других исследований. В статье отражены также дополнительные возможности и перспективы дальнейшего расширения показаний к УЗИ брюшной полости.

Ключевые слова: брюшная полость, ультразвуковое исследование.

The program and up-to-date indications to ultrasound investigation (US) of abdominal cavity are developed on the basis of literature data and original investigation of about 20 000 patients. Indications to investigation include typical complaints of patient, data of past history, results of physical investigation (inspection, percussion, palpation and auscultation), changes of laboratory parameters, clinical assumptions, general problems of diagnostics, verification of other methods data. Article presents additional prospects of US and perspectives to broaden indications to this abdominal US.

Keywords: abdominal cavity, ultrasound investigation.

В последние годы благодаря внедрению более информативной аппаратуры, совершенствованию старых и разработке новых методик, расширению круга изучаемых органов и систем число проблем, решаемых при *ультразвуковом исследовании (УЗИ)*, значительно возросло.

На основании анализа данных литературы и собственного обследования около 20 000 пациентов можно говорить о новых возможностях ультразвукового метода. Еще совсем недавно при УЗИ брюшной полости исследовались только паренхиматозные органы (печень, поджелудочная железа, селезенка), желчный пузырь и желчевыводящие пути. В настоящее время стало возможным изучать всю брюшную полость. Ультразвуковое исследование проводят в три этапа:

- общий осмотр;
- исследование отдельных органов;
- прицельный осмотр.

Прицельный осмотр включает исследование мест наибольшей субъективной и пальпаторной

болезненности, области напряжения мышц брюшного пресса, пальпируемых образований, а также органов и структур, вызвавших подозрение на наличие заболевания при клиническом и других видах исследования.

Общий осмотр брюшной полости дает представление о состоянии кожи, подкожно-жировой клетчатки, мышц брюшной стенки, париетальной брюшины, о наличии грыж и расхождений мышц, очаговой патологии брюшной стенки, свободной жидкости и свободного газа в брюшной полости.

При *исследовании отдельных органов* изучают печень, желчный пузырь, желчевыводящие пути, поджелудочную железу, селезенку, нижний отрезок пищевода, кишечник, почки, клетчаточные пространства, крупные сосуды (аорту, нижнюю полую вену и их ветви), лимфоузлы и т. д. При необходимости исследование может быть расширено.

Показаниями к применению УЗИ брюшной полости могут быть:

Жалобы пациента:

1. Боли в животе различного характера, продолжительности и локализации (выявление в ходе исследования «источника» болевых ощущений).

2. Наличие диспептических явлений (изжога, отрыжка, ощущение сухости и горечи во рту, тошнота, рвота), чувства дискомфорта, «распирания» в эпигастральной области после еды, ухудшение аппетита, отвращение к пище и т. д. (определение возможной причины).

3. Нарушения функций кишечника — запоры, поносы, вздутие, урчания в животе, изменения консистенции и/или формы кала, мелена, обесцвеченный кал, патологические примеси в нем (кровь, слизь и др.), полифекалия.

4. Кожный зуд, желтуха, подтверждение механической природы желтухи (дифференциальная диагностика желтух).

5. Потеря массы тела, лихорадка неясной этиологии; немотивированная слабость.

Данные анамнеза:

6. Неясная клиническая картина заболевания, сопровождающаяся (или не сопровождающаяся) болевым синдромом различной локализации, потерей массы тела, лихорадкой, анемией, увеличением СОЭ, лейкоцитозом и т. д.

7. Упорная угревая сыпь, повторяющиеся крапивницы и дерматозы, идиосинкразии.

8. Ушиб и травма живота, сочетанная травма.

9. Перенесенные операции на органах брюшной полости.

10. Онкологическая патология любой локализации (метастатическое поражение, первично-множественные формы).

11. Гематологические заболевания (дифференциальная диагностика, контроль проводимой терапии, длительное динамическое наблюдение).

12. Заболевания сердечно-сосудистой системы, легких и др. (выявление сочетанной патологии, недостаточности кровообращения по большому кругу).

13. Острые и хронические урологические заболевания (дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение).

14. Острые и хронические гинекологические заболевания (дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение).

15. Острые и хронические инфекционные заболевания.

Данные объективного обследования (осмотра) пациента:

16. Снижение массы тела.

17. Изменения кожи: желтушность, общая бледность или «серый» цвет кожных покровов, ксантомы, ксантелазмы, «сосудистые звездочки», «кровавые капельки», расчесы, гиперемия ладо-

ней, деформация ладони (Дюпюитрена), избыточная венозная сосудистая сеть передней брюшной стенки, свищи и т. д.

18. Изменения слизистых оболочек: желтушность слизистой оболочки рта, афтозный стоматит, иктеричность склер и др.

19. Асимметрия живота, «выбухания», видимая перистальтика и т. д.

20. Увеличение живота в объеме: дифференциальная диагностика между асцитом, метеоризмом, образованиями, занимающими большую часть брюшной полости, избыточным скоплением жировой клетчатки, других жировых субстанций и т. п.

Данные объективного исследования (пальпации и перкуссии):

21. Выявление «вирховской железы», и/или увеличенных поверхностных лимфоузлов в других областях.

22. Шум «плеска» в эпигастральной области.

23. Болезненность при пальпации живота (уточнение локализации и выявление «источника» болевых ощущений при УЗИ).

24. Напряжение мышц брюшного пресса и/или симптомов раздражения брюшины при пальпации живота.

25. Пальпируемые образования брюшной стенки, брюшной полости, забрюшинного пространства.

26. Гепатомегалия разного генеза (выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение).

27. Спленомегалия разного генеза (выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение).

28. Асцит.

Данные объективного исследования (аускультация живота):

29. Патологические «шумы» над крупными сосудами.

30. Отсутствие кишечных шумов.

Изменения лабораторных данных:

31. Анемия, увеличение СОЭ, лейкоцитоз и другие отклонения в клиническом анализе крови «неясной этиологии».

32. Изменения в биохимических, иммунологических, серологических и других видах анализов крови, характерные для заболеваний органов пищеварения.

33. Повышение уровня онкомаркеров.

34. Изменения в копрограмме, выявление в кале скрытой крови, простейших, яиц глистов.

Решение общих задач:

35. Определение положения (индивидуальной топографии) органов и структур брюшной полости, топографо-анатомических отношений органов и структур, необычного расположения органов, в том числе спланхноптоза.

36. Характеристика формы, измерения величины, выявление подвижности органов и структур брюшной полости.

37. Исключение аномалий развития органов.

38. Изучение макроструктуры органов и структур брюшной полости.

39. Скрининг-диагностика патологии органов пищеварения.

40. Необходимость одномоментного изучения нескольких органов при наличии сочетанной патологии (при минимальной обременительности для больного).

41. Непосредственное динамическое наблюдение за пациентами с различной патологией органов пищеварения, контроль проводимой терапии.

42. Длительное наблюдение за гастроэнтерологическими больными.

43. Уточнение данных, полученных при использовании других методов исследования (протяженность процесса, взаимосвязь с другими органами и т. д.).

44. Профилактические осмотры.

Клинические предположения и выявление патологии:

45. Подозрение на острые процессы и их осложнения, в том числе на острый холецистит, острый панкреатит, острый аппендицит, острую кишечную непроходимость, ущемленные грыжи передней брюшной стенки, прободение органов желудочно-кишечного тракта (прободная язва желудка, двенадцатиперстной кишки, отделов кишечника), разрыв органов, острый перитонит, абсцессы (различных органов и межкишечные), эмпиемы, флегмоны, тромбозы крупных магистральных сосудов, расслоение стенок и разрыв аневризмы аорты, продолжающееся кровотечение в брюшную полость, почечная колика и т. д.

46. Подозрение на непальпируемые изменения и образования брюшной стенки, брюшной полости, забрюшинного пространства, включая внеорганные.

47. Подозрение на злокачественные (первичные и метастатические) образования брюшной стенки, брюшной полости, забрюшинного пространства (выявление, дифференциальная диагностика).

48. Подозрение на доброкачественные образования брюшной стенки, брюшной полости, забрюшинного пространства (выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение).

49. Выявление и характеристика свободной жидкости в брюшной полости (динамическое наблюдение), осумкованная жидкость (выявление, дифференциальная диагностика).

50. Свободный газ в брюшной полости (выявление).

51. Очаговые изменения брюшной стенки, брюшной полости, забрюшинного пространства (выявление, дифференциальная диагностика).

52. Злокачественные опухоли печени (первичные и метастатические): выявление, дифференциальная диагностика.

53. Другие очаговые изменения печени — доброкачественные опухоли (гемангиомы, аденомы, липомы, очаговая узловая гиперплазия и др.), кисты, абсцессы, паразитарное (эхинококкоз, альвеококкоз, амебиаз и др.) и специфическое (туберкулез, сифилис и др.) поражения: выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение.

54. Гельминтозы (описторхоз): выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение.

55. Острые гепатиты (выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение).

56. Хронические диффузные заболевания печени — хронические гепатиты различной этиологии (вирусные, токсические, стеатогепатиты), жировая инфильтрация печени, амилоидоз и т. д. (выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение).

57. Холангиты, аэробилия (выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение).

58. Цирроз печени (выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение).

59. Портальная гипертензия (диагностика, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение).

60. Патологические изменения в сосудах системы нижней полой и воротной вен, брюшного отдела аорты (аномалии, сужения, расширения, аневризмы, тромбозы, наличие атеросклеротического поражения, аортоартериита и пр.): выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение.

61. Недостаточность кровообращения по большому кругу (выявление, динамическое наблюдение).

62. Очаговые поражения селезенки (доброкачественные и злокачественные опухоли, кисты, абсцессы, паразитарное или специфическое поражение, кальцинаты), добавочные дольки и т. д.: выявление, дифференциальная диагностика, по показаниям — динамическое наблюдение.

63. Желчнокаменная болезнь, подозрение на ее наличие, осложнения (выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение).

64. Хронический холецистит (калькулезный и некалькулезный): выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение.

65. Включения в полости желчного пузыря: конкременты, замазкообразная желчь, различные виды желчного осадка, паразиты и т. д. (выявление, дифференциальная диагностика, по показаниям — динамическое наблюдение).

66. Злокачественные опухоли желчного пузыря (выявление, дифференциальная диагностика).

67. Изменения стенки желчного пузыря и

пристеночные структуры (доброкачественные опухоли, аденомиоматоз, специфические поражения, полипы, холестероз и др.): выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение.

68. Так называемый «рентгенологически отключенный» желчный пузырь (в настоящее время неактуально).

69. Так называемый «сморщенный» желчный пузырь.

70. Прицельное изучение внутри- и внепеченочных желчевыводящих путей (расширения с определением уровня и причины обтурации, локальные постстенотические расширения, характеристика стенок, включения в просвете).

71. Функциональные расстройства желчевыводительной системы (проведение ультразвуковой серийной холецистографии): выявление дисфункции сфинктера Одди, характеристика сократительной способности и полного цикла двигательной активности желчного пузыря.

72. Злокачественные опухоли поджелудочной железы (выявление, дифференциальная диагностика).

73. Другие очаговые поражения поджелудочной железы: псевдокисты, доброкачественные опухоли, абсцессы, паразитарные и специфические поражения, кальцинаты, сосудистые аневризмы и т. д. (выявление, дифференциальная диагностика, по показаниям — динамическое наблюдение).

74. Диффузные изменения поджелудочной железы: различные формы хронического панкреатита, липоматоз, фиброз, атрофия и т. д. (диагностика, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение).

75. Прицельное изучение панкреатического протока (расширение, сужение, уплотнение стенок, наличие включений и др.).

76. Злокачественные опухоли желудка (выявление, дифференциальная диагностика).

77. Другие «сегментарные» поражения желудка: специфические (туберкулез, сифилис), болезнь Крона и др.: выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение.

78. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки: выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение.

79. Язвы желудка: выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение на фоне лечения и после рубцевания (для исключения первично-язвенных форм рака).

80. Полипы, лейомиомы, аберрантная поджелудочная железа и другие образования стенки желудка (выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение).

81. Инородные тела, безоары в полости желудка (выявление).

82. Стеноз привратника: выявление, дифференциальная диагностика между доброкачественной

и злокачественной природой стеноза, определение степени его компенсации (компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсированный), динамическое наблюдение (по показаниям).

83. Нарушение функционального состояния желудка: определение «гиперсекреции» натошак, характеристика содержимого, при контрастировании желудка — оценка тонуса, перистальтики, эвакуаторной способности, выявление дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюкса и т. д.

84. Злокачественные опухоли кишечника (выявление, дифференциальная диагностика).

85. Воспалительные заболевания кишечника: болезнь Крона, язвенный, недифференцированный, псевдомембранозный и другие виды колита, дивертикулит (выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение).

86. Туберкулез, сифилис и другие специфические поражения кишечника (выявление, дифференциальная диагностика, динамическое наблюдение).

87. Синдром раздраженной кишки (исключение органической патологии кишечника и других органов брюшной полости, динамическое наблюдение).

88. Злокачественные опухоли поддиафрагмальной части пищевода (выявление, дифференциальная диагностика).

89. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточность кардии, ахалазия кардии, туберкулез, болезнь Крона и другие поражения поддиафрагмальной части пищевода (динамическое наблюдение).

90. Лимфоузлы брюшной полости и забрюшинного пространства (выявление, дифференциальная диагностика, по показаниям — динамическое наблюдение).

Дополнительные возможности УЗИ:

91. Исследования с применением контрастных веществ, значительно увеличивающих точность диагностики (в России не зарегистрированы).

92. Проведение в диагностических целях пункционной биопсии под УЗ-контролем для получения материала для цитологического, морфологического, бактериологического исследований и др.

93. Лечебные мероприятия под УЗ-контролем: декомпрессионные мероприятия, извлечение содержимого, промывание полостей, введение антибиотиков, дренажей, склерозирующих растворов, химиотерапевтических средств, электрохимический лизис, радиочастотная абляция и т. д.

В дальнейшем благодаря углублению знаний по ультразвуковой диагностике, совершенствованию аппаратуры и подготовки специалистов, накоплению опыта количество показаний к ультразвуковому исследованию брюшной полости может быть расширено.

УДК 616.345-008.6-06:616-02.15

Обсуждение проблемы синдрома раздраженного кишечника в докладах 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии (Париж, 2007)

А.А. Шептулин, А.А. Курбатова

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

Discussion of irritable bowel syndrome problem at reports of the 15-th United European Gastroenterological Week (Paris, 2007)

А.А. Sheptulin, А.А. Kurbatova

Цель обзора. Обсуждение докладов 15-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии, посвященных синдрому раздраженного кишечника (СРК).

Полученные данные. В докладах, посвященных проблеме СРК, основное внимание уделялась возможным патогенетическим звеньям заболевания (в первую очередь, нарушению транспорта газа в кишечнике, состоянию кишечной микрофлоры, воспалительным изменениям слизистой оболочки толстой кишки), сочетанию СРК с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, оптимизации методов лечения.

Заключение. Большое число докладов, посвященных изучению воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки, свидетельствует о постепенном отходе от трактовки СРК как чисто функционального заболевания.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, микрофлора кишечника, воспалительные изменения слизистой оболочки.

Aim of the review. Discussion of reports of 15-th United European Gastroenterological Week, devoted to irritable bowel syndrome (IBS).

Obtained data. In reports devoted to the problem of IBS, main attention was paid to the possible pathogenetic components of the disease (first of all, to intestinal gas transport disorder, intestinal microflora state, inflammatory changes of large intestinal mucosa), to combination of IBS to other diseases of gastro-intestinal tract, optimization of treatment methods.

Conclusion. High number of the reports devoted to inflammatory changes of large intestinal mucosa, proves gradual gliding away from assessment of IBS as purely function disease.

Keywords: irritable bowel syndrome, microflora of intestine, inflammatory changes of mucosa

С 27 по 31 октября 2007 г. в Париже проходила 15-я Объединенная Европейская Неделя Гастроэнтерологии (15.ОЕНГ). В ряду обсуждавшихся на ней актуальных вопросов большое внимание было уделено проблеме синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Эпидемиологические исследования, проведенные в Бразилии (С.М. Francesconi и соавт.), позволили прийти к заключению, что распространенность СРК в популяции этой страны достигает 16,1% (10,1% — у мужчин, 19,9% — у женщин) и в отличие от результатов, полученных многими другими исследователями, не зависит от возраста,

составляя 17,2% в возрастной группе от 16 до 40 лет и 14,9% — в возрастной группе от 41 года до 65 лет. D. DeVries и соавт. (Нидерланды) указали на высокую (42,9%) частоту обнаружения СРК у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани (в частности, с синдромом Элерса—Данло) и отрицательное влияние симптомов СРК на качество жизни таких пациентов.

Вновь было подчеркнуто значение в этиологии СРК перенесенных кишечных инфекций. Как отмечено в докладе F. Mearin (Испания), у 5—15% больных с СРК заболевание начинается после перенесенной пищевой токсикоинфекции (бакте-

риального гастроэнтерита). В свою очередь, по его наблюдениям, у лиц, перенесших кишечную инфекцию, СРК возникает в 12% случаев. При этом течение постинфекционного СРК, по-видимому, отличается от обычного (т. е. волнообразного, с периодами улучшения и ухудшения). I. Jung и соавт. (Южная Корея), наблюдавшие 134 больных с СРК, возникшим после шигеллезной инфекции, показали, что примерно половина пациентов в течение 5 лет полностью выздоравливают. Правда, не все авторы согласны с правомочностью выделения постинфекционного СРК как самостоятельного варианта заболевания. С.М. Francesconi и соавт. (Бразилия) подчеркнули, что, несмотря на высокую частоту кишечных инфекций в стране, они не играют существенной роли в последующем развитии СРК.

Несколько неожиданные данные представили в своем докладе, озаглавленном «Синдром раздраженного кишечника – заболевание, обусловленное приемом лекарственных препаратов?», С.С. Fosnes и Р.Г. Farup (Норвегия). Используя базу данных Норвежского института общественного здоровья, авторы с помощью многовариантного анализа установили, что при СРК существует взаимосвязь развития заболевания не только с такими факторами, как пол, возраст, наличие тревоги и депрессии, но и с приемом лекарственных препаратов, в число которых вошли инсулин, неселективные бета-блокаторы, эстрадиол, препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, антибактериальные средства, препараты лития и др. В результате был сделан вывод, что возникновение СРК можно рассматривать как проявление побочных эффектов применения указанных препаратов.

Большое число докладов было посвящено различным аспектам патогенеза СРК. Е.А. Полуэктова и соавт. (Россия) на основании изучения объективной характеристики боли у пациентов с СРК путем исследования ноцицептивного флексорного рефлекса пришли к заключению, что у таких больных по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы наблюдаются достоверное снижение порога боли, повышение порога рефлекса и уменьшение коэффициента порог боли/порог рефлекса, что свидетельствует о наличии при СРК объективных предпосылок для возникновения боли в виде расстройств ее восприятия и нарушения функционирования антиноцицептивной системы.

Изучая возможные механизмы висцеральной гиперчувствительности у больных с СРК, N. Сепас и соавт. (Франция, Канада, США) показали, что в биоптатах *слизистой оболочки* (СО) толстой кишки у таких пациентов отмечается повышение активности протеолитических ферментов (трипсина IV и мезотрипсина). Учитывая, что в экспериментальных исследованиях на мышах внутрикишечное введение трипсина IV вызывало перистальтические сокращения кишечной стенки

при той степени растяжения толстой кишки, в ответ на которое в обычных условиях усиления перистальтической активности не происходило, авторы заключили, что названные протеолитические ферменты могут служить одним из факторов, обуславливающих висцеральную гиперчувствительность у больных с СРК.

К. Gecse и соавт. (Франция, Венгрия) обнаружили у пациентов с диарейным вариантом СРК повышение активности серин-протеазы в просвете толстой кишки, что вследствие включения активированного протеазой рецептора-2 (PAR-2) могло вести к повышению проницаемости кишечника и, как показали эксперименты на мышах, сокращению мышечных волокон стенки кишки в ответ на ее растяжение. По данным Z.X. Bian и соавт. (Гонконг), полученным в опытах на крысах, повышенная экспрессия PAR-2 коррелирует с увеличением содержания серотонина и гиперплазией энтерохромаффинных клеток в слизистой оболочке и может быть одним из факторов, определяющих висцеральную гиперчувствительность у больных с СРК. По наблюдениям Schmidtman и соавт. (Германия), выявляемые у таких больных нарушения метаболизма серотонина могут приводить к расстройству регуляции различных функций кишечника, в первую очередь моторики, и играть, таким образом, важную роль в патогенезе СРК.

Т. Piche и соавт. (Франция, Италия) обнаружили у пациентов с СРК повышение кишечной проницаемости, обусловленное так называемыми «растворимыми факторами», которые могут вырабатываться бактериями или тучными клетками. L. Marciani и соавт. (Великобритания) изучали у больных с диарейным вариантом заболевания содержание воды в разных отделах кишечника, используя с этой целью метод магнитно-резонансной томографии. При этом установлено, что по сравнению со здоровыми лицами у пациентов с СРК в условиях натощак наблюдается снижение содержания воды в просвете тонкой кишки и уменьшение времени ороекального транзита, а также увеличение содержания воды в восходящем отделе ободочной кишки. По мнению авторов, применение данного метода позволяет лучше идентифицировать различные подгруппы больных с СРК, что обеспечивает возможности более целенаправленного лечения.

В нескольких докладах обсуждалась возможная роль в патогенезе СРК повышенного газообразования в кишечнике. Как отметил F. Azpiroz (Испания), количество газа, образующегося в кишечнике пациентов с СРК, не отличается от такового у здоровых, однако при СРК выведение газа замедлено и в результате висцеральной гиперчувствительности нарушено его восприятие рецепторами стенки толстой кишки. F. Perez и соавт. (Испания) показали, что у больных с СРК, предъявляющих жалобы на метеоризм, ощущение

вздутия живота появляется не вследствие увеличения общего объема газа в кишечнике, как у больных с расстройствами моторной функции последнего на фоне нейропатии, а за счет нарушения его перераспределения в кишечнике.

Интересные данные представили J. Segga и соавт. (Испания). Больным с СРК и функциональным метеоризмом, а также здоровым лицам контрольной группы в течение 1 ч в прямую кишку вводили смесь азота, кислорода, углекислого газа в той пропорции, которая характерна для венозной крови. Затем в течение 30 мин определяли скорость ее эвакуации. Кроме того, оценивали висцеральную чувствительность к газу (по специальной шкале), а также характер распределения газа, меченного радиоактивным ксеноном (с помощью скинтиграфии). У больных с СРК введение указанной смеси вызывало значительно более выраженные клинические симптомы и вздутие живота, чем у здоровых. Распределение газа в толстой кишке у обследованных обеих групп было одинаковым, однако клиренс газа у пациентов с СРК осуществлялся медленнее. Наиболее выраженная его задержка отмечалась в проксимальных отделах кишки. Авторы сделали вывод, что у больных с СРК имеется висцеральная гиперчувствительность к газу, находящемуся в кишечнике, и, кроме того, нарушен клиренс, вызывающий задержку газа и способствующий появлению клинических симптомов СРК.

Несколько работ было посвящено значению в патогенезе СРК изменений состава кишечной микрофлоры. По данным F. Azpiroz (Испания), частота выявления признаков патологии у больных с СРК достигает 78%, при этом степень изменения показателей дыхательного теста с лактулозой коррелирует с выраженностью изучаемых симптомов.

G.C. Parkes и соавт. (Великобритания) исследовали кишечную микрофлору в замороженных биоптатах СО толстой кишки. В ходе работы было показано, что у больных с диарейным вариантом заболевания по сравнению со здоровыми лицами отмечается повышенное содержание бактерий, ассоциированных со слизистой оболочкой (особенно бактериоидов, играющих роль провоспалительных бактерий). По мнению авторов, изменения микрофлоры кишечника могут иметь важное значение в патогенезе СРК, что следует учитывать при лечении больных.

R.A. Awad и S. Samacho (Мексика) изучали с помощью электронного баростата висцеральную чувствительность у больных с СРК, имеющих и не имеющих *E. coli* в кишечном содержимом. Установлено, что порог чувствительности к растяжению прямой кишки при отсутствии *E. coli* был значительно ниже. Авторы высказали предположение, что угнетение *E. coli* в результате антибиотикотерапии, проводимой по поводу острых кишечных инфекций, может играть роль в изме-

нении висцеральной чувствительности у больных с постинфекционным СРК.

Большое внимание в докладах уделялось морфологическим изменениям в СО кишечника у пациентов с СРК. Не случайно один из симпозиумов, проводившихся в рамках 15.ОЕНГ, назывался «Роль воспаления в патогенезе функциональных заболеваний кишечника».

R. De Georgio (Италия) показал, что при СРК в СО толстой кишки увеличивается содержание тучных клеток, причем степень этого увеличения коррелирует с выраженностью болевого синдрома. T. Piche и соавт. (Франция) пришли к выводу, что повышение содержания тучных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки является одним из характерных признаков воспалительного инфильтрата низкой степени активности, отмечающегося у больных с СРК, кроме того, прослеживается четкая корреляция между выраженностью общей слабости и депрессии у таких больных и обнаруживаемым у них количеством тучных клеток. По мнению авторов, это свидетельствует о том, что психические изменения у пациентов с СРК коррелируют с воспалительными изменениями слизистой оболочки толстой кишки. H. Tornblom и соавт. (Швеция) обнаружили у больных с тяжелым течением СРК при глубокой биопсии тощей кишки признаки лимфоцитарного ганглионита, а также дегенеративной нейропатии. Между тем авторы не сочли эти изменения патогномичными для СРК, поскольку они выявлялись и у больных с ожирением.

A. Akbar и соавт. (Великобритания), изучая состояние слизистой оболочки толстой кишки сделали заключение, что при обычной микроскопии она не отличается от нормальной. Однако при иммуногистохимическом исследовании авторы обнаружили повышенное содержание в ней тучных клеток, а также CD3- и CD4-лимфоцитов, что, на их взгляд, указывало на наличие незначительно выраженного воспаления. Кроме того, у пациентов с СРК в биоптатах СО толстой кишки отмечалась повышенная экспрессия рецепторов потенциала ваниллоидных ионных каналов 1-го типа (TRPV1), которая, как считают авторы, обусловлена воспалительной реакцией и может рассматриваться как один из патофизиологических факторов СРК.

R. Spiller (Великобритания) пришел к выводу, что у больных с СРК в результате воздействия бактерий, антигенов пищи, психических стрессов активируется иммунная система слизистой оболочки кишечника. Это ведет к повышению ее проницаемости, увеличению содержания в ней интраэпителиальных лимфоцитов, CD3- и CD25-лимфоцитов, тучных клеток, энтерохромаффинных клеток, продукции цитокинов (в частности, ИЛ-1 β).

J. Langhorst и соавт. (Германия) исследовали у больных с СРК уровень человеческого дефен-

зина-2- β (HBD-2), который вырабатывается под действием провоспалительных интерлейкинов. Оказалось, что у больных с СРК, как и у пациентов с язвенным колитом, по сравнению со здоровыми лицами уровень HBD-2 в кале повышен. По мнению авторов, это может свидетельствовать о том, что при СРК наблюдается активация местной иммунной системы в ответ на действие провоспалительных цитокинов при отсутствии макроскопических признаков воспаления.

R. Gloro и соавт. (Франция) обнаружили у больных с СРК повышенное содержание в кале кальпротектина, являющегося маркером воспаления СО толстой кишки. Однако при этом экспрессия рецептора, активированного протеазой, в слизистой оболочке у пациентов с СРК была значительно ниже, чем у больных с *хроническими воспалительными заболеваниями кишечника* (ХВЗК), и существенно не отличалась от таковой у здоровых. На основании этого авторы сделали вывод, что механизмы развития воспалительных изменений в СО толстой кишки при СРК существенно отличаются от таковых у больных с ХВЗК.

Часть выступлений была посвящена оценке клинической картины при СРК. По мнению J. Zimmerman (Израиль), профиль изучаемых клинических симптомов зависит от пола больных: у женщин преобладает диарейный вариант СРК, у мужчин на передний план выступают боли в животе и метеоризм. Т. Wousekkinе и соавт. (Алжир) сопоставили диагностическую ценность Римских критериев II и III. Оказалось, что в группе больных, у которых СРК диагностирован на основании Римских критериев III, этот же диагноз на основании Римских критериев II можно было поставить лишь в 59% случаев. Авторы заключили, что постановка диагноза с учетом Римских критериев III приведет к заметному увеличению показателей распространенности СРК и относительному увеличению пропорции больных со смешанным и неклассифицируемым вариантами заболевания.

В ряде докладов указывалось на нередкое сочетание СРК с другими клиническими симптомами (например, болями в эпигастрии, головными болями, болями в крестце) и функциональными синдромами, а также с психосоциальными проблемами, при этом частота коморбидности возрастала по мере увеличения продолжительности течения СРК (С. Vijkerk и соавт., Нидерланды; N.J. De Wit и соавт., Нидерланды).

S. Nasser-Moghaddam и соавт. (Иран) выявили симптомы СРК у 50,9% больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. А. Ringel и соавт. (США), обследовав 150 пациентов с СРК, показали, что у 93% из них имеются симптомы диспепсии, укладывающиеся в постпрандиальный дистресс-синдром, являющийся вариантом *функциональной диспепсии* (ФД). Авторы тем не менее предложили

рассматривать эти симптомы в рамках СРК, а не трактовать их как сочетание СРК и ФД.

Как показали P.A. Johansson и соавт. (Норвегия), заболевания, сопутствующие СРК, в плане финансовой нагрузки имеют для общества даже большее значение, чем непосредственно СРК. Авторы наблюдали в течение длительного времени (до 9 мес) 164 больных с СРК. В течение 6 мес они в среднем нанесли 3,6 визита к врачу. Однако только 31 пациент обращался за медицинской помощью по поводу СРК. При этом пребывание на больничном листе составило у них по поводу СРК – 1,7 дня, по поводу сопутствующих заболеваний – 16,3 дня. Из сказанного следует, что расходы, связанные с лечением, определяются не столько самим СРК, сколько сопутствующей патологией, поэтому акцент только на СРК вряд ли приведет к существенному уменьшению общих расходов на лечение этих пациентов.

Большое число докладов касалось совершенствования методов терапии при СРК. Так, E. Morlin и соавт. (Швеция) показали, что увеличение физической активности (ходьба, бег, плавание, катание на велосипеде) приводит к отчетливому уменьшению выраженности кишечных симптомов (в первую очередь, исчезновению запоров). Авторы пришли к заключению, что рекомендации о повышении физической активности необходимо включить в информационный лист для пациентов с СРК.

Для определения целесообразности обогащения рациона питания больных с СРК пищевыми волокнами С. Vijkerk и соавт. (Нидерланды) провели рандомизированное сравнительное исследование, в ходе которого у 275 пациентов с СРК в течение 12 нед изучалась эффективность применения растворимых пищевых волокон (псиллиум), нерастворимых волокон (отруби) и плацебо (белый рис). Эффективность псиллиума в отношении уменьшения выраженности болей и кишечных расстройств оказалась достоверно выше, чем у плацебо. Через 1 мес лечения положительные результаты были отмечены соответственно у 52,9 и 32,0% больных, через 2 мес – у 45,9 и 29,0%. Эффективность отрубей и плацебо существенно не различалась.

Несколько докладов было посвящено применению пробиотиков при лечении СРК. По сообщению F. Azpiroz (Испания), в настоящее время в литературе опубликовано более 20 работ (только в 2007 г. – 5), в которых отмечался их положительный эффект. H. Eutamene и соавт. (Франция) в экспериментах на крысах обнаружили, что применение у животных штаммов *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 приводило к подавлению вызванной стрессом висцеральной гиперчувствительности в ответ на растяжение толстой кишки. Авторы полагают, что этот эффект можно потенциально использовать и при лечении СРК.

Исходя из результатов, полученных A. Somani

и соавт. (Индия), применение при диарейном варианте СРК йогурта, обогащенного пробиотиками, оказывает такое же влияние, что и стандартная схема лечения со спазмолитиками, обволакивающими и антидепрессантами, и помимо этого лучше переносится больными.

Р. Епск и соавт. (Германия) провели многоцентровое (в 10 центрах), двойное-слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, включавшее 298 больных с СРК, и установили, что применение препаратов *E. coli* (от 6 до 10 бактериальных штаммов) в дозе 1,5 мл 3 раза в день достоверно чаще приводило к уменьшению выраженности клинических симптомов заболевания, чем применение плацебо (соответственно 56,8 и 37,4%). Показатель NNT (number needed to treat — число больных, которых необходимо пролечить для получения требуемого эффекта у одного пациента) составил 5,2. При этом эффективность лечения у мужчин оказалась выше (NNT — 3,4), чем у женщин (NNT — 8,6). Авторы сделали вывод, что данный метод является более эффективным, чем существующие в настоящее время другие методы лечения СРК.

Два доклада касались использования сахаромыцетов (*Saccharomyces boulardii*) при лечении СРК. С. Choi и соавт. (Южная Корея) назначали их при диарейном и смешанном вариантах заболевания, В.И. Филипенко и В.А. Исаков (Россия) — при диарейном и обстипационном. В обоих докладах было показано, что применение данного пробиотика способствует уменьшению выраженности клинических проявлений СРК и нормализации частоты стула (в первой работе — недостоверно), а также улучшению качества жизни больных.

Правда, не во всех докладах приводились аналогичные результаты. Так, S.C. Ligaarden и соавт. (Норвегия) провели двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование, включавшее применение пробиотика *Lactobacillus plantarum* MF 1298 в капсулах и плацебо, — два последовательных 3-недельных курса с 4-недельным интервалом. Положительный эффект, определявшийся по уменьшению выраженности клинических симптомов и числу дней хорошего самочувствия, оказался значительно лучше при использовании плацебо. В связи с этим авторы предложили приостановить дальнейшее лечение указанным пробиотиком и продолжить изучение препарата.

Обнаружение у больных с СРК увеличенного содержания тучных клеток в СО толстой кишки дало J. Santos и соавт. (Испания) основание применить у 8 пациентов с диарейным вариантом заболевания хромогликат натрия (200 мг 3 раза в сутки). Использование этого препарата способствовало уменьшению выраженности болей, диареи, а также снижению экспрессии провоспалительных цитокинов в результате стабилизации мембраны

тучных клеток. Клинический эффект сохранялся и спустя 3 мес после окончания терапии.

М. Saris и соавт. (Турция) исследовали эффективность агониста 5-HT₄-рецепторов тегасерода в дозе 6 мг 2 раза в сутки в течение 12 нед в одной группе больных и в той же дозе в течение 36 нед в другой группе. В каждую группу было включено 275 человек. Оценивалась частота исчезновения дискомфорта в животе, метеоризма, запоров. Через 12 нед лечения эффект был отмечен у 89,8% пациентов первой группы и у 88,3% — второй. Спустя 36 нед он наблюдался у 95,2% больных, продолжавших принимать препарат, и лишь у 46,1% пациентов, прекративших его прием через 12 нед, а через 48 нед — соответственно у 46,1 и 22,9%. Авторы сделали вывод, что прекращение приема тегасерода дает быстрый рецидив клинических симптомов СРК.

Е. Ziea и соавт. (Китай, США) показали, что у крыс с висцеральной гиперчувствительностью (в качестве экспериментальной модели СРК) применение электроакупунктуры [ST-36] повышает порог переносимости боли при растяжении толстой кишки. По мнению авторов, этот метод в перспективе мог бы быть использован и при лечении СРК в клинических условиях.

Наконец, I.L. Zijdenbos и соавт. (Нидерланды, Великобритания) провели мета-анализ работ, посвященных психотерапевтическим методам лечения СРК. В мета-анализ вошли 23 исследования, включавшие 1554 больных. При этом сравнивалась эффективность познавательного-поведенческой (когнитивно-бихевиоральной) терапии, межличностной психотерапии и релаксационной терапии. Авторы полагают, что наиболее результативной сегодня является познавательного-поведенческая терапия, которая по сравнению с обычным лечением способствовала более отчетливому уменьшению выраженности всех клинических симптомов и улучшению качества жизни. Межличностная терапия приводила к уменьшению выраженности только клинических симптомов (за исключением боли), релаксационная — улучшала только качество жизни. Это свидетельствует о целесообразности включения психотерапевтических методов в схему лечения больных с СРК.

Таким образом, анализ докладов 15.ОЕНГ, посвященных проблеме СРК, показывает, что в настоящее время наибольшие усилия ученых сосредоточены на изучении различных патогенетических звеньев СРК, в первую очередь структурных (воспалительных) изменений слизистой оболочки кишечника при этом заболевании. По существу, это означает все больший отход от классического определения СРК как чисто «функционального» заболевания, что в дальнейшем может привести к серьезному пересмотру тактики лечения таких больных.

Резолюция 2-го Всероссийского съезда колопроктологов

The resolution of 2nd All-Russia congress of coloproctologists

2-й Всероссийский съезд колопроктологов, состоявшийся в Уфе 30 мая–1 июня 2007 г., был посвящен памяти одного из основоположников колопроктологии в России профессора А.Н. Рыжих. В работе съезда приняли участие свыше 950 специалистов из 87 регионов России, а также из Армении, Белоруссии, Киргизии, Польши, Таджикистана, Украины, Узбекистана, Чехии и других стран. Среди присутствовавших были представители различных медицинских профессий – колопроктологи, хирурги, онкологи, гастроэнтерологи, рентгенологи, эндоскописты, специалисты УЗИ, патофизиологи, морфологи и др.

В программу были включены актуальные проблемы современной колопроктологии: организация колопроктологической службы, диагностика и лечение таких заболеваний, как геморрой, острый и хронический парапроктит, недостаточность анального жома, выпадение прямой кишки, дивертикулярная болезнь, колоректальный рак и другие опухоли толстой кишки, язвенный колит, болезнь Крона и т. д. Важное место заняли также вопросы реабилитации больных с кишечными стомами, в частности создание в регионах соответствующих кабинетов и организация ассоциаций стомированных больных. При этом особое внимание обращалось на дальнейшее совершенствование хирургической реабилитации, пластических, реконструктивных и восстановительных операций на толстой кишке и анальном канале.

На съезде было представлено 59 докладов, 16 выступлений в прениях, прочитаны 2 лекции: «Профессор А.Н. Рыжих – основоположник российской колопроктологии» (проф. В.Б. Александров) и «Дивертикулярная болезнь толстой кишки» (член-корр. РАМН, проф. В.М. Тимербулатов).

По данным на 1.01.2007 г. в России с учетом ведомственных учреждений функционировало 107 отделений колопроктологии и 4 находятся в стадии организации. Внебольничную помощь оказывают более чем в 850 специализированных городских центрах и отделениях амбулаторной колопроктологии.

Отмечается устойчивая тенденция к дальнейшему расширению объема и повышению качест-

ва амбулаторной колопроктологической помощи. В настоящее время в каждом пятом амбулаторном кабинете выполняются различные операции, что ведет к более эффективному использованию коечного фонда колопроктологической службы и улучшению процессов лечения больных.

В последние годы достаточно интенсивно развивается сеть региональных служб реабилитации стомированных больных. Наиболее успешно она функционирует в Москве, Брянске, Калуге, Липецке, Рязани, Санкт-Петербурге, Улан-Удэ, Уфе, Перми и других городах. В целях дальнейшего совершенствования колопроктологической помощи важную роль призван сыграть приказ Минздравсоцразвития от 13.04.2007 г. № 265 «О мерах по совершенствованию организации колопроктологической помощи населению Российской Федерации». Приказ поможет решить многие организационные аспекты специализированной службы и опосредованно выйти на повышение качества оказания помощи при болезнях толстой кишки и промежности. Этому способствует также введение 10 федеральных стандартов высокотехнологичных видов помощи при особо сложных и тяжело протекающих заболеваниях (язвенный колит, болезнь Крона, дивертикулярная болезнь, болезнь Гиршпрунга и др.)

Продолжает совершенствоваться и углубляться последипломное образование колопроктологов, которое осуществляется на кафедре колопроктологии РМАПО, в Ростовском, Самарском, Санкт-Петербургском, Башкирском медицинских университетах, Амурской медицинской академии. С 2002 г. издается научно-практический журнал «Колопроктология».

Колопроктологи из разных регионов России принимали участие в международных конференциях и съездах: в ноябре 2003 г. – в Киеве на первом учредительном съезде колопроктологов Украины с международным участием; в июне 2003 г. – в Будапеште (Венгрия) на 20-м конгрессе международного общества университетских колоректальных хирургов; 7–10 октября 2004 г. – в Белграде (Сербия и Черногория) на 9-м Центрально-европейском конгрессе колопроктологов; в сентябре 2005 г. – в Монреале (Канада) на Всемирном конгрессе по гастроэн-

терологии; 9–10 июня 2005 г. — на Фальк-симпозиуме «Воспалительные заболевания кишечника — диагностические и терапевтические стратегии», который прошел в Москве; в мае 2006 г. — в Граце (Австрия) на Европейском конгрессе колопроктологов; 1–2 ноября 2006 г. — во Львове на 2-м съезде колопроктологов Украины с международным участием.

Вместе с тем съезд отмечает, что в процессе реформирования здравоохранения допущены серьезные погрешности и недостатки в планировании и организации специализированной помощи колопроктологическим больным на многих административных территориях. В Ульяновской, Курганской и Тамбовской областях были ликвидированы единственные отделения колопроктологии. В Калмыкии вместо колопроктологического отделения стало функционировать смешанное отделение колопроктологии и урологии. В настоящее время существенно снижена организующая роль ведущих учреждений по проблеме, в том числе в колопроктологии.

Заболевания анального канала и перианальной зоны

Геморрой продолжает оставаться самым массовым колопроктологическим заболеванием. В последние годы при выполнении геморроидэктомии широко используются высокотехнологичные методы лечения с применением ультразвукового скальпеля и высокочастотной электрокоагуляции, которые позволяют значительно уменьшить послеоперационный болевой синдром, частоту дизурических расстройств и сократить сроки пребывания больных в стационаре. Внедрение в клиническую практику склерозирующих препаратов последних поколений приводит к заметному увеличению эффективности склеротерапии геморроя, включая пациентов с острым кровотокающим геморроем, сопровождающимся выраженной анемией.

При лечении **анальных трещин** стали применяться нехирургические методы ликвидации спазма внутреннего сфинктера (пневмодивульсия и т. д.), что исключает риск развития анальной инконтиненции.

При **экстрасфинктерных свищах прямой кишки** чаще используются пластические методы ликвидации внутреннего свищевого отверстия и несколько реже — лигатурный метод.

Заболевания толстой (прямой и ободочной) кишки

Совершенствование методов лечения **ректоцеле** не потеряло своей актуальности, что обусловлено частотой и разнообразием форм заболевания. Признано необходимым помимо леваторопластики шире использовать различные синтетические

материалы для пластики ректовагинальной перегородки.

У больных с **выпадением прямой кишки** наиболее результативны различные методы ректопексии. Существенному снижению операционной травмы способствуют лапароскопические технологии. В случае необратимых изменений эвакуаторной функции толстой кишки более стойкий клинический эффект наряду с ректопексией достигается при выполнении резекции пораженных отделов ободочной кишки. У пожилых пациентов с высокой степенью операционного риска возможно применение трансанальных методов хирургического лечения (операция Делорма, трансанальная резекция прямой кишки).

Продолжается рост числа больных с осложнениями **дивертикулярной болезни толстой кишки**. Недостаточное знакомство с этим заболеванием, прежде всего хирургов, приводит к частым диагностическим и тактическим ошибкам. Единодушно было высказано мнение, что при экстренных операциях следует отдавать предпочтение многоэтапному лечению. Неосложненный дивертикулез подлечит консервативной терапией.

Синдром раздраженной кишки (СРК) является одной из самых частых причин обращения пациентов к врачам. Диагностика должна основываться на критериях, разработанных в 1999 г. Международной рабочей группой (Римские критерии СРК II), после исключения органических заболеваний толстой кишки.

Хирургическое лечение хронического толстокишечного стаза необходимо проводить только в специализированных клиниках при наличии объективных доказательств неэффективности консервативной терапии.

Требуется широкое внедрение в практику стандартов обследования и лечения пациентов с **язвенным колитом** и **болезнью Крона**, разработанных Российской группой по изучению воспалительных заболеваний кишечника. Принципиальным аспектом является разработка новой «биологической» лечебной стратегии, основанной на применении антицитокиновой терапии. Исключительно важное значение имеет наблюдение больных язвенным колитом и болезнью Крона совместно гастроэнтерологами и колопроктологами, особенно для своевременного решения вопроса о необходимости хирургического вмешательства.

Больные язвенным колитом и болезнью Крона должны оперироваться в специализированных колопроктологических отделениях, имеющих подготовленных специалистов.

Опухоли толстой кишки

Семейный аденоматоз толстой кишки. Лечение в данных ситуациях должно проводиться только в специализированных колопроктологических отде-

лениях. В настоящее время чаще всего у таких больных выполняются операции по удалению ободочной и прямой кишки. Вместе с тем при атенуированных формах заболевания оправданным считается оставление непораженных отделов толстой кишки. Требуется создание Всероссийского регистра семейного аденоматоза с участием всех колопроктологических отделений России.

Рак толстой кишки. По-прежнему продолжается рост числа больных колоректальным раком, подавляющее большинство которых поступает в стационары с запущенными стадиями болезни, что обусловлено прежде всего отсутствием программ раннего выявления доброкачественных и злокачественных заболеваний толстой кишки. Для определения лечебной тактики в комплекс обследования пациентов помимо стандартных методов необходимо включать трансректальную и трансвагинальную ультрасонографию, шире использовать компьютерную и магнитно-резонансную томографию.

Основным методом лечения колоректального рака остается хирургический. Значительному снижению операционной травмы при локализации опухоли в ободочной кишке способствует применение лапароскопических технологий. Указанные методы позволяют соблюдать все принципы абластики и обеспечивают адекватную трех- и пятилетнюю выживаемость.

При распространенных формах колоректального рака обосновано применение комбинированных операций, включая аортоподвздошно-тазовую лимфаденэктомию, резекцию вовлеченных в опухолевый процесс смежных органов, резекцию печени с использованием метода Хабиба. При наличии неудалимых отдаленных метастазов показаны циторедуктивные операции, интраоперационная внутрибрюшная и внутритазовая химиотерапия с гипертермией, радиочастотная деструкция метастазов.

Выход опухоли за пределы висцеральной фасции прямой кишки является прямым показанием к предоперационной лучевой терапии. При поражении регионарных лимфатических узлов последняя дополняется послеоперационной химиотерапией. В составе колопроктологических отделений должны быть подготовленные специалисты по применению противоопухолевой лекарственной терапии. При локализации опухоли в пределах висцеральной фасции на расстоянии 2 см и выше от аноректальной (зубчатой) линии оправданно выполнение операций с сохранением наружного сфинктера.

Для обеспечения латеральной границы резекции при раке прямой кишки необходимо удаление мезоректум без повреждения вегетативных нервов таза (гипогастральных, сакральных нервов и тазового сплетения). Удаление опухолей средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки должно сопровождаться тотальной мезоректумэктомией,

тогда как при раке верхнеампулярного отдела достаточно ограничиться резекцией мезоректум на протяжении 5 см дистальнее опухоли.

Лечение **рака анального канала** следует начинать с лучевой терапии в сочетании с химиотерапией. В случае их неэффективности (наличие раковых комплексов в биоптате) рекомендуется экстирпация прямой кишки. Хирургическое лечение показано также при рецидивном раке анального канала и метастатическом поражении паховых лимфатических узлов.

При ворсинчатых и других доброкачественных опухолях прямой кишки применяется метод трансанальной эндомикрохирургической резекции.

Реконструктивно-восстановительная колопроктология

Улучшение функциональных результатов — одно из важнейших направлений колопроктологии. При удалении прямой кишки и сохранении запирающего аппарата аргументированным представляется создание тазовых толстокишечных резервуаров. Наряду с резервуарами положительные результаты при экстирпации кишки дает формирование гладкомышечной манжетки. При посттравматической или врожденной недостаточности анального жома перспективным является создание неосфинктера (грацилопластика) с последующим проведением кинетотерапии и систематической электростимуляцией перемещенных мышечных структур индивидуальными портативными приборами. Улучшению функции держания способствует моделирование пубо-ректальной петли аллотрансплантатами.

При диагностике и лечении большинства заболеваний толстой кишки обязательно должны использоваться функциональные методы — рентгенологические, патофизиологические и др. В колопроктологических кабинетах и отделениях необходимо иметь соответствующее оборудование.

Заслушав и обсудив наиболее актуальные проблемы колопроктологии, съезд постановил:

— обратиться к руководству Минздравсоцразвития с просьбой рассмотреть вопрос о воссоздании института главных специалистов, головных учреждений по проблеме и целесообразности сохранения номенклатуры главных экспертов Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (приказ Росздравнадзора от 12.04.2005 г. № 766/2р/05);

— в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 13.04.2007 г. № 265 основными задачами колопроктологической службы являются не только диагностика и лечение больных с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности, включая вторичные злокачественные новообразования ободочной и прямой кишки, забрюшинного пространства и промежности, но

и постхирургическая и медико-социальная реабилитация, в том числе больных с кишечными стомами;

— важнейшим направлением в организации колопроктологической службы в субъектах по-прежнему остается изучение заболеваемости и обращаемости населения при болезнях толстой кишки, анального канала и перианальной зоны, расширение объема специализированной помощи во внебольничных условиях, внедрение скрининговых методов для раннего выявления новообразований толстой кишки;

— одной из первоочередных задач следует считать дальнейшее развертывание кабинетов реабилитации колопроктологических больных, тесное взаимодействие с ассоциациями стомированных больных, проведение циклов по уходу за такими пациентами, разработка и внедрение более эффективного механизма финансирования и контроля за использованием денежных средств для медико-социальной реабилитации больных с кишечными стомами.

Правлению и генеральной дирекции Ассоциации колопроктологов России рекомендовать:

— принять самое активное участие в решении организационно-тактических аспектов оказания колопроктологической помощи, своевременном повышении квалификации колопроктологов, членов ассоциации, шире привлекать руководителей региональных отделений к подготовке документов по различным вопросам помощи колопроктологическим больным;

— резолюцию съезда довести до сведения руководителей федеральных и региональных органов управления здравоохранения.

Перспективные научные направления развития колопроктологии:

— разработка и совершенствование малоинвазивных методов диагностики и лечения заболеваний толстой кишки, анального канала и промежности;

— широкое внедрение новых хирургических технологий (ультразвуковой скальпель, высокочастотная электрокоагуляция, лапароскопические, микрохирургические, лазерные методы и др.) при операциях на толстой кишке;

— расширенное применение при проктологических заболеваниях хирургических методов в амбулаторных условиях. Использование однодневных стационаров или стационаров с укороченными сроками пребывания для лечения колопроктологических больных;

— дальнейшее совершенствование первичных и вторичных пластических и реконструктивно-восстановительных методов хирургического лечения колопроктологических больных, способов коррекции недостаточности анального сфинктера, в том числе создание неосфинктера.

Ассоциация колопроктологов России должна:

— принять активное участие в разработке протоколов диагностики и лечения больных с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности;

— активно участвовать в организации непрерывного повышения квалификации входящих в ее состав специалистов и других колопроктологов;

— способствовать внедрению курса по колопроктологии в практику работы кафедр госпитальной хирургии медицинских университетов и академий.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Л.И. Ефремова — **Клинико-патогенетические особенности язвенной болезни в различные возрастные периоды у больных, проживающих в сельской местности.**

Цель исследования — клинико-патогенетическое обоснование лечения и организации диспансерного наблюдения больных *язвенной болезнью* (ЯБ) на основе комплексного изучения особенностей ее течения в разные возрастные периоды в условиях сельской местности.

Обследованы 580 больных ЯБ *желудка* (Ж) и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), из них 297 проживали в сельской местности, 283 — в городе. Согласно медицинским критериям определения возраста (1984), всех больных разделили на 4 возрастные группы: 1-ю группу составили 63 человека (32 сельских и 31 городских больных в возрасте от 15 до 18 лет), 2-ю — 129 человек (63 сельских и 66 городских больных в возрасте от 19 до 35 лет), 3-ю — 280 человек (145 сельских и 135 городских больных в возрасте от 36 до 60 лет), 4-ю — 108 человек (56 сельских и 52 городских больных старше 60 лет). Помимо изучения анамнестических и физикальных данных использовали результаты современных лабораторно-инструментальных исследований.

Кислотообразующую функцию Ж оценивали по данным внутрижелудочной рН-метрии с использованием зонда оригинальной конструкции с сурьмяным и хлорсеребряным электродами (Машагатов В.Ф. и др., 1978). Слизеобразовательная функция Ж исследована биохимическим методом по уровню фракций сиаловых кислот, являющихся составляющими гликопротеинов (Шараев П.Н. и др., 1993; Шараев П.Н., 1999).

Для оценки состояния слизистой оболочки Ж и ДПК всем больным проводилось эндоскопическое исследование с прицельной биопсией и последующим морфологическим исследованием. О наличии *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны судили по результатам уреазного теста и полимеразной цепной реакции.

Уровни гормонов инсулина, гастрин, кортизол, *тироксина* (Т4), *трийодтиронина* (Т3) и *тиреотропного гормона* (ТТГ) в периферической крови исследовали радиоиммунологическим методом.

Сосудистую сеть конъюнктивы глаз исследовали с помощью щелевой лампы (ЩЛ 2Б БП) по методу В.С. Волкова (1977). При оценке нарушений микроциркуляции учитывали периваскулярные изменения (периваскулярный отек, геморрагии, липоидоз), сосудистые (неравномерность калибра артериол, венул, капилляров, извитость их, формирование аневризм, сосудистых клубочков и т. д.) и внутрисосудистые (тромбоз, сладж-феномен, резкое замедление кровотока) нарушения.

Состояние вегетативной нервной системы оценивали по результатам исследования *вегетативного тонуса* (ВТ), *вегетативной реактивности* (ВР) и *вегетативного обеспечения* (ВО) деятельности. О ВТ судили по *индексу Кердо* (ИК), позволяющему выявить преобладание парасимпатикотонии или симпатикотонии, о характере межсистемных отношений — по *коэффициенту Хильдебранта* (КХ). ВР исследовали с помощью глазосердечного рефлекса (Даньини—Ашнера) — 1-я минута. Исходя из типа обнаруженных реакций ВР относили к нормальной, повышенной, сниженной и извращенной. ВО деятельности оценивали по результатам клиноортостатической пробы — 3-я и 5-я минуты, позволяющей выявить нормальное, недостаточное или избыточное ВО.

Для характеристики психоэмоционального состояния использовали показатели мотивационной сферы и направленности личности и ее психического состояния: *реактивной тревожности* (РТ), *личностной тревожности* (ЛТ) и *шкалы депрессии* (ШД). Личностный профиль больных изучали по шкале интра-, экстраверсии и уровню невротизма. Уровень тревожности исследовали с помощью опросника Спилбергера—Ханина. Использовали опросник для диагностики депрессивных состояний в модификации Т.И. Балашовой, тест-опросник Г. Айзенка — для выявления экстраверсии—интроверсии и невротизма.

Для восстановления психоэмоционального и вегетативного баланса в состав комплексной терапии сельских и городских больных всех возраст-

ных групп и противорецидивное лечение ЯБ рекомендовано включать препарат грандаксин (тофизолам), обладающий анксиолитическим и вегетокорректирующим действием, — по 50 мг 2 раза в день курсом 10 дней.

Результаты терапии сравнивали с таковыми при традиционном лечении. В его состав входили антибактериальные, кислотоснижающие препараты, антациды, спазмолитики. Как в условиях села, так и города независимо от возраста при наличии *H. pylori* была рекомендована 7-дневная схема эрадикационной терапии: амоксициллин — 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин — 500 мг 2 раза в сутки, омез — 20 мг 2 раза в сутки.

Диспансерное наблюдение проводили в течение 3 лет по общепринятой методике, разработанной на основании приказа МЗ СССР № 770 от 30.05.1986 г. Для оценки результатов диспансеризации использовали показатель эффективности динамического наблюдения за больными: отношение числа больных с отсутствием рецидивов и осложнений к общему числу диспансеризуемых с ЯБ (в %).

Клинические проявления ЯБ определялись совокупностью влияния связанных между собой внешне- и внутрисредовых факторов и отличались у больных разного возраста и места проживания.

В условиях села осложнения ЯБ встречались в 2 раза чаще, чем в городе. Особую группу риска в отношении осложнений представляли больные старше 60 лет, проживавшие в сельской местности.

Установлены особенности факторов риска в развитии ЯБ в зависимости от возраста больных.

В 1-й (от 15 до 18 лет) и 2-й (от 18 до 35 лет) возрастных группах наибольшее значение имела наследственность в сочетании с вредными привычками и погрешностями питания. В 3-й группе (от 36 до 60 лет) в развитии ЯБ играли роль вредные привычки, погрешности в питании и сопутствующая патология органов пищеварения, в 4-й группе (старше 60 лет) — сопутствующая патология органов пищеварения.

Выявлены различия в патогенетических механизмах возникновения и течения ЯБ в зависимости от возраста больных и условий их проживания. В сельской местности у больных преобладали нарушения микроциркуляции и слизиобразования в сочетании с выраженными воспалительными изменениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, обусловленные *H. pylori*. В старших возрастных группах на фоне снижения кислотопродукции, ухудшения микроциркуляции и слизиобразования отмечено увеличение частоты и распространенности атрофического гастрита и дуоденита.

Психоэмоциональная дисрегуляция при ЯБ выражалась в повышении реактивной, личностной тревожности и депрессии. Тенденция к интроверти-

рованию личности в сочетании с высоким уровнем невротизма, тревожности и депрессии, наблюдаемая чаще у сельских больных и в старших возрастных группах, способствовали углублению психоэмоциональной дизадаптации, прогрессированию ЯБ, развитию осложнений посредством влияния на местные механизмы агрессии и защиты.

Нарушения вегетативного тонуса наблюдались у 58,1% больных, вегетативной реактивности — у 79,4%, вегетативного обеспечения — у 36,0%, рассогласование деятельности внутренних органов выявлены у 51,0%. Среди нарушений вегетативного тонуса в 40,1% случаев преобладала парасимпатикотония, в 18,1% — симпатикотония. Установлена связь размеров язв от степени выраженности парасимпатикотонии, а развитие осложнений — от симпатикотонии. Вегетативный дисбаланс был более выраженным у сельских больных, чем у городских.

Развитие метаболических расстройств было сопряжено с тяжестью течения ЯБ. Гипо- и диспротеинемия в периферической крови, нарушения жирового обмена усугублялись в старших возрастных группах. Тенденция к увеличению уровня глюкозы в крови натощак, гипо- и диспротеинемия были наиболее выражены у сельчан.

Нейрогуморальные нарушения, представленные гипергастринемией, гиперкортизолиемией, тенденцией к гиперинсулинемии, повышением уровня ТЗ в периферической крови, были неодинаковыми в изучаемых группах больных. Они отражали состояние хронического стресса, вызванного действием внутри- и внешнесредовых факторов.

Включение в комплекс терапии ЯБ грандаксина по сравнению с традиционным лечением более эффективно устраняло ее клинические симптомы, улучшало функциональное состояние гастродуоденальной зоны, способствовало успешной эрадикации *H. pylori*, нормализации белкового и жирового обмена, рубцеванию язв путем восстановления психовегетативного равновесия, нейрогормональной регуляции, местной и общей резистентности организма.

В ходе активного диспансерного наблюдения отмечены чаще обострения ЯБ у сельских жителей и у больных старших возрастных групп. Обострения, связанные с реинфекцией и рецидивом *H. pylori*, установлены у 73,1% сельских жителей и у 40,9% городских. Благодаря использованию грандаксина в комплексной противорецидивной терапии число обострений заболевания уменьшилось в 1,9 раза, а его осложнений — в 2,7 раза по сравнению с таковым при традиционном лечении.

В последние 10 лет на фоне снижения общей заболеваемости по классу «Болезни органов пищеварения» показатели общей и первичной заболеваемости ЯБ в Удмуртской Республике существенно не менялись и оставались в пределах 21,1–22,3

и 1,7–2,0 соответственно на 1000 взрослого населения. Общая заболеваемость ЯБ была выше в городе, а первичная заболеваемость, напротив, выше в сельской местности.

Наблюдаемое за последние 10 лет увеличение частоты осложнений ЯБ и летальности от них значительно связано с ухудшением диспансерной работы и социальных факторов.

Использование методов трендового прогнозирования позволяет в ближайшем будущем ожидать рост летальности от осложнений ЯБ, что требует совместных научно обоснованных подходов гастроэнтерологов и организаторов здравоохранения к решению проблем диспансеризации больных.

Диспансеризацию больных ЯБ целесообразно проводить с учетом возрастных особенностей и условий проживания. Это обстоятельство облегчит определить необходимый объем лечебно-профилактических мероприятий и адекватно оценить эффективность диспансеризации.

Продолжительность диспансерного наблюдения должна определяться наличием рецидивов, осложнений ЯБ, признаков психоэмоциональной и вегетативной дизадаптации и составлять не менее 5 лет с момента последнего обострения. Тенденция к рецидивирующему осложненному течению ЯБ, выраженность и устойчивость к лечению психоэмоциональных и вегетативных нарушений у больных старше 60 лет, особенно проживающих

в сельской местности, дают основания для пожизненного диспансерного наблюдения указанной группы больных.

Исследование состояния вегетативной нервной системы, тесты по выявлению высокого уровня тревожности и депрессии необходимо использовать в клинической практике для оценки психовегетативного состояния больных ЯБ и определения показаний к назначению вегетокорректоров и анксиолитиков.

Учитывая наибольшую вероятность обострений ЯБ, связанных с психоэмоциональными нарушениями в первые 3 года диспансерного наблюдения после лечения, рекомендовано проведение противорецидивной терапии с применением вегетокорректоров и анксиолитиков с максимальной кратностью активных врачебных посещений в указанный период.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия».

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **Я.М. Вахрушев.**

Дата защиты: 23.06.2006 на заседании диссертационного совета Д 850.002.01 при Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии.

И.М. Павлович — Атрофический гастрит (клиническая и функционально-морфологическая характеристика, критерии риска опухолевой трансформации).

Цель работы — оценка патоморфологических и функциональных взаимосвязей у больных хроническим *атрофическим гастритом* (ХАГ) с последующим выделением критериев риска опухолевой трансформации.

Обследованы 228 больных ХАГ, 123 — хроническим неатрофическим гастритом, 49 — *раком желудка* (РЖ).

Диагноз формулировали на основании жалоб, анамнеза, результатов объективного обследования, лабораторных и инструментальных исследований. Наряду с рутинными методами проводились специальные лабораторные и инструментальные исследования: определение уровней сывороточного пепсиногена I и гастрин-17 до и после белковой стимуляции, пепсиногена-пепсина в желудочном соке и *слизистой оболочке желудка* (СОЖ), диеновых конъюгатов, антител к париетальным клеткам желудка, кислотности желудочного содержимого, активности каталазы, супероксиддисмутазы, моторной, эвакуаторной функций желудка, фенотипов группы крови по Lewis, исследование эвакуаторной функции желудка (рентгенография с бариевой взвесью), реакции бласттрансформации Т-лимфоцитов, морфологическое исследование биоптатов, исследование хемолюминесценции в гомогенатах ткани, *Helicobacter pylori* гистологическим методом и с помощью уреазного теста.

Установлено, что клинические и эндоскопические проявления не могут служить критериями диагностики ХАГ. Решающим является морфологическое исследование биоптатов СОЖ, позволяющее оценить особенности воспалительной ее реакции, характер повреждения поверхностного эпителия и желез, дисрегенерацию, состав клеточного инфильтрата стромы. При выявлении атрофических и дисрегенераторных изменений целесообразен регулярный (не реже 1 раза в год) эндоскопический и гистологический мониторинг с постановкой по возможности дополнительных функциональных и лабораторных тестов.

Эндоскопические и рентгенологические проявления моторно-эвакуаторной дисфункции желудка у больных ХГ были ассоциированы с развитием атрофических изменений СОЖ. Недостаточность нижнего пищеводного сфинктера наблюдалась чаще при атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка. Изменение скорости эвакуации из желудка проявлялось ее ускорением при локализации процесса в слизистой оболочке тела и тяжелой степени поражения.

У больных ХАГ более низкие показатели секреторной функции желудка наблюдались преимущественно при атрофии слизистой оболочки его тела с тенденцией к уменьшению по мере нарастания

степени тяжести атрофии и не были связаны с дисрегенераторными изменениями.

Сниженные показатели уровней пепсиногена I и гастрин-17 в сыворотке периферической крови в большинстве случаев отражали наличие атрофии — соответственно слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка. Однако концентрация пепсиногена I дала возможность констатировать сам факт наличия атрофии слизистой оболочки тела желудка, но не позволяла дифференцировать степень атрофии.

Скрининг атрофии слизистой оболочки тела желудка может быть обеспечен с помощью более простого, доступного и экономичного теста — определения пептической активности желудочного сока «методом фотопленок». Уровень гастрин-17 имел диагностическое значение только при выраженной атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка. Стандартные наборы «Гастропанель», рекомендуемые для объективизации локализации и степени выраженности атрофии СОЖ с определением концентрации пепсиногена I и гастрин-17 в сыворотке крови, не обладают высокой чувствительностью. Их целесообразно использовать как дополнительный метод лишь в комбинации с гистологическим исследованием.

У больных ХАГ прогностическое значение имели фенотипы системы групп крови по *Lewis a+b-* и *a-b+*. У носителей фенотипа *a+b-* возможно формирование атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка, прежде всего тяжелой степени. Напротив, у носителей фенотипа *a-b+* — кишечной метаплазии слизистой оболочки антрального отдела и развитие моторных нарушений в виде сочетания недостаточности нижнего пищеводного сфинктера и дуоденогастрального рефлюкса. Оценка иммунологического статуса с диагностической точки зрения могла способствовать всего лишь констатации иммунных нарушений как фактора, сопутствующего формированию атрофии СОЖ.

У больных ХАГ *H. pylori* чаще отсутствовала в СОЖ, что, вероятно, было связано с ухудшением условий для ее жизнедеятельности на фоне развившейся атрофии. С другой стороны, не получено убедительных данных о влиянии *H. pylori* на активность воспалительного процесса и степень его хронизации. Однако при *H. pylori*-инфекции в слизистой оболочке антрального отдела желудка она приобретает достоверную значимость для формирования кишечной метаплазии по толстокишечному типу, но при этом не влияет на диспластические изменения. Геликобактерная инфекция слизистой оболочки антрального отдела желудка существенно влияла на развитие недостаточности нижнего пищеводного сфинктера. Напротив, при

отсутствии инфекции возрастал удельный вес недостаточности привратника.

Прогрессирование ХАГ сопровождалось усилением интенсивности реакций свободнорадикального и перекисного окисления липидов клеточных мембран и активацией всех звеньев антиоксидантной системы. Состояние ферментных антиоксидантных систем характеризовалось нарастающей диссоциацией в виде прогрессирующего увеличения каталазной и угнетения супероксиддисмутазной активности ткани.

Метаболизм СОЖ при злокачественных процессах в отличие от метаболизма при ХАГ отличался мощной противooksидлительной системой и угнетением каталазной и супероксиддисмутазной активности. В ткани недифференцированной карциномы имелись максимальная антиоксидантная активность, минимальная интенсивность свободнорадикальных процессов и чрезвычайно низкая активность каталазы и супероксиддисмутазы.

Повышение степени гистологической дифференцировки опухоли сопровождалось нарастанием

каталазной и супероксиддисмутазной активности, но снижением окислительной устойчивости опухолевой ткани. В отдалении от «эпицентра» опухолевого роста активность свободнорадикальных окислительных процессов и супероксиддисмутазы постепенно нарастала и сохранялась низкая каталазная активность с угнетением противooksидлительных свойств ткани.

Предложено использовать показатели уровня пепсиногена-пепсина в СОЖ и в желудочном соке в качестве неморфологических критериев риска опухолевой трансформации СОЖ у больных ХАГ.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **В.Ю. Голофеевский**.

Дата защиты: 19.06.2006 на заседании диссертационного совета Д 215.002.06 при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

А.Б. Ершкова — Диагностика и лечение деминерализации костной ткани как осложнения хронических воспалительных заболеваний кишечника.

Цель работы — разработка мер профилактики и лечения нарушений минеральной плотности костной ткани у больных *язвенным колитом* (ЯК) и *болезнью Крона* (БК) с учетом влияния факторов риска.

В исследование включены 86 больных ЯК и БК. Проводились общеклиническое и лабораторное обследование больных, ректороманоскопия, колоноскопия, оценка клинического и эндоскопического индексов активности заболевания, нутритивного статуса, минерального обмена и метаболитов витамина D (кальция и фосфора в суточной моче, активности щелочной фосфатазы, 1,25(ОН)₂- и 25-гидроксивитамина D), уровней ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-альфа в крови, рентгенография костей таза.

Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) изучалась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у 22 больных ЯК и у 10 больных БК.

Снижение МПКТ выявлено у 75% пациентов с *воспалительными заболеваниями кишечника* (ВЗК). У 12,5% оно достигало степени остеопороза.

Факторами высокого риска развития остеопороза являются повышенный уровень ФНО-альфа в сыворотке крови, толстокишечная локализация БК, возраст старше 55 лет у женщин, тяжесть атаки, внекишечные проявления, непрерывный характер воспаления и продолжительность болезни более 10 лет.

Средняя степень риска остеопороза отмечалась при распространенном поражении толстой кишки, низком индексе массы тела у мужчин и длительности болезни от 4 до 10 лет.

У больных с воспалительными заболеваниями толстой кишки обнаруживалась высокая корреля-

ционная зависимость между МПКТ и содержанием 1,25 (ОН) D₃.

У больных с высоким и средним рисками развития остеопороза необходимо начинать медикаментозную профилактику его развития при нормальных значениях МПКТ. Для профилактики и лечения остеопороза при ВЗК возможно применение альфакальцидола в дозе 0,5–1,0 мкг для профилактики и 1,0–2,0 мкг для лечения. Лечение альфакальцидолом приводит к увеличению МПКТ в позвоночнике у 75% больных ВЗК с остеопенией и у 50% — в шейке бедра.

Отсутствие положительного эффекта на МПКТ при приеме альфакальцидола больными ВЗК с остеопенией обусловлено неэффективностью базисной терапии основного заболевания. В этом случае к лечению необходимо добавлять другие препараты, повышающие МПКТ.

При обследовании больных ВЗК необходимо выявлять и учитывать при планировании лечения действие факторов риска остеопороза. Всем таким больным рекомендовано проводить рентгеновскую двухэнергетическую денситометрию (пациентам без факторов риска — 1 раз в 2 года, со средним и высоким факторами риска — 1 раз в год).

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Научные руководители: доктор медицинских наук **В.Г. Румянцев**, доктор медицинских наук **В.Н. Дроздов**.

Дата защиты: 31.03.2006 на заседании диссертационного совета Д 850.002. 01 при Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Н.В. Витер — Медицинская и социально-экономическая эффективность лечения больных хроническими гастритами в условиях стационара дневного пребывания.

Цель работы — оптимизация организации обследования и лечения больных хроническими гастритами (ХГ) в условиях *стационара дневного пребывания* (СДП) для увеличения медицинской и социальной эффективности.

Обследовано 140 больных ХГ: 105 получили медицинскую помощь в условиях СДП, 35 — в гастроэнтерологическом отделении стационара с круглосуточным пребыванием.

Наряду с общеклиническими и специальными методами исследования определяли антитела к *Helicobacter pylori* методом ИФА. Эффективность эрадикационной терапии контролировали с помощью быстрого уреазного теста. Кислотообразующую функцию желудка исследовали методом эндоскопической пристеночной рН-метрии.

Использован комплекс социально-гигиенических методов и методик. Изучались медицинская активность и гигиеническая грамотность больных ХГ. Материал собирали методом социологического опроса по специально разработанной «Анкете социально-гигиенического исследования больного ХГ». Исследовали социальную удовлетворенность лечением методом анонимного анкетирования по «Анкету изучения мнения пациентов о качестве медицинского обслуживания в СДП». Стоимость медицинской помощи рассчитывали по методике, представленной в «Инструкции по расчету стоимости медицинских услуг», утвержденной МЗ РФ 10.11.1999 г. № 01-23/4-10, а экономическую эффективность организации СДП — по методике Ю.В. Пьянкова с соавт. (1989).

По мнению автора, показаниями к направлению больных в СДП являются обострение ХГ и необходимость противорецидивного лечения, обследование с целью уточнения диагноза по направлению медицинских комиссий военкоматов.

Обследование больных ХГ в условиях СДП обязательно должно включать наряду с общеклиническими данными эндоскопию с биопсией слизистой оболочки желудка и ее морфологическим исследованием, многоуровневое определение кислотообразующей функции желудка, инфицированности *H. pylori* и эффективности эрадикационной терапии.

В лечении больных ХГ, ассоциированными с *H. pylori*, в условиях СДП эффективным является проведение курса эрадикационной терапии амоксициллином (флемоксином солютабом) по 1,0 г 2 раза в сутки на протяжении 7 дней, метронидазолом по 0,5 г 2 раза в сутки 7 дней и ранитидином в дозе 300 мг/сут 14 дней.

Применение в составе комплексной терапии ранитидина в сочетании с амоксициллином и мет-

ронидазолом при ХГ в условиях СДП оказывало выраженный терапевтический эффект, проявлявшийся в исчезновении болевого синдрома (98,1%) и диспепсических симптомов (73,3%), позитивных изменениях морфологической картины слизистой оболочки желудка.

В ходе эрадикационной терапии снижались показатели острой фазы воспаления, восстанавливались метаболизм белков и гипоталамотиреоидные взаимоотношения. Эти сведения расширяют механизм терапевтического действия сочетанного применения ранитидина, амоксициллина и метронидазола при ХГ. Эрадикация *H. pylori* достигнута у 89,5% больных.

При многоуровневом исследовании кислотообразующей функции желудка у 80,0% больных группы круглосуточного стационара и у 86,4% больных СДП выявлено повышение кислотности в точке, соответствующей большой кривизне тела желудка. На фоне терапии в обеих группах достоверно снизился уровень кислотности в зоне активного кислотообразования.

По данным отдаленных наблюдений, у пациентов СДП частота рецидивов за 24 мес достоверно не отличалась от таковой при лечении в круглосуточном стационаре. При анализе медицинской активности и гигиенической грамотности выявлен их низкий уровень, менее трети опрошенных пациентов выполняли рекомендации врача по совершенствованию образа жизни.

Прогнозирование по теореме гипотез показало, что соблюдение хотя бы половиной пациентов рекомендаций врача привело бы к снижению частоты обострений более чем в 2 раза. При всех формах организации оказания медицинской помощи больным ХГ следует уделять особое внимание повышению уровня их гигиенической грамотности и медицинской активности.

Стоимость оказания медицинской помощи больным в СДП была в 1,8 раза меньше, чем в круглосуточном стационаре, за счет сокращения непрямых затрат, не связанных непосредственно с лечением пациентов. Средняя стоимость одного дня лечения в СДП составила 228,25 руб., в круглосуточном стационаре — 346,12 руб. Ориентировочный экономический эффект, полученный при оказании медицинской помощи пациентам с ХГ в условиях СДП, составил 208,83 тыс. руб. в год, что обосновывает рентабельность данной формы организации оказания медицинской помощи больным.

При лечении в СДП получен социальный эффект, проявившийся в улучшении общего состояния у 100% больных, удовлетворенности условия-

ми оказания медицинской помощи — у 87,6%, организацией лечения — у 100%.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор **Я.М. Вахрушев**, доктор медицинских наук, профессор **Л.Ф. Молчанова**.

Дата защиты: 26.01.2006 на заседании диссертационного совета К 208.029.02 при ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

О.Л. Арямкина — Прогнозирование течения и исходов хронических гепатитов.

Цель исследования — установить наиболее значимые факторы, определяющие характер течения, прогнозирование исходов хронических вирусных гепатитов на всех стадиях развития, трансформацию их в *цирроз печени* (ЦП) и *гепатоцеллюлярную карциному* (ГЦК) и формирование декомпенсации ЦП.

Обследовано 368 больных *хроническим гепатитом* (ХГ): ХГ В (121), ХГ С (115), ХГ В+С (97); 107 — ЦП: ЦП В (28), ЦП С (19), ЦП В+С (18), и 10 — ГЦК. Проводилось комплексное исследование, включавшее использование лабораторных, серологических, вирусологических, инструментальных, морфологических, сонографических, эндоскопических методов диагностики и генотипирование вирусов.

Обнаружено, что в структуре заболеваемости ХГ населения Ульяновской области ХГ С составляет 65–73%. Заболеваемость ХГ С вдвое превышает общероссийский уровень, имеет прогрессивные темпы роста с преобладанием парентерально-наркотического пути инфицирования.

Для клиники ХГ, по данным 10-летнего периода наблюдения, характерно:

- у 80,4% больных состояние стабильное, из них при ХГ — у 88,6%, при ЦП — у 61,7%;

- у 14% больных течение заболеваний прогрессирует, из них у каждого 10-го (10,6%) ХГ трансформируется в ЦП, чаще в ЦП С (17%), а у каждого 3-го пациента с ЦП (27,1%) формируется декомпенсация;

- у 5,6% отмечен летальный исход, из них у 1,36% при ХГ, у 11,2% — при ЦП, у 100% — при ГЦК;

- 10-летняя выживаемость при предположительной продолжительности ХГ 3–6–10 лет составляет 94,4%, при ЦП прогрессирует — 88,8%;

- продолжительность HBV- и HCV-инфицирования, мужской пол и этанол при ХГ, ЦП В, С и В+С и ГЦК, возраст больных ЦП и ГЦК явились прогностическими факторами прогрессирования заболеваний;

- у 86,2% больных сопутствующие заболевания, особенно артериальная гипертензия и сахарный диабет типа II, стали кофактором прогрессирования моно- и микст-вирусных ХГ и ЦП В и С.

У трети (32,7%) больных имелись внепеченочные проявления HBV- и HCV-инфекций — гематологические, ревматологические, нефрологические, у каждого 4-го (25,5%) — в сочетаниях, у 8–13% — предшествующие клинике основного заболевания и доминирующие в ней, диагностируемые в 2–2,5 раза чаще при ЦП. Внепеченочные проявления расценены как независимые факторы прогрессирования ХГ и ЦП, в том числе анемия, хронический гломерулонефрит, реактивная артропатия, васкулиты, а при ЦП — триада гиперспленизма (лейкопения, анемия, тромбоцитопения).

Генетическими маркерами хронизации HBV-инфекции с формированием ХГ В являются гаплотипы HLA A3-B44, A28-B8, Cw3-A3 и Cw4-A25, а хронизации HCV-инфекции с формированием ХГ С — A3-B41, A9-B39, Cw3-B8, Cw4-A25, Cw6-A9 и Cw6-A10.

Маркерами конституциональной иммунорезистентности хронизации HBV-инфекции являются антигены и гаплотипы A3-B18, AН-B 18 и A28-B27, а HCV-инфекции — HLA Cw6, A9-B18 и Cw6-B40. Маркеры конституционального иммунитета, свидетельствующие о хронизации HBV- и HCV-инфекций, обнаруживаются в 3–8 и в 3–20 раз чаще, а иммуногенетические маркеры иммунорезистентности — в 3–8 раз реже, чем у здоровой популяции региона.

На всех этапах течения моно- и микст-вирусных ХГ В и С выявляется дисбаланс иммунной системы, проявляющийся глубоким дефицитом Т-лимфоцитов и их субпопуляций, особенно на стадии ЦП и при микст-инфицировании HBV+HCV. Независимые иммунологические факторы прогрессирования ХГ — лимфопения, снижение содержания CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов, компонента активности фагоцитоза, повышение уровня IgG, а ЦП — еще и повышение концентрации ЦИК.

К дополнительным прогностическим признакам формирования ЦП, особенно ЦП В, относятся снижение абсолютного числа лимфоцитов менее 1×10^9 /л, CD3-лимфоцитов менее 500 в 1 мкл, CD8-клеток менее 250 в 1 мкл, увеличение содер-

жания IgG в крови более 15 г/л, титров ЦИК в 2 раза и более и уменьшение уровня комплемента ниже 35%.

При ХГ В преобладают морфологические признаки воспаления с наиболее высокими баллами индекса гистологической активности (ИГА), определяются «магово-стекловидные» гепатоциты, внутриклеточный холестаз. При ХГ С преобладают признаки фиброза, регистрируются мелкокапельная жировая дистрофия, лимфоидные фолликулы, перидуктальный склероз. При хроническом микст-гепатите В+С наблюдается смешанная клеточная инфильтрация портально и периваскулярно, ступенчатые и мостовидные некрозы, преимущественно тяжелый фиброз.

Высокая степень фиброза и портального воспаления — факторы, способствующие трансформации моно- и микст-вирусных ХГ В и С в ЦП.

Факторами прогрессирования HBV/HCV-процесса с возможным исходом в ЦП и ГЦК являются мужской пол, возраст старше 50 лет, употребление алкоголя, степень активности портального воспаления, высокая степень фиброза, сопутствующая патология (артериальная гипертония, сахарный диабет типа II), микст-инфицирование HBV+HCV, продолжительность инфицирования, детекция RNA HCV у больных ХГ В+С, стойкие отеки, транзиторный асцит, спленомегалия, нарастающее похудание.

Независимые факторы прогрессирования моно- и микст-вирусных ХГ В и С — кожные стигматы, лимфаденит, нарастание интоксикации, геморрагический и отечно-асцитический синдромы, портальная гипертония, повышение СОЭ, уровня СРБ, активности ГТТП и ЩФ, снижение активности холинэстеразы, особенно ниже 3500 ед./л, высокие титры HBsAb, HBcorAb, HCVAb, NS3, NS4, детекция RNA HCV.

ГЦК у больных ЦП вирусного генеза с высокой степенью портальной гипертонии можно заподозрить при наличии интоксикации, прогрессирующего похудания, рефрактерного асцита, длительного субфебрилитета, лимфопении, стойкой анемии. При подозрении на ГЦК необходимо системати-

ческое проведение сонографических исследований и определение содержания α -фетопротеина сыворотки крови.

Факторами риска развития декомпенсации ЦП являлись коинфекция HBV+HCV, геморрагии, снижение активности фагоцитоза, как и при хронических гепатитах — наличие внепеченочных системных проявлений хронических HBV- и HCV-инфекций (хронического гломерулонефрита, реактивной артропатии, анемии, васкулитов).

Независимые факторы формирования декомпенсации ЦП — кожные стигматы, лимфаденит, нарастание интоксикации, расстройства сна, потеря массы тела, стойкие отеки, высокая степень портальной гипертонии и ее осложнения, повышение активности АлАТ, АсАТ, ГТТП и ЩФ, увеличение уровней сывороточного железа, креатинина, гипербилирубинемия, снижение активности холинэстеразы менее 3500 ед./л, особенно для ЦП В, циркуляция в высоких титрах HBsAg, HBеAb, HBcorAb, HCVAb, HCVAbcore, NS3, NS4, NS5, детекция RNA HCV, DNA HBV.

Поскольку прогноз хронических моно- и микст-вирусных заболеваний печени (HBV и HCV) усугубляется сопутствующими соматическими заболеваниями и внепеченочными проявлениями HBV- и HCV-инфекций, в тактике ведения данных больных следует учитывать возможность негативного влияния на печень фармакотерапии, используемой при различной патологии внутренних органов. Для лечения внепеченочных проявлений необходимо применение (в том числе адекватной) этиотропной терапии противовирусными препаратами.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в Институте медицины, экологии и физической культуры Федерального ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет».

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **Е.С. Белозеров**.

Дата защиты: 20.06.06 на заседании диссертационного совета ДМ 212.278.06 при ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет».

А.И. Абдурахманов — Синдром раздраженного кишечника (некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения).

Цель исследования — изучение вопросов патогенеза, диагностики и лечения *синдрома раздраженного кишечника* (СРК).

Наблюдалось 80 больных с СРК с преобладанием запоров, 36 — с преобладанием диареи, 18 — более в животе и метеоризма. Больные отбирались в соответствии с Римскими диагностическими критериями и психопатологическими, личностными, невротическими непсихотическими аффективными расстройствами. Диагноз устанавливался на основании анамнестических и клинико-лабораторных данных, результатов комплексного эндоскопического, рентгенологического и морфологического исследований. Психологический статус оценивался с использованием «Опросника депрессивного состояния». Проводилось микробиологическое исследование кала и содержимого тонкой кишки. Для оценки иммунного статуса использовался набор микрометодов Института иммунологии МЗ РФ.

В спектре психосоматической патологии больных с СРК на 1-м месте преобладали депрессивные расстройства (30%), на 2-м — личностные расстройства тревожно-фобического (16,4%) и ипохондрического (11,9%) характера. Депрессивные расстройства сопровождались выраженной гипомоторной дискинезией с развитием упорных запоров, а при тревожных состояниях, напротив, преобладали гиперкинетические процессы с диареей. Транзиторные нарушения стула, протекавшие иногда с запорами или с диареей, были более характерными при выраженной ипохондрии.

При СРК визуальные эндоскопические характеристики слизистой оболочки толстой кишки значительно расходились с результатами гистологического исследования. Воспалительные изменения в кишечнике эндоскопически обнаруживались лишь у 72% больных, а при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки толстой кишки — у 73%.

У больных с СРК с преобладанием запоров одновременно снижалось число Т- и В-клеток соответственно на 24 и 34%, что указывало на снижение активности клеточного звена иммунитета. При СРК, протекавшем с упорной диареей, угнеталась функция Т-системы иммунитета (уменьшение количества Т-хелперов — 24%, Т-супрессоров — 27%) и активировалась В-система иммунитета, что сопровождалось увеличением количества В-клеток и содержания IgG (46%) в крови. Выраженность этих изменений зависела от

длительности и тяжести течения заболевания и возраста больных. Изменения иммунного статуса при СРК, играющие важную патогенетическую роль в развитии болезни и ее течения, диктуют необходимость использования иммунокорригирующих препаратов.

При СРК с преобладанием запоров дисбиотические изменения микрофлоры кишечника устанавливались в 20% случаев, а при СРК с диареей отмечен выраженный дисбактериоз кишечника в 54%, что было связано с длительным применением антибиотиков. У 68% пациентов с СРК выявлен избыточный бактериальный рост в тонкой кишке. При этом лечение антибиотиками значительно уменьшало проявление симптомов болезни.

При синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке эффективно применение тетрациклина гидрохлорида (200 мг 4 раза в день) или фуразолидона (0,1 г 3 раза в день).

Для больных с СРК с преобладанием запоров характерным оказалось снижение уровня серотонина в крови (в среднем на 43%). При доминировании диареи концентрация серотонина в крови повышалась (в среднем на 53%) по сравнению с таковой у здоровых, что свидетельствует о важной роли биогенных аминов в патогенезе этого синдрома.

Препарат «Дицетел» эффективно снимает спазм, купирует болевой синдром и нормализует тонус кишечной стенки, не вызывая атонии толстой кишки. Это весьма существенно при колоноскопии и для восстановления полноценной эвакуаторной функции кишечника.

Выбор терапевтического воздействия зависит от характера и тяжести клинических проявлений СРК и психосоматических нарушений. Больным с преобладанием запоров и депрессивными расстройствами целесообразно назначать на фоне диеты, обогащенной пищевыми волокнами, антидепрессанты в сочетании с прокинетиками.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в Институте гастроэнтерологии АН Республики Таджикистан и на базе Республиканской клинической больницы № 3 им. А.М. Дьякова.

Научные руководители: доктор медицинских наук А. Дустов, доктор медицинских наук, профессор У.Р. Расулов.

Дата защиты: 31.10.2006 на заседании диссертационного совета К 047.006.01 при Институте гастроэнтерологии АН Республики Таджикистан.

Правила для авторов

Редакция «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. Целесообразно привести ссылку на решение этического комитета, одобряющее проведение исследования.

2. Статья должна иметь препроводительную, подписанную руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение и 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 — до 6 страниц;

б) резюме на русском языке объемом не более 1/2 страницы;

в) один экземпляр препроводительной;

г) дискету 3,5" или CD с текстом, рисунками и таблицами.

Текстовые файлы должны быть выполнены в общепотребительном текстовом редакторе. Материалы, присланные только по электронной почте, не регистрируются и не рассматриваются.

4. Рукописи оригинальных исследований целесообразно представить с выделенными разделами: «Введение», «Материал и методы исследования», «Полученные результаты и их обсуждение», «Выводы» (IMRAD format — Introduction, Methods, Research [and] Discussion).

5. Резюме оригинального исследования должно быть представлено в виде разделов: «Цель исследования», «Материал и методы исследования», «Результаты», «Выводы», «Ключевые слова» (3–10 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы, обсуждаемые в статье). В качестве ключевых слов следует использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus.

Резюме лекции и обзора литературы должно быть представлено в виде разделов: «Цель обзора», «Последние данные литературы», «Заключение», «Ключевые слова».

Резюме клинического случая должно содержать конкретные положения, отражающие суть статьи.

6. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения. Второй экземпляр статьи подписывается всеми авторами с указанием фамилии, имени, отчества и почтового адреса автора для переписки. Для оперативной связи редакции с автором необходимо указать контактные телефоны и адрес электронной почты. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений. Цитаты, формулы, дозы лекарственных средств визируют 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 (p₁) и надстрочные (10⁹) буквы и цифры.

7. 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.

8. 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.

9. 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).

10. Пристайный 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 15 источников.

11. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

12. 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. Авторский гонорар за незаконные редакции статьи не выплачивается.

13. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей и резюме в массовых электронных базах данных и электронных страницах Интернета.

14. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Правила также доступны в Интернете по адресу: www.m-vesti.ru

Адрес редакции: 119146, г. Москва, а/я 31.

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии».

Эл. почта: good.day@ru.net