

Главный редактор:
В.Т.Ивашкин

Editor-in-chief:
V.T.Ivashkin

Исполнительный директор проекта:
Г.Г.Пискунов

Production Manager:
G.G.Piskunov

Ответственный секретарь:
Т.Л.Лапина
(E-mail: good.day@ru.net)

Editorial Manager:
T.L.Lapina
(E-mail: good.day@ru.net)

Редакционная коллегия:
Е.К.Баранская
С.А.Булгаков
Г.И.Воробьев
П.Я.Григорьев
А.В.Калинин
(зам. главного редактора)
Л.Б.Лазебник
З.А.Лемешко
А.Ф.Логинов
И.В.Маев
М.В.Маевская
А.М.Ногаллер
Ю.М.Панцырев
А.И.Парфенов
Л.М.Портной
С.И.Рапопорт
В.В.Серов
Ю.В.Тельных
А.С.Трухманов
А.И.Хазанов
С.А.Черныкевич
А.А.Шептулин
(зам. главного редактора)

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

Редакционный совет:

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

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

Editorial council:

S.A.Alexeyenko
Z.G.Aprosina
V.M.Arutyunyan
O.Ya.Babak
E.I.Byeloborodova
E.G.Grigoryan
A.K.Yeramishantsev
Ye.I.Zaytseva
A.R.Zlatkina
G.F.Korot'ko
S.A.Kurilovich
V.A.Maximov
S.N.Mammaev
Yu.Kh.Marakhovskiy
G.A.Minasyan
O.N.Minushkin
V.S.Moiseyev
I.A.Morozov
Yu.G.Mukhina
A.I.Pal'tsev
L.K.Parkhomenko
V.D.Pasychnikov
S.D.Podymova
T.S.Popova
L.V.Prokhorova
G.V.Rimarchuk
V.I.Simonenkov
A.V.Tkachev
Ye.I.Tkachenko
Ye.D.Fedorov
I.L.Khalif
G.V.Tsodikov
A.V.Shaposhnikov

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

№ 5 • Том 13 • 2003

Учредитель:
Российская гастроэнтерологическая ассоциация

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

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3500 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:
119992, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии, «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии»

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

Журнал включен в перечень периодических научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Перепечатка материалов только с разрешения главного редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

<i>Шентулин А.А.</i> Язвенная болезнь – расширять ли показания к хирургическому лечению?	4
---	---

Лекции и обзоры

<i>Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю., Северин Е.С.</i> Роль апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С	7
--	---

Оригинальные исследования

<i>Петров В.П., Осипов В.В.</i> Эффективность консервативного и хирургического лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки	14
<i>Маев И.В., Бусарова Г.А., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Агапова Н.Р., Задорова М.Г.</i> Сравнительная характеристика эффективности применения рабепразола и омепразола у больных бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	19
<i>Боровик Т.Э., Ерпулева Ю.В., Рославцева Е.А., Семенова Н.Н., Степанова Т.Н., Витолло А.С., Лекманов А.У., Ганиева Х.О.</i> Энтеральное питание специализированными смесями при операциях на тонкой и толстой кишке у детей	25
<i>Алексеев С.А., Крапивная О.В., Пащковская О.С.</i> Состояние сенсорной функции прямой кишки и анального канала у пациентов с синдромом раздраженного кишечника	35
<i>Яковлев А.А., Тарасова Г.Н.</i> Фармакоэкономическое обоснование выбора варианта дифференцированной терапии у больных с синдромом раздраженного кишечника	40

Материалы VIII Российской конференции «Гепатология сегодня»

<i>Буеверов А.О.</i> Печеночная энцефалопатия: клинические варианты и терапевтические возможности	46
<i>Буклис Э.Р.</i> Коррекция трофологического статуса у больных циррозом печени	53
<i>Раши Г.</i> Комбинированная терапия при хронических вирусных гепатитах	58

Новости колопроктологии

<i>Воробьев Г.И., Хачатурова Э.А., Назаров В.А., Блинова О.В., Вересов К.В., Ерошкина Т.Д., Костенко Н.В.</i> Оценка изменений показателей микроциркуляции и метаболизма на этапах операции и анестезии при тотальных формах неспецифического язвенного колита	66
<i>Головенко О.В., Михайлова Т.Л., Веселов В.В., Костенко Н.В., Халиф И.Л., Шелапутина И.М.</i> Особенности клинической картины и терапевтического ответа на аминосалицилаты и кортикостероиды у больных неспецифическим язвенным колитом с ретроградным илеитом	71

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>Патютко Ю.И., Котельников А.Г.</i> Лечение больных протоковым раком поджелудочной железы	75
--	----

Обмен опытом

<i>Шифрин О.С., Андросова Л.Н.</i> Антибиотикоассоциированная диарея: новые возможности лечения и профилактики	82
<i>Драпкина О.М., Маевская М.В., Либет Я.А., Тутнов Д.А., Руденко К.С., Ляпон Д.О., Ивашкин В.Т.</i> Ишемическая гепатопатия и фульминантная печеночная недостаточность у больных с синдромом малого выброса	87

Информация

Валентин Сергеевич Маят (К 100-летию юбилею)	92
--	----

<i>Sheptulin A.A.</i> Peptic ulcer – shall we broaden indications to surgical treatment?	4
---	---

The lectures and reviews

<i>Dmitriyeva Ye.V., Moskaleva Ye.Yu., Severin Ye.S.</i> Role of apoptosis in pathogenesis of chronic viral hepatitis B and C	7
--	---

Original investigations

<i>Petrov V.P., Osipov V.V.</i> Efficacy of conservative and surgical treatment in patients with duodenal peptic ulcer	14
<i>Mayev I.V., Busarova G.A., Samsonov A.A., Andreyev N.G., Agapova N.R., Zadorova M.G.</i> The relative characteristic of rabeprazole and omeprazole efficacy in patients with bronchial asthma associated to gastroesophageal reflux disease	19
<i>Borovik T.E., Yerpuleva Yu.V., Roslavtseva Ye.A., Semenova N.N., Stepanova T.N., Vitollo A.S., Lekmanov A.U., Ganiyeva Kh.O.</i> Enteric feeding by specialized admixtures at surgery of small and large intestine in children	25
<i>Alexeyenko S.A., Krapivnaya O.V., Pashkovskaya O.S.</i> State of the sensomotor function of rectum and anal canal in the patients with irritable bowel syndrome	35
<i>Yakovlev A.A., Tarasova G.N.</i> Pharmacoeconomical substantiation of therapy for the patients with irritable bowel syndrome	40

Proceedings of the VIII Russian conference «Hepatology today»

<i>Buyeverov A.O.</i> Hepatic encephalopathy: clinical variants and therapeutic opportunities	46
<i>Buklis E.R.</i> Correction of the trophological status in liver cirrhosis patients	53
<i>Rasi G.</i> Combination therapy in the treatment of chronic viral hepatitis	58

News of a coloproctology

<i>Vorob'yev G.I., Khachaturova E.A., Nazarov V.A., Blinova O.V., Veresov K.V., Yeroshkina T.D., Kostenko N.V.</i> Assessment of microcirculation and metabolism at different stages of surgery and anesthesia at the total forms of ulcerative colitis	66
<i>Golovenko O.V., Mikhaylova T.L., Veselov V.V., Kostenko N.V., Khalif I.L., Shelapunina I.M.</i> Features of clinical presentation and therapeutic response to aminosalicilates and corticosteroids in patients with ulcerative colitis and retrograde ileitis	71

National college of gastroenterologists, hepatologists

<i>Patutko Yu.I., Kotel'nikov A.G.</i> Treatment of the patients with ductal pancreatic cancer	75
---	----

Exchange of experience

<i>Shifrin O.S., Androsova L.N.</i> Antibiotic-associated diarrhea: new potential for treatment and prophylaxis	82
<i>Drapkina O.M., Mayevskaya M.V., Libet Ya.A., Tutnov D.A., Rudenko K.S., Lyapon D.O., Ivashkin V.T.</i> Ischemic hepatopathy and fulminant hepatic failure in patients with small output syndrome	87

Information

Valentin Sergeevich Mayat (To the 100-birthday anniversary)	92
---	----

УДК 616.33-002.44-089

Язвенная болезнь — расширять ли показания к хирургическому лечению?

А.А. Шептулин

В «Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» (2001, № 2) были опубликованы материалы «круглого стола», посвященного сближению позиций терапевтов и хирургов в вопросах лечения язвенной болезни [2]. «Консенсус» между терапевтами и хирургами в ходе состоявшейся дискуссии достигнут не был, и редакция журнала обратилась к читателям с предложением высказать свое мнение по обсуждавшимся проблемам. Так, в частности, по материалам «круглого стола» в журнале «Клиническая медицина» была опубликована обстоятельная статья Я.С. Циммермана [5], в которой автор в целом согласился с позицией, представленной терапевтами, и, кроме того, изложил свою оригинальную концепцию взаимоотношений организма человека и инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori* — НР).

В текущем номере «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» публикуется статья В.П. Петрова и В.В. Осипова [3], отстаивающих необходимость расширения показаний к хирургическому лечению больных язвенной болезнью. Предлагая читателям самим оценить правомерность позиции авторов, позволим себе, тем не менее, высказать ряд соображений по поводу содержащихся в статье выводов и рекомендаций.

В.П. Петров и В.В. Осипов полагают, что в настоящее время назрел вопрос о расширении показаний к плановым хирургическим вмешательствам у таких больных. Мотивируют они это, во-первых, высокой частотой рецидивов, которая уже через несколько месяцев после рубцевания язвы достигает 70%, а, во-вторых, возрастанием риска развития тяжелых осложнений по мере увеличения длительности течения заболевания. Согласно полученным ими данным, при сроках наблюдения от 4 до 9 лет полное выздоровление с отсутствием рецидивов язв и сезонных болей наступает менее чем у 9% больных, тогда как более чем у 75% пациентов отмечаются эндоскопически

подтвержденные рецидивы, требующие повторных курсов стационарного лечения.

Комментируя представленные цифры, можно повторить вопрос (кстати, оставшийся без ответа), заданный академиком РАМН В.Т. Ивашкиным [2] в ходе устной дискуссии одному из авторов рассматриваемой статьи по поводу приводившихся в его выступлении результатов консервативного лечения больных язвенной болезнью: «Кто их лечил и как лечили?» Дело в том, что ни данные обследования на *H. pylori*, ни схемы эрадикационной терапии (если она назначалась), ни результаты контроля полноты эрадикации в выступлении не приводились. Нет их и в публикуемой в этом номере статье. Естественно, что при отсутствии перечисленных сведений выводы авторов о неэффективности консервативного лечения язвенной болезни и столь высокой частоте рецидивов язв вряд ли можно признать корректными.

Вызывает сожаление тот факт, что, говоря о неэффективности консервативного лечения больных, авторы ни разу (!) не упоминают о роли инфекции *H. pylori* в патогенезе язвенной болезни и необходимости проведения эрадикационной терапии при ее обнаружении. Между тем в настоящее время считается общепризнанным, что грамотно проведенная эрадикация снижает риск рецидивов в течение первого года после рубцевания язв с 70 до 4–5% [4]. Более того, в немалой степени благодаря эрадикации *H. pylori* уменьшилось и общее число больных язвенной болезнью. В США, например, распространенность данного заболевания снизилась с общепринятых 7–10% до 2,5% [10].

Сейчас идентифицированы факторы, способствующие неэффективности консервативной терапии язвенной болезни. Помимо уже упоминавшейся инфицированности *H. pylori*, к ним относятся прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), гипергастринемия, обусловленная нераспознанным синдромом Золлингера—Эллисона, низкая готовность больных к

сотрудничеству (compliance), выражающаяся в несоблюдении диеты, рекомендованного режима приема лекарственных препаратов, продолжении курения, злоупотребления алкоголем [11]. Можно согласиться с профессором Я.С. Циммерманом [5], что с учетом особенностей менталитета значительной части больных язвенной болезнью, наблюдаемых в нашей стране, их консервативное лечение должно быть более длительным и более активным по сравнению с таковым в западноевропейских странах и США.

Не вполне обоснованно утверждение В.П. Петрова и В.В. Осипова, что длительное консервативное лечение больных язвенной болезнью приводит к росту числа различных осложнений. Действительно, отмечается определенная динамика частоты некоторых осложнений, которая, впрочем, никак не связана с увеличением длительности консервативной терапии. Как свидетельствуют эпидемиологические данные зарубежных ученых, полученные при обследовании большого числа больных, частота перфорации язв желудка и двенадцатиперстной кишки, а также кровотечений, обусловленных дуоденальными язвами, за последние 20–30 лет осталась примерно на прежнем уровне, тогда как частота кровотечений, вызванных язвенными поражениями желудка, возросла в 2–3 раза [11].

Этот вывод подтверждается и отечественными исследователями. Так, если в 1990 г. в России было госпитализировано 28 913 больных с желудочно-кишечными кровотечениями, то в 1999 г. их число увеличилось в 2,2 раза и составило 64 045 человек [1]. Указанные цифры сопоставимы с частотой желудочно-кишечных кровотечений, зафиксированных в США, где в 1997 г. было госпитализировано свыше 140 000 таких пациентов [10]. Актуальность проблемы обуславливается нередкими рецидивами язвенных кровотечений (примерно у $\frac{1}{3}$ пациентов в течение первых 1–2 лет), а также тем, что, несмотря на новые лекарственные препараты и совершенствование техники остановки кровотечений, летальность при них начиная с 1945 г. не снижается, составляя 10–14%.

В последние годы выделены факторы риска язвенных кровотечений, в число которых вошли, в частности, пожилой возраст пациентов, мужской пол, вредные привычки (курение и злоупотребление алкоголем), большие размеры язвенного дефекта, безболевого течения болезни, высокая секреция соляной кислоты, стрессовый характер язвенных поражений, обсемененность слизистой оболочки желудка *H. pylori*. Однако главным фактором риска, определившим столь значительный рост частоты язвенных кровотечений, в настоящее время считается прием НПВП. Вероятность желудочно-кишечных кровотечений у таких больных возрастает в 3–5 раз, а риск смерти от

этих осложнений — в 8 раз [6–9]. Согласно имеющимся данным, больные, принимающие НПВП, составляют более 50% от общего числа госпитализируемых с диагнозом острого желудочно-кишечного кровотечения [6]. Характерно, что рост частоты язвенных кровотечений совпал по времени со значительным увеличением потребления препаратов этой группы.

Установление причин неэффективности консервативного лечения, а также идентификация факторов риска возникновения язвенных кровотечений определяют круг мероприятий, направленных на улучшение результатов консервативной терапии язвенной болезни и профилактику ее осложнений. Они включают в себя прежде всего соблюдение принятого протокола лечения (назначение поддерживающей антисекреторной терапии при НР-отрицательных язвах и проведение эрадикации по рекомендованным схемам с обязательным контролем ее эффективности при НР-положительных формах заболевания). Как показывают результаты многочисленных исследований, осуществление эрадикационной терапии не только предотвращает вероятность рецидивов язвенной болезни, но и снижает риск развития повторных язвенных кровотечений в течение года с 33% (при отсутствии эрадикации) до 0–2% (при ее успешном проведении).

Необходимым элементом профилактики язвенных кровотечений является предупреждение развития стрессовых язв. Это предполагает полноценное лечение патологии, способной послужить фоном для их возникновения (распространенных ожогов, черепно-мозговых травм, нарушений мозгового кровообращения, сепсиса, острого инфаркта миокарда и пр.), и профилактическое назначение при этих заболеваниях антацидных и антисекреторных препаратов (в первую очередь, блокаторов протонного насоса).

Наконец, важнейшим звеном предупреждения язвенных кровотечений служит соблюдение современного алгоритма профилактики НПВП-гастропатии. Он предусматривает выявление больных с высоким риском развития НПВП-гастропатии (лиц пожилого возраста, пациентов, имеющих в анамнезе язвенную болезнь, злоупотребляющих алкоголем, принимающих антикоагулянты и др.), проведение у них эрадикации *H. pylori*, назначение (когда это возможно) селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 и профилактическое применение в качестве «прикрытия» блокаторов протонного насоса или мизопростола [9].

Таким образом, ни в коей мере не посягая на право наших коллег-хирургов высказывать свою точку зрения, мы все же полагаем, что в настоящее время нет никаких оснований расширять показания к хирургическому лечению при язвенной болезни. Альтернативой этой рекомендации служит проведение комплекса мероприятий (борьба с

курением и употреблением алкоголя, проведение адекватной эрадикационной терапии, профилактическое назначение антисекреторных препаратов больным с высоким риском развития НПВП-гастропатии и стрессовых гастродуоденальных язв), позволяющих реально улучшить результаты кон-

сервативного лечения и существенно снизить частоту язвенных кровотечений. Не случайно поэтому ограничение показаний к хирургическому лечению при язвенной болезни считается сегодня одним из наиболее значимых достижений современной гастроэнтерологии [10].

Список литературы

1. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1999 г.: Статистические материалы МЗ РФ. — М., 2000.
2. Лечение язвенной болезни: взгляды терапевта и хирурга: Материалы «круглого стола» // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 2. — С. 9–16.
3. Петров В.П., Осипов В.В. Эффективность консервативного и хирургического лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5. — С. 14–18.
4. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни (сост.: В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, Е.К. Баранская и др.). — М., 2002. — 30 с.
5. Циммерман Я.С. Дискуссионные вопросы медикаментозного и хирургического лечения язвенной болезни // Клин. мед. — 2002. — № 7. — С. 64–67.
6. Griffin M.R. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury // Amer. J. Med. — 1998. — Vol. 104 (3A). — P. 23S–29S.
7. Hadnadjev Lj., Zivanovic M., Damjanov D. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as an important risk factor of acute bleeding from gastric peptic lesions // World Congress of Gastroenterology. Vienna, 1998. Abstracts. — Digestion. — 1998. — Vol. 59, suppl. 3. — P. 215.
8. Harris A., Stebbing J. Handbook of gastrointestinal emergencies. — Life Science Communications. — London, 2002.
9. Hawkey C.J., Wight N.J. Clinician's manual on NSAIDs and gastrointestinal complications. — Life Science Communications Ltd. — London, 2001.
10. Laine. Peptic ulcer disease: where are we and where do we go from here? // AGA Postgraduate Course Syllabus, 2002. — P. 21–26.
11. Soll A.H. Peptic ulcer and its complications // Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. — Philadelphia—London—Toronto—Monreal—Sydney—Tokyo. — 1998. — Vol. 1. — P. 620–678.

Роль апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С

Е.В. Дмитриева¹, Е.Ю. Москалева², Е.С. Северин³

¹Кафедра биологической химии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова;

²Московский научно-исследовательский институт медицинской экологии;

³Центр медуко-биологических и экологических проблем РАЕН)

Многочисленные исследования в различных областях биологии и медицины, проведенные после открытия в 1972 г. J.F. Kerr и соавт. апоптоза (отличного от некроза активного процесса программированной гибели клеток), позволили сделать вывод о том, что апоптоз играет важную роль в нормальном функционировании здорового организма человека и при многих видах патологии.

Целью проведенного обзора литературы явилась краткая характеристика механизмов индукции и биохимических особенностей апоптоза в основных клетках-мишенях действия вирусов гепатита В и С (клетках печени и лейкоцитах периферической крови больных вирусными гепатитами В и С), а также освещение современных представлений о месте апоптоза в развитии патологии печени при этих заболеваниях.

Ключевые слова: апоптоз, хронические вирусные гепатиты В и С, гепатоциты, система Fas/FasL.

Вирусные гепатиты В и С – широко распространенные в мире заболевания (по данным ВОЗ, более 5% населения земного шара инфицировано вирусом гепатита В, около 1% – вирусом гепатита С). Высокая степень их хронизации, тяжесть осложнений, недостаточная эффективность современных методов терапии заставляют специалистов различных профилей обращаться к изучению проблемы хронических вирусных гепатитов (ХВГ). Применение новейших методов молекулярной и клеточной биологии позволило значительно расширить представления о биологии вирусов гепатита В и С (HBV, HCV). Так, установление факта репликации указанных вирусов помимо печени в мононуклеарных и полиморфноядерных лейкоцитах периферической крови объяснило природу ряда внепеченочных проявлений HBV- и HCV-инфекции [11, 33, 48, 55]. Вместе с тем многие вопросы патогенеза рассматриваемой патологии остаются неясными, в частности механизмы повреждения гепатоцитов – основной мишени действия вирусов.

Вероятные механизмы повреждения гепатоцитов при вирусных гепатитах. Долгое время основной формой гибели клеток печени при различных заболеваниях считался некроз. Такой прорыв в фундаментальной биохимии, как открытие апоптоза [22] позволил пересмотреть существующий взгляд на патогенез ХВГ и стимулировал лавину исследований, посвященных роли апоптоза и отдельных биохимических механизмов его индукции, прежде всего системы взаимодействий белков Fas/FasL, в развитии поражения печени при ХВГ [9, 15]. Все механизмы повреждения ткани печени при вирусных гепатитах до конца не изучены, однако, как минимум, два механизма могут иметь существенное значение [41].

Первый механизм – повреждение гепатоцитов в результате прямого цито- или виropатического эффекта вирусов, развивающегося в процессе их жизнедеятельности в клетке. *Виropатическая активность* вируса гепатита В проявляется морфологически в виде «матово-стекловидных» и «песочно-ядерных» гепатоцитов. Пер-

вые представляют собой клетки, содержащие избыточное количество HBsAg вследствие его неэффективной секреции, вторые являются морфологическим показателем наличия HBsAg, отражающим активную вирусную репликацию [10]. Виропатическая активность вируса гепатита С заключается в его участии в развитии жировой дистрофии гепатоцитов посредством того, что кор-белок вируса взаимодействует в печени с аполинпопротеином (компонентом липопротеинов высокой плотности) и нарушает метаболизм липидов [32, 47]. Развитие стеатоза наряду с поражением желчных протоков представляет морфологическую особенность хронического гепатита С [10]. Можно сделать вывод, что указанные эффекты вирусов, обозначаемые как виropатическая активность, приводят к повреждению печени, однако самостоятельная роль их до конца не ясна.

Цитопатическая активность вирусов гепатита В и С проявляется в процессе вирусной репликации в клетке. Традиционно считалось, что вирусы вызывают гибель клеток в результате узурпации механизмов транскрипции и трансляции, а также разрушения клеточной мембраны, но в настоящее время не вызывает сомнений, что большая часть вирусов индуцирует апоптоз инфицированной клетки [21, 52]. Существуют, по крайней мере, два механизма, с помощью которых вирусы гепатита В и С активируют апоптоз: 1) путем непосредственного проапоптотического действия специфических вирусных белков, образующихся в процессе репликации вируса, — Х-белка вируса гепатита В [23, 39] и кор-белка вируса гепатита С [18, 20]; 2) путем повышения количества на клеточной мембране тех рецепторов, через которые передается сигнал к индукции апоптоза, например Fas [17], и увеличения чувствительности клеток к различным проапоптотическим стимулам, в частности к TNF- α [49, 51, 53]. Таким образом, цитопатическая активность вирусов гепатита В и С проявляется в их прямом или косвенном проапоптотическом действии на инфицированные клетки и вносит существенный вклад в патогенез поражения печени.

Большинство гепатологов до сих пор высказывают сомнение относительно значения цитопатической активности вируса гепатита С и особенно вируса гепатита В в развитии тяжелого повреждения печени [10]. Прямая цитопатическая активность предполагает наличие положительной корреляции между концентрацией вируса и степенью поражения клеток. Вместе с тем во многих исследованиях подобная корреляция не выявлена. Так, E. Rodriguez-Inigo и соавт. [43] обнаружили отсутствие корреляции между уровнем вiremии и индексом гистологической активности (ИГА) или биохимическими показателями (АлАТ, АсАТ) при ХВГ С, несмотря на положи-

тельную корреляцию между уровнем вiremии и процентом инфицированных гепатоцитов. Существование хронических носителей HBV- и HCV-инфекции с нормальной или близкой к нормальной гистологией печени при высоком уровне вирусной репликации [10] также ставит под сомнение ведущую роль этого эффекта вирусов в повреждении гепатоцитов. Тем не менее исключать подобный механизм развития вирусного гепатита нельзя.

В т о р о й, и, по-видимому, наиболее существенный, м е х а н и з м гибели инфицированных гепатоцитов — апоптоз вследствие клеточного иммунного ответа, в особенности опосредованного цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ). Исследования последних лет подтверждают ведущую роль последних не только в клиренсе вируса, но и в патогенезе повреждения печени при вирусных гепатитах [9, 25, 40]. ЦТЛ вызывают апоптоз инфицированных клеток с помощью перфорин-гранзимового комплекса и через систему Fas/FasL в результате взаимодействия растворимого или экспрессированного на поверхности активированных лимфоцитов FasL с Fas-рецептором клеток-мишеней, а также нарушают репликацию вируса и экспрессию вирусных белков в инфицированной клетке благодаря секреции ряда цитокинов, в частности интерферона- γ и TNF- α [8].

О важной роли ЦТЛ в повреждении гепатоцитов при вирусных гепатитах свидетельствует несколько фактов. Гистологически при гепатите в портальных трактах и внутри печеночных долек отмечается лимфогистиоцитарный инфильтрат, обогащенный CD8+ Т-клетками [10]. Эти клетки при вирусном гепатите В могут лизировать аутологичные гепатоциты, что указывает на значение ЦТЛ в поражении ткани печени [12]. Установлено, что введение HBsAg-специфических ЦТЛ трансгенным мышам, экспрессирующим на гепатоцитах поверхностный антиген вируса гепатита В, индуцировало апоптоз гепатоцитов [7]. Кроме того, в этой модели ЦТЛ были обнаружены в непосредственной близости к гепатоцитам, в которых выявлена фрагментация ДНК, что также дает возможность допустить иницирующую роль этих клеток в апоптозе гепатоцитов [7]. Помимо вышеперечисленного, в печени пациентов с ХВГ В или С в зонах активного воспаления часто обнаруживаются активированные лимфоциты, экспрессирующие FasL [15, 30], а гепатоциты проявляют повышенную экспрессию Fas [37]. Это позволило предположить, что взаимодействия Fas/FasL могут опосредовать повреждение гепатоцитов.

Роль системы Fas/FasL-взаимодействий в индукции апоптоза гепатоцитов при вирусных гепатитах и других заболеваниях печени. В непо-
раженном органе слабая экспрессия Fas наблюдается на базальной мембране гепатоцитов (пример-

но в равной мере по всей доле печени) и клеток эпителия желчных протоков [29]. Вероятно, система Fas/FasL играет более существенную роль в развитии патологического процесса по сравнению с нормой. Хотя апоптоз участвует в поддержании гомеостаза печени, не было сообщений о развитии новообразований в ней у Fas- и FasL-мутантных lpr и gld мышей (lpr-limphoproliferation – мыши с мутантным геном Fas, gld-generalized limphoproliferative disease – мыши с мутантным геном FasL). У этих животных развиваются лимфоаденопатия, спленомегалия и увеличивается число аутоиммунных заболеваний. В то же время у Fas-нулевых мышей возникает гиперплазия печени и возможно присутствие в ней гепатоцитов с увеличенными ядрами, типичными для стареющих клеток, что позволяет предположить участие Fas/FasL-системы в элиминации стареющих гепатоцитов [6]. И сегодня доказано, что у стареющих мышей наблюдается повышенный уровень экспрессии Fas мРНК [16], следовательно, подверженность гепатоцитов апоптозу с возрастом возрастает.

Первым неоспоримым доказательством важной роли системы Fas/FasL в развитии апоптоза печеночных клеток была работа J. Ogasawara и соавт. [36], показавших, что интраперитонеальное введение мышам моноклональных антител к Fas приводит к быстрому и массивному апоптозу гепатоцитов, сопровождающемуся значительным повышением уровня сывороточных трансаминаз и заканчивающемуся гибелью животных (картина, подобная фульминантному гепатиту у людей). FasL вызывает аналогичное поражение печени [24]. Введение антител к Fas lpr мышам (мутантным по Fas с наблюдаемой у них очень слабой экспрессией этого белка) не приводит к повреждению печени [36]. Проведенные эксперименты подтвердились серией исследований *in vitro*, показавших, что антитела к Fas индуцируют апоптоз в изолированных гепатоцитах и первичной культуре гепатоцитов мышей [34] и человека [13]. Тем не менее в этих условиях процент погибших гепатоцитов был относительно невелик, но он значительно возрастал при введении циклогексимида (ингибитора синтеза белков) или актиномицина (ингибитора синтеза РНК), что указывает на необходимость дополнительных факторов для развития апоптоза при активации системы Fas/FasL. Развитие Fas-индуцированного апоптоза происходит при участии цистеиновых протеаз, в частности каспазы 3 [44]. F.V. Chizari и соавт. на модели трансгенных мышей обнаружили, что при гепатите В повреждение гепатоцитов при действии активированных Т-лимфоцитов осуществляется не только по перфорин-гранзимовому пути, но и через систему Fas/FasL [9].

Полученные экспериментальные данные сти-

мулировали новые исследования роли системы Fas/FasL в заболеваниях печени, в том числе при вирусных гепатитах В и С [13, 30]. Согласно последним сообщениям, при хроническом гепатите С [17] и хроническом гепатите В [31] наблюдается повышенная экспрессия Fas на гепатоцитах преимущественно в перипортальной области, особенно в зонах активного воспаления и ступенчатого некроза (напомним, что ступенчатый некроз является результатом гибели гепатоцитов как вследствие некроза, так и путем апоптоза) [46]. Вопрос о том, как вирусы гепатита В и С, находясь в клетках, вызывают увеличение экспрессии Fas, нуждается в дальнейшем изучении. Сведения, имеющиеся на сегодняшний день, противоречивы: в одних исследованиях показана корреляция между присутствием вируса в гепатоцитах и повышенной экспрессией Fas [17], в других подобная связь не выявлена [37]. Необходимо отметить, что для индукции Fas-зависимого апоптоза присутствие FasL-экспрессирующих лимфоцитов не обязательно, так как FasL существует в растворимой форме и может попадать в печень через кровь. В ряде экспериментов обнаружен повышенный уровень FasL в сыворотке крови больных острым вирусным гепатитом [19, 50]. При фульминантном гепатите установлена высокая степень экспрессии Fas на гепатоцитах при наличии FasL на внутрипеченочных лимфоцитах [13].

Можно полагать, что активация системы Fas/FasL при ХВГ должна приводить к развитию апоптоза значительного числа паренхиматозных клеток. Для подтверждения этого требуется специальное изучение уровня апоптоза клеток печени в зависимости от уровня экспрессии белков Fas и FasL различными типами клеток в органе. В недавно проведенном исследовании, посвященном данному вопросу [3], у больных ХВГ В и С было обнаружено значительное количество клеток печени в состоянии апоптоза и выявлена прямая статистически значимая корреляция уровня апоптоза гепатоцитов с уровнем экспрессии FasL клетками лимфогистиоцитарного инфильтрата. Эти материалы свидетельствуют о ведущей роли белка FasL лимфоцитов инфильтрата в индукции апоптоза гепатоцитов.

Все вышесказанное подтверждает важное значение системы Fas/FasL в развитии апоптоза гепатоцитов и открывает новые возможности для изучения роли этой системы в патогенезе различных заболеваний печени и их лечении. Были предприняты некоторые попытки для ингибирования Fas-индуцированного апоптоза гепатоцитов. У мышей, трансгенных по bcl-2, при введении моноклональных антител к Fas практически не развивается фульминантный гепатит [27, 42]. Это указывает на то, что белок bcl-2 ингибирует активацию каспаз, в частности каспазы 3, которая вы-

полняет ключевую функцию в повреждении многих клеточных субстратов. Недавние исследования продемонстрировали, что каспаза 3 полностью инактивируется синтетическими пептидами YVADcmk или ZVADfmk [26, 45], которые вводили нормальным мышам до введения анти-Fas антител. При этом не развивалась картина апоптоза, и все животные выжили. Интересно, что подобный эффект наблюдается при использовании синтетических ингибиторов каспаз уже после введения анти-Fas антител, что позволяет предполагать возможность применения указанных ингибиторов не только для предотвращения, но и для лечения апоптоза. Следует также отметить, что ZVADfmk может защитить мышей от повреждения печени, индуцированного TNF- α [26].

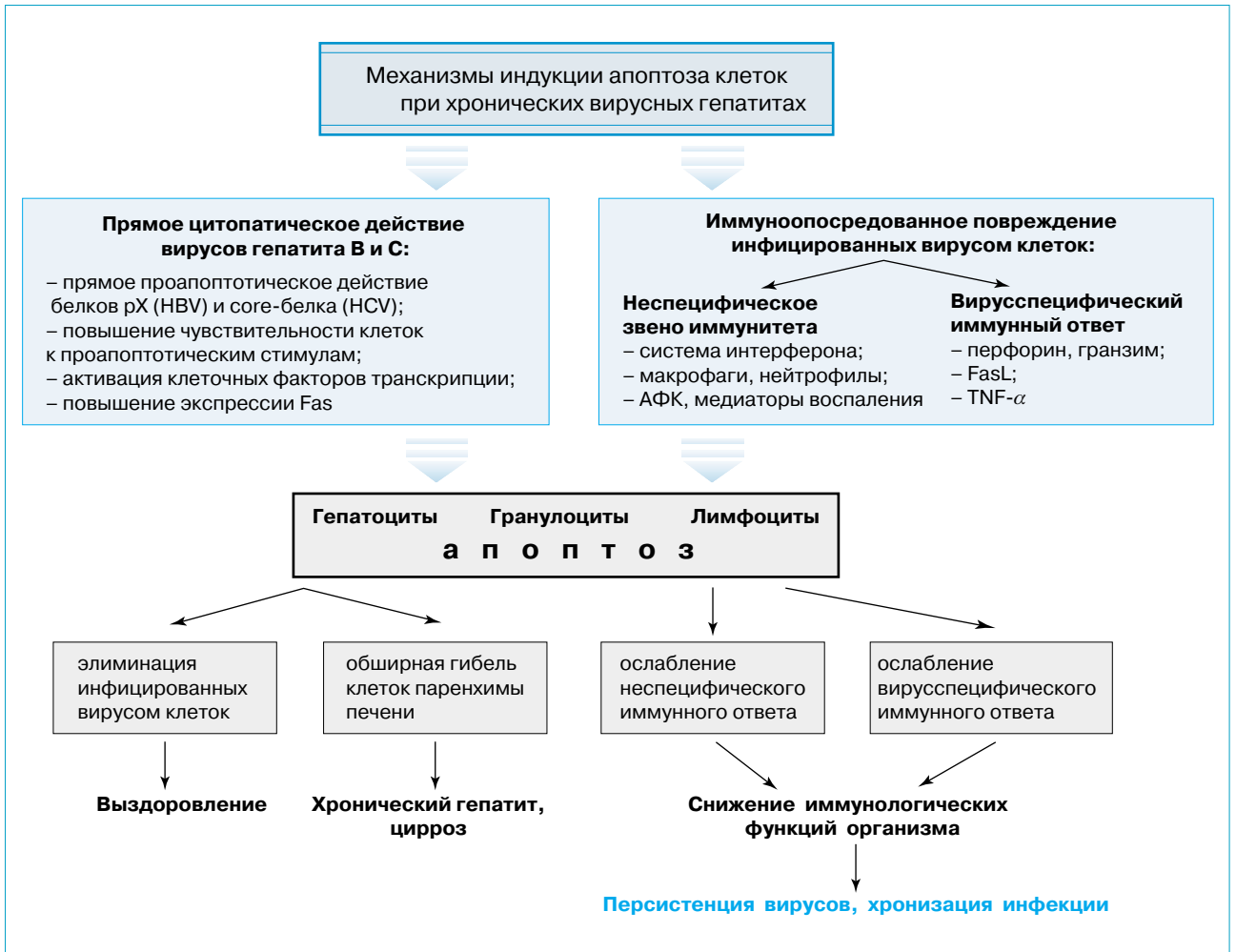
Роль инфицирования вирусами гепатита В и С клеток лимфоидного и нелимфоидного происхождения в развитии внепеченочных проявлений вирусных гепатитов. Обнаружение репликации вирусов гепатита В и С в лейкоцитах периферической крови позволяет рассматривать их как независимую от печени мишень действия вирусов [14, 48]. Действительно, в настоящее время можно говорить лишь о преимущественном гепатотропизме HBV и HCV. Открытие связывания поверхностного белка HCV E2 с белком CD81, экспрессируемым большим количеством клеток, включая гепатоциты, а также В- и Т-лимфоциты, подтверждает рецепторопосредованное проникновение вируса в эти клетки и их заражение [38]. Помимо мононуклеарных лейкоцитов периферической крови (МЛПК) вирусы гепатита В и С инфицируют и гранулоциты: продемонстрировано не только поражение этих клеток, но и активная репликация вирусов в них [11].

Для подтверждения репликации вируса гепатита С необходимо обнаружение в МЛПК «минус»-цепи РНК вируса, являющейся интермедиатом репликации: выявление геномной вирусной РНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и *in situ* гибридизации (ISH) может быть следствием контаминации тканей клетками периферической крови. Экспериментальное обнаружение «минус»-цепи РНК доказало, что МЛПК (моноциты, Т- и В-лимфоциты, НК-клетки) являются дополнительным резервуаром репликации вируса гепатита С в организме [33, 55]. По-видимому, лимфотропизм вируса гепатита С объясняет развитие ряда внепеченочных проявлений HCV-инфекции, важнейшие из которых лимфопролиферативные заболевания (В-клеточные лимфопролиферативные нарушения, неходжкинская лимфома, смешанная криоглобулинемия и др.) и аутоиммунные заболевания [54]. Хронический вирусный гепатит В также характеризуется рядом внепеченочных проявлений, к которым относятся периаартерииты, гломерулонефриты, системные васкулиты и другие заболевания, опосре-

дованные образованием иммунных комплексов. Факт репликации HBV вне печени подтвержден обнаружением интермедиатов репликации вируса в клетке — ковалентно замкнутой ДНК вируса и мРНК в МЛПК [48], а также выявлением HBV ДНК, интегрированной в ДНК МЛПК [28]. Особую группу при инфицировании HBV составляют патологические изменения системы крови: иммунные цитопении, периферическая панцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, парциальная клеточная аплазия, моноклональная иммуноглобулинопатия, острые и хронические лейкозы, лимфосаркома. Эти заболевания связывают не только с инфицированием HBV органов кроветворения, но и с репликацией и последующей интеграцией этого вируса в клетки костного мозга, лимфатических узлов и селезенки, мононуклеарные клетки крови [1].

Персистенция HBV и HCV в ЛПК может стать причиной их поражения в результате индукции апоптоза, что должно привести к нарушению функций иммунной системы. В недавних исследованиях степени повреждения ДНК и уровня апоптоза мононуклеарных и полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови у больных ХВГ В и С было обнаружено увеличение по сравнению со здоровыми добровольцами доли ЛПК в состоянии апоптоза и/или коммитированных к нему, что свидетельствует о снижении функциональной активности иммунокомпетентных клеток при этих заболеваниях [2, 5]. Развитие недостаточного иммунного ответа на вирусные антигены может быть одним из основных факторов, способствующих вирусной персистенции. Кроме того, инфицированные лейкоциты периферической крови представляют собой дополнительный резервуар инфекции, что также способствует длительной персистенции вирусов в организме.

Таким образом, согласно последним экспериментальным данным, при ХВГ В и С значительное количество клеток печени и клеток периферической крови находится в состоянии апоптоза или коммитированы к нему. На рисунке представлена взаимосвязь различных механизмов индукции апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов. Прежде всего следует еще раз подчеркнуть, что лейкоциты периферической крови больных ХВГ наряду с гепатоцитами являются, с одной стороны, основными мишенями действия вирусов, а с другой, — эффекторными клетками иммунной системы в борьбе организма с вирусной инфекцией. Среди возможных механизмов индукции апоптоза клеток печени и крови при ХВГ наиболее вероятными представляются (см. рисунок): *во-первых*, индукция апоптоза в результате прямого повреждающего действия вирусной инфекции на клетки; *во-вторых*, повреждение клеток, обусловленное иммунной реакцией организма на инфицированные вирусом клетки и, возможно, аутоиммунной реакцией; *в-третьих*, вто-



Роль апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С

ричные явления, вызванные продолжительным воспалением в печени при хроническом гепатите (повреждение структуры ДНК под влиянием активных форм кислорода и др.).

Полученные результаты [2–5] в совокупности с данными литературы последних лет о прямом проапоптотическом действии белков вирусов гепатита В и С на клетки в процессе репликации позволяют сделать вывод о функциональном повреждении клеток иммунной системы у многих больных хроническим вирусным гепатитом. Так как HBV и HCV могут реплицироваться в лимфоцитах, апоптоз этих клеток может привести к элиминации тех самых клеток, которые активированы как часть вирусспецифического иммунного ответа, что вызывает нарушение противовирусной активности иммунной системы. Репликация HBV и HCV в моноцитах и гранулоцитах крови может стать причиной ослабления неспецифического иммунного ответа. Неадекватный иммунный ответ способствует персистенции вируса и хронизации инфекции.

Роль апоптоза гепатоцитов при ХВГ неоднозначна (см. рисунок). С одной стороны, апоптоз

пораженных вирусом клеток призван выполнять роль защитного фактора и блокировать распространение инфекции. Вместе с тем индукция апоптоза большого числа паренхиматозных клеток может приводить к невозполнимой утере их популяции, деструкции и нарушению функциональной активности печени (развитию цирроза в конечном счете).

Итак, вирусиндуцированная программированная гибель клеток печени и клеток иммунной системы играет важную роль в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С. На основании этого утверждения возникает ряд вопросов, первый из которых касается возможности разработки новой стратегии терапии ХВГ В и С, основанной на регуляции уровня апоптоза гепатоцитов. Экспериментальные исследования на животных в данной области уже проводятся. При этом изучается возможность как подавления апоптоза с помощью ингибиторов каспаз-эффektorных белков [26, 45], так и предотвращения Fas-зависимого апоптоза с помощью трансфекции гена bcl-2 [27, 42]. Способ воздействия на апоптоз в целях терапии ХВГ В и

С напрямую связан с выяснением природы гибели клеток при этих заболеваниях, так как из современных экспериментальных материалов не ясно, являются ли обнаруженные клетки в состоянии апоптоза инфицированными вирусом или по механизму апоптоза в результате аутоиммунных процессов погибают неинфицированные клетки. Ответ на этот крайне важный вопрос может быть получен при одновременной детекции апоптоза и определении тканевой, клеточной и субклеточной локализаций вируса и уровня его репликации с помощью *in situ* гибридизации или *in situ* ПЦР в варианте с обратной транскрипцией (RT-PCR *in situ*). В обоих случаях происходит гибридизация зондовых молекул с вирусной мишенью, находящейся внутри клетки, причем при ISH мишенью является нативная нуклеиновая кислота вируса, а при RT-PCR *in situ* – амплифицированная ДНК вируса, что позволяет существенно повысить чувствительность гибридизации.

Такие исследования дают возможность понять соотношение инфицированных клеток в состоянии апоптоза и клеток, погибающих по аутоиммунным механизмам. Если при вирусных гепатитах по механизму апоптоза погибают инфицированные вирусом клетки, то индукция апоптоза способствовала бы элиминации этих клеток и искоренению инфекции. Напротив, если главной причиной являются аутоиммунные поражения, то наиболее целесообразным представляется ингибирование апоптоза. Однако вопрос о применении ингибиторов или индукторов апоптоза в качестве лекарственных средств еще далек от практического разрешения. Применять ингибиторы апоптоза можно было бы только для лечения фульминантных гепатитов или острой печеночной недостаточности, когда польза от кратковременного употребления таких веществ превышает вред их токсического действия и исключает вероятность развития злокачественных новообразований.

Список литературы

1. *Апросина З.Г.* Последние достижения в изучении вирусных гепатитов: от молекулярной биологии к лечению вирусного гепатита В // Рус. мед. журн. – 1996. – Т. 4, № 3. – С. 174–177.
2. *Буеверов А.О., Дмитриева (Тихонина) Е.В., Москалева Е.Ю.* и др. Апоптоз лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови при хронических HBV- и HCV-инфекциях // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – № 6. – С. 33–36.
3. *Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю., Буеверов А.О.* и др. Апоптоз клеток лимфоцитарного инфильтрата и клеток печени при хронических вирусных гепатитах // Успехи клин. иммунол. и аллергол. – М., 2002. – Т. 3. – С. 14–33.
4. *Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю., Коган Е.А.* и др. Роль системы Fas/FasL в индукции апоптоза гепатоцитов при хронических вирусных гепатитах // Арх. патол. – 2003 (В печати).
5. *Москалева Е.Ю., Дмитриева (Тихонина) Е.В., Буеверов А.О.* и др. Повреждение ДНК лимфоцитов и вторичные иммунодефицитные состояния при различных заболеваниях // Успехи клин. иммунол. и аллергол. – М., 2000. – Т. 1. – С. 38–71.
6. *Adachi M., Suematsu S., Kondo T.* et al. Targeted mutation in the Fas gene causes hyperplasia in peripheral lymphoid organs and liver // Nat. Genet. – 1995. – Vol. 11. – P. 294–300.
7. *Ando K., Guidotti L., Wirth S.* et al. Class I-restricted T-lymphocytes are directly cytopathic for their targets *in vivo* // J. Immunol. – 1994. – Vol. 152. – P. 3245.
8. *Berke G.* Killing mechanisms of cytotoxic lymphocytes // Curr. Opin. Hematol. – 1997. – Vol. 4. – P. 32–40.
9. *Chizari F.V., Ferrari C.* Hepatitis B virus immunopathogenesis // Ann. Rev. Immunol. – 1995. – Vol. 13. – P. 29–60.
10. *Crawford J.M.* The Liver and the Biliary Tract // Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th Edition / Cotran, 1999, – P. 857–868.
11. *Crovatto M., Pozatto G., Zorat F.* et al. Peripheral blood neutrophils from hepatitis C virus-infected patients are replication sites of the virus // Haematologica. – 2000. – Vol. 85 (4). – P. 356–361.
12. *Eddleston A., Mondelli M., Mieli-Vergaani G., Williaams R.* Lymphocyte cytotoxic to autologous hepatocytes in chronic hepatitis B virus infection // Hepatology. – 1982. – Vol. 2. – P. 122–127.
13. *Galle P.R., Hoffmann W.J., Walszczac H.* et al. Involvement of the CD 95 (APO-1/Fas) receptor and ligand in liver damage // J. exp. Med. – 1995. – Vol. 182. – P. 1223–1230.
14. *Gowans E.J.* Distribution of markers of hepatitis C virus infection throughout the body // Sem. Liv. Dis. – 2000. – Vol. 20 (1). – P. 85–102.
15. *Hayashi, N., Mita E.* Fas system and apoptosis in viral hepatitis // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – Vol. 12. – P. 223–226.
16. *Higami Y., Shimocava I., Tomita M.* et al. Aging accelerates but life-long dietary restriction suppress apoptosis-related fas expression on hepatocytes // Amer. J. Pathol. – 1997. – Vol. 515. – P. 659–663.
17. *Hiramatsu N., Hayashi N., Katayama K.* et al. Immunohistochemical detection of Fas antigen in liver tissue of patient with chronic hepatitis C // Hepatology. – 1994. – Vol. 19. – P. 1354–1359.
18. *Honda M., Kaneko S., Shimazaki T.* et al. Hepatitis C virus core protein induces apoptosis and impairs cell-cycle regulation in stably transformed Chinese hamster ovary cells // Hepatology. – 2000. – Vol. 31 (6). – P. 1351–1359.
19. *Hussain M.J., Kallal M., Yagita H.* Levels of soluble Fas ligand, hepatocyte growth factor and proinflammatory cytokines in children with fulminant hepatic failure // Hepatology. – 1997. – Vol. 26. – P. 527.
20. *Kalkeri G., Khalap N., Garry R.F.* et al. Hepatitis C virus protein expression induced apoptosis in HepG2 cells // J. Virol. – 2001. – Vol. 282 (1). – P. 26–37.
21. *Kawanishi M.* Epstein-Barr virus induces fragmentation of chromosomal DNA during lytic infection // J. Virol. – 1993. – Vol. 67 (12). – P. 7654–7658.
22. *Kerr J.F.* et al: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // Brit. J. Cancer. 1972. – Vol. 26. – P. 239.
23. *Kim H., Lee H., Yun Y.* X-gene product of hepatitis B virus induces apoptosis in liver cells // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273 (1). – P. 381–385.
24. *Kondo T., Suda T., Fukuyama H.* et al. Essential roles of the Fas ligand in the development of hepatitis // Nat. Med. – 1997. – Vol. 3. – P. 409–413.
25. *Koziel M.J.* The role of immune responses in the pathogenesis of hepatitis C virus infection // J. Viral. Hepat. – 1997. – Vol. 4 (suppl. 2). – P. 31–41.
26. *Kunzle G., Leist M., Uhlig S.* et al. ICE-protease

- inhibitors block murine liver injury and apoptosis caused by CD95 or by TNF- α // *Immunol. Lett.* — 1997. — Vol. 55. — P. 5–10.
27. *Lacronique V., Mignon A., Fabre M.* et al. Bcl-2 protects from lethal hepatic apoptosis induced by anti-Fas antibody in mice // *Nat. Med.* — 1996. — Vol. 2. — P. 80–86.
 28. *Lascus T., Radkowski M., Wang L.F.* et al. Detection and sequence analysis of hepatitis B virus integration in peripheral blood mononuclear cells // *J. Virol.* — 1999. — Vol. 73 (2). — P. 1235–1238.
 29. *Leithauer R.F., Dhein J., Mechttersheimer G.* et al. Constitutive and induced expression of APO-1, a new member of the nerve growth factor/tumor necrosis factor receptor superfamily, in normal and neoplastic cells // *Lab. Invest.* — 1993. — Vol. 69. — P. 415–429.
 30. *Mita E., Hayashi N., Lio S.* et al. Role of fas ligand in apoptosis induced by hepatitis C infection // *Biochim. Biophys. Res. Commun.* — 1994. — Vol. 204. — P. 468–474.
 31. *Mochizuki K., Hiramatsu N., Hayashi N.* et al. Fas antigen expression in liver tissues of patient with chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* — 1996. — Vol. 24. — P. 1–7.
 32. *Moriya K., Yotsuyanagi H., Shintani Y.* et al. Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice // *J. Gen. Virol.* — 1997. — Vol. 78. — P. 1527–1531.
 33. *Muller H.M., Pfaff E., Goeser T.* et al. Peripheral blood leukocytes as a possible extrahepatic site for hepatitis C replication // *J. Gen. Virol.* — 1993. — Vol. 74. — P. 669–676.
 34. *Ni R., Tomita Y., Matsuda K.* et al. Fas-mediated apoptosis in primary cultured mouse hepatocytes // *Exp. Cell. Res.* — 1984. — Vol. 215. — P. 323–327.
 35. *Nicamoto Y., Guidotti L.G., Paschetto V.* et al. Differential target cell sensitivity to CTL-activated death pathways in hepatitis B virus transgenic mice // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 158. — P. 5692–5697.
 36. *Ogasawara J., Watanabe-Fukunaga R., Adachi M.* et al. Lethal effect of the anti-Fas antibody in mice // *Nature.* — 1993. — Vol. 364 (6440). — P. 806–809.
 37. *Ohishi M., Sakisaka S., Koji T.* et al. The localization of HCV and the expression of Fas antigen in the liver of HCV-related chronic liver disease // *Acta Histochem Cytochem.* — 1995. — Vol. 28. — P. 341–348.
 38. *Pileri P., Uematsu Y., Campagnoli S.* et al. Binding of hepatitis C virus to CD 81 // *Science.* — 1998. — Vol. 282. — P. 938–941.
 39. *Pollicino T., Terradillos O., Lecoeur H.* et al. Pro-apoptotic effect of the hepatitis B virus X gene // *Biomed. Pharmacoter.* — 1998. — Vol. 52 (9). — P. 363–368.
 40. *Rehermann B., Lau D., Hoofnagle J.H., Chisari F.V.* Cytotoxic T lymphocyte responsiveness after resolution of chronic hepatitis B virus infection // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 97. — P. 1655–1665.
 41. *Robinson W.S.* Hepatitis B virus and hepatitis D virus // *Principles and Practice of Infectious diseases*, 5th ed / Mandell, 2000. — P. 1652–1675.
 42. *Rodriguez I., Matsuura K., Khatib K.* A bcl-2 transgene expressed in hepatocytes protects mice from fulminant liver destruction but not from rapid death induced by anti-fas antibody injection // *J. Exp. Med.* — 1996. — Vol. 183. — P. 1031–1036.
 43. *Rodriguez-Inigo E., Bartolome J., de Lucas S.* Histological damage in chronic hepatitis C is not related to the extent of infection in the liver // *Amer. J. Pathol.* — 1999. — Vol. 154. — P. 1877–1881.
 44. *Rouquet N., Carlier K., Briand P.* et al. Multiple pathways of fas-induced apoptosis in primary cultured hepatocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1996. — Vol. 229. — P. 27–35.
 45. *Rouquet N., Pages J.C., Molina T.* ICE inhibitor YVADcmk is a potent therapeutic agent against *in vivo* liver apoptosis // *Curr. Biol.* — 1996. — Vol. 6. — P. 1192–1195.
 46. *Searle J., Harmon B.V., Bishop C.J., Kerr J.F.R.* The significance of cell death by apoptosis in hepatobiliary disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1987. — Vol. 2. — P. 77–96.
 47. *Shi S.T., Polyak S.J., Tu H.* Hepatitis C virus NS5A colocalizes with the core protein on lipid droplets and interacts with apolipoproteins // *J. Virol.* — 2002. — Vol. 292 (2). — P. 198–210.
 48. *Stoll-Becker S., Repp R., Glebe D.* et al. Transcription of hepatitis B virus in peripheral blood mononuclear cells from persistently infected patients // *J. Virol.* — 1997. — Vol. 71 (7). — P. 5399–5407.
 49. *Su F., Schneider R.J.* Hepatitis B virus HBx protein sensitizes cells to apoptotic killing by tumor necrosis factor alpha // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94 (16). — P. 8744–8749.
 50. *Suzuki K., Takikawa Y., Iwai M.* et al. Serum levels of soluble Fas ligand and Fas in patients with acute and fulminant hepatitis // *Hepatology.* — 1997. — Vol. 26. — P. 609.
 51. *Terradillos O., Pollicino T., Lecoeur H.* p53-independent apoptotic effects of the hepatitis B virus HBx protein *in vivo* and *in vitro* // *Oncogene.* — 1998. — Vol. 17 (16). — P. 2115–2123.
 52. *White E.* Regulation of apoptosis by transforming genes of the DNA tumor virus adenovirus // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1993. — Vol. 204 (1). — P. 30–39.
 53. *Zhu N., Khoshman A., Schneider R.* et al. Hepatitis C virus core protein binds to the cytoplasmic domain of TNF receptor 1 and enhances TNF-induced apoptosis // *J. Virol.* — 1998. — Vol. 72 (5). — P. 3691–3697.
 54. *Zignego A.L., Brechot C.* Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 31. — P. 369–376.
 55. *Zignego A.L., Masshia D., Monti M.* et al. Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C // *J. Hepatol.* — 1992. — Vol. 15. — P. 382–386.

Role of apoptosis in pathogenesis of chronic viral hepatitis B and C

Dmitriyeva Ye.V., Moskaleva Ye.Yu., Severin Ye.S.

Since J.F. Kerr and al. at 1972 had discovered the apoptosis (distinct from necrosis active process of programmed cells death) numerous investigations in various areas of biology and medicine have been carried out, concluding that the apoptosis plays the important role in normal activity of healthy human body and at many types of pathology.

Review of literature was aimed to characterize in brief the mechanisms of induction and biochemical features of apoptosis in main target crates, effect of hepatitis B and C viruses (in liver cells and peripheral blood leukocytes at viral hepatitis B and C patients), and also to highlight the modern concept of apoptosis in development of liver pathology at these diseases.

Key words: apoptosis, chronic viral hepatitis B and C, hepatocytes, system Fas/FasL.

УДК 616.33-002.44-089+615.243.036

Эффективность консервативного и хирургического лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

В.П. Петров, В.В. Осипов

(Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого)

Под наблюдением находилось 417 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, из них у 230 (55,2%) применялись консервативные методы лечения, 187 (44,8%) были оперированы. Особенности клинического течения болезни после консервативного лечения изучены у 146 (63,6%) пациентов. Только у 13 (8,9%) из них наступило полное выздоровление с отсутствием рецидива язвы и сезонных болей, у 110 (75,3%) наблюдались рецидивы, у 23 (15,8%) – сезонные боли. Профилактическое лечение в большинстве случаев оказалось неэффективным. В группе оперированных больных послеоперационные осложнения развились у 45 (35,2%), умерли 2 (1,6%) человека. Послеоперационные осложнения и летальные исходы чаще наблюдались у лиц пожилого возраста и при длительном язвенном анамнезе. Хорошие отдаленные результаты после резекции желудка отмечены в 63,6%, после органосохраняющих операций – в 60,9%. Неудовлетворительные отдаленные результаты чаще встречаются у больных с длительным предоперационным язвенным анамнезом.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, резекция желудка, ваготомия.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки относится к одному из широко распространенных заболеваний, частота которого в последние годы увеличивается. По данным Минздрава РФ, с 1995 по 1997 г. количество больных с впервые выявленной язвенной болезнью увеличилось на 8,3%, в том числе у детей до 14 лет на 23,2% [1, 10]. Одновременно отмечается значительное сокращение плановых операций по поводу неосложненных язв как желудка, так и двенадцатиперстной кишки [9, 12, 15, 17].

В нашем госпитале число операций по поводу неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) снизилось более чем в 4 раза (табл. 1). Многие ученые объясняют эти изменения улучшением результатов лекарственной терапии [11, 16]. Однако два положения заставляют в последнее время вновь выдвинуть вопрос о расширении показаний к плановым хирургическим вмешательствам. Во-первых, это частое развитие рецидивов язвенной болезни после, казалось бы, успешного консервативного лечения. По данным

В.А. Новицкого [8], они возникают у 31–38% больных, а по сведениям Н.А. Майстренко и К.Н. Мовчана, наблюдаются у 70% больных уже через несколько месяцев после консервативной терапии. Более того, некоторые авторы, как хирурги, так и терапевты, считают, что консервативное лечение никогда не может привести к выздоровлению от этого заболевания [6, 7]. Второе важное положение состоит в том, что, чем длительнее язвенный анамнез, чем чаще наблюдаются рецидивы, тем чаще развиваются тяжелые осложнения, требующие

Частота плановых операций
при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

Таблица 1

Годы	Всего лечилось больных	Из них оперированы	
		Абс. число	%
1977–1986	2874	110	3,8
1987–1994	2230	44	2,0
1995–1999	1366	11	0,8

хирургического вмешательства по неотложным показаниям [5, 8]. В последние годы многие исследователи обсуждают также экономические проблемы длительного консервативного лечения язвенных больных [2, 4, 13].

Целью настоящего исследования было определить и сравнить результаты консервативного и хирургического лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, которое проводилось в двух хорошо оснащенных военных лечебных учреждениях (ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и ЦВКГ им. А.А. Вишневского).

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 417 больных ЯБДК, из них 230 (55,2%) лечили современными консервативными методами в специализированных гастроэнтерологических отделениях и 187 (44,8%) были оперированы, в том числе по неотложным показаниям – 59 (31,6%) и в плановом порядке –

128 (68,4%). Методом анкетирования и личного опроса выявлены особенности клинического течения ЯБДК у 146 (63,5%) из 230 пациентов после выписки их из терапевтического стационара. Сроки наблюдения составили от 2 до 25 лет. Плановое оперативное лечение по поводу неосложненной язвы проведено у 128 (30,7%) из 417 наблюдавшихся больных. Показаниями при этом явились: у 86 (67,2%) – частое развитие рецидивов, у 22 (17,2%) – неэффективность консервативной терапии и у 20 (15,6%) – болевая форма клинического течения.

Резекция желудка (РЖ) выполнена в 17 (13,3%) случаях, в том числе с формированием гастроэнтероанастомоза по Ру – в 15 и по Гофмейстеру–Финстереру – в 2. Органосохраняющие операции (ОСО) применены у 111 (86,7%) человек – у всех выполнены различные варианты ваготомии (табл. 2) Отдаленные результаты оценивали по классификации А. Visick (1948). Из 126 оперированных и выписанных больных отдаленные результаты в сроки от 1,5 года до 24

лет изучены у 75 (59,5%), из них у 11 (47,8%) – после резекций желудка и у 64 (58,7%) – после органосохраняющих операций.

Результаты исследования и их обсуждение

При консервативном лечении язвенных больных только у 13 (8,9%) при сроках наблюдения от 4 до 9 лет наступило полное выздоровление с отсутствием рецидивов и сезонных болей. Однако нельзя исключить, что при дальнейшем наблюдении этой категории пациентов число их может уменьшиться. У 110 (75,3%) больных отмечались рецидивы язвенного процесса, по поводу чего проводились повторные курсы стационарного и амбулаторного лечения. У 23 (15,8%) наблюдались сезонные боли с временной потерей трудоспособности, но при гастроскопии язвенная ниша у них не определялась (табл. 3). Среди больных с рецидивами язвы двенадцатиперстной кишки однократный рецидив отмечен у 20 (13,7%), один рецидив в 2–3 года – у 55 (37,7%) и ежегодные рецидивы – у 35 (23,9%). Повторное стационарное лечение проходили 87 (79,1%) пациентов: 24 (27,6%) – однократное, 63 (72,4%) – многократное. Лечились амбулаторно 23 (20,9%) больных, в том числе однократно – 7 (30,4%), многократно – 16 (69,6%).

Информация о проводимом профилактическом противоязвенном лечении получена от 108 (74,0%) человек (табл. 4). Регулярное и периодическое профилактическое лечение получали 80 (74,1%), из них в отдаленный период рецидивы заболевания и сезонные боли отмечены у 77 (96,3%). Из 28 больных, которым профилактическое лечение не проводилось, рецидивы и сезонные боли наблюдались у 21 (75,0%). Таким образом, выявлено большое число пациентов с неблагоприятной формой клинического течения, для ко-

Характер плановых оперативных вмешательств
у больных ЯБДК

Таблица 2

Метод операции	Число больных	
	Абс.	%
Резекции желудка	17	13,3
Органосохраняющие операции:		
селективная проксимальная ваготомия	96	75,0
стволовая ваготомия	8	6,3
прочие операции	7	5,4
Всего ...	111	86,7
Итого ...	128	100,0

Таблица 3

Клиническое течение язвенной болезни
двенадцатиперстной кишки при консервативном лечении

Здоровы		Сезонные боли		Рецидивы						Всего	
				однократные		1 раз в 2–3 года		ежегодные			
Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
13	8,9	23	15,8	20	13,7	55	37,7	35	23,9	146	100,0

Таблица 4

Влияние профилактического противоязвенного лечения на результаты консервативной терапии язвы двенадцатиперстной кишки

Состояние здоровья	Лечение проводилось		Лечение не проводилось		Всего	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Здоров	3	3,7	7	25,0	10	9,3
Сезонные боли	10	12,5	6	21,4	16	14,8
Рецидивы язвы	67	83,8	15	53,6	82	75,9
Итого ...	80	74,1	28	25,9	108	74,0

торых ежегодные курсы профилактического лечения оказались неэффективными.

При углубленном анализе группы больных с рецидивами (110 человек) выяснилось, что у 35 (31,8%) из них в последующем развились различные виды осложнений, в том числе у 20 (18,2%) – однократное язвенное кровотечение, у 3 (2,7%) – многократное, у 5 (4,5%) – перфоративная язва, у 5 (4,5%) – стеноз, у 2 (1,8%) – сочетанные осложнения. Из общего числа указанных больных были прооперированы 11 (10,0%): 4 – в плановом порядке, 7 – по экстренным показаниям.

В группе пациентов, продолжавших консервативное лечение (99 из 110), трое в последующем умерли от профузного кровотечения, трое – от перфоративной язвы и 16 (16,2%) – по причинам, не связанным с болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка. Учитывая столь актуальные в современный период социально-экономические факторы, необходимо отметить, что из 146 больных, как минимум, 110 (75,3%) были ежегодно нетрудоспособны в течение длительного срока и проходили курс стационарного или амбулаторного ле-

чения. Иными словами, установлено крайне неблагоприятное клиническое течение заболевания у подавляющего большинства больных, которым применялась длительная консервативная терапия по поводу ЯБДК.

Хирургическое вмешательство у 45 (35,2%) человек привело к развитию послеоперационных осложнений. После РЖ они выявлены в 6 (35,3%) случаях: несостоятельность швов анастомоза – в 1, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – в 1, нарушения эвакуации из культи желудка – в 4. После ОСО осложнения наблюдались у 39 (35,1%) больных, в том числе гнойные осложнения – у 2, эвентрация – у 1, тромбоэмболия легочной артерии – у 3, гипотония и атония желудка – у 16, эрозии и язвы желудка – у 7, спаечная непроходимость – у 1, анастомозит – у 5, прочие осложнения – у 4. В повторном оперативном вмешательстве по поводу послеоперационных осложнений нуждались 4 (3,1%) человека.

Четко выявилась зависимость развития послеоперационных осложнений и летальности от возраста больных и длительности язвенного анамнеза. Так, в группе пациентов в возрасте

до 60 лет послеоперационные осложнения возникли у 35 (33,7%) из 104, в возрасте 60 лет и старше – у 10 (41,7%) из 24 человек (табл. 5). С увеличением продолжительности язвенного анамнеза частота послеоперационных осложнений также нарастала (табл. 6). Если среди больных с продолжительностью анамнеза до 2 лет послеоперационных осложнений не наблюдалось, то при длительности заболевания более 20 лет их число увеличилось до 50,0% (15 из 30). В послеоперационный период умерли 2 (1,6%) человека, которым выполнялась селективная проксимальная ваготомия (СПВ): один – от кровотечения из острых язв желудка, второй пациент пожилого возраста – от ТЭЛА. Из 128 человек в возрасте до 60 лет умер 1 из 104 (1,0%), а в более старшей возрастной группе – 1 из 24 (4,2%). Это еще раз подтверждает правильность положения о том, что вопрос об оперативном лечении язвенных больных следует решать до достижения ими 50-летнего возраста [10, 12]. Многие хирурги считают, что при язвенной болезни как желудка, так и двенадцатиперстной кишки необходимо более раннее хирурги-

Таблица 5

Влияние возраста больных на ближайшие результаты хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

Возраст	Число больных	Осложнения		Летальный исход	
		Абс. число	%	Абс. число	%
До 60 лет	104	35	33,7	1	1,0
60 лет и более	24	10	41,7	1	4,2
Всего ...	128	45	35,2	2	1,6

Таблица 6

Влияние длительности заболевания на ближайшие результаты хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

Анамнез	Число больных	Осложнения		Летальный исход	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Впервые выявленные язвы	5	2	40,0	—	—
До 2 лет	11	—	—	—	—
От 2 до 10 лет	51	16	31,4	1	2,0
От 10 до 20 лет	31	12	38,7	1	3,2
20 лет и более	30	15	50,0	—	—
Всего ...	128	45	35,2	2	1,6

ческое вмешательство [3, 7, 14, 17]. От длительности язвенного анамнеза зависела послеоперационная летальность. Так, при продолжительности заболевания до 10 лет она составила 2,0% (1 из 51), а при увеличении язвенного анамнеза до 20 лет — 3,2% (1 из 31) — см. табл. 6.

Хорошие отдаленные результаты после РЖ получены у 63,6% больных (у 7 из 11), удовлетворительные — у 9,1% (у 1 из 11) и неудовлетворительные — у 27,3% (у 3 из 11). Во всех случаях неудовлетворительных результатов отмечены язвы гастроэнтероанастомоза, причем в 2 из них рецидив сочетался с тяжелым демпинг-синдромом.

После ОСО хорошие отдаленные результаты выявлены у 39 (60,9%) пациентов, удовлетворительные — у 13 (20,3%) и неудовлетворительные — у 12 (18,8%). Наиболее часто неудовлетворительные результаты наблюдались у больных, которым выполнены изолированные СПВ, — у 9 из 34 (26,4%), что в основном связано с неадекватно проведенной операцией. Среди неудовлетворительных результатов

рецидивы язв двенадцатиперстной кишки отмечены у 14 из 64 пациентов (21,9%). В одном случае через 4 года после ОСО обнаружен рак желудка. В связи с развитием рецидивов, осложнившихся кровотечением, перфорацией язвы и раком желудка, в последующем повторно оперировано 5 (6,7%) человек, один из них умер в послеоперационный период, еще один — от прогрессирования ракового процесса.

Общие итоги хирургического лечения язвы двенадцатиперстной кишки были следующими: у 46 (61,3%) больных получены хорошие результаты, у 14 (18,7%) — удовлетворительные и у 15 (20,0%) — неудовлетворительные.

Анализируя причины неудовлетворительных результатов хирургического лечения, так же как и в случаях ранних послеоперационных осложнений и летальных исходов, мы выявили один из основных критериев, значительно повлиявший на качество проведенных оперативных вмешательств, — это длительность язвенного анамнеза. Так, при продолжительности за-

болевания до 5 лет неудовлетворительные отдаленные результаты отмечены в 20,0% (3 из 15) случаев, от 5 до 10 лет — также в 20,0% (3 из 15), а у больных с анамнезом более 10 лет — в 60,0% (9 из 15) наблюдений.

Выводы

Консервативные методы лечения ЯБДК оказались малоэффективными. У абсолютного большинства больных развиваются рецидивы язвенной болезни или сезонные боли с потерей трудоспособности. У каждого третьего пациента возникают осложнения, по поводу некоторых из них приходится выполнять неотложные хирургические вмешательства. После оперативного лечения осложнения в ранний послеоперационный период развились у 35,2% больных, умерли 2 человека (1,6%), неудовлетворительные отдаленные результаты получены у 20,0%. Послеоперационные осложнения и неудовлетворительные результаты чаще наблюдались у лиц пожилого возраста и при длительном язвенном анамнезе. Улучшению результа-

тов лечения больных ЯБДК будет способствовать оперативное

вмешательство в более молодом возрасте и при сокращении сро-

ков неэффективного консервативного лечения.

Список литературы

1. Адамович А.М., Берлов Г.А. Язвенная болезнь у детей младшего возраста // *Здравоохранение Республики Беларусь*. — 1994. — № 10. — С. 54—55.
2. Гребнев А.Л., Шептулин А.А. Интеллектуальноемкие технологии: Метод. рек. «Язвенная болезнь». — М.: АО «Мед. газ», 1995. — Вып. 2. — 7 с.
3. Карбовнищук Л.П., Петров Ю.И., Черныш Н.И. и др. О малигнизации хронических желудочных язв // *Материалы науч. конф. «Язвенная болезнь желудка»*. — Краснодар, 1996. — 221 с.
4. Климович В.В. Малигнизированная язва желудка. Острый деструктивный панкреатит // *Сб. трудов*. — Минск, 1999. — Т. 4. — С. 268—271.
5. Молчанов В.В. Морфология пептической язвы при язвенной болезни тела желудка // *Сб. трудов 1-го съезда Рос. об-ва патологоанатомов (21—24 янв. 1997 г.)*. — М., 1997. — С. 146—147.
6. Москалев А.В. Клинико-иммунологические критерии прогнозирования рецидивирующего течения у больных хроническими эрозиями желудка: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 148 с.
7. Новикова Н.С. Морфофункциональные изменения слизистой оболочки желудка при патологии гастро-дуоденальной системы человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 1993. — 22 с.
8. Новицкий В.А., Мовчан К.Н., Козлов В.В. и др. О некоторых подходах современного лечения неосложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // *Клин. мед. и патофизиол.* — 1996. — № 3. — С. 19—34.
9. Осипов В.В. Значение факторов риска в развитии осложнений и определении лечебной тактики при язвенной болезни желудка: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996. — 142 с.
10. Петров В.П., Рожков А.Г., Осипов В.В. и др. Морфоструктурные нарушения слизистой оболочки желудка при язвенной болезни // *Вестн. хир.* — 1994. — Т. 153, № 7—12. — С. 6—10.
11. Преображенский В.Н., Москалев А.В., Борисов Б.П. Возможности прогнозирования рецидивирующего течения хронических эрозий желудка // *Тр. конф. «Взгляд в прошлое, оценка настоящего и проблемы будущего медикаментозной терапии в гастроэнтерологии»*. — Смоленск. — 1994. — С. 312—316.
12. Преображенский В.Н., Ермакова Т.И., Василенко В.В. и др. Прогнозирование рецидивирующего течения заболевания и новые методы лечения больных с хроническими эрозиями желудка / В.Н. Преображенский, Т.И. Ермакова, В.В. Василенко и др.; Изд-во «Медицина», редкол. журн. «Тер. арх.». Дата депонирования 20.03.1997. — М., 1997. — 9 с.
13. Секулер Е.Ф., Штарко В.И., Мартынова Т.А. и др. Содружество хирурга и терапевта, как актуальная проблема в хирургическом лечении язвенной болезни // *Материалы обл. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы развития здравоохранения и клинической медицины»*. — Биробиджан, 1997. — С. 97—100.
14. Харламова В.Н., Макарова Н.П., Баженов Е.Л. и др. Выявляемость язвенной болезни по данным консультативного отдела (1992—1995) // *Сб. науч. работ*. — Чита, 1996. — С. 183—185.
15. Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь // *Очерки клинической гастроэнтерологии*. — Пермь. — 2000. — Вып. 1. — 255 с.
16. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1996. — 253 с.
17. Яновский Е.А. Развитие учения о язвенной болезни // *Materia-medica*. — 1995. — N 3. — С. 86—92.

Efficacy of conservative and surgical treatment in patients with duodenal peptic ulcer

Petrov V.P., Osipov V.V.

Overall 417 patients with peptic ulcer of duodenum were observed, of them in 230 cases (55,2%) conservative methods of treatment were applied, 187 patients were operated (44,8%). The features of clinical course of disease after conservative treatment were investigated in 146 patients (63,6%). Only in 13 of them (8,9%) complete remission with absence of ulcer relapses and seasonal pains was reached, in 110 (75,3%) relapses were observed, for 23 (15,8%) – seasonal pains. The prophylactic treatment in most cases has appeared ineffective. In operated group of patients postoperative complications have developed in 45 (35,2%), 2 patients (1,6%) have died. The postoperative complications and lethal outcomes more often were observed in elderly patients and those with long past history of peptic ulcer. The good long-term results after stomach resection were obtained in 63,6%, after organ-preserving operations – in 60,9%. The unsatisfactory long-term results are more often seen in patients with long preoperative past history of peptic ulcer.

Key words: peptic ulcer of duodenum, stomach resection, vagisection.

УДК 616.248-06:[616.33-008.17-031:611.329] + 615.234.035

Сравнительная характеристика эффективности применения рабепразола и омепразола у больных бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

И.В. Маев, Г.А. Бусарова, А.А. Самсонов, Н.Г. Андреев, Н.Р. Агапова, М.Г. Задорова

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического института)

Изучалась распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с бронхиальной астмой с целью установить эффективность применения омепразола и рабепразола при лечении астмы на фоне ГЭРБ.

Обследовано 175 больных БА. Пациенты с астмой, у которых была обнаружена ГЭРБ, рандомизированы на три группы для приема в течение 8 нед омепразола 40 мг в сутки, рабепразола 40 мг в сутки и плацебо. Проводились спирометрия и суточное рН-мониторирование до и после лечения. Путем суммирования ежедневных результатов рассчитывались клинические индексы эффективности – КИЭ I (легочные) и КИЭ II (желудочные) симптомы.

Обнаружена достоверная положительная корреляционная связь ($r=0,574$, $p<0,001$) между КИЭ I и КИЭ II на фоне 8-недельного курса лечения омепразолом. Анализ динамики ПСВ и ОФВ₁ также выявил достоверное улучшение ($p<0,05$) бронхиальной проходимости у пациентов с БА при приеме омепразола и рабепразола в сравнении с плацебо: КИЭ I в конце лечения омепразолом составил $4,3\pm 0,02$, рабепразолом $3,9\pm 0,02$ против $11,3\pm 1,0$ при приеме плацебо ($p<0,01$).

Установлено, что существует статистически значимая корреляция между выраженностью гастроэзофагеальных рефлюксов и бронхообструктивным синдромом у больных бронхиальной астмой, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Применение омепразола и рабепразола при ГЭРБ в сочетании с БА способствует достоверному улучшению симптоматики последней и достоверному купированию проявлений ГЭРБ.

Ключевые слова: астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, омепразол, рабепразол.

Бронхиальная астма (БА) представляет в настоящее время одну из серьезных проблем для здоровья, значительно снижая качество жизни больных во всех странах мира. Она поражает людей всех воз-

растов, может носить тяжелый характер, а в ряде случаев, приводит к летальному исходу [1]. Нельзя при этом не принимать во внимание то, что БА часто патогенетически связана с патологией пищеварительной

системы. В условиях ухудшающейся экологической ситуации число таких сочетанных поражений заметно возрастает, тем более что обе эти системы подвержены прямому отрицательному воздействию факторов

внешней среды [14, 16, 18].

Особое значение в патогенезе БА придается гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). По данным литературы, ГЭРБ обнаруживается у 20–40% населения, причем у людей с БА эти цифры достигают 80%. Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) является наиболее характерным симптомом ГЭРБ и рассматривается как один из триггеров приступов БА [9, 14, 18].

В патогенезе бронхообструкции на фоне ГЭРБ участвуют два различных механизма: через активацию желудочным содержимым пищеводно-легочного рефлекса, индуцирующего вагальные пути бронхообструкции [8], и непосредственно через аспирацию желудочного содержимого в легкие, приводящую к экссудативному воспалению слизистой оболочки бронхов [4, 7, 8, 13, 15, 17]. С другой стороны, БА формирует порочный круг, способствуя развитию и поддержанию гастроэзофагеального рефлюкса из-за возрастания градиента давления между грудной клеткой и брюшной полостью [16, 18].

В связи со сказанным чрезвычайно актуальна проблема подбора рациональной терапии рассматриваемой сочетанной патологии. Учитывая патогенез БА в условиях ГЭРБ, независимо от механизмов возникновения бронхоспазма, в первую очередь необходима эффективная коррекция кислотного заброса как общего патологического агента для пищевода и респираторной системы. При этом для достижения результативности лечения ГЭРБ требуется достаточно длительное применение адекватных доз современных антисекреторных препаратов. В данном случае большое значение имеет не только положительное влияние назначаемых средств на кислотную продукцию, но и возможность их нежелательного действия, в том числе на бронхиальные структуры.

В настоящее время препаратами выбора для интенсивной антисекреторной терапии больных БА в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, согласно решению согласительного совещания по оптимизации лечения больных ГЭРБ (Нью-Хавен, 1997), являются блокаторы протонной помпы. Однако применение хорошо известных ранее препаратов (омепразол, лансопразол, пантопразол), к сожалению, не всегда приводит к необходимому контролируемому и длительному снижению рН в пищеводе. Исследования показали, что у 19% больных при использовании омепразола (20 мг 2 раза в день) в течение более 12 ч в сутки сохраняется рН на уровне 4,0 и ниже [12]. Причем принципиально важно, чтобы при назначении антисекреторного средства эффективность его воздействия достигалась в кратчайшее время и сохранялась на протяжении суток при однократном приеме.

Сегодня указанным свойствам отвечает ряд лекарственных препаратов, в частности блокатор протонного насоса рабепразол (париет), антисекреторный эффект которого наступает значительно быстрее, чем у традиционной формы омепразола и является более выраженным и длительным [3]. Одно из преимуществ рабепразола — неферментный путь его метаболизма с образованием тиоэфиров, в то время как небольшая часть препарата метаболизируется посредством системы цитохромов P-450, что и определяет отсутствие лекарственного взаимодействия с препаратами других фармакологических групп [10, 19]. Однако и среди лекарственных средств на основе омепразола появились новые модификации (ЛОСЕК МАПС) с более коротким, чем у обычного омепразола, латентным периодом и несколько большим максимальным временем ингибирования кислотообразующей функции

желудка [РЖГТК 4 2001]. В доступной литературе отсутствуют сведения о сравнительных результатах длительной терапии данными препаратами больных, страдающих БА в сочетании с ГЭРБ.

Целью нашего исследования было сравнить эффективность применения современных ингибиторов протонной помпы — омепразола (ЛОСЕК® МАПС®) и рабепразола у больных БА, ассоциированной с ГЭРБ, для выбора оптимального препарата с учетом необходимости длительной терапии.

Материал и методы исследования

Обследовано 175 пациентов с бронхиальной астмой — 59 (33,7%) мужчин и 116 (66,3%) женщин в возрасте от 29 лет до 61 года. Единственным критерием при формировании группы пациентов для проведения исследования был диагноз бронхиальной астмы. Основанием для постановки этого диагноза являлись обратимая бронхиальная обструкция, подтвержденная следующими признаками: увеличение объема форсированного выдоха в одну секунду (ОФВ₁) на 15% и более после введения симпатомиметика (сальбутамола) и суточные колебания пиковой скорости выдоха (ПСВ) свыше 20%. Экзогенное происхождение БА подтверждалось кожными пробами с общепринятыми аллергенами.

У всех больных БА верификация ГЭРБ проводилась рентгенологически, эндоскопически и методом суточного рН-мониторирования с использованием аппарата «Гастроскан-24» фирмы «Исток Система» (Фрязино, Россия). Определялись: а) общее количество рефлюксов; б) рефлюксы продолжительностью более 5 мин; в) общее время снижения рН в пищеводе ниже 4,0; г) наибольшая продолжительность рефлюкса. Зонд вводили трансназально в желудок

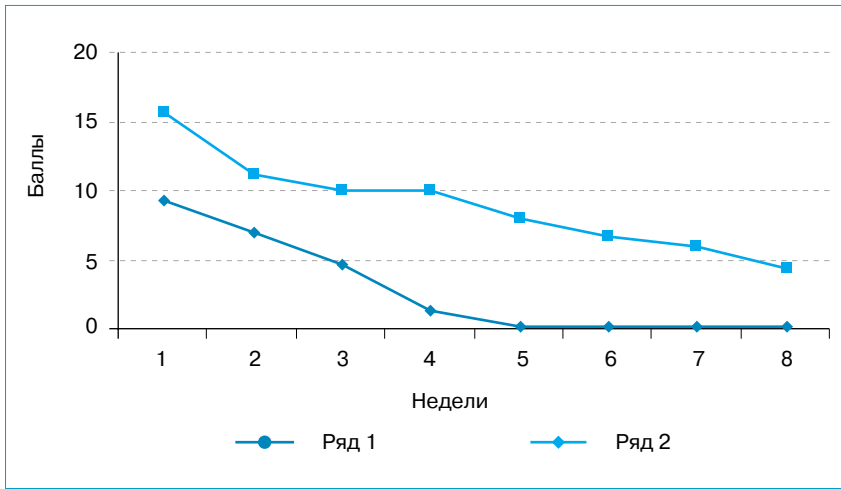


Рис 1. Динамика КИЭ I (ряд 1) и КИЭ II (ряд 2) у больных, получавших омепразол

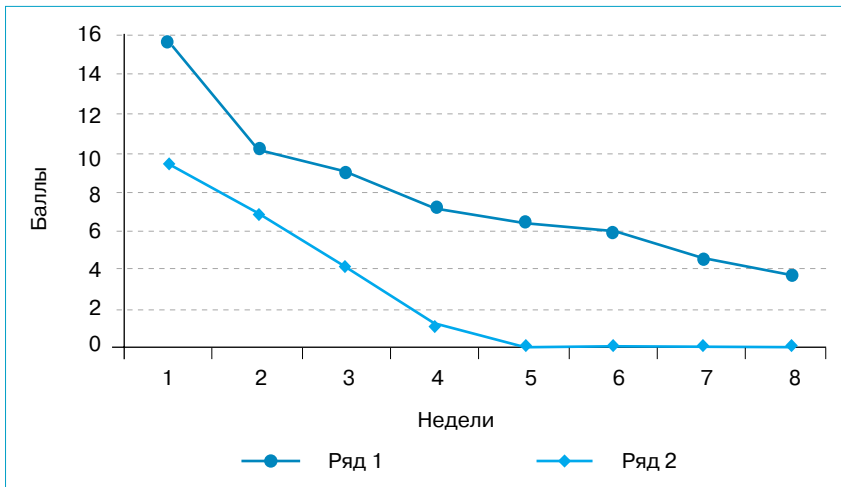


Рис 2. Динамика КИЭ I (ряд 1) и КИЭ II (ряд 2) у больных, получавших рабепразол

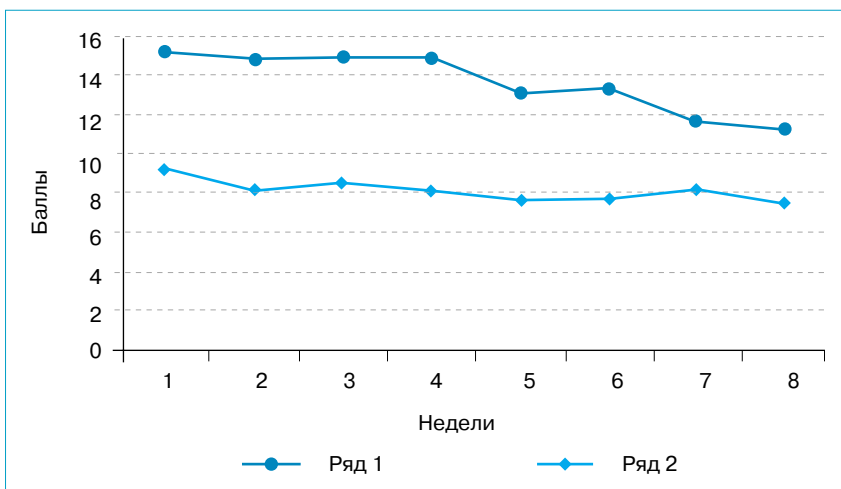


Рис 3. Динамика КИЭ I (ряд 1) и КИЭ II (ряд 2) у больных, получавших плацебо

под рентгеновским контролем так, чтобы дистальный электрод располагался на 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Пищеводный рефлюкс считался патологическим, если период времени, в течение которого рН регистрировался на уровне 4,0 и ниже, превышал 4,5% всего времени записи [18].

При проведении обследования у 97 (55,4%) больных БА была обнаружена ГЭРБ. Мужчин в группе с сочетанной патологией было больше (59,8%), чем в группе без ГЭРБ (52,6%). При наличии ГЭРБ пациенты чаще пользовались ингаляционными стероидами и β -симпатомиметиками, симптомы астмы у них были более выраженными (табл. 1). По эндоскопическим признакам на основе классификации по шкале Савари–Миллера у 25 обследованных (25,8%) регистрировалась II стадия эзофагита, у 11 (11,3%) – I стадия и у 61 (62,9%) – 0 стадия.

Пациенты с БА в сочетании с ГЭРБ были рандомизированы на три группы. Больным *первой* группы (32 человека) в состав базисной терапии бронхиальной астмы помимо ингаляционных, а при необходимости принимаемых *per os* кортикостероидов, симпатомиметиков, включали ингибитор протонной помпы (ИПП) омепразол (ЛОСЕК® МАПС®) в дозе 20 мг 2 раза в сутки. Больным *второй* группы (32 человека) на фоне идентичной базисной терапии давали рабепразол (париет) 10 мг 2 раза в сутки. *Третья* (контрольная) группа (33 человека) наряду с базисной терапией получала плацебо 2 раза в сутки. Пациентам всех групп назначался среднесрочный режим применения ИПП (8 нед), причем 4 нед лечение проводилось в стационарных условиях. В дальнейшем был предложен поддерживающий режим приема ИПП – «по требованию». Результаты оценивали через 3 и 6 мес поддерживающей терапии.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Признаки	Больные с ГЭРБ, n=97	Больные без ГЭРБ, n=78
Возраст	44 (29–59)	45 (29–61)
Мужчины	58 (59,8%)	41 (52,6%)
Женщины	39 (40,2%)	37 (47,4%)
Использование ингаляционных стероидов	81 (83,5%)	57 (73,0%)
Использование β -симпатомиметиков	87 (89,6%)	59 (75,6%)
Симптомы ночной астмы	27 (27,8%)	18 (23,0%)
Общее время с рН ниже 4,0	10 (14,6–5,0%)	1,2 (2,8–0,5%)

Эффективность терапии БА в стационарных условиях определяли ежедневно на основании субъективных и объективных данных (кашель, диспноэ, величина ПСВ), а также по частоте использования симпатомиметиков. О динамике симптомов ГЭРБ судили по наличию таких признаков, как изжога, отрыжка, дисфагия, боль при проглатывании пищи (одинофагия). Выраженность симптомов БА и ГЭРБ оценивали с помощью тарифицирования по балльной шкале: 0 – отсутствие симптомов, 1 – умеренно выраженные признаки, 2 – выраженные, 3 – резко выраженные. Информацию собирали ежедневно (клинические данные, величины ПСВ), а также до и после курса терапии (ОФВ₁ и рН-метрия). Затем путем суммирования ежедневных результатов рассчитывали клинические индексы эффективности: КИЭ-I – легочные симптомы и КИЭ-II – желудочные симптомы. Все материалы обрабатывали методами вариационной статистики с помощью стандартного пакета программ «Statistica». Соответствие выборок нормальному распределению проверяли с помощью критерия согласия χ^2 . В случае отклонения от нормального распределения для сравнения данных использовали непараметрические критерии Вилкоксона (для связанных выборок) и Манна–Уитни (для несвязанных выборок). При соответствии данных нормальному распределению использовали *t*-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для оценки связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции.

В целом при анализе результатов применения омепразола (ЛОСЕК® МАПС®) и рабепразола (париета) у больных ГЭРБ на фоне БА обнаружено достоверное снижение выраженности субъективных симптомов ГЭРБ

и показателей функции внешнего дыхания. У больных с сочетанной патологией ИПП не только достоверно купировали симптомы рефлюксной болезни, но и приводили к отчетливому улучшению течения БА (рис. 1–3). Выявлена, в частности, достоверная положительная корреляционная связь ($r = +0,574$, $p < 0,001$) между КИЭ-I и КИЭ-II на фоне 8-недельного курса лечения. Отмечено, что уже на 4-й неделе терапии с применением ИПП в отличие от группы с использованием плацебо исчезали такие симптомы БА, как сухие свистящие хрипы, значительно снижалась выраженность одышки и кашля. КИЭ-I в конце 4-й недели почти в $1\frac{1}{2}$ раза оказался ниже, чем до лечения (табл. 2), а в сравнении с таковым в группе получавших плацебо практически не изменился (соответственно $15,2 \pm 1,2$ и $14,7 \pm 1,1$ до и на 4-й неделе лечения).

Ежедневная пикфлоуметрия также выявила достоверную динамику увеличения показателя ПСВ через 4 и 8 нед терапии в обеих основных группах обследованных (см. табл. 2). Так, ПСВ достоверно улучшалась в среднем на 21,8% ($p < 0,05$) в группе принимавших омепразол (ЛОСЕК® МАПС®) и на 23,7% ($p < 0,05$) у получавших рабепразол по сравнению с группой плацебо (12,8%). При анализе динамики ОФВ₁ после 8-недельного курса терапии обнару-

жено достоверное ($p < 0,05$) улучшение бронхиальной проходимости у пациентов с БА, получавших сравнимые ИПП – соответственно 16 и 19,9% против 7,4% в группе плацебо. Одновременно в основных группах в 100% случаев зарегистрировано купирование субъективных симптомов ГЭРБ. Согласно данным табл. 3, КИЭ-II до и после терапии БА с использованием омепразола (ЛОСЕК® МАПС®) и рабепразола составил $9,3 \pm 0,4$ и $0,1 \pm 0,02$, в то время как в группе с плацебо $9,2 \pm 0,4$ и $7,4 \pm 1,0$ ($p < 0,01$).

По результатам суточного мониторинга рН после 8 нед лечения омепразолом общее количество рефлюксов с рН ниже 4,0 в сутки уменьшилось в среднем с $19,0 \pm 0,6$ до $3,0 \pm 0,01$, рабепразолом – с $19,2 \pm 0,6$ до $1,8 \pm 0,02$, в группе плацебо практически не изменилось (см. табл. 3).

Побочных явлений от принимаемых видов терапии не отмечалось ни в одном случае. Применение назначенных препаратов в течение 6 мес также не сопровождалось побочными эффектами, которые возможны при длительном приеме омепразола. Клинико-эндоскопические признаки рецидива ГЭРБ в течение 6 мес наблюдения обнаружены у 5 пациентов, принимавших омепразол, и только у 2 получавших рабепразол. Причем в обеих группах выявлялись признаки 0–I стадий ГЭРБ. В груп-

Динамика КИЭ I и показателей спирометрии

Показатель	Первая группа		Вторая группа		Контрольная группа	
	До лечения (4 нед)	После лечения (8 нед)	До лечения (4 нед)	После лечения (8 нед)	До лечения (4 нед)	После лечения (8 нед)
КИЭ I	15,7±0,6	10,0±0,4*	15,4±0,4	7,2±0,2*	15,2±1,2	11,3±1,0**
ОФВ ₁ , %	62,4±3,6	72,2±2,8*	62,3±2,6	72,4±2,0*	62,3±3,6*	69,7±2,0**
ПСВ, %	55,1±3,6	68,7±4,1*	55,4±3,9	69,4±1,9*	55,3±3,6*	68,1±3,0**

Примечание. Здесь и в табл. 3 звездочки указывают на достоверные различия между показателями в группе больных до лечения, через 4 и 8 нед от начала лечения (* p<0,01, ** p<0,05).

Таблица 3

Динамика КИЭ II и показателей суточного рН мониторирования

Показатель	Первая группа		Вторая группа		Контрольная группа	
	До лечения (4 нед)	После лечения (8 нед)	До лечения (4 нед)	После лечения (8 нед)	До лечения (4 нед)	После лечения (8 нед)
КИЭ II	9,3±0,4*	1,3±0,4*	9,3±0,4	1,1±0,2*	9,2±0,4*	7,4±1,0***
Общее количество рефлюксов	19,0±0,6*	9,0±0,02*	19,2±0,6	7,9±0,04*	18,6±0,6*	17,4±0,6**
Рефлюкс > 5 мин	4,7±0,02*	2,4±0,4*	4,7±0,02	1,7±0,2*	4,9±0,2*	3,8±0,6**

не принимавших рабепразол у больных с 0 стадией ГЭРБ рецидивов не было, в группе, получавшей омепразол, они выявлены у 2 человек. Со стороны респираторной системы у больных, принимавших рабепразол, отмечены более выраженное урежение приступов удушья, уменьшение кашля по частоте и интенсивности, улучшение показателей бронхиальной проходимости (ОФВ₁, ПСВ), эти пациенты реже пользовались кортикостероидами и симпатомиметиками.

Таким образом, наши исследования показали, что рабепразол и омепразол (ЛОСЕК® МАПС®) вызывают отчетливую и продолжительную клинико-эндоскопическую ремиссию ГЭРБ у больных БА при хороших клинико-функциональных результатах воздействия анализируемой комбинированной терапии на состояние респираторной системы. Применение современных ИПП способствует не только быстрому купированию клинических признаков тяжелой сочетанной патологии, но и дает стойкий противорецидивный эффект. Не отмечено случаев побочных реакций на указанные препараты. Однако более продолжительный прием омепразола пациентами с тяжелой протекающей ГЭРБ в сочетании с БА менее желателен, даже несмотря на очевидный успех при использовании его микро-таблетированной лекарственной формы (ЛОСЕК® МАПС®). Препаратом выбора при длительной терапии ГЭРБ в сочетании с БА следует считать все же рабепразол, который является селективным блокатором протонной помпы, не влияющим на уровень соматостатина в отличие от омепразола [2]. Ингибирование последнего может вызвать нежелательный эффект со стороны не только эндокринной, но и респираторной системы, вплоть до бронхоспазма, что, безусловно, неблагоприятно для больных с БА.

Выводы

1. Назначение ИПП больным бронхиальной астмой в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при среднесрочном режиме их применения способствует достоверному улучшению симптоматики БА и купированию проявлений ГЭРБ без побочных эффектов.

2. На фоне терапии с использованием ИПП отмечается достоверная положительная корреляция между улучшением респираторной функции легких и выраженностью гастроэзофагеального рефлюкса у больных БА.

3. Применение рабепразола по сравнению с омепразолом при БА, ассоциированной с ГЭРБ, быстрее купирует симптомы этих заболе-

ваний, сопровождается меньшим числом рецидивов ГЭРБ и приступов БА. Благодаря высокой клинической эффективности рабепразола, а также селективности его действия, исключая патологическое влияние на респираторную систему, данный препарат может считаться препаратом выбора при лечении больных с указанной сочетанной патологией.

Список литературы

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Национальный институт «Сердце, легкие, кровь» / Под ред. А.Г. Чучалина — М.: Изд-во «Атмосфера», 2002. — С.12.
2. Материалы «круглого стола» под председательством академика РАМН В.Т. Ивашкина. «Чего мы достигаем, назначая ингибиторы протонной помпы, и следует ли нам опасаться широкого применения данных препаратов в клинической практике?» // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 2. — С. 4–10.
3. Шенгулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Consilium medicum. — 2000. — N 7. — P. 272–274.
4. Donnelly R.J., Berrisford R.G., Jack G.I.A. et al. Simultaneous tracheal and esophageal pH monitoring: investigating reflux-associated asthma // Ann. thorac. Surg. — 1993. — Vol. 56. — P. 1029–1034.
5. Elserag H.B., Sonnenberg A. Comorbid Occurrence of Laryngeal or Pulmonary Disease with Esophagitis in United States Military Veterans // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 113. — P. 755–760.
6. Harding S.M., Richter J.E., Guzzo M.R. et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome // Amer. J. Med. — 1996. — Vol. 100. — P. 395–405.
7. Harding S.M., Schan C.A., Guzzo M.R. et al. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction: is microaspiration a factor? // Chest. — 1995. — Vol. 108. — P. 1220–1227.
8. Holmes P.W., Campbell A.M., Barter C.E. et al. Changes of lung volumes and lung mechanics in asthma and normal subjects // Thorax. — 1987. — Vol. 33. — P. 394–400.
9. Jack G.I.A., Calverley P.M.A., Donnelly R.J. et al. Simultaneous tracheal and esophageal pH measurements in asthmatic patients with gastroesophageal reflux // Thorax. — 1995. — Vol. 50. — P. 201–204.
10. Kita T., Sakaeda T. et al. Different contribution of CYP2C19 in the in vitro metabolism of three proton pump inhibitors // Biol. Pharm. Bull. — 2003. — Vol. 26(3). — P. 386–390.
11. Larrain A., Carrasco E., Galleguillos F. et al. Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastroesophageal reflux // Chest. — 1991. — Vol. 99. — P. 1330–1335.
12. Leite L.P., Johnston B.T., Just R.J., Castell D.O. Persistent acid secretion during omeprazole therapy: a study of gastric acid profiles in patients demonstrating failure of omeprazole therapy // Amer. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91 — P. 1527–1531.
13. Mansfield L.E., Hameister H.H., Spaulding H.S. et al. The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention // Ann. Allergy. — 1981. — Vol. 47. — P. 431–434.
14. Moote D.W., Lloyd D.A., Me Courtie D.R. et al. Increase in gastroesophageal reflux during methacholine-induced bronchospasm // J. Allergy clin. Immunol. — 1986. — Vol. 78. — P. 619–623.
15. Schan C.A., Harding S.M., Haile J.M. et al. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction: an intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology // Chest. — 1994. — Vol. 106. — P. 731–737.
16. Sontag S.Y., O'Connell S., Khandelwal S. et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy // Gastroenterology. — 1990. — Vol. 99. — P. 613–620.
17. Tuchman D.N., Boyle J.T., Pack A.L. et al. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat // Gastroenterology. — 1984. — Vol. 87. — P. 872–881.
18. Vincent D., Cohen-Jonathan A.M., Lepout J. et al. Gastroesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma // Europ. Respir. J. — 1997. — Vol. 10. — P. 2255–2259.
19. Whitaker M. Proton pump inhibitors in the elderly population // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2002. — Vol. 14(1). — P. 5–9.

The relative characteristic of rabeprazole and omeprazole efficacy in patients with bronchial asthma associated to gastroesophageal reflux disease

Mayev I.V., Busarova G.A., Samsonov A.A., Andreyev N.G., Agapova N.R., Zadorova M.G.

The prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with bronchial asthma was studied with the purpose to assess the efficacy of omeprazole and rabeprazole in the treatment of bronchial asthma (BA) combined to GERD.

One hundred seventy-five BA patients were inspected. The patients with asthma, that were diagnosed also to have GERD, were randomized to three groups to receive for 8 wks either omeprazole 40 mg/day, or rabeprazole 40 mg/day or placebo. Spirometry and

24-hour pH-monitoring were carried out before treatment onset. By summing up of the daily results the clinical efficacy scores – CES I (pulmonary) and CES II (gastric) were settled up.

The significant positive correlation ($r=0,574$, $p<0,001$) was found between CES I and CES II during 8-weeks course of treatment by omeprazole. The analysis of PEF and FEV1 has also revealed significant improvement ($p<0,05$) of bronchial patency in BA patients at intake of omeprazole and rabeprazole in comparison to placebo group: CES I at the end of omeprazole treatment was $4,3\pm 0,02$, rabeprazole $3,9\pm 0,02$ in comparison to $11,3\pm 1,0$ at intake of placebo ($p<0,01$).

It is known, that there is statistically significant correlation between severity of gastroesophageal refluxes and bronchoobstructive syndrome in bronchial asthma patients associated to gastroesophageal reflux disease. The application of omeprazole and rabeprazole at GERD, combined to BA promotes significant improvement of symptomatology of bronchial obstruction and significant decrease in manifestations of GERD.

Key words: asthma, gastroesophageal reflux disease, omeprazole, rabeprazole.

УДК 616.34-053.2-089-059:615.874.032.34

Энтеральное питание специализированными смесями при операциях на тонкой и толстой кишке у детей

Т.Э. Боровик, Ю.В. Ерпулева, Е.А. Рославцева, Н.Н. Семенова,
Т.Н. Степанова, А.С. Витолло, А.У. Лекманов, Х.О. Ганиева

(ГУ Научный центр здоровья детей РАМН, Институт питания РАМН)

С целью разработки патогенетической диетотерапии проводилось изучение белкового обмена у 69 детей в возрасте от 2 мес до 15 лет с хирургической патологией кишечника (синдром короткой кишки, полипоз кишечника, пороки развития толстой кишки, болезнь Крона, болезнь Гиршпрунга, свищи прямой кишки). Выявлены глубокие нарушения белкового обмена: гипоальбуминемия, снижение альбумино-глобулинового индекса, абсолютного числа лимфоцитов.

Проведены сравнительные исследования химического состава и клинической эффективности рационов питания в ранний послеоперационный период с использованием традиционных продуктов и блюд, а также на основе специализированных смесей. Установлены дефицитность традиционных рационов по основным пищевым веществам и энергии, отрицательное влияние их на показатели белкового обмена и нутритивного статуса детей, функцию кишечника. Доказано, что включение специализированных продуктов на основе молочного белка (цельного или гидролизованного) способствует улучшению показателей белкового обмена, благоприятно влияет на нутритивный статус, работу кишечника, репаративные процессы в операционной зоне.

Ключевые слова: хронические заболевания кишечника у детей, традиционные и специализированные рационы питания в ранний послеоперационный период, нутритивный статус.

В комплексе консервативной терапии до и после операций на кишечнике

большое значение придается организации патогенетически обоснованного питания. При

этом ведущая роль отводится белковому компоненту диеты, так как поступление с пищей

Таблица 1

Клиническая характеристика детей
с патологией кишечника

Заболевание	Число больных	
	Абс.	%
Синдром короткой кишки	14	20,3
Пороки развития толстой кишки	27	39,1
Болезнь Гиршпрунга	14	20,3
Свищи прямой кишки	8	11,6
Диффузный полипоз	4	5,8
Болезнь Крона	2	2,9
Всего ...	69	100,0

белка животного происхождения стимулирует анаболические процессы, активирует ферментные системы, повышает защитные силы организма, улучшает физическое развитие ребенка [4, 6, 7].

Известно, что хирургические вмешательства вызывают генерацию острофазного ответа, выраженную катаболическую реакцию организма и сопровождаются перераспределением белкового обмена, что приводит к развитию расстройств питания [1, 5, 9]. Питательная недостаточность является ведущим фактором послеоперационного риска развития

не только метаболических расстройств, но и снижения защитных свойств организма, возникновения осложнений, более длительного заживления ран [2, 10].

Адекватное энтеральное питание, особенно с включением диетических продуктов со специально заданным составом, способствует созданию оптимальных условий для работы кишечника после оперативного вмешательства на нем и оказывает выраженное лечебное действие [3, 8].

Целью настоящей работы явилась разработка патогенетической диетотерапии для боль-

ных с хирургической патологией кишечника с учетом выявленных нарушений нутритивного статуса.

Материал и методы
исследования

Под наблюдением находилось 69 детей в возрасте от 2 мес до 15 лет, из них 14 – после операций на тонкой кишке по поводу врожденной патологии, 55 – с хроническими заболеваниями толстой кишки (пороки ее развития, болезнь Гиршпрунга, болезнь Крона, свищи прямой кишки). Пациенты с указанными заболеваниями (табл. 1) проходили лечение в отделении для недоношенных и новорожденных детей, отделения хирургии, отделения интенсивной терапии и реанимации ГУ НЦЗД РАМН. Комплекс специальных биохимических исследований выполнен в лаборатории биохимии НЦЗД РАМН, лаборатории по изучению белкового обмена Института питания РАМН, лаборатории трансфузиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

При синдроме короткой

Таблица 2

Отклонения от средних возрастных показателей индекса Кетле
и суммы кожно-жировых складок у больных с патологией кишечника
до лечения и на фоне диетотерапии, %

Заболевание	Показатели до лечения		Рацион с использованием					
			смесей на основе гидролизатов молочного белка «Альфаре» и «Нутрамиген»		смеси на основе цельного молочного белка «Унипит»		натуральных продуктов	
	Индекс Кетле	Сумма складок	Индекс Кетле	Сумма складок	Индекс Кетле	Сумма складок	Индекс Кетле	Сумма складок
Синдром короткой кишки	38,9	56,5	25,3	34,2	28,3	38,1	–	–
Пороки развития толстой кишки	13,3	25,2	12,5	10,2	5,5	21,8	24,4	27,4
Пороки развития ануса	15,6	40,6	9,6	22,0	10,1	28,8	18,1	45,1
Болезнь Гиршпрунга	15,5	37,2	11,8	33,1	16,8	22,3	14,3	41,7
Свищи прямой кишки	11,6	25,7	7,6	17,8	12,4	3,9	12,8	55,2
Болезнь Крона	19,1	40,7	10,3	38,4	28,1	39,8	19,5	43,8
В среднем ...	19,5	37,7	12,9	26,0	16,9	22,2	17,8	42,6

кишки, который развивался после резекции различных участков тонкой кишки, нарушались процессы пищеварения и всасывания, наблюдались диарея, гипотрофия, признаки различных дефицитных состояний (анемия, рахит, гиповитаминозы и пр.). Дети с данной патологией госпитализировались с целью подбора медикаментозного и диетического лечения. Хронические заболевания толстой кишки у них сопровождались длительной интоксикацией, снижением аппетита, вплоть до анорексии, расстройством стула (задержка или отсутствие), отставанием в физическом развитии. За период наблюдения были проведены корригирующие операции на толстой кишке.

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении в клинику у 99,7% детей отмечались признаки интоксикации: вялость, повышенная утомляемость и раздражительность, бледный сухой кожный покров, периорбитальные тени, атрофия сосочков языка, гиперемия слизистой оболочки рта, трещины и рубцы в углах рта, тусклые ломкие волосы, снижение тургора подкожно-жировой клетчатки, отсутствие аппетита, притупление чувства вкуса и обоняния. У всех имели место нарушения физического развития: дефицит массы тела (15–35%), низкие показатели индекса Кетле и уменьшение суммы 4 кожно-жировых складок (табл. 2).

Характерным для большинства больных с хронической патологией кишки был низкий уровень физического развития. Так, у 43,6% детей возрастные массо-ростовые показатели были расположены в 5-м процентеле, что свидетельствовало о наличии серьезных нутритивных расстройств. У половины пациентов данной группы

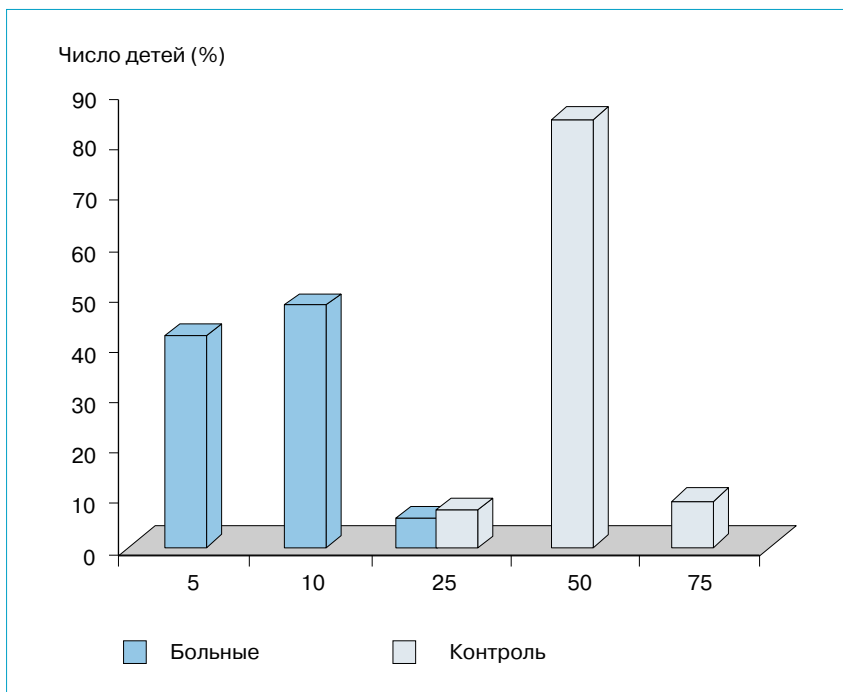


Рис. 1. Физическое развитие детей наблюдаемых групп (в процентах)

(51,3%) показатели физического развития находились в 10-м процентеле, что указывало на риск возникновения расстройств питания. Только у 5,1% больных на момент обследования определялись нормальные

показатели физического развития, отнесенные к 25-му процентелю (рис. 1).

Соматометрические показатели – толщина кожно-жировой складки трицепса (КЖСТ), окружность плеча (ОП), окружность

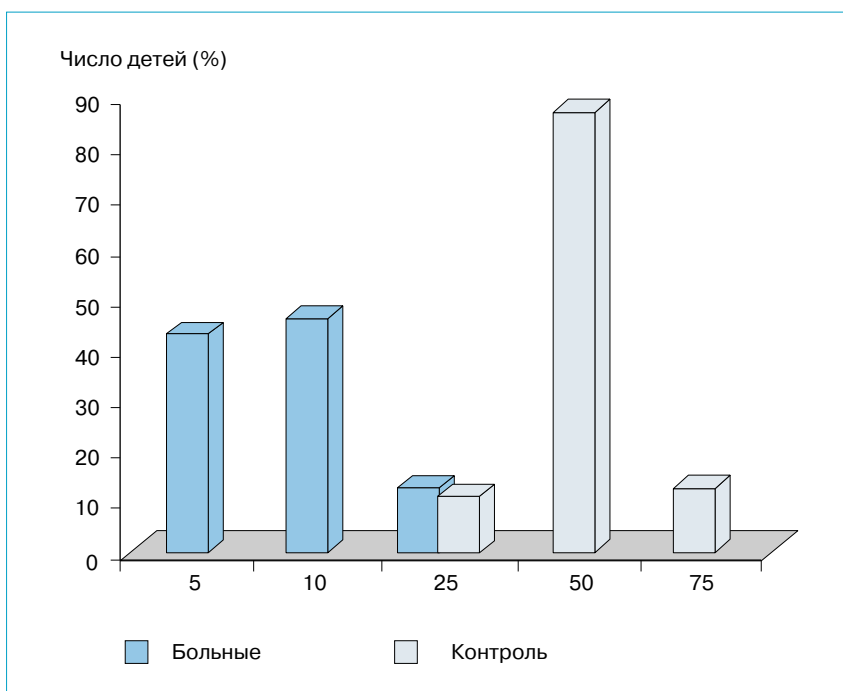


Рис. 2. Показатели КЖСТ, ОП, ОМП у детей наблюдаемых групп

Таблица 3

Содержание белков крови ($\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$) у наблюдаемых больных в дооперационный период по сравнению с группой контроля

Группа обследованных	Концентрация исследуемых белков				
	ТТР, мг/л	Альбумин, г/л	СРБ, мг/л	ОРОЗ, г/л	α_1 -АТ, г/л
С хроническими заболеваниями кишечника ($n=39$)	93,5±1,5*	33,7±1,5*	13,2±1,2*	1,3±0,01*	2,3±1,1*
Контрольная ($n=29$)	263±12,2	50,1±1,1	10±1,1	0,5±0,04	1,9±0,1

* Статистически достоверно по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Таблица 4

Проведение нутритивной поддержки в ранний послеоперационный период

1-е послеоперационные сутки	
Инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы)	
2-е послеоперационные сутки	
<i>Рацион подгруппы А</i>	<i>Рацион подгруппы Б</i>
Энтеральное питание специализированными лечебными смесями (5–10%): «Альфаре», «Нутрамиген» (1000–1200 ккал); «Нутризон», «Изокал» (1000–1200 ккал); «Унипит» (1000–1200 ккал)	Натуральные продукты питания: куриный бульон (200–400 мл), слизистый отвар (100–200 мл), отвар шиповника (100 мл)
3-е послеоперационные сутки	
Энтеральное питание специализированными лечебными смесями (10%): «Альфаре», «Нутрамиген» (1200–1500 ккал); «Нутризон», «Изокал» (1200–1500 ккал); «Унипит» (1200–1500 ккал)	Натуральные продукты питания: суп протертый овощной (100–150 мл), пюре овощное (100–200 г), пюре мясное (50–150 г), творог (50–150 г), кефир (200–350 мл)
5-е послеоперационные сутки	
Энтеральное питание специализированными лечебными смесями (10–20%): «Альфаре», «Нутрамиген» (1500–2000 ккал); «Нутризон», «Изокал» (1500–2000 ккал)	Натуральные продукты питания: суп протертый овощной (150–300 мл), пюре картофельное (150–200 г), каши молочные из овсяной и гречневой крупы (200–300 г), пюре мясное (50–150 г), творог (50–150 г), кефир (200–350 мл), компот из сухих фруктов (100–200 мл)

мышц плеча (ОМП) — у всех больных детей были снижены до 5–10-го процента (у 48,5% результаты отмечены в 5-м процентеле, у 38,5% — в 10-м), что свидетельствовало о вероятном снижении жировых и белковых резервов организма (рис. 2).

Анализ обеспеченности белком указывал на глубокие нарушения белкового обмена у всех больных с патологией кишечника, что проявлялось гипопроотеинемией, гипоальбуминемией, снижением альбумино-глобулинового индекса в 2,9–3,8 раза.

Средний уровень гемоглобина у большинства пациентов находился на нижней границе

возрастной нормы. У детей с синдромом короткой кишки, диффузным полипозом кишечника и болезнью Крона эти показатели были существенно снижены. Абсолютное число лимфоцитов, косвенно свидетельствующее о белковом статусе, было снижено в 1,5–1,6 раза при синдроме короткой кишки, полипозе, болезни Крона, болезни Гиршпрунга.

Таким образом, *клиническое и соматометрическое* обследование больных в дооперационный период позволило выявить выраженные расстройства питания у детей с хронической патологией толстой кишки — признаки интоксикация, дис-

трофические изменения со стороны кожного покрова и слизистых оболочек, различные диспептические явления, а также низкий уровень физического развития, снижение КЖСТ, ОП и ОМП.

Для более полной оценки состояния нутритивного статуса и риска развития нарушений питания наряду с соматометрическими показателями использовались специальные *биохимические методы*, позволяющие определить уровень острофазных белков в сыворотке крови. Контрольную группу составили 29 практически здоровых детей, у которых концентрации белков соответствовали

возрастным нормам (табл. 3).

Как видно из приведенных в табл. 3 данных, у больных в дооперационный период имело место статистически достоверное снижение концентрации транстиретина (ТТР) в 2,8 раза ($p < 0,001$) и альбумина в 1,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой, что указывает на выраженную катаболическую реакцию организма, снижение белковообразующей функции печени у детей с хроническими заболеваниями толстой кишки. При этом отмечено статистически достоверное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) в 1,3 раза, орозо-мукоида (ОРОЗ) в 2,6 раза, α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) в 1,2 раза ($p < 0,001$).

Выявленные нарушения нутритивного статуса при хронических заболеваниях кишечника послужили основанием к разработке диетотерапии, которая проводилась в два этапа: до операции — в качестве подготовки больных к хирургическому вмешательству и в ранний послеоперационный период — в сочетании с интенсивной медикаментозной терапией и парентеральным питанием. В качестве энтерального питания использовались мономерные и полуэлементные смеси на основе гидролизатов молочного белка.

Белковый компонент смесей на основе гидролизатов молочного белка «Альфаре» («Нестле», Швейцария), «Нутрамиген» («Мид Джонсон», США) представлен олиго-, дипептидами и свободными аминокислотами. Жиры — полиненасыщенными жирными кислотами и среднецепочечными триглицеридами. В качестве углеводов используются мальтодекстрин, моносахариды, небольшое количество лактозы. В состав смесей введен также витаминно-минеральный комплекс. Продукты способны полностью всасываться в верхнем отделе тонкой кишки, вы-

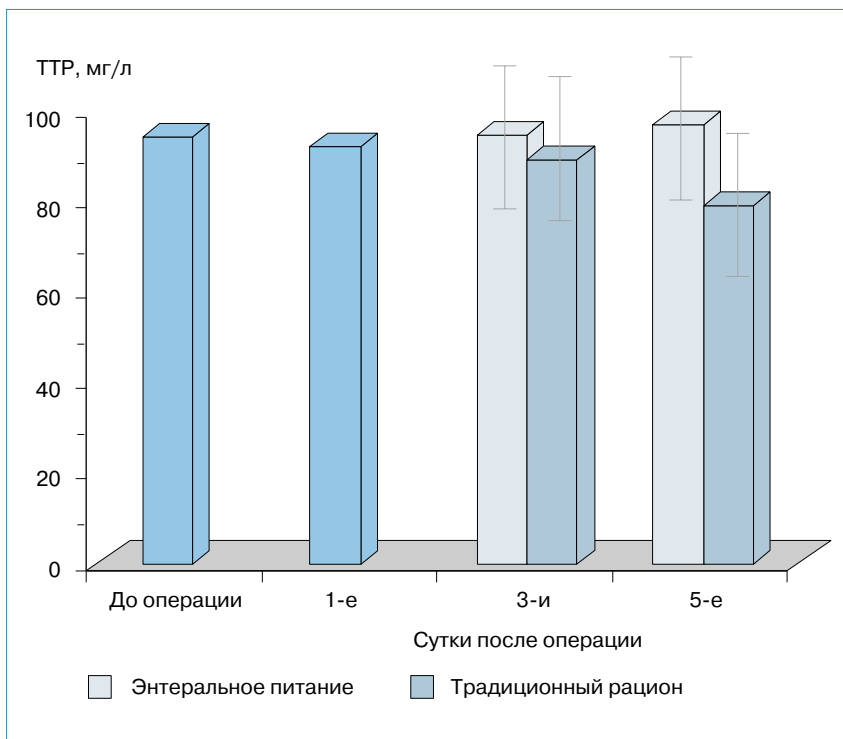


Рис. 3. Динамика концентрации ТТР у больных в ранний послеоперационный период

зывают минимальную стимуляцию соко- и желчеотделения, кишечной перистальтики, не содержат балластных веществ,

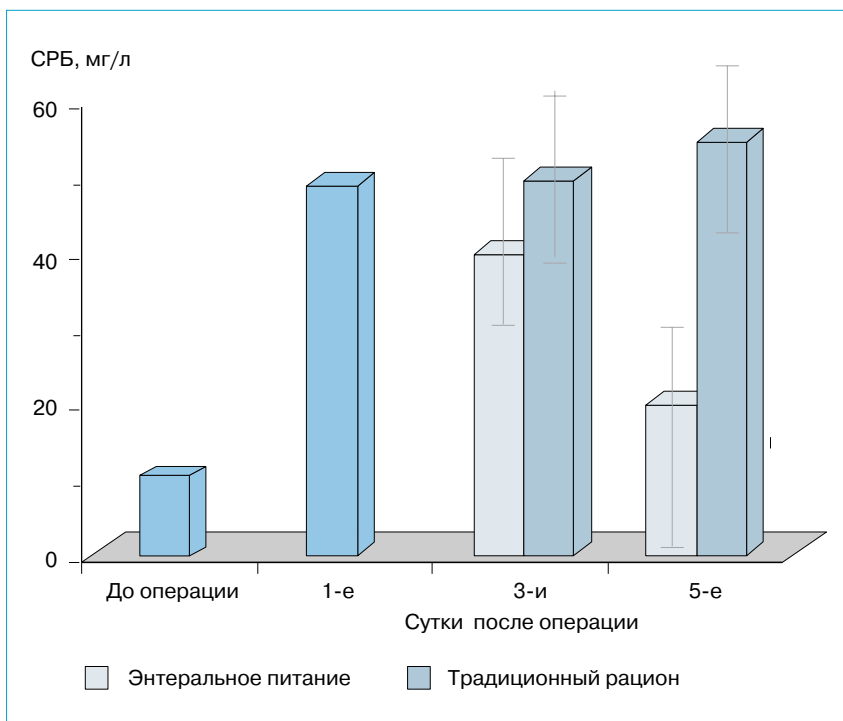


Рис. 4. Динамика концентрации СРБ у больных в ранний послеоперационный период

Химический состав рационов, назначаемый в послеоперационный период детям с хроническими заболеваниями кишечника

Рационы с использованием смесей на основе гидролизатов молочного белка «Альфаре» и «Нутрамиген», $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Возраст пациентов	Ингредиенты, г			Энергетическая ценность, ккал
	белки	жиры	углеводы	
1–3 года	50,1±3,3 (53)	70,2±2,1 (53)	180,1±15,7 (212)	1490±53 (1540)
4–6 лет	62,0±4,2 (68)	79,3±1,9 (68)	231,7±22,2 (272)	1882±68 (1970)
7–10 лет	69,5±6,3 (77)	94,4±2,6 (79)	265,3±29,7 (335)	2100±84 (2350)

Рацион с использованием смеси на основе цельного молочного белка «Унипит», $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Возраст пациентов	Ингредиенты, г			Энергетическая ценность, ккал
	белки	жиры	углеводы	
1–3 года	51,3±1,9 (53)	50,5±2,5 (53)	198,5±10,5 (212)	1489±85 (1540)
4–6 лет	64,6±3,2 (68)	65,3±2,9 (68)	253,3±15,9 (272)	1915±99 (1970)
7–10 лет	73,2±4,5 (77)	75,8±3,8 (79)	281,8±21,3 (335)	2208±101 (2350)
10–14 лет	84,5±6,7 (90)	86,5±5,4 (92)	374,9±34,4 (390)	2490±116 (2570)

Рацион с использованием натуральных продуктов, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Возраст пациентов	Ингредиенты, г			Энергетическая ценность, ккал
	белки	жиры	углеводы	
1–3 года	42,5±2,5 (53)	38,6±2,3 (53)	53,1±1,9 (212)	669±43 (1540)
4–6 лет	43,6±5,8 (68)	34,4±7,8 (68)	95,2±4,5 (272)	805±51 (1970)
7–10 лет	51,2±5,9 (77)	45,6±8,5 (79)	110,5±7,7 (335)	781±53 (2350)
10–14 лет	51,1±10,7 (90)	44,8±12,7 (92)	125,8±15,7 (390)	957±67 (2750)

Примечание. В скобках даны показатели нормы.

обладают низкой осмолярностью, что замедляет образование калового комка и является одним из условий успешного заживления послеоперационной раны, снижают риск инфицирования швов каловыми массами. Смесей обеспечивают достаточное поступление нутриентов в небольшом объеме питания.

Белковый компонент *мономерных смесей* «Нутризон» («Нутриция», Нидерланды), «Изокал» («Мид Джонсон», США), «Унипит» («Нутритек», Россия) представлен концентратом молочного белка или изолятом соевого белка, жировой — растительными маслами и концентратом среднецепочечных триглицеридов, углеводный — мальтодекстрином. В их состав введены витамины и минеральные вещества.

Выбор продукта зависел от характера и объема хирургического вмешательства, течения послеоперационного периода. При синдроме короткой кишки и операциях с наложением внутрикишечного анастомоза назначали полуэлементарные диеты на основе гидролизатов молочного белка. При промежуточной проктоплатике у больных с пороками развития толстой кишки и свищами прямой кишки преимущество отдавали смесям на основе нативного белка. С учетом состояния ребенка и вкусовых качеств продукты вводили дробно перорально или через назогастральный зонд. Гидролизаты белка — преимущественно через зонд из-за их горьковатого привкуса.

Больных с синдромом короткой кишки после периода полного парентерального питания, сроки которого были индивиду-

альны и зависели от стабилизации состояния, начала прибавки массы тела и достижения положительного азотистого баланса, постепенно переводили на частичное энтеральное, а затем энтеральное питание с использованием смесей на основе гидролизатов молочных белков. В дальнейшем, в соответствии с возрастом ребенка, вводили продукты прикорма (каши с добавлением гидролизатов белка, мясное и овощное пюре, печеное яблоко).

Пациенты с патологией толстой кишки, имевшие выраженные расстройства питания, получали лечебные продукты в течение 10–15 дней до операции. Смесей на основе нативного белка назначали в качестве дополнительного питания в объеме 350–400 мл в сутки в стандартном разведении.

В ранний послеоперационный период комплексное клинико-лабораторное обследование детей проводилось на 1-е, 3-и и 5-е сутки.

В 1-е сутки после операции больным назначали инфузионную терапию, включавшую глюкозо-солевые растворы (10–20% глюкоза, 7,5% хлорид калия, 25% сульфат магния, реополиглюкин). Со 2-х суток по мере восстановления васкуляционной и переваривающей функций кишечника начинали постепенно вводить питание в объеме 20–30% от суточной физиологической потребности. При этом пациенты были разделены на две подгруппы. *Подгруппу А* составили дети, получавшие энтеральное питание специализированными лечебными смесями. *Подгруппу Б* – получавшие только натуральные продукты в составе традиционного хирургического рациона (как правило, это некрепкие бульоны, протертые овощные супы, картофельное и мясное пюре, молочные каши из различных круп, творог, кефир, компот из свежих и сухих фруктов) – табл 4.

Как видно из табл. 5, традиционные рационы питания являются дефицитными по всем основным нутриентам и энергии. Так, квота белка в них снижена по сравнению с возрастной физиологической нормой на 20–44%, жиров – на 27–51%, углеводов – на 65–75%, энергетической ценности – на 59–67%. Диета на основе смесей для энтерального питания полностью обеспечивает физиологические потребности в основных нутриентах и энергии.

Энтеральное питание мономерными смесями назначали детям старше 3 лет и при небольшом объеме оперативного вмешательства. Смесей на основе гидролизатов молочного белка получали дети в возрасте до 3 лет и при обширных операциях на желудочно-кишечном тракте.

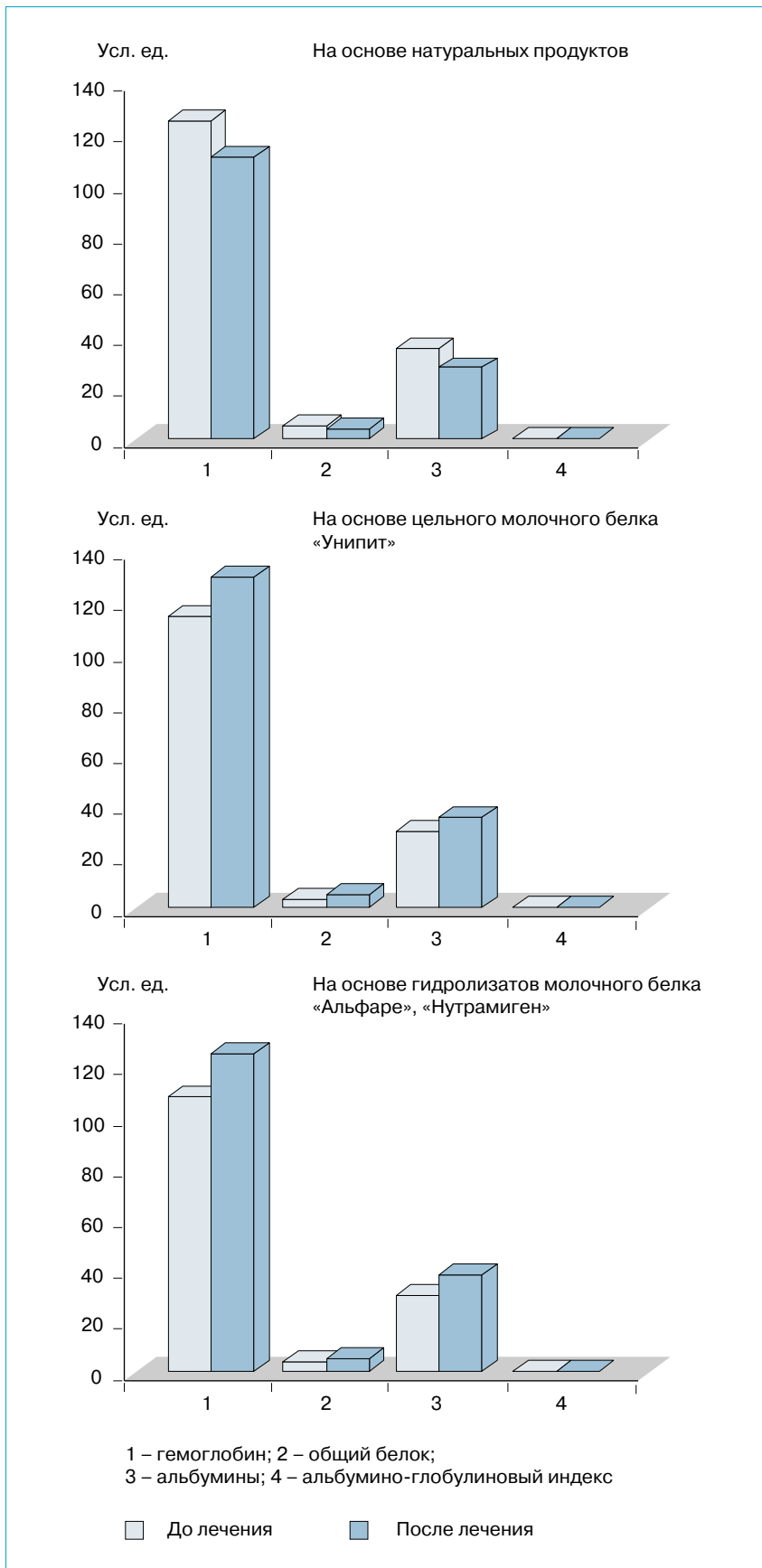


Рис. 5. Показатели белкового обмена у детей с заболеваниями толстой кишки при использовании различных рационов питания

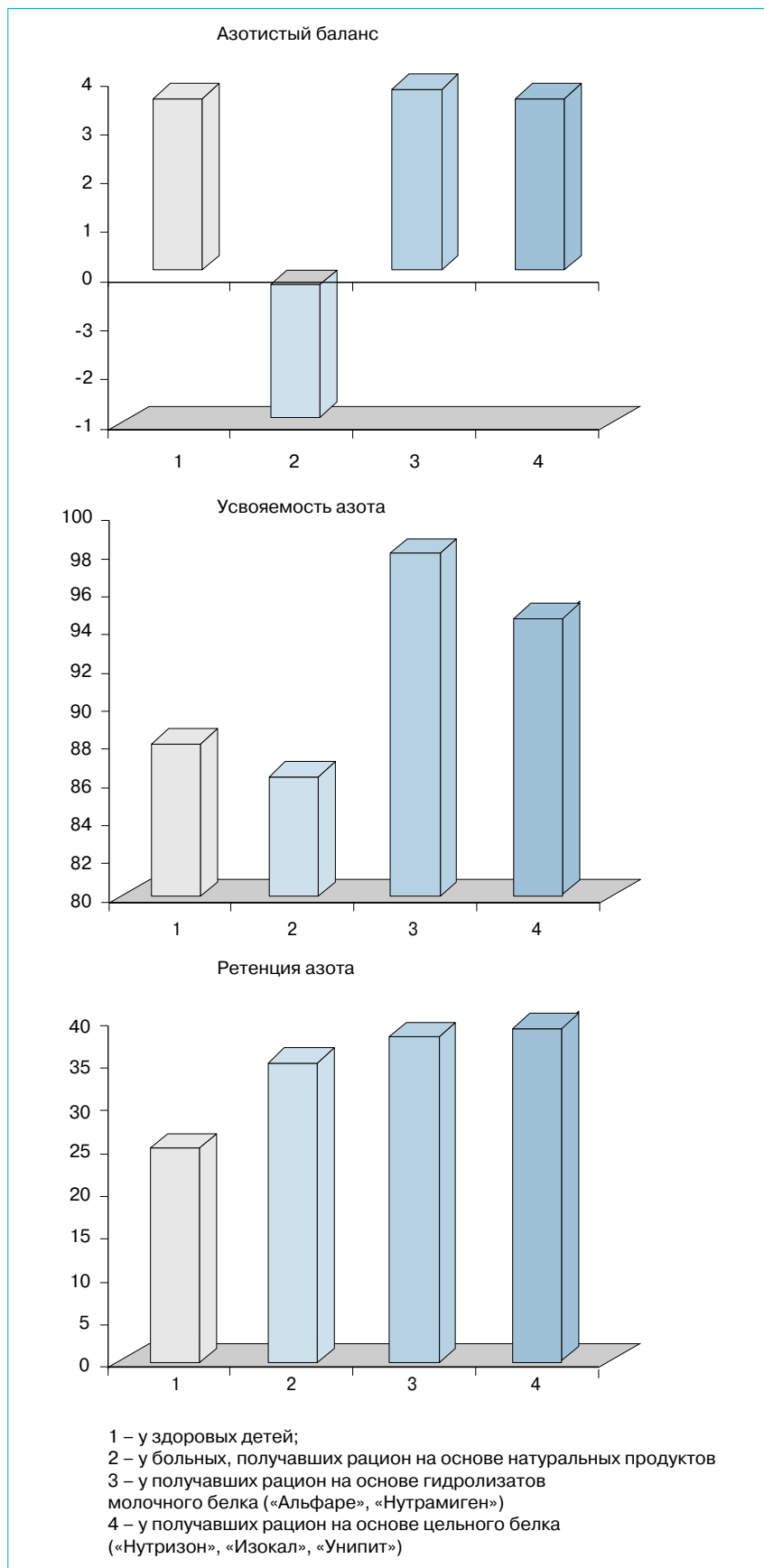


Рис. 6. Показатели азотистого баланса у детей с заболеваниями толстой кишки

Продолжительность применения смесей составляла в среднем 5 дней и зависела от тяжести состояния ребенка и объема выполненной операции, в дальнейшем осуществлялся плавный переход на питание с использованием натуральных продуктов.

Эффективность нутритивной поддержки оценивалась по динамике состояния пациента в ранний послеоперационный период, изменениям соматометрических и биохимических показателей. В первые 2 сут после операции КЖСТ, ОП, ОМП у всех больных не менялись по сравнению с таковыми в дооперационный период. Начиная с 3–5-х суток у детей, находившихся на питании специализированными смесями, соматометрические показатели также оставались стабильными, а в отдельных случаях имели тенденцию к повышению (увеличение толщины КЖСТ и ОМП), в то время как у $1/4$ больных, получавших традиционный хирургический рацион, имело место заметное снижение изучавшихся показателей.

Оценка нутритивного статуса показала, что независимо от характера заболевания к концу раннего послеоперационного периода (7–10-й день) увеличивался индекс Кетле, а процент снижения суммы кожно-жировых складок уменьшался, что свидетельствовало о высокой биологической и пищевой ценности специализированных продуктов (см. табл. 2).

В ходе оценки физического развития детей, получавших энтеральное питание, установлено, что при применении как гидролизатов молочного белка, так и мономерных смесей увеличивались индекс Кетле и сумма 4 кожно-жировых складок (см. табл. 2). Самостоятельный стул появлялся на 4–5-е сутки после операции.

В отличие от соматометрических показателей данные, касающиеся содержания белков, с

1-х суток после операции переносили значительные изменения у всех больных независимо от вида и объема оперативного вмешательства. Начиная с 3-х суток установлена разница в динамике биохимических показателей у пациентов подгрупп, находившихся на различном питании (рис. 3, 4).

После вмешательств по поводу хронических заболеваний толстой кишки у больных, которые получали традиционный рацион (подгруппа Б), отмечены достоверное ($p < 0,001$) снижение содержания ТТР (в 1,2 раза) и дальнейшее повышение концентрации СРБ ($p < 0,05$) по сравнению с дооперационным периодом, что является свидетельством углубления процессов катаболизма. Напротив, у детей, получавших в ранний послеоперационный период нутритивную поддержку специализированными смесями (подгруппа А), наблюдалось увеличение концентрации ТТР в 1,1 раза ($p < 0,001$) и снижение концентраций СРБ (см. рис. 3, 4).

На фоне применения специализированных смесей в отличие от традиционного «хирургического» питания отмечено достоверное повышение уровней гемоглобина, общего белка, альбуминов и альбумино-глобулинового индекса (рис. 5). У всех больных, получавших специализированные продукты, установлен положи-

тельный азотистый баланс, при этом усвояемость и ретенция азота были выше, чем у здоровых пациентов, что свидетельствовало о высокой биологической ценности белка указанных продуктов (рис. 6).

Итак, недостаток пищевых веществ и энергии в рационах негативно влиял на нутритивный статус детей в послеоперационный период, что подтверждалось отрицательной динамикой массы тела и падением индекса Кетле, сумма кожно-жировых складок уменьшалась и была ниже средних возрастных показателей на 27,4–55,2% в зависимости от характера заболевания и объема оперативного вмешательства (см. табл. 2). Присутствие в натуральных продуктах пищевых волокон способствовало формированию и ускорению прохождения каловых масс по кишечнику. Самостоятельный стул при применении данных диет появлялся уже на 2–3-и сутки после операции, что нежелательно, так как создавало угрозу инфицирования межкишечных анастомозов. Показатели белкового обмена (содержание общего белка, белковых фракций сыворотки крови, а также абсолютное число лимфоцитов и уровень гемоглобина периферической крови) на фоне рационов из натуральных продуктов в 45% случаев имели отрицательную динамику по сравнению с дооперационным

периодом (см. рис. 5). Азотистый баланс у всех обследованных детей был отрицательным (см. рис. 6).

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что традиционные для хирургической практики рационы на основе натуральных продуктов и блюд не позволяют преодолеть катаболическую направленность метаболизма в ранний послеоперационный период, поскольку являются дефицитными по всем основным пищевым ингредиентам и энергетической ценности. Их использование значительно ухудшает нутритивный статус детей в этот период и отрицательно влияет на показатели белкового обмена.

Специализированные лечебные рационы на основе гидролизатов и цельного молочного белка обеспечивают физиологическую потребность в нем в дооперационный и ранний послеоперационный периоды у детей с патологией тонкой и толстой кишки, способствуют улучшению показателей белкового обмена и азотистого баланса, позволяют улучшить нутритивный статус ребенка, оптимизировать качество лечения и тем самым сократить сроки пребывания больных в отделении интенсивной терапии и реанимации.

Список литературы

1. Боровик Т.Э. Энтеральное питание детей с хирургической патологией кишечника // Педиатрия. — 2000. — № 3. — С. 66–68.
2. Долецкий С.Я., Филиппов Ю.В., Балигин В.М. Дополнительное зондовое питание при белковой недостаточности у детей с хирургическими заболеваниями // Вестн. хир. — 1983. — Т. 130, № 1. — С. 89–94.
3. Исаков Ю.С., Михельсон В.А., Штатнов М.К. Инфузионная терапия и парентеральное питание в детской хирургии. — М., 1985. — 288 с.
4. Карли Ф. Метаболический ответ на острый стресс // Освежающий курс лекций по анестезиологии и реаниматологии. — Архангельск, 1996. — С. 31–33.
5. Кличев Б.М. Тактика лечения наружных кишечных свищей у детей: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1985. — 166 с.
6. Кличев Б.М. Патогенетические основы диагностики и лечения выпадения прямой кишки у детей: Дис. ... д-ра мед. наук. — Москва—Андижан, 1990. — 234 с.
7. Костюченко А.Л., Костин Э.Д., Курьгин А.А. Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине. — СПб, 1996. — 330 с.
8. Курек В.В., Кулагин А.Е., Васильцева А.П., Сливко С.К. Опыт применения зондового питания у детей в условиях интенсивной терапии // Анест. и реаниматол. — 2000. — № 1. — С. 24–27.
9. Ладодо К.С., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. и др. Специализированные лечебные продукты в педиатрии // Педиатрия. — 1997. — № 5. — С. 85–90.
10. Petit J. et al. Respective indica-

tions of enteral or parenteral nutrition during pre- and postoperative

periods // Source Annales
Fancaises d'Anesthesie et de

Reanimation. — 1995. — Vol. 14
(suppl. 2). — P. 127–136.

Enteric feeding by specialized admixtures at surgery of small and large intestine in children

Borovik T.E., Yerpuleva Yu.V., Roslavl'tseva Ye.A., Semenova N.N.,
Stepanova T.N., Vitollo A.S., Lekmanov A.U., Ganiyeva Kh.O.

Protein balance was studied in 69 children aged from 2 months to 15 years with surgical pathology of intestine (short bowel syndrome, intestinal polyposis, malformations of large intestine, Crohn's disease, Hirschsprung disease, fistulas of rectum) to develop pathogenetic nutritional therapy. Severe violations of protein balance were detected: hypoalbuminemia, decreased albumin-globulin index and absolute number of lymphocytes.

The relative assessment of chemical composition and clinical efficacy of diets in the early postoperative period with application of traditional products and dishes and specialized admixtures was carried out. Deficiency of traditional rations for basic alimentary substances and energy was found, resulting in the negative effect on protein balance parameters and nutritional status of children, functions of intestine. It was proved, that addition of specialized products on the basis of milk protein (integral or hydrolyzed) promotes improvement of protein balance, nutritional status, intestinal activity, and reparative processes in the area of surgery.

Key words: chronic intestinal pathology in children, traditional and specialized diets in the early postoperative period, nutritional status.

УДК 616.34-008.6-07:616.35-009-092

Состояние сенсомоторной функции прямой кишки и анального канала у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

С.А. Алексеенко, О.В. Крапивная, О.С. Пашковская

(Дальневосточный государственный медицинский университет, Дорожная клиническая больница станции Хабаровск-1)

Проведен анализ состояния сенсомоторной функции прямой кишки и анального канала у 66 пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Установлены отличия от нормы: уровня максимально переносимого объема, порога дискомфорта или боли, податливости прямой кишки к растяжению. У 1/3 больных с преобладанием запоров по манометрическим показателям выявлена дисфункция анальных сфинктеров.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, аноректальная манометрия.

В последние годы большое внимание врачей-клиницистов привлекает проблема синдрома раздраженного кишечника (СРК). Становится все более очевидной ее актуальность, обусловленная широким распространением функциональной патологии кишечника, сложностью выбора терапии. По последним рекомендациям Международной группы по изучению функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (Рим, 1999) диагноз СРК устанавливается согласно критериям, основанным на симптомах заболевания [8]. В практическом здравоохранении диагностика СРК обычно сопровождается проведением многочисленных, часто повторных, исследований, исключающих органическую патологию. До сих пор отсутствуют точные методы, позволяющие отличить пациентов с СРК от здоровых

людей или больных с другими заболеваниями ЖКТ [6]. Терапия в клинической практике проводится эмпирически путем назначения различных препаратов без возможности объективного контроля эффективности лечения.

После того как Whitehead с помощью баллонно-дилатационного теста обнаружил у больных с СРК феномен висцеральной гиперчувствительности при быстром механическом растяжении стенки прямой кишки, нарушенную ректальную чувствительность стали расценивать как главную характеристику таких пациентов и определили ее в качестве биологического маркера данной патологии [1]. Многими авторами баллонно-дилатационный тест стал считаться специфичным и чувствительным методом диагностики СРК [2, 3, 5, 9, 10]. В России имеются единичные работы, по-

священные этой проблеме [2].

Остается открытым вопрос, можно ли широко применять метод аноректальной манометрии в клинической практике для подтверждения диагноза СРК и подбора лекарственной терапии.

Целью проведенного исследования явилось изучение показателей сенсомоторной функции прямой кишки и анального канала у больных с синдромом раздраженного кишечника.

Материал и методы исследования

Обследовано 66 пациентов (51 женщина, 15 мужчин) в возрасте $45 \pm 11,5$ года. Диагноз синдрома раздраженного кишечника устанавливали согласно Римским критериям II. У 47 больных диагностирован СРК с преобладанием запоров, у 11 — с преобладанием диареи, у 8 отме-

Таблица 1

Клиническая характеристика и манометрические показатели НАС у больных с СРК при нормальной (1-я группа) и нарушенной (2-я группа) функциях НАС, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Показатель	1-я группа, $n=52$	2-я группа, $n=14$	p
Число пациентов с преобладанием запоров, % / абс. число	63,4/33	100/14	
Базальное давление НАС, мм рт. ст.	35,9±1,65	46,9±4,3 ¹	$p^1 < 0,05$
Давление при натуживании на НАС, мм рт. ст.	14,6±5,1	79,5±6,2 ¹	$p^1 < 0,001$

p^1 – сравнение показателей 2-й группы пациентов с показателями 1-й группы.

Таблица 2

Клиническая характеристика и манометрические показатели ВАС у больных с СРК при нормальной (3-я группа) и нарушенной (4-я группа) функциях ВАС, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Показатель	3-я группа, $n=60$	4-я группа, $n=6$	p
Число пациентов с преобладанием запоров, % / абс. число	68,3 / 41	100 / 6	
Базальное давление ВАС, мм рт. ст.	44,15±2,4 ²	59,5±7,8 ^{1,2}	$p^2 > 0,10$
Амплитуда давления внутреннего анального сфинктера при исследовании РАИР, мм рт. ст.	21,68±1,7	5,3±2,3 ¹	$p^2 < 0,001$

p^2 – сравнение показателей 4-й группы пациентов с показателями 3-й группы.

Таблица 3

Ректальные пороги и среднее значение податливости прямой кишки к растяжению (C_{rectum}) у пациентов с СРК

Показатель	Пациенты с СРК, $n=66$
Порог первого ощущения растяжения, мл ($\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$)	18,2±1,2
Максимально переносимый объем (мл) – результат представлен как среднее значение с 95% доверительным интервалом	132 (18, 246)
Порог дискомфорта или боли, мм рт. ст. ($\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$)	38,3±5,8
C_{rectum} , мл/мм рт. ст.	0,51±1,8

чалось чередование запоров и диареи. Для исключения органической патологии ЖКТ всем пациентам проводилось лабораторно-инструментальное исследование, в том числе эзофагогастроуденоскопия, колоноскопия с биопсией слизистой оболочки толстой кишки и последующим морфологическим исследованием, УЗИ органов брюшной полости. Критериями исключения служили тяжелые сопутствующие заболевания, а также предшествующее применение лекарственных препаратов, влияющих на сенсомоторную функцию кишечника (прокинетики, миотропные спазмолитики).

В целях сравнительного анализа использовали показатели сенсомоторной функции прямой кишки и анального канала у здоровых добровольцев, приведенные в Руководстве «Anorectal Manometry Analysis Module» [4].

Сенсомоторную функцию прямой кишки и анального канала изучали методом стационарной аноректальной манометрии на аппаратном комплексе «РС Polygraf, Synectics Medical» (Швеция) [4, 7, 10]. Для регистрации изменений давления в просвете кишки использовали 5-канальный водно-перфузионный катетер (Zinectics Anorectal Manomet-

ric Catheter, США) с 4 последовательно расположенными каналами давления и ректальным баллоном (Zinectics ZB Replacement Adult Latex Balloon, США) из латексной резины на конце катетера. Расстояние между 4 каналами давления – 1 см. Оценивали следующие показатели: базальное давление в прямой кишке и анальном канале, давление в анальном канале при натуживании, ректоанальный ингибиторный рефлекс (РАИР), чувствительность прямой кишки в ответ на растяжение, максимально переносимый объем. Податливость

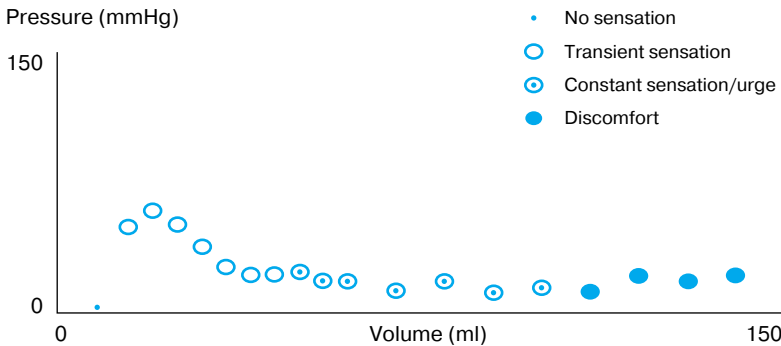
Rectal Sensation Thresholds

First sensation	15 ml	Normals 10 to 30
Constant sensation/urge	50 ml	
Maximum tolerable volume	140 ml	100 to 300
Sensitivity index	64%	

Rectal Compliance Analysis

Units for compliance are: ml/mmHg

From first sensation to M.T.V.	-4.7	Normals 2 to 6
--------------------------------	------	-------------------



Данные анализа сенсорной функции прямой кишки у больной Ш., 34 лет

кишки в ответ на растяжение рассчитывалась как

$$C_{\text{rectum}} = (V_3 - V_1) / (P_{a3} - P_{a1}) \text{ (мл/мм рт. ст.) [4],}$$

где V_1 — объем баллона, определенный для первого ощущения пациента; V_3 — объем баллона, определенный для максимально переносимого объема; P_{a1} — давление баллона, ассоциированное с V_1 , минус вклад давления баллона, определенного для данного объема; P_{a3} — давление баллона, ассоциированное с V_3 , минус вклад давления баллона, определенного для данного объема.

Полученные результаты обработаны с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Базальное давление в прямой кишке у пациентов с СРК ($13,7 \pm 1,73$ мм рт. ст.) не отличалось от такового у здоровых

лиц ($12,5 \pm 1,4$ мм рт. ст.).

При изучении манометрических показателей наружного анального сфинктера (НАС) выявлено, что у 52 (78,8%) больных с СРК (1-я группа) функция наружного анального сфинктера не нарушена: базальное давление не отличалось от нормы ($35,9 \pm 1,65$ мм рт. ст. против $30,5 \pm 1,47$ мм рт. ст.), давление при натуживании снижалось. У 14 (21,2%) пациентов с СРК (2-я группа) отмечался повышенный тонус НАС и парадоксальный рост давления на нем при натуживании. Различия показателей в обеих группах были статистически значимы. В табл. 1 приведены манометрические показатели и клиническая характеристика двух групп больных: с нормальной (1-я группа) и нарушенной (2-я группа) функцией НАС.

При исследовании РАИР у 60 (91%) пациентов с СРК (3-я группа) патологии не выявлено: отмечалось снижение давления на внутреннем анальном сфинк-

тере (ВАС). У 6 (9%) обследованных (4-я группа) наблюдалось недостаточное расслабление последнего. Уровень базального давления ВАС у больных 4-й группы был значительно, хотя и недостоверно, выше соответствующего показателя у пациентов 3-й группы. Не имелось существенных различий между средними значениями базального давления ВАС у больных 3-й группы ($44,15 \pm 2,4$ мм рт. ст.) и здоровых лиц (49 ± 3 мм рт. ст.). Клиническая характеристика и манометрические показатели ВАС в двух группах больных приведены в табл. 2.

При исследовании чувствительности прямой кишки в ответ на растяжение баллоном отмечено, что порог первого ощущения растяжения у пациентов с СРК ($18,2 \pm 1,2$ мл) не отличался от соответствующего показателя у здоровых лиц (17 ± 9 мл). Уровень максимально переносимого объема у обследованных больных (132 мл) и порог давления в прямой кишке, при котором возникало ощущение боли или дискомфорта ($38,3 \pm 5,8$ мм рт. ст.), были значительно ниже по сравнению с таковыми у здоровых (173 мл и $44,5 \pm 5$ мм рт. ст.). Податливость кишки в ответ на растяжение (C_{rectum}) у пациентов с СРК была сниженной ($0,51 \pm 1,8$ мл/мм рт. ст.) и существенно отличалась от соответствующих значений у здоровых (13 ± 2 мл/мм рт. ст.). В табл. 3 приведены показатели баллонно-дилатационного теста и средние значения податливости прямой кишки к растяжению у пациентов с СРК.

На рисунке в качестве примера приведены показатели сенсорной функции прямой кишки у больной Ш., 34 лет, которую обследовали в терапевтическом отделении Дорожной клинической больницы г. Хабаровска. Диагноз: синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров, средняя степень тяжести, обострение. Первое ощущение растяжения прямой кишки

при аноректальной манометрии появилось у больной при наполнении баллона 15 мл воды, дискомфорт в левой подвздошной области стал беспокоить при наполнении его 140 мл воды. Давление в прямой кишке, при котором возникало ощущение дискомфорта, составило 22 мм рт. ст. Податливость кишки в ответ на растяжение была сниженной и составила — 4,7 мл/мм рт. ст. Отрицательное значение S_{rectum} отражало развитие сокращений высокой амплитуды и значительное повышение давления в прямой кишке в ответ на наполнение баллона небольшим количеством воды (15–35 мл).

В проведенное исследование были включены пациенты с различными клиническими вариантами синдрома раздраженного кишечника: 47 (71,2%) составили больные с преобладанием запоров, 11 (16,6%) — с преобладанием диареи, 8 (12,2%) — с чередованием запоров и диареи. Во всех случаях независимо от клинической классификации была выявлена низкая толерантность к дискомфорту или боли, которые возникали при заполнении баллона в среднем 132 мл воды. Порог дискомфорта или боли составил $38,3 \pm 5,8$ мм рт. ст. Результаты исследования полностью соответствуют данным М. Воип и соавт. [5], которые в своей работе показали, что возникновение дискомфорта или боли при значении ≤ 40 мм рт. ст. является чувствительным (90,7%) и специфичным (71,8%) диагностическим тестом для пациентов с СРК и позволяет отли-

чить эту группу больных от здоровых и лиц с другой патологией ЖКТ. Податливость кишки в ответ на растяжение у обследованных с СРК была достоверно ниже по сравнению с аналогичным показателем у здоровых. Низкая податливость кишки к растяжению и сниженный порог дискомфорта являются основой возникновения такого клинического симптома СРК, как абдоминальная боль.

Базальное давление в прямой кишке и порог первого ощущения растяжения у больных с СРК достоверно не отличались от результатов контрольной группы (здоровые) и, по нашим данным, не могут являться диагностическими критериями синдрома раздраженного кишечника.

При изучении манометрических показателей анального канала установлено, что пациенты с СРК, у которых преобладали запоры, представлены неоднородной группой. У большинства из них патологии со стороны анальных сфинктеров не обнаружено. У 14 из 47 больных этой группы была выявлена нарушенная функция НАС, что выражалось повышением тонуса последнего и парадоксальным ростом давления на нем при натуживании. У 6 пациентов диагностирована дисфункция ВАС в виде недостаточного его расслабления при исследовании ректоанального ингибиторного рефлекса на фоне повышенного базального давления на ВАС. Возможно, что у 20 из 47 пациентов имела место сочетанная

функциональная патология — синдром раздраженного кишечника и дисфункция анальных сфинктеров. По данным Д.А. Дросман [8], у многих больных встречаются признаки более чем одного функционального расстройства, при этом в некоторых случаях различные симптомы могут перекрывать друг друга, что в значительной мере затрудняет диагностику.

В заключение хотелось бы отметить, что метод аноректальной манометрии хорошо переносится больными, не требует сложной подготовки, практически не имеет противопоказаний. Полученные результаты позволяют рекомендовать его использование для объективного контроля эффективности лечения у пациентов с синдромом раздраженного кишечника.

Выводы

1. Аноректальная манометрия является чувствительным и специфичным методом, подтверждающим диагноз синдрома раздраженного кишечника.

2. Пациенты с синдромом раздраженного кишечника имеют значительно сниженные порог дискомфорта или боли и уровень максимально переносимого объема, низкую податливость кишки к растяжению по сравнению с соответствующими показателями у здоровых лиц.

3. По данным аноректальной манометрии, у $1/3$ пациентов с СРК с преобладанием запоров выявлена дисфункция анальных сфинктеров.

Список литературы

1. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение // *Consilium medicum*. — 2000. — Т. 2, № 7.
2. Гандур Х.М., Удовиченко Т.Г., Павленко А.Ф., Пасечников В.Д. Аноректальная манометрия в дифференциальной диагностике функциональных расстройств ануса и прямой кишки // *Материалы 2-й региональной науч.-практ. конф.*,

2. посвященной памяти заслуженного деятеля науки РФ профессора Л.И. Геллера. — ДВГМУ, 2001. — С. 105–118.
3. Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивакиной, А.А. Шентулина. — М.: МЕДпресс, 2001. — 88 с.
4. Anorectal Manometry Analysis Module // *Reference Manual*. Synectics Medical AB, 1994–1997.
5. Bouin M., Plourde V., Boivin M. et al. Rectal distention testing in

- patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 122. — P. 1771–1777.
6. Delvaux M. Do we need to perform rectal distention tests to diagnose IBS in clinical practice? // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 122. — P. 2075–2078.
7. Diamant N.E., Kamm M.A., Wald A., Whitehead W.E. AGA technical review on Anorectal testing tech-

- niques // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 116. — P. 735–760.
8. *Drossman D.A.* The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process // Gut. — 1999. — Vol. 45 (suppl. 2). — P. II1–II5.
9. *Hammonds R.M., Houghton L.A., Whorwell P.J.* Urge and no-urge constipation predominant irritable bowel syndrome: sensory dysfunction of the whole gut // Gut. — 2001. — Vol. 48 (suppl. 1) — P. 43–47.
10. *Stendal C.* Practical Guide to Gastrointestinal Function testing // Medtronic Synectics, 1997.

State of the sensomotor function of rectum and anal canal in the patients with irritable bowel syndrome

Alexeyenko S.A., Krapivnaya O.V., Pashkovskaya O.S.

The analysis of the sensomotor function of rectum and anal canal in 66 patients with irritable bowel syndrome was carried out. The differences from normal values were determined: the maximal tolerable volume, threshold of discomfort or pain, pliability of rectum to distention. In $1/3$ of patients with predominance of constipation according to manometric data the dysfunction of anal sphincters was detected as well.

Key words: irritable bowel syndrome, anorectal manometry.

УДК 616.34-008.6-085.24

Фармакоэкономическое обоснование выбора варианта дифференцированной терапии у больных с синдромом раздраженного кишечника

А.А. Яковлев, Г.Н. Тарасова

(Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону)

Проведена комплексная сравнительная оценка клинической и фармакоэкономической эффективности разных схем терапии у больных с синдромом раздраженного кишечника и изучены отдаленные результаты лечения при длительном наблюдении (до 3 лет) у 180 больных. Установлено, что терапия с использованием препаратов, характеризующихся высокой селективностью в отношении основных проявлений заболевания, является высокоэффективной.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, мебеверин.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к числу наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии [5, 15]. Согласно результатам проспективных и эпидемиологических исследований, заболевание встречается у 15–20% лиц в популяции, преимущественно в молодом, социально активном возрасте [15, 17]. Являясь доброкачественным по своей сути, оно характеризуется первично хроническим течением, оказывая существенный экономический ущерб по прямым затратам на диагностику и лечение и по непрямым расходам, включая компенсацию временной нетрудоспособности [5, 6].

Несмотря на интенсивное изучение, многие стороны патогенеза СРК остаются недостаточно ясными. По современным представлениям это многофакторное заболевание, патофизиологической основой

которого считаются висцеральная гиперчувствительность и моторно-эвакуаторные нарушения [13, 20]. В центре внимания исследователей, помимо дальнейшего изучения патогенетических аспектов данной патологии, находится проблема оптимизации терапии СРК [5, 6, 9, 11, 18, 19]. На сегодняшний день не имеется комбинированной схемы лечения, позволяющей добиться качественных результатов и призванной ориентировать врача на соответствующий эталон в этом отношении. Дискутируется вопрос о стратегии лечения заболевания. Комплексные фармакоэкономические исследования, которые определили бы полноценную терапевтическую позицию при СРК, малочисленны [10, 11, 19].

Цель работы состояла в проведении сравнительного анализа клинико-экономической эффективности разных схем ле-

чения СРК и оценке их фармакоэкономической целесообразности по отдаленным результатам наблюдения.

Материал и методы исследования

В открытом сравнительном исследовании приняли участие 180 больных с разными формами СРК, которых отбирали из числа госпитализированных в стационар и лечившихся в амбулаторных условиях. В соответствии с формой заболевания, определявшейся по ведущему клиническому симптому, больные были разделены на три группы по 60 пациентов в каждой. *Первая* группа с доминированием в клинической картине абдоминальной боли обозначена как вариант СРКБ. Пациенты с преобладанием в клинической картине констипации и дискомфорта в брюшной полости были объединены

Таблица 1

Схемы «типичной практики» лечения больных с разными формами СРК

Схема лечения	Компоненты схемы	Группа больных
С ТП ₁	Раствор платифиллина гидрохлорида 0,25% — 2,0 в сутки — 10 дней, дротаверина гидрохлорид 0,16 — в течение 28 дней, amitriptilin 0,1 — 28 дней	СРКБ
С ТП ₂	Раствор платифиллина гидрохлорида 0,25% - 2,0 в сутки — 10 дней, дротаверина гидрохлорид 0,16 — 28 дней, amitriptilin 0,1 — 28 дней, сенале 3 г в сутки — 28 дней	СРКЗ
С ТП ₃	Раствор платифиллина гидрохлорида 0,25% — 2,0 в сутки — 10 дней, дротаверина гидрохлорид 0,16 — 28 дней, amitriptilin 0,1 — 28 дней, активированный уголь 1 г в сутки — 28 дней	СРКБ+М

Таблица 2

Схемы «оптимального выбора» лечения разных форм СРК

Схема лечения	Компоненты схемы	Группа больных
С ОВ ₁	Мебеверин гидрохлорид (дюспаталин) 0,4 в сутки — 28 дней, тианептин (коаксил) 0,025 — 28 дней	СРКБ
С ОВ ₂	Мебеверин гидрохлорид (дюспаталин) 0,4 в сутки — 28 дней, тианептин (коаксил) 0,025 — 28 дней, лактулоза (дюфалак) 45 мл в сутки — 10 дней	СРКЗ
С ОВ ₃	Мебеверин гидрохлорид (дюспаталин) 0,4 в сутки — 28 дней, тианептин (коаксил) 0,025 — 28 дней, симетикон (эспумизан) 0,12 — 10 дней	СРКБ+М

в вариант СРКЗ (вторая группа). Сочетание трех признаков — дискомфорта или умеренных болевых ощущений в животе, констипации и метеоризма с превалированием последних — позволили выделить самостоятельную (третью) группу СРКБ+М. Диагностика СРК осуществлялась согласно современным международным рекомендациям (Римские критерии II). Для дифференциальной диагностики с синдромосходными заболеваниями проводили лабораторные, инструментальные (эндоскопические), бактериологические исследования, а также морфологические исследования биоптатов, взятых при колоноскопии. Соотношение женщин и мужчин в целом по группе с СРК составило 3,6:1, средний возраст — 27,8±7,1 года. В 10% случаев заболевание было выявлено впервые. У 54% больных длительность его составила от 1 года до 5 лет, у 35% — 5–10 лет, у 7% — 10–15 лет, у 4% — свыше 15 лет.

У 76% пациентов заболевание часто имело рецидивирующее или непрерывное течение (32 и 44% соответственно). Контрольную группу составили 25 добровольцев (15 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 18 до 32 лет (средний 26±5,71 года). При их комплексном клинико-инструментальном обследовании патологии внутренних органов и нарушений физического и психического здоровья не выявлено.

Известно, что терапия СРК имеет принципиальные отличия от ведения больных при другой патологии внутренних органов. Для лечения пациентов с СРК, согласно имеющимся рекомендациям [3–6, 8, 11, 15], применялась двухэтапная программа: курс первичной терапии, результаты которой являются одним из ключевых компонентов в постановке диагноза, и последующая базовая терапия. Первичный курс заключался в назначении схем, чаще всего традиционно используемых в повседневной практике терапевта — «типич-

ная практика» (ТП) — табл. 1.

Схемы, включающие современные фармакологические препараты с высокой клинической эффективностью лечения СРК, доказанной в многочисленных зарубежных исследованиях [10, 11, 14, 15, 18, 19], определили терапию «оптимального выбора» (ОВ) — табл. 2.

В зависимости от основного клинического симптома и схем лечения больные были распределены на группы: 90 пациентов получали схемы «типичной практики» (три группы), 90 — схемы «оптимального выбора» (три группы). Названные схемы составили содержание первичного курса терапии СРК в течение 28 дней. В дальнейшем, в случаях обострения заболевания, указанные схемы применялись в амбулаторной практике или в условиях терапевтического стационара по месту жительства.

Как известно, сравнение исследуемого лечения может проводиться:

- с лекарственным препаратом или нелекарственным лече-

Таблица 3

Распределение больных с учетом клинической эффективности различных схем лечения СРК, %

Результаты лечения	Группа больных и схема лечения					
	СРКБ		СРКЗ		СРКБ+М	
	С ТП ₁	С ОВ ₁	С ТП ₂	С ОВ ₂	С ТП ₃	С ОВ ₃
Улучшение	76,7	88,6	66,6	76,6	73,3	80
Без динамики	23,3	11,4	33,4	23,4	26,7	20

нием, чаще всего традиционно используемым по аналогичным показаниям («типичная практика»);

- с лекарственным препаратом (схемой лечения) или нелекарственным лечением, являющимся на современном уровне развития медицины оптимальным (т. е. наиболее эффективным и безопасным) среди используемых по аналогичным показаниям;

- с наиболее дешевым лекарственным препаратом или нелекарственным лечением, используемым по аналогичным показаниям;

- с отсутствием лечения [16].

Выбор метода сравнения вариантов лечения осуществляли на основании вышеуказанных принципов. Выделяли два варианта эффективности первичного курса терапии СРК: улучшение (уменьшение или исчезновение клинических признаков заболевания) и без изменений (отсутствие динамики клинических признаков). Критерием оценки являлись средние сроки купирования основных симптомов (абдоминальной боли, констипации, абдоминальной боли и метеоризма).

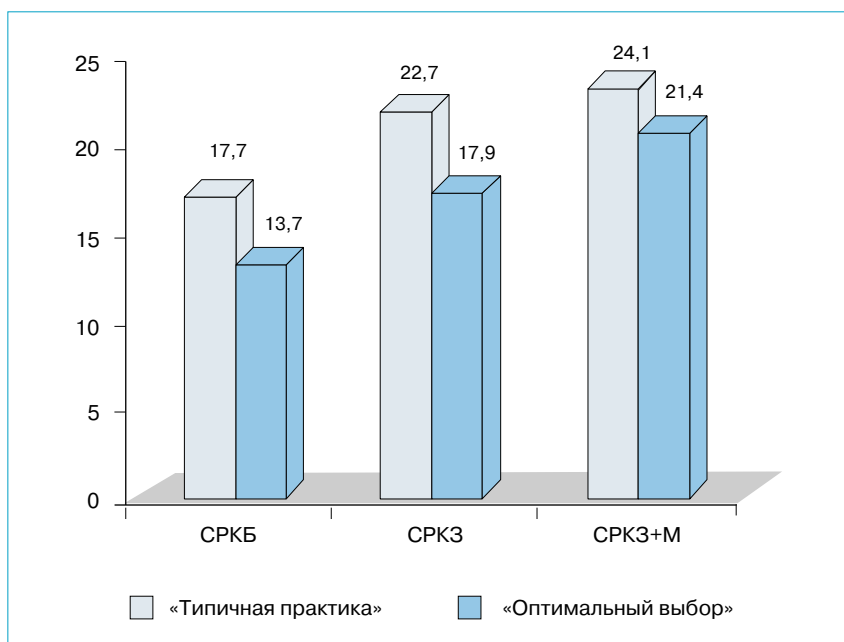
Эффективность разных схем терапии СРК изучали путем проспективного исследования отдаленных результатов лечения на основе анализа фактических данных амбулаторных карт больных, включенных в исследование и находившихся на диспансерном наблюдении в лечебно-профилактических учреждениях по месту жительства, а также све-

дений, полученных при документированных визитах к врачу. Средние сроки наблюдения составили 3 года. Экономическую целесообразность применявшихся схем оценивали по результатам фармакоэкономического анализа показателя «затраты—эффективность» [1, 2, 10]. Для статистической обработки данных использовался пакет программ Microsoft Office XP: Access, Excel; БИОСТАТ 4.03; Statistica release 5.0 for Windows (Basic Statistic and Statistica module Switcher). В различных ситуациях применялись как параметрические, так и непараметрические статистические критерии. Полученные результаты расценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты клинической эффективности первичного курса терапии СРК представлены в табл. 3.

К завершению первичной 4-недельной курсовой терапии все схемы продемонстрировали достаточно значимое клиническое действие. Однако максимальный эффект (80–88,6%) отмечен при назначении схем «оптимального выбора» и в большей степени у больных с доминированием в клинической картине абдоминальной боли и комбинации трех симптомов. На 4–4,8 дня меньше у этой категории больных был также средний день купирования основных клинических проявлений СРК по сравне-



Сроки купирования основных клинических симптомов (день лечения)

Таблица 4

Распределение больных с учетом частоты рецидивов по годам после курсовой фармакотерапии, абс. число / %

Сроки развития рецидива	Группа больных и схема лечения					
	СРКБ		СРКЗ		СРКЗ+М	
	С ТП ₁	С ОВ ₁	С ТП ₂	С ОВ ₂	С ТП ₃	С ОВ ₃
6 мес	11/36,4	2/6,7	13/43	1/3	11/36	0
1 год	3/10	2/6,7	5/16	3/10	6/20	2/7
1,5 года	3/10	1/3,2	2/7	2/7	2/7	1/3
2 года	6/20	2/6,7	1/3	4/14	0	1/3
2,5 года	0	2/6,7	0	0	2/7	3/10
3 года	4/13,6	0	4/14	2/7	3/10	2/7
Всего ...	27/90	9/30	25/83	13/43	24/80	9/30

Таблица 5

Суммарные затраты на медикаменты и показатели «затраты – эффективность» в схемах курсовой терапии СРК

Схема лечения	Вариант СРК	Стоимость схем лечения, руб.	Эффективность (частота ремиссии за 3 года)	Показатель «затраты–эффективность»
С ТП ₁	СРКБ	235,98	0,1	2539,8
С ОВ ₁	СРКБ	812	0,6	1353,3
С ТП ₂	СРКЗ	351,42	0,17	2067,17
С ОВ ₂	СРКЗ	1129,25	0,57	1981
С ТП ₃	СРКЗ+М	266,58	0,2	1332,9
С ОВ ₃	СРКЗ+М	871,4	0,77	1131,69

нию с получавшими схемы «типичной практики» (см. рисунки).

Систематизированных клинических исследований с оценкой эффективности лечения СРК при изменившихся в настоящее время условиях и возможностях терапии указанного контингента больных недостаточно [5, 18]. В связи с этим нами был проведен проспективный анализ течения заболевания после первичной курсовой терапии. Уточнялась целесообразность двухэтапного подхода к лечению СРК, определенного в Римских критериях II, в отношении как улучшения течения заболевания при его первичном выявлении, так и влияния на детерминанты отдаленного прогноза. В процессе диспансерного наблюдения за больными регистрировали появление клинически значимых симптомов СРК, трактуемых как развитие рецидива. По-

следний показатель, являясь интегральной характеристикой тяжести течения заболевания, в дальнейшем применялся при расчетах фармакоэкономической эффективности медикаментозных схем. В случаях выраженного ухудшения состояния и появления развернутой клинической картины СРК больные повторяли лечебный курс с использованием схемы лекарственных препаратов, получавших ими ранее.

Результаты проспективного исследования, представленные в табл. 4, характеризуют довольно низкий клинический эффект от 4-недельной курсовой терапии схемами «типичной практики». Так, уже в первый год были зарегистрированы клинически значимые обострения практически у каждого третьего больного с СРК, леченного с применением этого фармакотерапевтического подхода. При использовании схем

«оптимального выбора» рецидивы отмечены у значительно меньшего количества больных (7–13%), а к концу наблюдения 30% рубеж обострений зафиксирован лишь у пациентов с доминированием в клинической картине констипации.

Принимая во внимание, что клинико-экономический анализ с позиций доказательной медицины должен способствовать повышению качества медицинской помощи, нами была проведена фармакоэкономическая оценка эффективности лечения СРК [9]. Стоимость лекарственных препаратов рассчитывали по средним ценам на медикаменты в Ростовской области на 1 января 2002 г., установленным Ростовским областным информационно-аналитическим центром. Так как схемы лечения больных с разными формами СРК были патогенетически обоснованы и направлены на достижение ос-

новной цели — купирование клинических проявлений заболевания, считали целесообразным провести фармакоэкономический анализ «затраты—эффективность». Известно, что этот анализ позволяет учесть и соотнести как расходы, так и эффективность (результаты) лечебных мероприятий и определить наиболее приемлемую с экономической точки зрения схему, которая характеризуется меньшими затратами на единицу эффективности [1]. В расчеты каждого случая лечения не включали не прямые расходы. Основной акцент был сделан на более точный подсчет полной стоимости лекарственных схем и определение эффективности лечения — частоты ремиссии СРК.

Исходя из данных фармакоэкономического анализа вполне предсказуемой оказалась недостаточная высокая клиническая эффективность схем «типичной практики», несмотря на относительно невысокие затраты на

медикаменты для первичного курса лечения с их применением (табл. 5). Так, частота ремиссии СРК к концу 3-го года наблюдения при данном подходе к терапии составила 0,1–0,2 (т. е. лишь 10–20% больных не имели клинически значимых проявлений заболевания, требующих медикаментозного воздействия).

Стоимость медикаментозного лечения одного больного в течение 3 лет наблюдения указанными схемами значительно превышает затраты на применение лекарственных схем «оптимального выбора» как в качестве первичного курса, так и последующей базовой терапии.

Выводы

1. Выбор варианта фармакотерапии при рассмотренной патологии должен проводиться дифференцированно с учетом ведущего клинического симптома заболевания, базироваться на способности комбинации

препаратов влиять на регресс клинических признаков периода обострения СРК и оказывать последующее пролонгированное действие.

2. Проспективное наблюдение больных с СРК после курса первичной терапии подтверждает целесообразность проведения двухэтапной программы медикаментозной поддержки.

3. При выборе первичного 4-недельного курса терапии следует отдавать предпочтение комбинациям лекарственных препаратов, характеризующихся высокой селективностью в отношении основных проявлений СРК, что обосновано как клинической, так и экономической эффективностью. В качестве базисного препарата в схемах терапии может быть рекомендован мебеверин гидрохлорид (дюспаталин).

4. В процессе разработки стандартов лечения СРК необходимо учитывать результаты фармакоэкономического анализа.

Список литературы

1. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов С.Г. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). — М.: Ньюдиамед, 2000. — 80 с.
2. Авксентьева М.В., Герасимов С.Г., Воробьев П.А. Методологические проблемы проведения и практического внедрения результатов клинико-экономического анализа // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2001. — № 4. — С. 3–8.
3. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника: Материалы круглого стола // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — Т. 9, № 2. — С. 61–71.
4. Ивашкин В.Т. Синдром раздраженного кишечника: Практическое руководство для врачей. — М.: РГА, 1999. — С. 28.
5. Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: МЕДпресс, 2001. — 88 с.
6. Костенко М.Б. Синдром раздраженного кишечника: критерии течения и прогноза, подходы к тера-
7. Калинин А.В., Златкина А.Р., Белоусова Е.А. и др. Этиология, патогенез, клиника и принципы лечения синдрома избыточного газообразования в кишечнике // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 2. — С. 63–66.
8. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.
9. Яковлев А.А. Синдром раздраженного кишечника: клинико-патогенетические аспекты и дифференцированная терапия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2002.
10. Akehurst R., Kaltenthaler E. Treatment of irritable bowel syndrome: a review of randomised controlled trials // Gut. — 2001. — Vol. 48. — P. 272–282.
11. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. 652–668.
12. Camilleri M., Coulie B., Tack J.F. Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges // Gut. — 2001. — Vol. 48. — P. 125–131.
13. Delvaux M. A new mebeverine formulation in clinical practice // Irritable bowel syndrome: diagnosis, psychology, and treatment / Edited by P. Denis. — Berlin, New York, 1995. — P. 31–35.
14. Drossman D.A. Review article: an integrated approach to the irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 13 (suppl. 2). — P. 3–14.
15. Drossman D.A., Whitehead W.E., Camilleri M. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 112. — P. 2120–2137.
16. Granata A.V., Hillman A.L. Competing practice guidelines: using cost-effectiveness analysis to make optimal decisions // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 128. — P. 56–63.
17. Stockbrugger R.W., Jones R., Kennedy T. et al. Illustrated case histories in irritable bowel syndrome. — London, 1996. — 48 p.
18. Talley N.J. New therapeutic insights into irritable bowel syndrome // Digestive Disease Week. — 2001. — Day 1 — May 20.

19. Wells N.E.J., Hahn B.A., Whorwell P.J. Clinical economics review: irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1997. — Vol. 11. — P. 1019–1030.
20. Whitehead W.E., Crowell M.D., Davidoff A.L. et al. Pain from rectal distention in women with: relationship to sexual abuse // Dig. Dis. Sci. — 1997. — Apr. — P. 796–804.

Pharmacoeconomical substantiation of therapy for the patients with irritable bowel syndrome

Yakovlev A.A., Tarasova G.N.

Complex relative assessment of clinical and pharmacoeconomical efficacy of different modes of therapy for the patients with irritable bowel syndrome has been implemented and the long-term results of treatment were investigated at long observation (for 3 years) in 180 patients. It was found out, that the therapy with drugs, highly selective for basic symptoms of disease, has high efficacy.

Key words: irritable bowel syndrome, mebeverine.

УДК 616.831.322-004-02:616.36

Печеночная энцефалопатия: клинические варианты и терапевтические возможности

А.О. Буеверов

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

В лекции дано понятие печеночной энцефалопатии, рассмотрены патогенез этого состояния и факторы, приводящие к его появлению или углублению. Описаны портосистемная и клинические формы: синдром Рейе, дефицит ферментов орнитинового цикла, псевдопортосистемная энцефалопатия, фульминантная печеночная недостаточность. Представлены особенности диагностики и прогноз в зависимости от стадии печеночной энцефалопатии. Подробно изложены как общие терапевтические меры, в том числе диета, так и медикаментозное лечение с применением лактулозы, промежуточных метаболитов цикла мочевины, бензоата и финилацетата натрия, аминокислот с разветвленной цепью, антибиотиков.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, цирроз печени.

Энцефалопатия определяется как патологическое изменение функций головного мозга невоспалительного генеза, вызванное различными факторами и проявляющееся разнообразными нервно-психическими нарушениями. Под термином *печеночная энцефалопатия* (ПЭ) понимают весь комплекс церебральных нарушений, развивающихся вследствие острого или хронического поражения печени. Потенциально обратимые неврологические и психические нарушения варьируют по интенсивности и могут наблюдаться в разных комбинациях, что позволяет выделить стадии ПЭ, которые по сути, с учетом их обратимости, являются степенями тяжести заболевания.

Патогенез

В развитии ПЭ принимают участие два основных патогенетических механизма: *первый* — острое или хроническое заболевание печени, сопровождающееся выраженным снижением ее детоксицирующей функции, *второй* — формирование функциональных или анатомических шунтов между системами портального и общего кровообращения, ведущее к проникновению токсических продуктов кишечного происхождения в головной мозг. Знание указанных механизмов дает врачу возможность в определенной мере предвидеть развитие ПЭ у пациента с тем или иным патологическим состоянием. Так, при фульминантной печеночной недостаточности ПЭ наблюдается почти у всех обследуемых, по-

сле хирургического наложения портокавального шунта — у 25–40%. У больных циррозом в патогенезе ПЭ участвует как «внутренний», так и «внешний» механизм, что ведет к развитию клинически манифестной энцефалопатии у 30–50%, а латентной — у 50–70%. Знание патогенетических факторов ПЭ важно также для выбора оптимального метода лечения (табл. 1).

Многолетние исследования патогенеза ПЭ позволяют прийти к выводу, что, по всей видимости, названные выше механизмы действуют в совокупности. Комбинация неблагоприятных факторов у больного с острой или хронической патологией печени ведет к развитию комплекса нервно-психических нарушений, обозначаемых как ПЭ.

Большое значение для клинициста имеет знание разреша-

ющих (триггерных) факторов, действие которых приводит к дебюту или углублению выраженности ПЭ (табл. 2).

Клинические формы

ПЭ представляет собой гетерогенную группу состояний, которая подразделяется на 5 форм (табл. 3).

Цирроз печени вследствие развития портальной гипертензии и печеночной недостаточности ведет к портосистемной ПЭ (ПСЭ) в одном из указанных вариантов, которые могут переходить один в другой. Вместе с тем ПСЭ у больных циррозом следует дифференцировать с псевдоПСЭ, описанной Н. Kalk в 1958 г. и известной также под названиями «ложная печеночная кома» и «электролитная кома». Ведущая роль в патогенезе псевдоПСЭ принадлежит электролитному дисбалансу, представленному гипокалиемией и/или гипонатриемией, а также гипомагниемией, обуславливающими гипотоническую дегидратацию клеток головного мозга. Наиболее частая причина «электролитной комы» — передозировка петлевых диуретиков.

Латентная ПСЭ трудна для диагностики, так как в этих случаях отсутствует субъективная и объективная клиническая симптоматика, а также изменения при регистрации спонтанной электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Однако распознавание этой формы крайне важно по двум причинам:

1) латентная ПСЭ у больных циррозом встречается в 50–70% случаев, т. е. представляет собой наиболее частое осложнение заболеваний печени независимо от этиологии;

2) латентная ПСЭ сопровождается неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, в том числе при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском создания аварийных ситуаций.

С целью ранней диагностики

Таблица 1

Патогенетические факторы печеночной энцефалопатии

<ol style="list-style-type: none"> 1. Эндогенные нейротоксины (↑) <ul style="list-style-type: none"> • Аммиак • Меркаптаны, производные метионина • Коротко- и среднепечочные жирные кислоты • Фенолы 2. Аминокислотный дисбаланс <ul style="list-style-type: none"> • Ароматические аминокислоты (↑) <ul style="list-style-type: none"> – фенилаланин, тирозин, метионин, триптофан • аминокислоты с разветвленной цепью <ul style="list-style-type: none"> – лейцин, изолейцин, валин (↓) 3. Нарушение баланса нейротрансмиттеров <ul style="list-style-type: none"> • Ложные нейротрансмиттеры (↑) <ul style="list-style-type: none"> – октопамин, фенилэтанолламин и др. • возбуждающие нейротрансмиттеры (↓) <ul style="list-style-type: none"> – дофамин, норадреналин • тормозные нейротрансмиттеры (↑) <ul style="list-style-type: none"> – серотонин, ГАМК 4. Изменения постсинаптических рецепторов <ul style="list-style-type: none"> • Активность бензодиазепиновых рецепторов (↑) • Пикротоксин 5. Нарушение функционирования гематоэнцефалического барьера <ul style="list-style-type: none"> • Повышение проницаемости • Нарушение транспорта энергетических субстратов
--

Таблица 2

Триггерные факторы печеночной энцефалопатии

<ol style="list-style-type: none"> 1. Поступление белка (↑) <ul style="list-style-type: none"> • Богатая белком диета (7–10%) • Желудочно-кишечное кровотечение (25–30%) 2. Катаболизм белка (↑) <ul style="list-style-type: none"> • Дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции, гипергликокемия 3. Факторы, снижающие детоксицирующую функцию печени <ul style="list-style-type: none"> • Алкоголь, лекарства, экзо- и эндотоксины, инфекция (10–18%) • Запоры 4. Фактор некроза опухоли α – TNFα (↑) 5. Связывание ГАМК-рецепторов (↑) <ul style="list-style-type: none"> • Производные бензодиазепина, барбитуровой кислоты, феноксиазина (10–15%) 6. Метаболические нарушения <ul style="list-style-type: none"> • Ацидоз, азотемия (25–30%) • Гипогликемия 7. Электролитные нарушения <ul style="list-style-type: none"> • Калий (↓), натрий (↓), магний (↓), марганец (↑) 8. Циркуляторные нарушения <ul style="list-style-type: none"> • Гиповолемия, гипоксия 9. Подавление синтеза мочевины <ul style="list-style-type: none"> • Диуретики (25–30%), цинк (↓), ацидоз
--

ПСЭ в клинической практике широко применяются психометрические тесты: связи чисел

(табл. 4, рис. 1), число-буква, линии, почерка (рис. 2), арифметический, пересказа и др.

Таблица 3

Клинические формы печеночной энцефалопатии

1. Синдром Рейе
2. Дефицит ферментов орнитинового цикла
 - Гипераммониемия I типа
 - Гипераммониемия II типа
3. Псевдопортосистемная энцефалопатия
4. Фульминантная печеночная недостаточность
5. Портосистемная энцефалопатия
 - Субклиническая (латентная)
 - Острая
 - Острая рецидивирующая
 - Хроническая персистирующая
 - Хроническая рецидивирующая

Таблица 4

Интерпретация результатов теста связи чисел

Время, с	Баллы	Стадия ПЭ
<40	0	Нет
41–60	1	0, I
61–90	2	I, I–II
91–120	3	II
>120	4	II–III

Следует учитывать, что за простотой и удобством психометрических тестов скрываются определенные недостатки, к которым, в первую очередь, относится влияние на их результаты многочисленных экзогенных и эндогенных факторов. Вероятность гиподиагностики ПЭЭ можно свести к минимуму, используя у одного пациента не-

сколько тестов и интерпретируя результаты в комплексе.

Острая и острая рецидивирующая формы ПЭЭ проявляются клинической манифестацией энцефалопатии у больных хроническим заболеванием печени. Как правило, у таких пациентов имеется фоновая латентная ПЭЭ, которая остается нераспознанной при отсутствии целена-

правленного диагностического поиска. Манифестация может быть различной степени выраженности – от I до IV стадии и нередко, хотя и не всегда, обусловлена действием одного или нескольких триггерных факторов. Элиминация разрешающего фактора и терапевтические меры обычно ведут к ликвидации всех клинических симптомов.

Хроническая персистирующая ПЭЭ наблюдается редко, преимущественно у больных с выраженными портосистемными коллатеральными, в том числе созданными в результате хирургического вмешательства. Помимо типичной психоневрологической симптоматики, обнаруживаются постепенно проявляющиеся признаки миелопатии: атаксия, хореоатетоз, параличи, колющие или сверлящие боли. Нарушения обычно необратимы и ведут к церебральной атрофии и деменции.

Клинические стадии

Установление стадии ПЭЭ имеет важное значение для оценки прогноза, так как этот критерий входит в наиболее надежную систему определения тяжести цирроза – функциональную классификацию Чайлда–Пью. Как уже отмечалось, стадии ПЭЭ, в сущности, являются степенями ее тяжести ввиду их потенциальной обратимости. Симптомы, характеризующие ПЭЭ 0–IV стадий, суммированы в табл. 5.

Достаточно характерен для ПЭЭ II–III стадий так называемый хлопающий тремор, или астериксис, проявляющийся быстрыми сгибательными и разгибательными движениями в лучезапястных суставах.

На рис. 3 представлено фото пациента с ПЭЭ I стадии: отмечается растерянный вопрошающий взгляд, что связано с дезориентацией во времени и пространстве.

ПЭЭ сопровождается также изменениями ЭЭГ, которые стано-

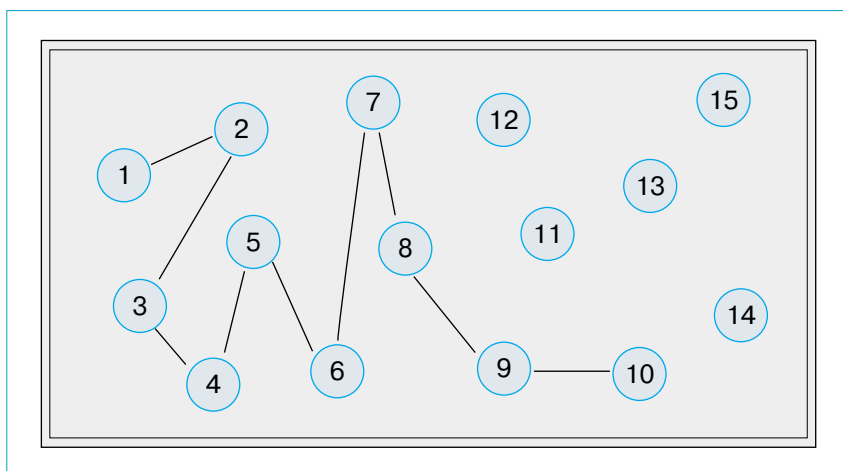


Рис. 1. Тест связи чисел

вятся явными на II стадии: уплотнение кривой альфа-ритма, затем появление тета- и дельта-активности. При ПЭ 0–I стадий ЭЭГ-диагностика осуществляется с использованием зрительных вызванных потенциалов.

Для оценки состояния сознания у больного с ПЭ, в том числе в динамике на фоне терапии, может применяться также шкала комы Глазго (табл. 6). Сумма баллов определяет сознание пациента от ясного (15 баллов) до атонической комы (3 балла).

Прогноз

ПЭ – один из важнейших факторов, определяющих прогноз заболевания печени. При ПСЭ, развивающейся у больных циррозом, прогностическое значение оценить труднее, чем при фульминантной печеночной недостаточности, в первую очередь вследствие влияния многочисленных дополнительных факторов. Однако в литературе имеются статистические сведения, позволяющие приблизительно определить ближайший прогноз у больного с ПСЭ. При ПЭ 0–I стадий в текущую госпитализацию выживаемость приближается к

100%, прогрессивно ухудшаясь с углублением стадии энцефалопатии: при II стадии она составляет 60–75%, при III–IV – в среднем около 30%. До 10–20% пациентов остаются в живых после первого эпизода печеночной комы. Говоря о дополнительных факторах можно отметить следующее.

1. Эндогенная кома (вследствие потери паренхимы печени) имеет худший прогноз по сравнению с экзогенной (вследствие сброса нейротоксинов кишечного происхождения по портосистемным шунтам).

2. Важнейшее значение принадлежит объему остаточной паренхимы (косвенно опреде-

Рис. 2. Тест почерка

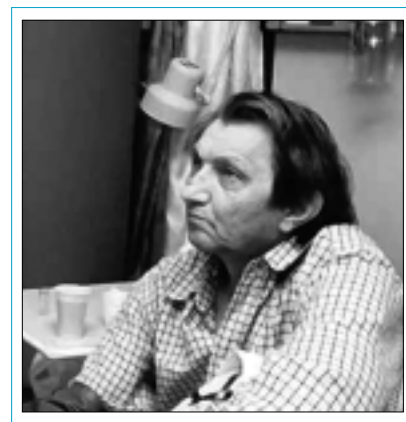
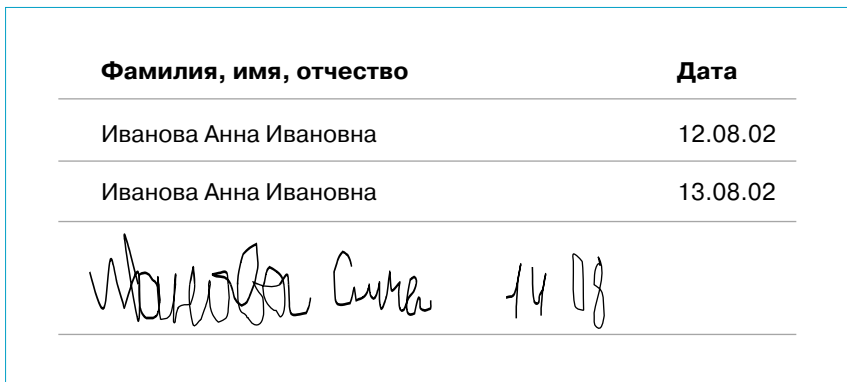


Рис. 3. Фото больного И. с печеночной энцефалопатией I стадии. У пациента растерянный вопрошающий взгляд, отмечается дезориентация во времени и пространстве

Таблица 5

Стадии печеночной энцефалопатии

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус	Поведение	Нейромышечные функции
0 (латентная)	Не изменено	Концентрация ↓ Память ↓ (выявляются при целенаправленном исследовании)	Не изменено	Время выполнения психометрических тестов ↑
I	Дезориентация Нарушение ритма сна и бодрствования	Логическое мышление ↓ Внимание ↓ Способность к счету ↓	Депрессия, раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия (+)
II	Сомноленция	Дезориентация во времени Способность к счету ↓↓	Апатия, агрессия, неадекватная реакция на внешние раздражители	Астериксис (+), выраженная дизартрия (++) , гипертонус
III	Сопор	Дезориентация в пространстве Амнезия	Делирий, примитивные реакции	Астериксис (++) , нистагм, ригидность
IV	Кома	—	—	Атония, арефлексия, отсутствие реакции на боль

Терапевтические мероприятия при печеночной энцефалопатии

Рекомендуемые меры	Латентная ПЭ	ПЭ I–II стадий	ПЭ III–IV стадий	Хроническая персистирующая ПЭ
Элиминация этиологических или триггерных факторов	++	++	++	++
Санация кишки	+	++	++	+
Ограничение пищевого белка	+	++	++	+
Лактулоза	++	++	++	++
Метаболиты орнитинового цикла	+	+ / ++	+ / ++	+
АКРЦ	+	++	+	+
Антибиотики	∅	++	++	∅
Флумазенил	∅	+	++	+

Примечание. ∅ – не рекомендуется, рекомендуется индивидуально +, безусловно рекомендуется ++

концентрации азотсодержащих соединений в крови, поэтому после улучшения состояния содержания белка в пище следует увеличивать в среднем на 10 г в 3 дня. После ликвидации признаков ПЭ (в том числе по результатам психометрических тестов) суточное количество белка может быть доведено до 80–100 г/сут (1–1,5 г/кг). Необходимо учитывать, что у каждого больного циррозом свой порог переносимости пищевого белка и при белковой интолерантности его дефицит нужно восполнять парентеральными инфузиями.

Калорийность пищи (1800–2500 ккал/сут) обеспечивается адекватным поступлением жиров (70–140 г) и углеводов (280–325 г). Углеводы способствуют уменьшению концентрации аммиака и триптофана в плазме, однако следует помнить, что большим циррозом свойственно нарушение толерантности к глюкозе, что иногда требует назначения инсулина. Применение фруктозы, сорбитола и ксилитола нецелесообразно вследствие повышенного риска лактат-ацидоза.

Пища больного циррозом должна содержать также адекватные количества витаминов и микроэлементов; при нарушении всасывания жирорастворимых витаминов показано их парентеральное введение.

Медикаментозная терапия

Лактулоза. Начиная с 1966 г. лактулоза рассматривается в качестве средства выбора для лечения и профилактики ПЭ. Представляя собой невсасывающийся дисахарид (1,4-β-галактозид-фруктоза), лактулоза снижает внутрикишечный pH, препятствует размножению бактерий-аммониепродуцентов, всасыванию аммиака и аминокислотных соединений, расщеплению глутамин в слизистой оболочке кишки. Препарат назначается 2–3 раза в день, дозировка индивидуальная; в качестве критерия эффективности рассматривается увеличение частоты стула до 2–3 раз в сутки. Наступление этого эффекта отражает снижение pH толстой кишки (<6,0).

Лактулоза – средство для длительной терапии, она может применяться неограниченное время пациентами с любой формой и стадией ПЭ. Побочные эффекты: тошнота, рвота, потеря аппетита, вздутие живота, диарея, тенезмы. Длительная диарея может приводить к дегидратации и электролитному дисбалансу, поэтому при подборе дозы следует придерживаться правила, относящегося к частоте стула: «не реже чем два, не чаще чем три». Некоторые пациенты плохо переносят лактулозу

из-за ее сладкого вкуса: чтобы избежать этого, рекомендуется добавлять лимонный сок.

Промежуточные метаболиты цикла мочевины. К ним относятся орнитин-аспартат, орнитин-α-кетоглутарат и аргинин-малат. Механизмы действия этих соединений представлены: 1) включением в орнитинный цикл в качестве субстратов и 2) стимуляцией активности ферментов орнитинового цикла. Получивший наибольшее распространение в России орнитин-аспартат выпускается как в виде раствора для внутривенной инфузии, так и в форме гранулята для перорального приема. Стандартная схема применения предусматривает внутривенное капельное введение 20–30 г препарата в течение 7–14 дней с последующим переходом на пероральный прием 9–18 г в сутки.

Бензоат и фенилацетат натрия с успехом используются для лечения пациентов с врожденными дефектами ферментов орнитинового цикла. Способность к связыванию аммиака в крови служит основанием для применения препаратов у больных с ПЭ, однако эффект их непродолжителен.

Аминокислоты с разветвленной цепью (АКРЦ). Хотя аминокислотный дисбаланс рассматривается в качестве одного из патогенетических факторов ПЭ, корреляция между соотно-

шением ароматических аминокислот и АКРЦ, с одной стороны, и выраженностью ПЭ, с другой, не обнаружена. Вероятно, положительный клинический эффект инфузий АКРЦ обусловлен уменьшением белкового катаболизма в печени и мышцах, а также улучшением обменных процессов в головном мозге. Следует учитывать, что АКРЦ являются важным источником белка для больных с ПЭ, которым требуется ограничение пищевого белка. Рекомендуемая дозировка — 0,3 г/кг/сут.

Антибиотики назначаются с целью подавления аммониепродуцирующей кишечной микро-

флоры. Неомидин (6–8 г/сут) и паромоцилин (3–4 г/сут) в настоящее время используются редко ввиду их ото- и нефротоксичности. В последние годы предпочтение отдается более безопасному рифаксимину (суточная доза 1200 мг, длительность курса 1–2 нед), ципрофлоксацину и метронидазолу.

Рассматривая возможность назначения антибиотиков больным с ПЭ, важно принимать во внимание не только их побочное действие, но и такой показатель, как соотношение стоимость/эффективность. Можно констатировать, что терапевтическая ниша антибиотиков при

ПЭ представлена двумя группами пациентов: 1) нуждающихся в усилении действия лактулозы; 2) не переносящих стандартную терапию.

Флумазенил — антагонист бензодиазепиновых рецепторов — назначается внутривенно струйно в дозе 0,2–0,3 мг, затем капельно 5 мг/ч. После улучшения состояния больного переходят на пероральный прием в дозе 50 мг/сут. Эффективность препарата выше, если причиной манифестации ПЭ явился прием барбитуратов или бензодиазепинов.

Рекомендации по лечению при различных стадиях и формах ПЭ суммированы в табл. 7.

Hepatic encephalopathy: clinical variants and therapeutic opportunities

Buyeverov A.O.

The concept of hepatic encephalopathy, its pathogenesis as well as causative and aggravating factors are given. Portosystemic and clinical forms are described: Reye's syndrome, deficiency of ornithine cycle enzymes, pseudo-portosystemic encephalopathy, fulminant hepatic failure. The features of diagnostics and prognosis according to the stage of hepatic encephalopathy represented. Common therapeutic measures are presented in detail, including diet, and drug therapy with application of lactulose, intermediate metabolites of urea cycle, sodium benzoas and phenylacetate, aminoacids with furcal chain, antibiotics.

Key words: hepatic encephalopathy, liver cirrhosis.

УДК 616.36-004-06:616.39-085

Коррекция трофологического статуса у больных циррозом печени

Э.Р. Буклис

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

Дано представление о трофологической недостаточности и методах диагностики этого состояния. При циррозе печени, особенно алкогольной этиологии, развитие трофологической недостаточности обусловлено нарушением метаболизма основных питательных веществ, существенной долей суточного калоража за счет алкоголя при недостатке питательных веществ, панкреатической мальдигестией. Представлена клиническая картина дефицита витаминов и микроэлементов. Лечение трофологической недостаточности при циррозе печени включает отказ от приема алкоголя, полноценное питание, назначение препаратов панкреатических ферментов, витаминов, по показаниям энтеральное и парентеральное питание.

Ключевые слова: трофологическая недостаточность, маразм, квашиоркор, цирроз печени.

Цирроз печени (ЦП) является конечной стадией ряда хронических заболеваний печени. К основным морфологическим характеристикам цирроза относятся разрастание соединительной ткани, а также деструктуризация и потеря функционально активной паренхимы. Так как печень служит центральным органом метаболизма белков, жиров и углеводов, то при циррозе происходит глубокое нарушение обмена основных питательных веществ в организме и развивается трофологическая недостаточность.

Трофологическая недостаточность (ТН) характеризуется дисбалансом между потребностями организма и поступлением питательных веществ, что наблюдается при недостаточном потреблении их с пищей и/или при нарушении утилизации в организме. Недостаточность питательных веществ постепенно

прогрессирует от истощения их запасов в тканях до биохимических и функциональных изменений и клинически проявляется в виде двух синдромов: квашиоркор и маразм. *Квашиоркор* — это белковая недостаточность, которая развивается при дефиците висцерального пула белков (белков крови и внутренних органов). Маразм — белково-энергетическая недостаточность, характеризующаяся истощением соматического пула белков (белков скелетных мышц) и запасов жира в организме (рис. 1). Наиболее часто в клинической практике встречается промежуточное состояние *маразм—квашиоркор* (рис. 2). Для установления диагноза и определения степени тяжести ТН рекомендуется проводить оценку трофологического статуса.

Трофологический статус отражает количество и качество

массы и структуры тела, а также состояние метаболических процессов в организме. Для оценки трофологического статуса применяются антропометрические и лабораторные методы исследования. Из антропометрических показателей наиболее часто применяются индекс массы тела (ИМТ), толщина кожной складки над трицепсом на уровне середины плеча (КЖСТ) и окружность мышц плеча (ОМП). ИМТ определяется как отношение массы тела (в кг) к росту (в м), возведенному в квадрат. Значения ИМТ менее 18,5 кг/м² свидетельствуют о дефиците массы тела.

К факторам риска развития ТН относится потеря **массы тела** в процентах по сравнению с исходной. Так, вероятность развития ТН очень велика, если потеряно: более 5% массы тела за один месяц, более 7,5% за 3 мес, более 10% за 6 мес.

Лабораторные показатели, характеризующие трофологический статус организма

Показатель	Норма	Умеренная ТН	Тяжелая ТН
Альбумин, г/дл	3,5–5,0	2,4–3,0	<2,4
Трансферрин, мг/дл	220–400	150–200	<150
Абсолютное число лимфоцитов, в 1 мм ³	2000–3500	800–1500	<800

микроэлементов и витаминов часто служит причиной развития панкреатита. Панкреатическая мальдигестия, дефицит желчных кислот и снижение синтеза энтерокиназы вызывают развитие синдрома мальабсорбции; нарушение всасывания питательных веществ усугубляет ТН и значительно ухудшает прогноз.

На энергетическом статусе сказываются уменьшение доли углеводов как источника энергии (2% у больных ЦП и 38% у здоровых людей) и увеличение доли жиров (соответственно 86 и 45%). Это происходит вследствие уменьшения образования глюкозы печенью и снижения запасов гликогена. После приема пищи у пациентов с ЦП отмечается более быстрая утилизация пищевых углеводов из-за нарушения способности печени к их депонированию, что сопровождается мобилизацией триглицеридов в качестве источника энергии. С другой стороны, по мере прогрессирования заболевания увеличиваются энергетические затраты организма в покое.

Наиболее ранняя и тяжелая ТН наблюдается у пациентов с алкогольным ЦП. Эндогенное истощение, обусловленное основным заболеванием, усугубляется экзогенным истощением больных, пренебрегающих элементарными диетическими рекомендациями в силу социальной деградации и восполняющих запасы энергии «пустыми» алкогольными калориями при повышенной потребности в питательных веществах, витаминах и микроэлементах. В частности, у лиц, потребляющих более 30% от общего количества калорий в сутки в виде алкоголя, имеется высокий риск раз-

вития недостаточности всех питательных веществ.

Для больных алкогольным ЦП характерна панкреатическая мальдигестия. Ее развитие может быть вызвано разными причинами. *Во-первых*, снижение синтеза ферментов поджелудочной железы происходит из-за общей нехватки белка в организме. *Во-вторых*, у этих больных, как правило, имеется хронический алкогольный панкреатит, который приводит к внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. *В-третьих*, для алкогольного ЦП характерны гиперацидные состояния, приводящие к «закислению» двенадцатиперстной кишки и инактивации кислотонеустойчивой панкреатической липазы.

Нарушение всасывания питательных веществ у алкоголиков может быть обусловлено не только ферментативной недостаточностью поджелудочной железы, но и изменением гастроинтестинальной моторики в результате прямого токсического влияния алкоголя на стенку тонкой кишки. Хроническое потребление алкоголя снижает кишечную активность дисахаридазы (главным образом лактазы), вследствие чего развивается симптоматическое нарушение толерантности к лактозе, что значительно утяжеляет диарею.

У больных алкоголизмом обнаруживается недостаточность большинства витаминов группы В (тиамин, рибофлавин, пиридоксин, фолаты, ниацин, пантотеновая кислота, биотин), витаминов А и С.

Недостаточность тиамина может выявляться даже у алкоголиков без признаков недостаточности питания и служить

причиной развития синдромов Вернике–Корсакова, бери-бери и полинейропатии.

Дефицит рибофлавина характерен для алкоголиков, особенно для лиц с осложнениями заболевания, требующими госпитализации. Экспериментальные данные показывают, что недостаточность этого витамина может приводить к снижению продукции протенинов, амилазы, химотрипсина и трипсина и играть большую роль в развитии панкреатической недостаточности. Рибофлавин является предшественником двух энзимов, участвующих в большом количестве реакций, включая промежуточный метаболизм пиридоксина и фолиевой кислоты. Поэтому недостаточность рибофлавина может служить причиной вторичного дефицита последних.

Низкое содержание пиридоксина отмечается более чем у 50% алкоголиков, даже при отсутствии нарушений функции печени и гематологических расстройств. Важное значение здесь имеет как недостаточное поступление его с пищей, так и повышенная деструкция и снижение синтеза данного витамина.

Широко известно, что у алкоголиков нередко выявляется дефицит фолиевой кислоты. Недостаточность фолатов может приводить к развитию гипоплазии слизистой оболочки тонкой кишки и снижению интестинальной абсорбции других питательных веществ.

Недостаточность витамина В₁₂ примерно у 40% пациентов вызвана расстройством его всасывания. Причем нарушение этого процесса может наблюдаться даже при отсутствии

время пребывания в желудке происходит инактивация кислотоустойчивой липазы соляной кислотой и уменьшается исходная концентрация фермента, что значительно снижает фармакологическое действие препарата. Эти данные еще раз подчеркивают высокую эффективность минимикросфер в энтеросолюбильной оболочке.

Доза ферментного препарата должна быть строго индивидуальной для каждого больного. Кроме того, необходимо проводить ее коррекцию в зависимости от динамики массы тела, качества стула и субъективных симптомов. Рекомендуемая начальная доза ферментов составляет 30 000 ед липазы на основные приемы пищи. Для достижения максимального эффекта ферментные препараты должны приниматься непосредственно перед едой и по возможности фракционно во время еды.

Как правило, на фоне длительно проводимой заместительной терапии панкреатическими ферментами симптомы недостаточности жирорастворимых витаминов постепенно стихают, поэтому параллельное назначение витаминов А, Е, К и D по-

казано только в случаях их выраженного дефицита. При клинических признаках недостаточности витаминов группы В, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ рекомендуется их парентеральное введение.

Прогрессирующее снижение синтетической функции печени у больных ЦП приводит к падению сывороточного уровня альбумина, развитию белковозависимых отеков и общей белковой недостаточности. При этом возможности обеспечения организма достаточным количеством белка ограничиваются высоким риском развития печеночной энцефалопатии. Парентеральное введение растворов альбумина и аминокислот позволяет поддерживать белковый статус пациентов. Тем не менее в тех случаях когда это возможно, лучше применять энтеральное питание. Рекомендуется начинать с 0,8–1,0 г/кг белка в сутки при пероральном или энтеральном введении питательных смесей под постоянным контролем переносимости белка пациентами. Следует подчеркнуть, что растительные белки значительно реже приводят к развитию печеночной энцефалопатии по сравнению с белками животного

происхождения. Если переносимость белка хорошая, то его количество можно увеличивать до 1,5 г/кг в сутки. При появлении признаков энцефалопатии показаны специальные печеночные питательные смеси с высоким содержанием аминокислот с разветвленной цепью и низким содержанием ароматизированных аминокислот и метионина. Необходимость ограничения ароматизированных аминокислот в питательных составах вызвана их способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и в качестве ложных нейромедиаторов predisposing к развитию печеночной энцефалопатии. Сохранение энергии у пациентов с высоким риском развития энцефалопатии, получающих печеночные питательные смеси, обеспечивается путем сведения до минимума разрушения эндогенного белка.

Таким образом, коррекция трофологической недостаточности при циррозе печени крайне необходима. Адекватная терапия трофологических расстройств позволяет уменьшить выраженность клинических проявлений заболевания и улучшить качество жизни больных.

Correction of the trophological status in liver cirrhosis patients

Buklis E.R.

The concept of malnutrition and methods of diagnostics of this state are presented. In liver cirrhosis, especially that of alcoholic etiology, development of malnutrition is caused by violation of basic nutrients metabolism, covering of the essential part of daily caloric value at the expense of alcohol with lacking of nutrient substances and pancreatic maldigestion. The clinical presentation of deficiency of vitamins and trace substances is represented. The treatment of malnutrition at liver cirrhosis includes complete withdrawal of alcohol intake, wholesome feeding, prescription of pancreatic enzymes, vitamins and enteral and parenteral feeding (under indications).

Key words: malnutrition, marasmus, kwasiorkor, liver cirrhosis.

УДК [616.36-002.12:578.891]-036.12-085

Комбинированная терапия при хронических вирусных гепатитах

Г. Рацци
(Италия)

Вирусы гепатитов В и С представляют огромную проблему для здравоохранения всего мира, так как приводят к хроническому прогрессирующему повреждению печени. К стандартным методам лечения относится интерферонотерапия (как правило, в комбинации с рибавирином при гепатите С), которая, к сожалению, имеет ограниченную эффективность и сопровождается большим количеством побочных действий. Перспективным методом лечения представляется использование комбинации ИФН- α и задаксинаTM. При комбинированной терапии число побочных эффектов не увеличивается.

Ключевые слова: хронический гепатит В и С, интерферон- α , ламивудин, рибавирин, задаксин.

По оценкам ВОЗ вирусом гепатита В (HBV) инфицировано более 400 млн человек во всех странах, причем в некоторых районах средиземноморского побережья, Среднего Востока и стран Юго-Восточной Азии эти показатели достигают 15%. До 20% инфицированных вирусом гепатита В становятся хроническими носителями инфекции.

Согласно некоторым данным, более 300 млн человек в мире являются носителями вируса гепатита С (HCV), число инфицированных в ряде регионов Азии достигает 10%. По сообщениям специалистов, у 50–70% носителей заболевание приобретает хронический характер. HCV-инфекция приводит к возникновению цирроза печени у 5% больных через 5 лет, у 20% — через 10 лет и у 30% — через 20 лет. Цирроз печени вирусной этиологии представляет собой фактор риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

К традиционным методам лечения хронических гепатитов С и В (ХГС и ХГВ) относится интерферонотерапия, которая, к сожалению, имеет ограниченную эффективность и сопровождается большим количеством побочных реакций. При ХГВ стойкий эффект от применения интерферона- α (ИФН- α) составляет 30–40%.

У пациентов с диагнозом ХГС использование ИФН- α приводит к положительным результатам на момент окончания лечения в 50% случаев. Приблизительно от 5 до 15% больных вынуждены прервать курс терапии по причине возникновения серьезных побочных действий. Только приблизительно у 20% пациентов получен стойкий ответ через 6 мес после прохождения курса лечения. К этому можно добавить, что лишь 10–15% больных активным вирусным циррозом или ХГС с генотипом 1b (по некоторым оценкам в эту категорию входит

до 45% всех инфицированных пациентов) отвечают на терапию ИФН- α .

Лечение хронического гепатита В

В последнее время было разработано несколько новых методов лечения больных ХГВ, включая использование антивирусных агентов (ламивудин, фамцикловир), биологических иммуномодуляторов, таких как интерферон, задаксин (тимальфазин, тимозин α 1), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор роста (GM-CSF), интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-12 (IL-12). Рассматривается также возможность применения иммунотерапии (противовирусный иммуноглобулин В, активированные Т-лимфоциты, вакцинация, трансплантация костного мозга) и молекулярных методов (рибозимы, антисмысловые олигонуклеотиды, моноклональные антитела).

Таблица 1

Сравнение результатов монотерапии хронического гепатита В, %

Препарат	Стойкий ответ	Сероконверсия	
		HbeAg–	HbsAg–
Интерферон-α	~ 30	~ 25	<10
Ламивудин	~ 16	<5	~ 3
Задаксин	~ 35	>50	>15

Результаты использования различных методов лечения при наличии у больных активной формы ХГВ обобщены в табл. 1. По уровню устойчивого ответа (вирусологического и биохимического) самой перспективной представляется терапия с применением **задаксина**.

На данный момент существуют разные пути усиления противовирусного действия тех или иных препаратов. Например — увеличение дозы или продолжительности лечения аналогами нуклеозидов. Однако ограничивающим фактором такого пути является формирование мутаций при использовании ламивудина или развитие нефротоксичности при повышении дозы адефорвира. Увеличение дозы ИФН приводит к усилению и возрастанию частоты побочных реакций при его применении. Рассматривается вариант воздействия на иммунный ответ за счет стимуляции Т-клеточной цитотоксичности, но и эти возможности ограничиваются вследствие слабой экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса на пораженных гепатоцитах.

В настоящее время возможности повышения результативности лечения за счет увеличения дозы лекарственного вещества реально существуют только для задаксина, так как пока не отмечалось токсических эффектов при увеличении дозы последнего. Это положение иллюстрируют данные рандомизированного контролируемого исследования II фазы, проведенного в Японии (61 пациент с ХГВ). Все обследуемые были разделены на три группы в зависимости от дозы задаксина™. Лечение проводилось в течение 6 мес, за которыми следовали еще 6 мес наблюдения. В *первой* группе назначали задаксин™ в дозе 0,8 мг 2 раза в неделю, во *второй* — 1,6 мг 2 раза в неделю, в *третьей* — 3,2 мг 2 раза в неделю. На рис. 1 показана зависимость вирусологического и биохими-

ческого ответа от дозы препарата. При введении 1,6 мг ответ получен у 21% пациентов, двукратное увеличение дозы повышало эффективность лечения более чем в 2 раза.

По своим свойствам задаксин™ аналогичен человеческому тимозину α1, являющемуся ацетилированным полипептидом, цепь которого состоит из 28 аминокислот (рис. 2). Лекарственный препарат задаксин синтезируется химическими методами и представляет собой очищенный стерильный лиофилизат, который перед введением (подкожно) разводят в 1 мл стерильной воды для инъекций.

Основной механизм действия задаксина™, определяющий его эффективность в лечении гепатита В, — это, в первую очередь, влияние на рост и дифференциацию Т-лимфоцитов. Препарат стимулирует созревание стволовых клеток (CD34+) в зрелые клетки CD3+ 4+ и пролиферацию CD4+ и CD8+, а

также повышает продукцию CD 4+ и CD45RO (Т-клетки памяти). Во-вторых, влияет на клетки, инфицированные вирусом, увеличивает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости I класса на гепатоцитах.

Перспективным представляется использование комбинации ИФН-α и задаксина™. Как показали результаты исследований, проводившихся в США, на Тайване и в Италии, задаксин™ позволил добиться стойкого ответа на терапию у больных ХГВ, не проявляя при этом токсичности. Эффективность комбинации его с лимфобластоидным ИФН-α (используемым в низких дозах) в лечении хронического гепатита В изучалась в открытом клиническом исследовании (фаза II), выполненном в Италии [12]. Критериями включения в исследование были наличие вирусной инфекции (положительный тест на HBV ДНК), признаки биохимической актив-

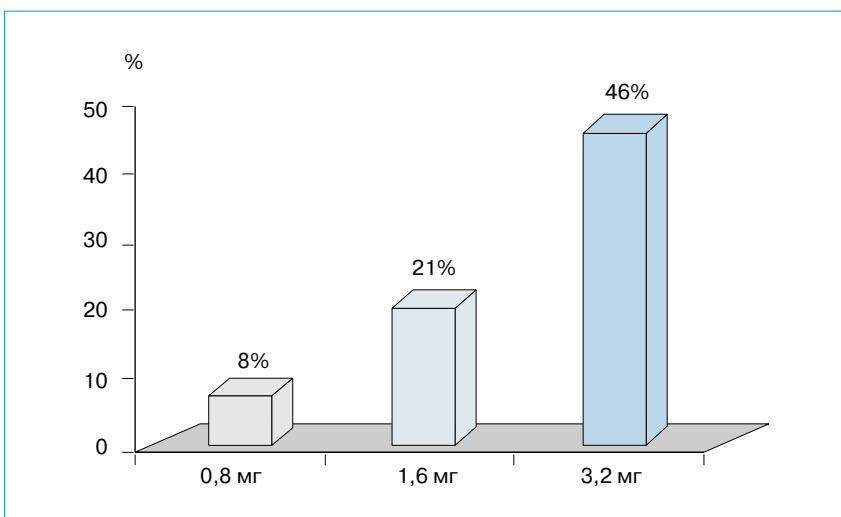


Рис. 1. Зависимость ответа на лечение от дозы задаксина

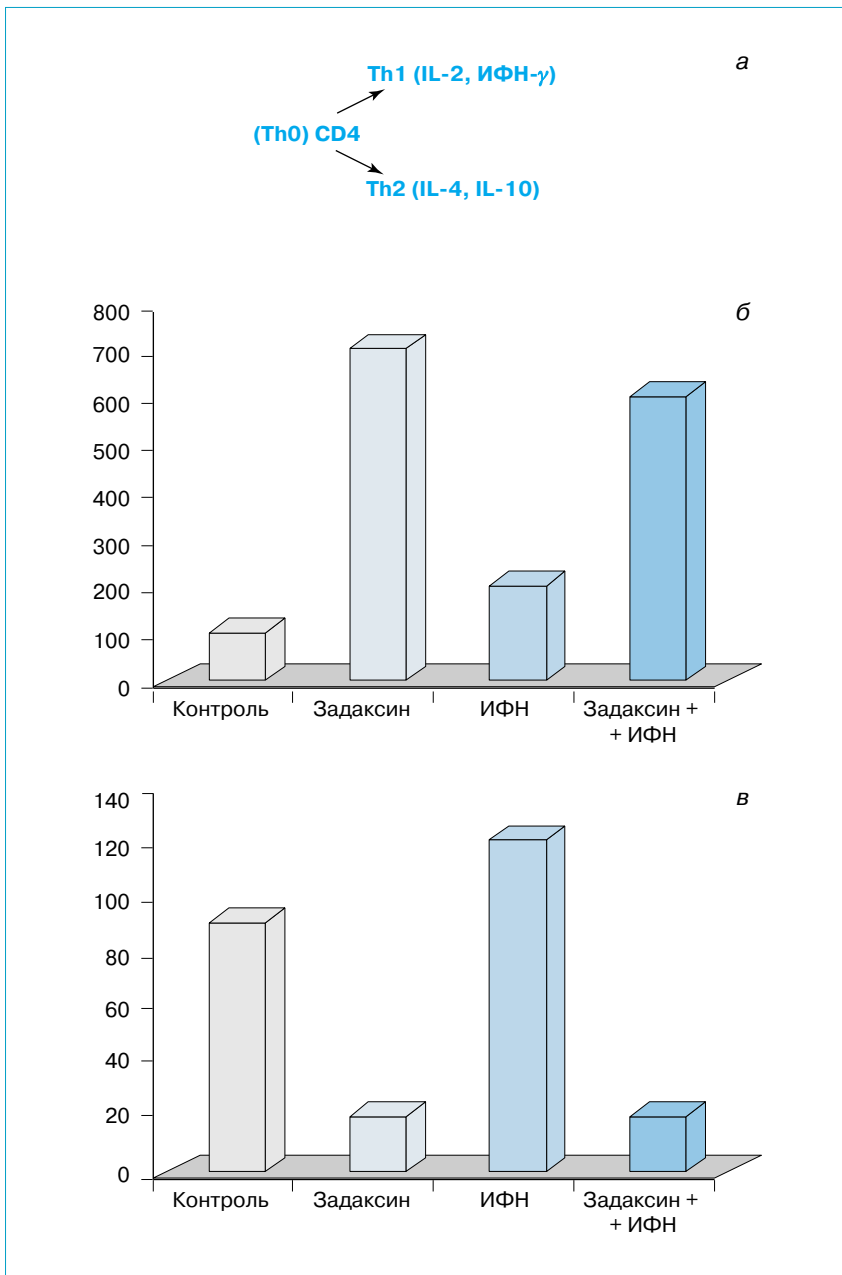


Рис. 4. Специфическое действие задаксина™ на мононуклеарные клетки и содержание цитокинов у больных вирусным гепатитом С. а – схема дифференцировки Т-хелперов; б – влияние задаксина на концентрацию IL-2 в сыворотке крови; в – влияние задаксина на концентрацию IL-4 в сыворотке крови

открывает новые перспективы для предлагаемой комбинации.

У пациентов с устойчивостью к ИФН могут быть использованы следующие схемы лечения:

- задаксин + интерферон;
- задаксин + ламивудин + интерферон;
- задаксин + адефовир + интерферон.

В случае противопоказаний

к назначению ИФН-α применяются:

- задаксин + ламивудин;
- задаксин + адефовир.

Некоторые из этих схем были использованы в клинической практике.

В Гонконге проведено исследование, в которое включено 20 HBeAg-негативных и HBeAb-положительных пациентов с ХГВ.

До начала испытаний у всех больных отмечались наличие HBeAg как минимум в течение 6 мес, положительный тест на HBV ДНК и повышенный уровень активности сывороточных трансаминаз. Задаксин™ вводили подкожно в дозе 1,6 мг 2 раза в неделю на протяжении полугода. Ламивудин применялся орально в ежедневной дозе 100–150 мг в течение 12 мес. Практически у всех пациентов в конце курса лечения задаксином™ и ламивудином ДНК вируса гепатита В была отрицательной. По имеющимся данным стойкий ответ на лечение достигнут у 70% больных (более чем через 6 мес наблюдения ДНК вируса гепатита В была отрицательной).

В Турции Sarue и соавт. (DDW, 2001; WCO 2002) выполнено клиническое исследование с участием 31 пациента, инфицированного прековровым мутантным штаммом HBV с высоким уровнем виремии. 10 больным назначалась монотерапия интерфероном-α2b в дозе 10 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12 мес; 21 пациент получал комбинированную терапию интерфероном-α2b 10 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12 мес и задаксином™ в дозе 1,6 мг 2 раза в неделю в течение 6 мес (рис. 3).

На момент окончания лечения было отмечено незначительное преимущество комбинированной терапии по сравнению с монотерапией ИФН, однако стойкий эффект был существенно выше при применении комбинированной терапии.

Лечение хронического гепатита С

Стандартным методом терапии ХГС в настоящее время является комбинация ИФН-α с рибавирином, эффективность которой также ограничена. Более того, примерно 10% больных имеют относительные, а 35% — абсолютные противопоказания к такой терапии. Таким

пользование задаксина™ и ИФН- α — более эффективный метод лечения хронических гепатитов В и С, чем монотерапия ИФН- α . Двенадцатимесячный курс лечения эффективнее, чем шестимесячный, случаев рецидивов не отмечено. При комбинированной терапии число побочных эффектов не увеличивалось. Кроме того, ответ на лечение наблюдался у «трудных» пациентов: с циррозом печени, генотипом 1b и ранее не ответивших на монотерапию ИФН.

Эти данные подтверждаются результатами рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого клинического испытания, проведенного К.Е. Scherman и соавт. [18], в котором при лечении ХГС сравнивалась эффективность комбинированной терапии задаксином™ и ИФН- α и монотерапии ИФН- α (в сочетании с плацебо) и группой плацебо с имитацией двух препаратов. Исследование проводилось в трех медицинских центрах с участием 101 пациента, которые были рандомизированы следующим образом: ИФН- α 2b в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю + задаксин™ в дозе 1,6 мг 2 раза в неделю ($n=25$); ИФН- α 2b в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю ($n=37$) и плацебо ($n=37$). Для ответивших на лечение был установлен 6-месячный период последующего наблюдения. В случае рецидива инфекции предлагалось пройти повторный курс по аналогичной схеме в течение 26 нед с последующим 26-недельным периодом наблюдения.

Гистологическое исследование ткани печени проводилось двумя, не связанными между собой, патологоанатомами. Биопсия выполнялась дважды: до проведения терапии и после окончания ее 6-месячного курса с целью исследования гистологической активности заболевания. Стойкий биохимический ответ (рис. 5) наблюдался у 42% пациентов в группе комбинированной терапии ИФН- α 2b + за-

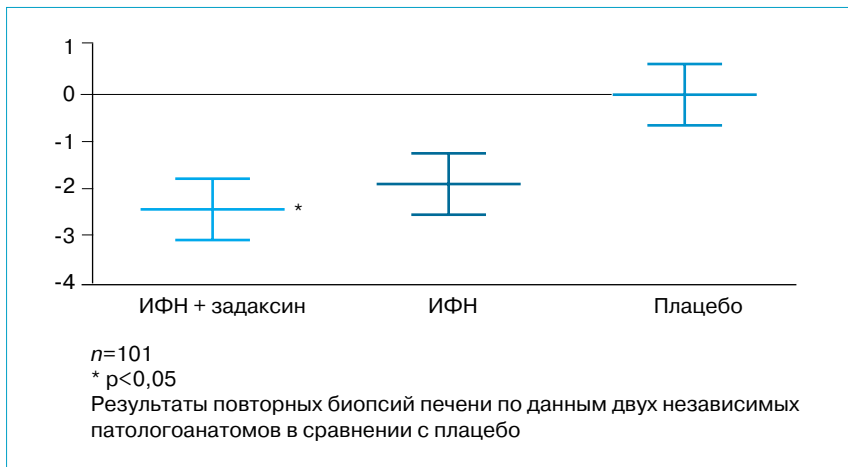


Рис. 6. Результаты изменений среднего гистологического ответа в трех группах больных

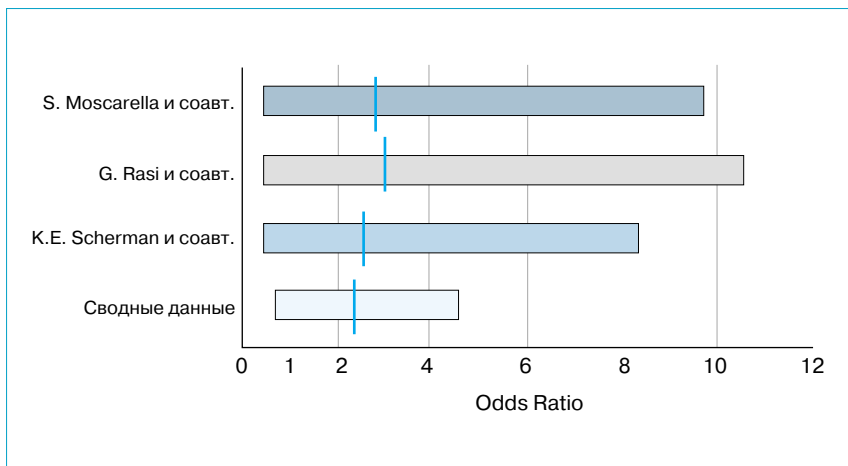


Рис. 7. Отношение шансов (Odds Ratio) стойкого биохимического ответа при использовании комбинированной терапии задаксином™ + ИФН- α по данным разных авторов

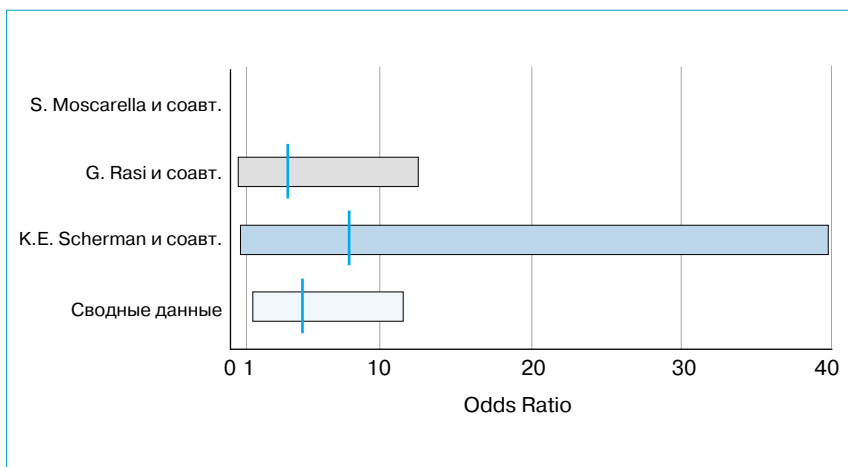


Рис. 8. Отношение шансов (Odds Ratio) стойкого вирусологического ответа при использовании комбинированной терапии задаксином™ + ИФН- α по данным разных авторов

Таблица 4

Сравнение двух схем комбинированного лечения хронического гепатита С
ИФН-α + рибавирин и ИФН-α + задаксин

Показатели	ИФН + рибавирин	ИФН + задаксин
Эффективность лечения пациентов, не ответивших на терапию ИФН	Маловероятна	Возможна
Эффективность лечения при генотипе 1 ab	Возможна	Наблюдается часто
Длительная терапия	Риск развития побочных эффектов	Возможна
Увеличение дозы	Не возможно	Возможно
Побочные эффекты/токсичность	Увеличиваются	Не увеличиваются
Синергическое действие	Есть	Есть

даксин™ в сравнении с 19% в группе монотерапии ($r=0,04$) и 5% в группе плацебо ($r<0,01$). У пациентов с 1-м генотипом ХГС стойкий биохимический ответ выявлен в 35% случаев, для не 1-го генотипа эта цифра составила 60%. Среди больных, получавших монотерапию ИФН-α, данные показатели составили 10 и 35% соответственно. В группе, где применялась комбинированная терапия, отмечалось статистически значимое снижение ИГА по шкале Кноделля от его исходного значения ($p<0,05$) по сравнению с группой плацебо (рис. 6).

Обнаружено более выраженное снижение показателей HCV РНК сыворотки крови в группе комбинированной терапии по сравнению с другими группами ($r<0,05$; ANOVA).

В заключение можно утверждать, что использование комбинированной терапии задаксин™ + ИФН-α более эффективно в сравнении с монотерапией ИФН-α или плацебо. Применение сочетанной терапии приводило к статистически значимому снижению титра HCV РНК. Наилучший гистологический ответ также наблюдался у пациентов, получавших комбинированное лечение, количество побочных эффектов было сопоставимо с тем же показателем при монотерапии ИФН-α.

По результатам исследований эффективности комбинированной терапии задаксин™ + ИФН-α, полученным К.Е. Scherman и соавт. и G. Rasi и соавт., была составлена база данных, куда вошли также результаты рандомизированного исследования

S. Moscarella и соавт. с участием 17 пациентов, получавших комбинированную терапию, и еще 17 пациентов, получавших монотерапию ИФН-α2b (рис. 7, 8).

В табл. 4 приведена сравнительная характеристика двух схем комбинированного лечения ХГС, включающих ИФН-α + рибавирин и ИФН-α + задаксин.

Итак, в лечении хронического гепатита С возможны следующие терапевтические схемы:

- задаксин + рибавирин + ИФН;
- задаксин + пегилированный (Пег) ИФН.

При непереносимости ИФН:

- задаксин + рибавирин;
- задаксин + амантадин + рибавирин.

При непереносимости рибавирина:

- задаксин + Пег ИФН.

– Vol. 99. – P. 3 (No. 11).

Список литературы

1. Andreone P., Cursaro C., Gramenzi A. et al. In vitro effect of thymosin-alpha 1 and interferon-alpha on Th1 and Th2 cytokine synthesis patients with chronic hepatitis C // J. Viral. Hepat. – 2001. – Vol. 8. – P. 194–201.
2. Baumann C.A., Badamchian M., Goldstein A.L. Thymosin alpha 1 is a time and dose-dependent antagonist of dexamethasone-induced apoptosis of murine thymocytes *in vitro* // Int. J. Immunopharmacol. – 2000. – Vol. 22. – P. 1057–1066.
3. Chien R.N. et al. Efficacy of thymosin alpha 1 in patients with chronic hepatitis B: A randomized, controlled trial // Hepatology. – 1998. – Vol. 27. – P. 1383–1387.
4. D'Agostini C., Palamara A.T.,

5. Favalli C. et al. Efficacy of combination therapy with amantadine, thymosin alpha 1, alpha/beta interferon in mice infected with influenza A virus // Int. J. Immunopharmacol. – 1996. – Vol. 18. – P. 95–102.
6. Gerin et al. Innovations in antiviral development and the detection of virus infection // Plenum Press. – NY, 1992. – P. 121–123.
7. Giuliani C., Napolitano G., Mastino A. et al. Thymosin-alpha 1 regulates MHC class 1 expression in FRTL-5 cells at transcriptional level // Europ. J. Immunol. – 2000. – Vol. 30. – P. 778–786.
8. Gupta S., Aggarwal S., Nguyen T. Accelerated spontaneous programmed cell death lymphocytes in DiGeorge Syndrome // J. Allergy clin Immunol. – 1997.

8. Knutsen A.P., Freeman J.J., Mueller K.R. et al. Thymosin-alpha 1 stimulates maturation of CD34+ stem cells in an *in vitro* thymic epithelial organ coculture model // Int. J. Immunopharmacol. – 1999. – Vol. 21. – P. 15–26.
9. Liaw W.F. Management of patients with chronic hepatitis B // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 17. – P. 406–408.
10. Moscarella S. et al. Interferon and thymosin α1 combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C: preliminary results // Liver. – 1998. – Vol. 18. – P. 366–369.
11. Pica F., Frascchetti M., Matteucci C. et al. High doses of thymosin alpha 1 enhance the anti-tumor efficacy of combination chemioimmunotherapy for murine B16

- melanoma // *Anticancer Res.* — 1998. — Vol. 18. — P. 3571–3578.
12. *Rasi G.* et al. Combination low-dose lymphoblastoid interferon and thymosin α 1 therapy in treatment of chronic hepatitis B // *J. Viral. Hepat.* — 1996. — Vol. 3. — P. 191–196.
13. *Rasi G.* et al. Combination thymosin α 1 and lymphoblastoid interferon treatment in chronic hepatitis C // *Gut.* — 1996. — Vol. 39. — P. 679–683.
14. *Rasi G., Terzoli E., Izzo F.* et al. Combined treatment with thymosin-alpha 1 and low dose interferon-alpha after dacarbazine in advanced melanoma // *Melanoma Res.* — 2000. — Vol. 10. — P. 189–192.
15. *Rasi G., Silecchia G., Sinibaldi-Vallebona P.* et al. Anti-tumor effect of combined treatment with thymosin alpha 1 and interleukin-2 after 5-fluorouracil in liver metastases from colorectal cancer in rats // *Int. J. Cancer.* — 1994. — Vol. 57. — P. 701–705.
16. *Salvati F., Rasi G., Portalone L.* et al. Combined treatment with thymosin alpha 1 and low dose interferon alpha after ifosfamide in non-small cell lung cancer: a phase II controlled trial // *Anticancer Res.* — 1996. — Vol. 16 (2). — P. 1001–1004.
17. *Serrate S.A., Schulof R.S., Leonardidis L.* et al. Modulation of human natural killer cell cytotoxic activity; lymphokine production and interleukin-2 receptor expression by thymic hormones // *J. Immunol.* — 1987. — Vol. 139. — P. 2338–2343.
18. *Scherman K.E.* et al. Combination therapy with thyroxin α 1 and interferon for the treatment of chronic hepatitis C infection: a randomized, placebo controlled, double blind trial // *Hepatology.* — 1998. — Vol. 27. — P. 1128–1135.
19. *Silecchia G., Guarino E., Sinibaldi-Vallebona.* et al. Efficacy of repeated cycles of chemoimmunotherapy with thymosin alpha and interleukin-2 after intraperitoneal 5-fluorouracil delivery // *Cancer Immunol. Immunother.* — 1999. — Vol. 48. — P. 72–178.

Combination therapy in the treatment of chronic viral hepatitis

Rasi G.

Hepatitis B and C viruses represent a vast problem for public health services of all over the world, due to chronic progressing damage of liver. The standard methods of treatment include interferon-therapy (as a rule, in combination to ribavirin in hepatitis C cases), which, unfortunately, has limited efficacy and is accompanied by plenty of the adverse effects. Combination IFN- α and zadaxin™ therapy is a perspective method of treatment. At combination therapy the number of side effects is not increased.

Key words: chronic hepatitis B and C, interferon- α , lamivudine, ribavirin, zadaxin.

УДК 616.348-002.44-089.5-06

Оценка изменений показателей микроциркуляции и метаболизма на этапах операции и анестезии при тотальных формах неспецифического язвенного колита

Г.И. Воробьев, Э.А. Хачатурова, В.А. Назаров, О.В. Блинова,
К.В. Вересов, Т.Д. Ерошкина, Н.В. Костенко

(Государственный научный центр колопроктологии Минздрава РФ, Москва)

Анализируются некоторые показатели микроциркуляции, биохимические константы, реологические параметры при реконструктивно-восстановительных операциях и субтотальных резекциях ободочной кишки с формированием илеостомы и сигмостомы, выполненных по поводу тяжелых форм неспецифического язвенного колита. Сравняется течение анестезии при двух ее способах: тотальной внутривенной и комбинированной – эпидуральной с внутривенной.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, микроциркуляция, реология, интоксикация, тотальная внутривенная анестезия, эпидуральная анестезия.

Реакции системного воспалительного ответа травматической или инфекционной природы стали известны только в начале 60-х годов XX века. Впервые клинические проявления метаболического ответа на стрессовый фактор (травматическое повреждение тканей) были описаны в 1932 г. шотландским хирургом Д. Катберсоном. Были выделены две фазы постагрессивной (травматической) реакции: 1) катаболическая, которая приходится на первые 12–24 ч и характеризуется снижением кислородного транспорта, гипотермией и вазоконстрикцией, и 2) анаболическая (со 2-х суток до 14–21-го дня), сопровождаемая активацией симпато-адреналовой системы, гипердинамией, высоким

потреблением кислорода, мышечным протеолизом.

Говоря о биологической целесообразности реакций мышечного протеолиза в ответ на системное (травматическое) повреждение организма и развивая данную концепцию, авторы отмечали, что целью разрушения тканевого метаболизма является доставка «строительного материала» для заживления раневых поверхностей [12, 13]. Дальнейшими работами [2, 8, 11] установлен ряд закономерностей между реакциями мышечного протеолиза, внутрипеченочным синтезом энергосубстратов, раневыми процессами и реакцией системного воспалительного ответа, что и составляет основу современных представлений о гиперметаболичес-

ком синдроме и патогенезе быстро прогрессирующей нутритивной недостаточности.

У больных с тяжелым тотальным неспецифическим язвенным колитом (НЯК) уже в дооперационный период обнаруживается нутритивная недостаточность [9], которая проявляется гипотрофией разной степени выраженности, вплоть до развития квашиоркора и маразма. Однако в доступной литературе мы не нашли данных о влиянии операционной травмы во время обширного хирургического вмешательства на толстой кишке на состояние метаболизма больных с тяжелыми формами НЯК.

Исследования, посвященные адекватности обезболивания, доказывают, что степень вегетативных реакций на операцион-

Таблица 1

Изменения микроциркуляции в зависимости от вида и этапа операции при НЯК

Показатель, усл. ед.	Норма	Операция	<i>n</i>	Начало	Ревизия	Мобилизация	Наложение стомы, анастомоза	Завершение
ЛСК	2,62±0,25	Р/В	12	10,73±1,76	8,3±1,52	6,92±1,01	4,89±1,32 p<00,5	4,96±1,2 p<00,5
		СРОК	14	6,53±0,79 p<00,1	5,41±0,98	2,92±0,35 p<00,1	4,79±1,81	2,6±0,52 p<00,1
СТ	0,2±0,03	Р/В	12	1,48±0,5 p<00,1	1,27±0,56	0,81±0,32	0,82±0,3	0,81±0,2
		СРОК	14	1,12±0,26 p<00,1	0,83±0,15	0,8±0,24	1,10±0,33	0,61±0,16
ИЭМ	1,12±0,08	Р/В	12	0,98±0,16	1,26±0,2	1,22±0,12	1,18±0,1	1,11±0,2
		СРОК	14	1,27±0,18	1,03±0,5	0,95±0,08	0,81±0,09 p<00,1	0,84±0,06 p<00,5
ИА	>1,5	Р/В	12	1,16±0,03	—	—	—	1,18±0,04
		СРОК	14	1,35±0,02	—	—	—	1,25±0,03
ИД	<1,3	Р/В	12	1,03±0,01	—	—	—	1,08±0,04
		СРОК	14	1,01±0,03	—	—	—	1,06±0,01

Таблица 2

Изменения микроциркуляции в зависимости от метода анестезии при НЯК

Показатель, усл. ед.	Норма	Метод анестезии	<i>n</i>	Начало	Ревизия	Мобилизация	Завершение
ЛСК	2,62±0,25	ЭА	6	10,97±2,86	8,3±1,52	7,01±1,18	6,79±1,6
		ТВА	6	6,68±1,01 p<00,5	4,18±1,12	3,56±0,95	3,35±0,55 p<00,5
СТ	0,20±0,03	ЭА	6	1,44±0,60	1,27±0,56	0,75±0,39	0,84±0,23
		ТВА	6	1,11±0,30 p<00,5	0,77±0,10	1,01±0,21	0,79±0,12
ИЭМ	1,12±0,08	ЭА	6	1,03±0,03	1,26±0,20 p<00,1	1,04±0,03	1,02±0,02
		ТВА	6	1,59±0,14 p<00,5	1,09±0,13 p<00,5	1,11±0,07 p<00,5	1,13±0,03 p<00,5
ИА	>1,5	ЭА	6	1,19±0,02 p<00,1	—	—	1,17±0,01
		ТВА	6	1,15±0,02	—	—	1,14±0,03
ИД	<1,3	ЭА	6	1,03±0,01	—	—	1,04±0,02
		ТВА	6	1,07±0,02	—	—	1,13±0,05

Таблица 3

Уровень токсических метаболитов на этапах операции при НЯК

Операция	n	Показатель, ед. опт. пл.	Норма	До операции	После операции
СРОК	14	СМП (280)	0,240±0,06	0,343±0,59 p=0,36	0,433±0,4 p=0,4
			0,270±0,19	0,441±0,4 p=0,006	0,460±0,29 p=0,8
		Нуклеотиды	0,250±0,06	0,352±0,46 p=0,03	0,418±0,4 p=0,4
			0,240±0,06	0,319±0,49 p=0,22	0,349±0,09 p=0,9
Р/В	12	СМП (280)	0,270±0,19	0,393±0,09 p=0,01	0,377±0,2 p=0,7
		Нуклеотиды	0,250±0,06	0,347±0,45 p=0,4	0,348±0,13 p=0,9

ную и наркозную травму весьма часто может недооцениваться [4, 5, 6]. Спазм прекапиллярных сфинктеров и артериол, создающий недостаточность микроциркуляции в периферических тканях, приводит к гипоксии тканей и метаболическому ацидотическому сдвигу. Уровень артериального давления при операционной травме не может служить достоверным клиническим тестом, характеризующим адекватность анестезии в данной ситуации, так как только по его показателям нельзя оценить состояние тканевого кровотока. В связи с этим *целью нашего исследования* явилось изучение влияния травматичности хирургического вмешательства на толстой кишке у больных НЯК на процессы микроциркуляции и метаболизма для разработки соответствующих методов анестезии.

Материал и методы исследования

В основу работы положены результаты комплексного проспективного обследования 26 больных НЯК. Из них у 14 выполнена первичная операция в объеме субтотальной резекции ободочной кишки (СРОК) с формированием илеостомы и сигмостомы. Эти лица составили *первую* группу. Во *вторую*

группу вошли 12 человек, которым проведена повторная операция — резекция оставшихся отделов сигмовидной и прямой кишки с формированием реконструктивно-восстановительного илеоректального анастомоза и превентивной илеостомы (Р/В).

В ГНЦ колопроктологии операцией выбора при тяжелых формах НЯК является субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илеостомы и сигмостомы, проводимая на фоне выраженной эндотоксемии и системных нарушений [7]. В отдаленный послеоперационный период в сроки от 6 мес до 2 лет решается вопрос о втором этапе хирургического лечения. Формирование реконструктивно-восстановительного илеоректального анастомоза проводилось при отсутствии выраженных метаболических расстройств.

В зависимости от методов анестезии выделены две группы больных, каждая из которых разделена на две подгруппы. В первой подгруппе 6 пациентам применялась сочетанная эпидуральная анестезия (ЭА) с внутривенной седацией, интубацией трахеи и ИВЛ. Во второй подгруппе у 6 человек выполнена тотальная внутривенная анестезия (ТВА) на основе фентанила, дормикума, кетамина и ИВЛ.

У всех 26 больных НЯК про-

ведены исследования микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью прибора ЛАКК-01 (НПО «ЛАЗМА», Москва). Оптиковолоконный датчик фиксировали на коже нижней трети ладонной поверхности правого предплечья. Запись осуществляли сеансами по 5 мин с учетом основных этапов выполняемой операции под контролем монитора компьютера и цифрового индикатора ЛАКК-01. Определяли: линейную скорость кровотока (ЛСК), сосудистый тонус (СТ), индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ). Мониторинг данных показателей проводили на следующих этапах операции: 1) кожный разрез и лапаротомия (начальный этап операции); 2) ревизия толстой кишки и органов брюшной полости; 3) мобилизация толстой кишки; 4) удаление ободочной кишки, формирование илеостомы и сигмостомы или наложение анастомоза при реконструктивно-восстановительной операции; 5) ушивание брюшной полости (конец операции). Для сравнения с исходными показателями (начало хирургического вмешательства) проведены контрольные исследования с помощью ЛДФ в сопоставимых возрастных группах здоровых людей (50 человек), полученные результа-

ты были приняты за норму.

Для оценки метаболических изменений на этапах операции определяли содержание общего белка, альбуминов крови, холестерина, триглицеридов, среднемолекулярных пептидов (СМП) и свободных нуклеотидов. Реологические свойства крови исследовали на вискозиметре АКР-2 в динамике — в начале, конце операции и на 2-й день после нее. Вязкость цельной крови измеряли на следующих скоростях сдвига: 200, 150, 100, 50 и 20 1/с. Вычисляли также их производные — индекс агрегации эритроцитов (ИА) и индекс деформируемости эритроцитов (ИД). Статистическую достоверность полученных результатов оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные изучения микроциркуляции и реологических свойств крови в зависимости от вида и этапа операции, а также метода анестезии представлены в табл. 1 и 2. Влияние стрессорного фактора в самом начале операции и воспалительного процесса в толстой кишке у больных НЯК сопровождалось достоверным увеличением ЛСК и СТ на начальном этапе Р/В и СРОК. Анестезиологическое обеспечение, включавшее ТВА с медикаментозной седацией мидазоламом, было одинаковым в обеих группах. При Р/В операциях включение в премедикацию мидазолама не способствовало снижению ЛСК и СТ, тогда как в группе с выполнением СРОК данные показатели на начальном этапе были ниже, что, возможно, связано с тяжестью состояния этих пациентов и более эффективным действием наркотических препаратов, чем при повторных вмешательствах. Реологические показатели мало отличались на начальных этапах, но в группе с выполнением СРОК наблюдалось достоверно

значимое повышение ИА по сравнению с теми, кому проводились Р/В операции ($p < 0,05$), т. е. имелась тенденция к повышению агрегации эритроцитов, что обусловлено выраженным воспалительным процессом в толстой кишке. Биохимические показатели при Р/В операциях не выходили за пределы нормы, в то время как при СРОК уже в начале вмешательства отмечено снижение уровня общего белка, альбумина и холестерина.

На этапе ревизии происходило дальнейшее снижение показателей микроциркуляции, однако их различия при сопоставлении двух видов операции были недостоверны.

Самый травматичный этап — мобилизация ободочной кишки — характеризовался достоверным снижением ЛСК и ИЭМ при СРОК, что обусловлено значительным выбросом токсических метаболитов (СМП и свободных нуклеотидов), которые всасываются в кровь и оказывают отрицательное влияние на рецепторы и гемодинамику у больных с НЯК на этапе мобилизации толстой кишки (табл. 3).

Формирование илео- и сигмостомы при СРОК и наложение анастомоза при Р/В операциях менее травматичны. Однако отмечено достоверное снижение ЛСК в группе с Р/В операциями, что обусловлено продолжительностью хирургического вмешательства свыше 3 ч.

Завершение операции (см. табл. 1) сопровождалось снижением ЛСК по сравнению с начальным этапом, более выраженно было это снижение при СРОК ($2,6 \pm 0,52$, усл. ед. $p < 0,01$), чем при Р/В ($4,96 \pm 1,2$ усл. ед. $p < 0,05$).

Из данных табл. 2 видно, что у больных, которым выполнялась ТВА, уже на начальном этапе операции ЛСК и СТ были ниже, чем в группе, где проводилась ЭА в комбинации с мидазоламом и кетамином ($p < 0,05$), в то время как ИЭМ при ТВА был выше. Такая разница между дву-

мя методами анестезии на начальном этапе операции может быть связана с эффектом эпидурального блока (анальгетическим воздействием и симпатической блокадой). Периферический спазм при ЭА в начале операции может быть обусловлен перераспределением жидкости в венозный бассейн нижних конечностей, особенно с учетом того, что у больных НЯК исходно отмечена гиповолемия за счет потери белка и эритроцитов. ТВА с применением кетамина способствует на начальных этапах более стабильному течению гемодинамики при тотальных формах НЯК. Этому способствует и стабилизация вязкостных параметров. ИА и ИД эритроцитов при двух видах анестезии не вызывали особой тревоги и были относительно стабильными.

На этапе ревизии органов брюшной полости, безусловно, лучшие результаты получены при ЭА в комбинации с мидазоламом и кетамином, чем при ТВА. Включение дополнительной эпидуральной блокады способствовало большей защите от болевых реакций на этапе ревизии и последующем этапе мобилизации толстой кишки. Это подтверждает необходимость многоуровневой защиты организма, тем более, что выделены кишечные нейроны, имеющие самостоятельные рефлекторные механизмы регуляции [1, 10]. Однако при продолжении и завершении мобилизации толстой кишки ИЭМ оставался выше в группе, где применялась ТВА. Изменения реологических свойств крови при двух видах анестезии в конце операции были недостоверными, но при ТВА по сравнению с ЭА индекс деформируемости эритроцитов имел тенденцию к стабилизации. Такое усиление периферического спазма при сочетанной ЭА может быть обусловлено длительностью оперативного вмешательства в условиях наведенной гипотермии [10]. В конце операции выявлена тенденция к ухуд-

шению реологических показателей из-за повышения сосудистого тонуса на периферии. При этом, возможно, происходит увеличение объема эритроцитов за счет увеличения объема инфузии при ЭА, в связи с чем ухудшается их деформируемость.

В заключение необходимо отметить, что ЛДФ является информативным и достаточно объективным методом в оценке травматичности хирургического вмешательства и адекватности анестезии на этапах операции. Что касается методов анестезии, то они дополняют друг друга, причем на этапе мобилизации толстой кишки ЭА в комбина-

ции с кетаминном и мидазоламом имеет явное преимущество, но продолжительность операции отрицательно влияет на микроциркуляцию при столь, казалось бы, адекватной анестезии.

Выводы

1. У больных НЯК наиболее травматичным этапом операции, по данным лазерной доплеровской флоуметрии, является мобилизация толстой кишки.

2. Хирургическая агрессия усугубляется выбросом токсических метаболитов на этапе мобилизации и при удалении толстой кишки.

3. Эпидуральный блок способствует более стабильному течению анестезии на этапе мобилизации толстой кишки.

4. Продолжительность операции свыше 3 ч усиливает периферический спазм, что подтверждается снижением индекса эффективности микроциркуляции.

5. Тотальная внутривенная анестезия на основе комбинации кетамина, фентанила и мидазолама — вполне адекватный метод анестезии, при котором реологические показатели и сосудистый тонус на периферии к концу операции отличаются достаточной стабильностью.

Список литературы

1. *Вейн А.А.* Вегетативные расстройства. — М.; 2000. — С. 749.
2. *Карли Ф.* Метаболический ответ на острый стресс: Освежающий курс лекций по анестезиологии и реаниматологии. — Архангельск, 1996. — С. 31–33.
3. *Кембел И.* Раннее послеоперационное питание — за и против: Освежающий курс лекций по анестезиологии и реаниматологии. — Архангельск, 1996. — С. 195–199.
4. *Ноздрачев А.Д.* Физиология вегетативной нервной системы. — Л., 1983. — 286 с.
5. *Осипова Н.А., Ветшева М.С., Берестов В.А.* и др. Фундаментальные основы комплексной ане-

- стезиологической защиты пациента // *Материалы 7-го Всерос. съезда анестезиологов и реаниматологов.* — СПб, 2000. — С. 208.
6. *Островский В.Ю.* Состояние системы гомеостаза во время наркоза. — М., 1971.
7. *Основы колопроктологии /* Под ред. *Г.И. Воробьева.* — С. 413.
8. *Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н.* Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. — М., 2002. — С. 219.
9. *Румянцев В.Г., Куркин Б.В., Анисимов В.Я.* Основной обмен у больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона // *Актуальные проблемы проктологии.* — СПб, 1993. — С. 137–138.

10. *Стрелец Б.М., Цветков В.А., Позин А.А.* и др. Исследование микроциркуляции, как обоснование применения эпидуральной анестезии на двух уровнях при операциях на сосудах аорто-бедренной зоны // *Материалы 2-й Междунар. конф. «Микроциркуляция и гемореология».* 29–30 августа 1999 г. — Ярославль–Москва, 1999.
11. *Теодореску-Ексарку.* Общая хирургическая агрессология. — Бухарест, 1972. — 573 с.
12. *Cuthbertson D.P.* Observations on the disturbance of metabolism produced by injury to the limbs // *Q. J. Med.* — 1932 — Vol. 25. — P. 233–246.
13. *Moore F.D.* Bodily changes in surgical convalescence // *Ann. Surg.* — 1953. — Vol. 137. — P. 289–315.

Assessment of microcirculation and metabolism at different stages of surgery and anesthesia at the total forms of ulcerative colitis

Vorob'yev G.I., Khachaturova E.A., Nazarov V.A., Blinova O.V., Veresov K.V., Yeroshkina T.D., Kostenko N.V.

Some parameters of microcirculation, biochemical constants, rheologic parameters were evaluated at reconstructive operations and subtotal resections of colon with ileostoma or sigmoidostoma formation in severe cases of ulcerative colitis. The course of total intravenous anesthesia is compared to combined anesthesia — epidural and intravenous.

Key words: ulcerative colitis, microcirculation, rheology, intoxication, total intravenous anesthesia, epidural anesthesia.

УДК [616.348-002.44-06:616.344-002-031.84]-085.212.4.015.21:615.357.45

Особенности клинической картины и терапевтического ответа на аминосалицилаты и кортикостероиды у больных неспецифическим язвенным колитом с ретроградным илеитом

О.В. Головенко, Т.Л. Михайлова, В.В. Веселов, Н.В. Костенко,
И.Л. Халиф, И.М. Шелапутина

(Государственный научный центр колопроктологии Минздрава РФ, Москва)

Неспецифический язвенный колит (НЯК) традиционно рассматривается как хроническое заболевание, при котором диффузное воспаление, локализованное в пределах слизистой оболочки, поражает только толстую кишку. Однако у некоторых больных с типичной эндоскопической картиной тотального НЯК выявляется язвенное поражение терминального отдела подвздошной кишки.

Были изучены особенности клинической картины и терапевтического ответа на аминосалицилаты и кортикостероиды у больных с тотальной формой НЯК и сопутствующим язвенным ретроградным илеитом (РИ). Наблюдался 281 больной с указанной патологией. РИ выявлен у 42 (15%) из них. Клиническая картина характеризовалась высокой частотой тяжелых (64%) или среднетяжелых (36%) форм заболевания, наличием гепатобилиарных (24%) и внекишечных (27%) осложнений. У 57% пациентов отмечался хронический непрерывный характер течения колита, у 19% обнаружены злокачественные опухоли толстой кишки. Из-за неэффективности терапии аминосалицилатами 86% больных нуждались в системном лечении высокими дозами кортикостероидов. У 33% обследованных, принимавших кортикостероидные препараты, развивалась гормональная зависимость, а у 6% – гормональная резистентность. В связи с высоким риском возникновения колоректального рака больные НЯК с РИ подлежат обязательному диспансерному наблюдению с ежегодной колоноскопией и множественной биопсией слизистой оболочки толстой кишки.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, ретроградный илеит, колоректальный рак, аминосалицилаты, кортикостероиды.

Неспецифический язвенный колит по-прежнему представляет серьезную проблему для гастроэнтерологов и колопроктологов, так как его этиология остается невыясненной, а специфическое лечение в настоящее время отсутствует. Терапевтические меры и сегодня

направлены на симптоматическое лечение обострений и удлинение продолжительности ремиссии. Имеющиеся сейчас на снабжении лекарственные препараты не способны решающим образом повлиять на течение и прогноз заболевания. Излечение больных НЯК достигается посредством

тотального удаления толстой кишки с последующим формированием постоянной илеостомы или илеоанального анастомоза [1, 2, 4, 7, 13, 14].

Большинство авторов рассматривают НЯК как хроническое заболевание, при котором диффузное воспаление, локали-

Таблица 1

Клинические показатели
у больных НЯК с РИ (n = 42)

Показатель	Число больных	
	Абс.	%
Тяжесть атаки:		
легкая	0	0
среднетяжелая	15	36
тяжелая	27	64
Характер течения:		
острое	4	9
хроническое непрерывное	24	57
хроническое рецидивирующее	14	34
Кишечные осложнения:		
токсическая дилатация	2	5
колоректальный рак	8	19
внекишечные осложнения	11	27
поражения печени	10	24

зованное в пределах слизистой оболочки (реже проникающее в подслизистый слой), поражает только толстую кишку на разном протяжении [1, 2, 8, 12–14]. В свою очередь, язвенное поражение терминального отдела подвздошной кишки (ретроградный илеит) считается классическим диагностическим признаком болезни Крона (БК) и наблюдается у 75–85% больных с различной локализацией патологического процесса в кишечнике [1, 2, 7, 14]. В то же время у 10–20% пациентов с типичной эндоскопической картиной тотального НЯК выявляется РИ. При этом интенсивность воспалительных изменений в подвздошной кишке может колебаться от незначительной гиперемии и отека слизистой оболочки до ее выраженного гнойно-язвенного поражения. Следует отметить, что многие авторы рассматривают РИ, выявляемый у больных с тотальными формами НЯК, как реакцию слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки на рефлюкс содержимого толстой кишки [1, 2, 11].

Категория больных НЯК с РИ представляет несомненный интерес для углубленного клинического изучения. Некоторые зарубежные авторы указы-

вают на высокую частоту колоректальной неоплазии и первичного склерозирующего холангита у этих пациентов [6, 15, 16]. Так, U.A. Neuschen и соавт. [6] выявили дисплазию эпителия толстой кишки у 12% больных НЯК с РИ, колоректальный рак – у 29%, первичный склерозирующий холангит – у 33%. Наряду с другими учеными они предлагают больным НЯК с РИ выделять в отдельную диспансерную группу с высоким риском развития колоректального рака и даже выполнять им профилактическую колэктомия на ранних стадиях колита. В то же время другие клинические особенности у рассматриваемой категории больных (частота и тяжесть обострений, терапевтический ответ на базисные лекарственные препараты) не нашли должного освещения в отечественной и иностранной печати.

Цель исследования – изучить особенности клинической картины и терапевтического ответа на аминосалицилаты и кортикостероиды у больных НЯК с РИ.

Материал и методы исследования

В 1994–2001 гг. в ГНЦ колопроктологии наблюдался 281

больной НЯК с тотальным поражением толстой кишки. Пациентам проводилось комплексное обследование, которое включало микробиологический, эндоскопический, рентгенологический, ультразвуковой, гистологический методы. Диагноз НЯК ставился на основании критериев, предложенных J.E. Lennard-Jones [8]. Диагноз считался достоверным при наличии непрерывного воспаления слизистой оболочки толстой кишки с обязательным вовлечением в патологический процесс прямой кишки. У всех больных эндоскопический диагноз НЯК был подтвержден результатами гистологического исследования биоптатов толстой кишки.

Результаты исследования и их обсуждение

При эндоскопическом исследовании 281 больного с тотальной формой НЯК язвенное поражение терминального отдела подвздошной кишки обнаружено в 42 (15%) случаях. Недостаточность баугиниевой заслонки при колоноскопии установлена у 30 (72%) пациентов. Большинство больных (50%) находилось в возрастной группе от 31 года до 40 лет. Не было выявлено существенных различий по полу (49% – женщины, 51% – мужчины).

Из табл. 1, в которой представлены характерные особенности клинической картины и течения НЯК с РИ, видно, что у 24 (57%) пациентов констатировано хроническое непрерывное течение заболевания, у 14 (34%) – хроническое рецидивирующее, у 4 (9%) – острое. У 27 (64%) больных была тяжелая форма НЯК, у 15 (36%) – среднетяжелая. Внекишечные осложнения (артрит, иридоциклит, узловая эритема) отмечены в 11 (27%) случаях. Тяжелые гепатобилиарные заболевания (первичный склерозирующий холангит, цирроз печени, хронический активный гепатит) выявлены у 10

(24%) обследованных, злокачественные опухоли толстой кишки – у 8 (19%).

В качестве первой линии базисной терапии все 42 пациента получали аminosалицилаты в высоких дозах (в среднем 4 г месалазина в сутки). Удовлетворительный терапевтический ответ отмечен лишь в 6 (14%) случаях.

У 36 (86%) больных выявлена резистентность к аminosалицилатам, что потребовало усиления противовоспалительной терапии – парентерального или перорального назначения высоких доз кортикостероидов (в среднем 1 мг на 1 кг массы тела) – табл. 2. Из 36 больных, которые принимали кортикостероидные препараты, удовлетворительный терапевтический ответ наблюдался у 22 (61%). В 12 (33%) случаях развилась гормональная зависимость, 2 пациента (6%) не ответили на лечение кортикостероидами (табл. 3). Несколько больных были подвергнуты хирургическим вмешательствам: 8 – в связи с выявлением колоректального рака, 12 – вследствие гормональной зависимости и выраженных побочных эффектов терапии кортикостероидами, 2 – из-за гормональной резистентности и развития токсической дилатации толстой кишки.

Результаты научных исследований последних лет свидетельствуют о генетической, иммунологической и клинической гетерогенности больных НЯК [1–3, 13, 14]. Проявлением клинической гетерогенности является наличие различных форм НЯК, отличающихся по протяженности поражения толстой кишки, характеру течения заболевания и ответу на базисные противовоспалительные препараты – аminosалицилаты, кортикостероиды, антицитокиновые лекарственные средства. Наличие РИ противоречит «классическим» представлениям о НЯК как поражении исключительно толстой кишки,

Таблица 2

Терапевтический ответ на аminosалицилаты у больных НЯК с РИ (n = 42)

Терапевтический ответ на аminosалицилаты	Число больных	
	Абс.	%
Удовлетворительный	6	14
Неудовлетворительный	36	86

Таблица 3

Терапевтический ответ на кортикостероиды у больных НЯК с РИ (n = 36)

Терапевтический ответ на кортикостероиды	Число больных	
	Абс.	%
Удовлетворительный	22	61
Гормональная резистентность	2	6
Гормональная зависимость	12	33

поэтому некоторые авторы относят эти случаи к категории недифференцируемого, неопределенного, неуточненного колита (в английской транскрипции *indeterminate colitis*) [3, 9, 10, 12, 17]. Мы считаем, что у больных НЯК с РИ не только воспаление терминального отдела подвздошной кишки, но и недостаточность баугиниевой заслонки возникают вследствие единого неспецифического (аутоиммунного) воспалительного процесса, а избыточная бактериальная обсемененность тонкой кишки развивается вторично. Поэтому термин «ретроградный илеит» не совсем корректен.

Генетические и иммунологические исследования последних лет убедительно доказывают наследственную природу неспецифических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), хотя связь с конкретными генами еще уточняется [1, 2, 5, 13, 14]. По-видимому, выявленные нами клинические особенности и характер терапевтического ответа на аminosалицилаты и кортикостероиды у больных НЯК с РИ также генетически детерминированы. На наш взгляд, есть все основания выделять таких больных в отдельную клиническую под-

группу в группе неспецифических ВЗК с высоким риском развития колоректального рака и первичного склерозирующего холангита. Эти пациенты нуждаются в обязательном диспансерном наблюдении и ежегодной колоноскопии с множественной биопсией слизистой оболочки толстой кишки для раннего выявления колоректального рака.

Выводы

1. Клиническая картина у больных НЯК с РИ характеризуется высокой частотой тяжелых (64%) или среднетяжелых (36%) форм заболевания, гепатобилиарных (24%) и внекишечных (27%) осложнений. У 57% указанных пациентов отмечается хроническое непрерывное течение колита.

2. Большинство больных НЯК с РИ (86%) из-за неэффективности терапии аminosалицилатами нуждаются в системном лечении высокими дозами кортикостероидов. У 33% пациентов, принимавших кортикостероидные препараты, развивается гормональная зависимость, у 6% – гормональная резистентность.

3. Больные НЯК с РИ подлежат обязательному диспан-

серному наблюдению с ежегодной колоноскопией и множест-

венной биопсией слизистой оболочки толстой кишки в связи с

высоким риском возникновения колоректального рака.

Список литературы

1. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. — Тверь: Изд-во «Триада», 2002. — 128 с.
2. Adler G. Morbus Crohn — Colitis ulcerosa. — Berlin, 1996. — 406 с.
3. Bayless T.M., Mann J., Brant S., Harris M.L. Diagnosis of inflammatory bowel disease: genetic and therapeutic implications of substratification // In Falk symposium 97. Clinical Challenges in Inflammatory Bowel Diseases. Diagnosis, Prognosis and treatment / Ed. by M. Campieri, C. Fiocchi, G. Bianchi-Porro, J. Scholmerich. — Dordrecht. Boston. London: Kluwer Academic Publishers. — 1998. — P. 65–71.
4. Hanauer S.B. Therapeutic expectations: medical management of ulcerative colitis // Theodore M. Bayless, Stephen B. Hanauer, editors, Advanced therapy of inflammatory bowel disease. — Hamilton, London: B.C. Decker Inc., 2001. — P. 111–113.
5. Heel D., Parkes M., Jewell D.P. Susceptibility genes for inflammatory bowel disease // In Falk symposium 111. IBD at the end of its first century / Ed. by G. Rogler, F. Kullmann, P. Rutgeerts, R.B. Sartor, J. Scholmerich. — Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers. — 2000. — P. 3–11.
6. Heuschen U.A., Heuschen G., Stern J. et al. Backwash ileitis in

- ulcerative colitis — new aspects in the assessment of the disease // In Falk symposium 96. Inflammatory Bowel Diseases — From Bench to Bedside / Ed. by T. Andus, H. Goebell, P. Layer, J. Scholmerich. — Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers. — 1997. — P. 245–249.
7. Kelly K.A. Therapeutic expectations: surgical management of ulcerative colitis // Theodore M. Bayless, Stephen B. Hanauer. editors, Advanced therapy of inflammatory bowel disease. — Hamilton. London: B.C. Decker Inc., 2001. — P. 171–178.
8. Lennard-Jones J.E. Classification of inflammatory bowel disease // Scand. J. Gastroent. — 1989. — Vol. 24 (suppl 170). — P. 2–6.
9. Marcello P.W., Schoetz D.J., Roberts P.L. et al. Evolutionary changes in the pathologic diagnosis after the ileoanal pouch procedure // Dis. Colon. Rectum. — 1997. — Vol. 40. — P. 263.
10. Marion J.F., Rubin P.H., Present D.H. Differential diagnosis of chronic ulcerative colitis and Crohn's disease // Kirsner J.B., Shorter R.G. eds. Inflammatory bowel disease, 5th ed. — Baltimore: Williams and Wilkins, 2000. — P. 315–325.
11. Morson B.C., Dawson I.M.P. Gastrointestinal Pathology. 2nd ed. — Oxford: Blackwell, 1979. — P. 732.

12. Riddel R.H. Pathology of idiopathic inflammatory bowel disease // Kirsner J.B., Shorter R.G., editors, Inflammatory Bowel Disease, 5 th ed. — Baltimore: Williams and Wilkins, 2000. — P. 427–450.
13. Sninsky C.A. Ulcerative colitis // Lawrence J. Brandt, editor-in-chief, Clinical practice of gastroenterology. — Vol. 1. — Churchill Livingstone. — Philadelphia, 1999. — P. 673–684.
14. Saunders M.D., Surawicz C.M. Crohn's disease of the colon // Lawrence J. Brandt, editor-in-chief. Clinical practice of gastroenterology. — Vol. 1. Churchill Livingstone. — Philadelphia, 1999. — P. 685–695.
15. Shepherd N.A. The pelvic ileal reservoir: apocalypse later? // Brit. med. J. — 1990. — Vol. 301. — P. 886–887.
16. Veress B., Reinholt F.P., Lindquist K. et al. Long-term histomorphological surveillance of the pelvic ileal pouch. Dysplasia develops in a subgroup of patients // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 109. — P. 1090–1097.
17. Yu C.S., Pemberton J.H., Larson D. Ileal pouch-anal anastomosis in patients with indeterminate colitis: long-term results // Dis. Colon. Rectum. — 2000. — Vol. 43. — P. 1487–1496.

Features of clinical presentation and therapeutic response to aminosalicilates and corticosteroids in patients with ulcerative colitis and retrograde ileitis

Golovenko O.V., Mikhaylova T.L., Veselov V.V., Kostenko N.V., Khalif I.L., Shelapunina I.M.

The ulcerative colitis (UC) is traditionally regarded as chronic disease with diffuse inflammation of mucosa restricted to large intestine. However in some patients with typical endoscopic presentation of total UC ulcers of terminal part of ileum can be found.

The features of clinical presentation and therapeutic response to aminosalicilates and corticosteroids in the patients with total UC and concomitant ulcerative retrograde ileitis (RI) were investigated. 281 patients were observed with above-mentioned pathology. RI was detected in 42 of them (15%). These patients were characterized by high frequency of severe (64%) or moderate (36%) forms of disease, presence of hepatobiliary (24%) and extraintestinal (27%) complications. 57% of the patients had chronic persistent colitis, 19% — malignant tumors of large intestine. 86% of the patients required systemic treatment by high doses of corticosteroids because of absence of response to the aminosalicilates treatment. In 33% of them the dependency to hormones has developed, and in 6% — hormonal resistance. Due to high risk of colorectal cancer the patients with UC and RI should undergo mandatory observation with annual colonoscopy and multiple biopsy of mucosa of large intestine.

Key words: ulcerative colitis, retrograde ileitis, colorectal cancer, aminosalicilates, corticosteroids.

УДК 616.37-006.6-08

Лечение больных протоковым раком поджелудочной железы

Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников

(Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН)

Согласно статистическим сведениям, в России смертность от рака поджелудочной железы практически равна числу зарегистрированных новых случаев указанной локализации злокачественных новообразований. Данная патология занимает 6–8-е место среди причин смерти от онкологических заболеваний. Частота протоковой аденокарциномы среди всех случаев опухолей поджелудочной железы составляет 97%. В лекции дана характеристика методов желчеотведения при механической желтухе, осложняющей течение рака в 47–92% случаев. Представлены виды хирургических операций по поводу рака поджелудочной железы – стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция, расширенная гастропанкреатодуоденальная резекция, дистальная (левосторонняя) субтотальная резекция поджелудочной железы, панкреатэктомия, криодеструкция опухоли тела и хвоста поджелудочной железы. Рассмотрены встречающиеся осложнения, факторы, определяющие прогноз, возможности комбинирования хирургического лечения с лучевой и химиотерапией.

Ключевые слова: протоковый рак поджелудочной железы, гастропанкреатодуоденальная резекция, панкреатэктомия, криодеструкция.

В России по различным причинам в 2000 г. умерло 2,2 млн человек, из них от сердечно-сосудистых заболеваний – 1,2 млн (55,3%), от травм, отравлений и других несчастных случаев – 318,7 тыс. (14,3%), от злокачественных образований – 297,9 тыс. (13,4%). От рака поджелудочной железы (ПЖ) ежегодно умирает 13 тыс. человек, т. е. столько же, сколько ежегодно регистрируется новых случаев этого заболевания. Данный факт свидетельствует: в подавляющем большинстве больные раком поджелудочной железы живут непродолжительное время после установления диагноза и умирают от самого заболе-

вания или его осложнений, а не от каких-либо иных причин. При этом смертность среди мужчин достигает 10 на 100 тыс. мужского населения, среди женщин – 8,1 на 100 тыс. женского населения. В структуре смертности от злокачественных новообразований на долю рака ПЖ приходится у мужчин – 4,1% (6-е место после рака легкого, желудка, прямой кишки, ободочной кишки, предстательной железы), у женщин – 4,7% (8-е место после рака молочной железы, желудка, ободочной кишки, легкого, прямой кишки, яичников, шейки матки). Смертность от рака ПЖ высока в Дании, Швеции, Финлян-

дии, Ирландии, среди не белого населения США. В Германии, Норвегии, Великобритании ее уровень колеблется от 8 до 10 мужчин и от 5 до 7 женщин на 100 тыс. мужского и женского населения соответственно. Аналогичные показатели отмечаются у жителей Сингапура, Гонконга, Австралии, Испании, Португалии, Греции, Югославии – 4–6 человек на 100 тыс. мужского и женского населения в год.

Последняя классификация опухолей ПЖ, предложенная учеными США (E. Solcia, C. Capella, G. Kloppel, 1997), основана на современной патологоанатомической диагностике этих новообразований и в зна-

чительной степени отражает клиническое течение и прогноз заболевания. Ниже представлен фрагмент классификации, касающийся первичных экзокринных злокачественных опухолей ПЖ.

1. Протоковая аденокарцинома (микроскопические формы протокового рака: муцинозный некистозный, перстневидноклеточный, железистоплоскоклеточный, недифференцированный, смешанный протоково-эндокринный).

2. Гигантоклеточная опухоль.

3. Серозная цистаденокарцинома.

4. Муцинозная цистаденокарцинома (неинвазивная, инвазивная).

5. Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная карцинома (неинвазивная, инвазивная).

6. Ацинарноклеточный рак (ацинарноклеточная цистаденокарцинома, смешанный ацинарноэндокринный рак).

7. Панкреатобластома.

8. Солидная псевдопапиллярная карцинома.

В структуре всех опухолей ПЖ доля экзокринного рака составляет 75%. Протоковая аденокарцинома, представленная 5 микроскопическими формами, является абсолютно преобладающей (97%). Именно для нее характерна крайняя биологически детерминированная агрессивность течения. Муцинозная, серозная и ацинарноклеточная цистаденокарцинома, гигантоклеточная карцинома, внутрипротоковая папиллярно-муцинозная карцинома, солидная псевдопапиллярная карцинома — более редкие формы экзокринного рака ПЖ, чаще встречаются среди женщин, обладают менее агрессивным течением и лучшим прогнозом. Объединение под диагнозом «рак поджелудочной железы» протоковой аденокарциномы с другими микроскопическими формами экзокринных и эндокринных опухолей неизбежно

искажит представления об отдаленных результатах лечения.

По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, головка ПЖ бывает поражена опухолью у 75% больных, тело — у 18%, хвост — у 7%. У ряда пациентов установить точную локализацию опухоли практически невозможно. Мультицентричное поражение ПЖ отмечается менее чем у 3% больных протоковой аденокарциномой. Протоковый рак диагностируется обычно на стадии внеорганных распространения опухоли и отдаленных метастазов. Локорегионарный рецидив у подавляющего большинства пациентов, перенесших хирургическое лечение, обусловлен ранним лимфогенным метастазированием, распространением опухоли по межтканевым, интритканевым щелям, периневрально.

Главный лимфогенный путь опухолевой диссеминации при раке головки ПЖ — поражение лимфоузлов вокруг головки (регионарные лимфоузлы), прежде всего лимфоузлов задней панкреатодуоденальной группы. Далее метастазирование возможно непосредственно в парааортальные лимфоузлы или лимфоузлы вокруг верхних брыжеечных сосудов и чревного ствола, а затем в парааортальные лимфоузлы.

Особенностью протокового рака тела и хвоста ПЖ является относительно более длительное бессимптомное течение. Появление жалоб совпадает с распространением опухоли, включающим вероятность ее радикального хирургического удаления. Постоянные, упорно нарастающие боли в эпигастриальной области, иррадиирующие в спину и поясницу, сопровождающиеся анорексией и похуданием, — ведущий симптомокомплекс у таких больных. Главный путь лимфогенного метастазирования в данных случаях следующий: лимфоузлы, прилежащие к телу и хвос-

ту поджелудочной железы, включая лимфоузлы ворот селезенки, далее лимфоузлы вокруг чревного ствола, корня брыжейки (по ходу верхних брыжеечных сосудов, нижней брыжеечной вены) и парааортальные лимфоузлы. Периневральный путь распространения рака ПЖ наряду с лимфогенным и гематогенным рассматривается в качестве важнейшего. Интенсивность болей и иррадиация их в спину коррелирует с местной ретроперитонеальной инвазией, и прежде всего с периневральным распространением опухоли. Механическая желтуха при локализации опухоли в теле и хвосте органа, как правило, обусловлена метастазами рака в лимфоузлы гепатодуоденальной связки или печень.

Рак ПЖ осложняется механической желтухой в 47–92% случаев. Желчеотведение показано: 1) как первый этап лечения больных резектабельным раком головки ПЖ, осложненным механической желтухой; 2) при нерезектабельном раке, но при отсутствии внутривенных метастазов, разобщающих сегментарные желчные протоки в обеих долях печени. Методами желчеотведения могут быть:

I. Чрескожные чреспеченочные;

II. Эндоскопические транспапиллярные;

III. Хирургические и эндохирургические.

I группа методов билиарной декомпрессии основана на применении чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧЧХС), которая осуществляется по методике Сельдингера или ее модификациям и сопровождается антеградной холангиографией. ЧЧХС может обеспечить наружное дренирование желчи или наружно-внутреннее дренирование. При опухолевой обструкции слияния печеночных протоков с разобщением билиарного дерева выполняется раз-

дельное чрескожное чреспеченочное дренирование правой и левой долей печени. ЧЧХС у 16–20% больных сопровождается осложнениями. Летальность – 2,4%. Наиболее часто смерть наступает из-за внутрибрюшного кровотечения и прогрессирующей печеночно-почечной недостаточности.

В случае неоперабельности опухоли после установления наружно-внутреннего дренажа могут быть выполнены: эндопротезирование желчных протоков; формирование компрессионного магнитного билиодигестивного анастомоза; левосторонняя гепатикогастростомия. Наружная холецистостомия может быть отнесена к I группе методов желчеотведения. Возможно проведение как лапароскопической, так и чрескожной чреспеченочной холецистостомии под контролем ультразвуковой сонографии. Осложнения развиваются у 20% больных. Летальность составляет 3%. ЧЧХС при удовлетворительной переносимости в равной степени показана пациентам как с резектабельной, так и с нерезектабельной опухолью головки ПЖ.

II группа. Показанием к эндоскопическим транспилярным методам желчеотведения является опухолевая обструкция дистального отдела внепеченочных желчных протоков. Предварительно во всех случаях проводится эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). Затем может быть выполнена эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) с эндопротезированием внепеченочных желчных протоков. Число ранних осложнений не превышает 8–10%. Довольно часто встречаются поздние осложнения – холангит, рецидив механической желтухи вследствие окклюзии просвета эндопротеза. Последнее осложнение развивается у 60% больных в сроки от 3 до 6 мес после эндопротезиро-

вания и требует замены эндопротеза.

III группа. К применяемым в настоящее время анастомозам для купирования механической желтухи при опухолях головки ПЖ относятся: холецистоюноанастомоз и гепатикоюноанастомоз. Использование в билиодигестивном соустье желчного пузыря при опухолевом стенозе дистального отдела внепеченочных желчных протоков должно быть ограничено, поскольку у значительного количества таких больных уже имеется опухолевый стеноз устья пузырного протока или есть риск его возникновения. Использование в соустье желудка и двенадцатиперстной кишки также существенно ограничено из-за реальной угрозы опухолевого стеноза последней. Считается, что при раке головки ПЖ приблизительно 17–20% больных, которым планируется желчевыводящая операция, показано формирование обходного гастроюноанастомоза. Поэтому гепатикоюноанастомоз с профилактическим гастроюноанастомозом (особенно если не планируется радикальное удаление опухоли) имеет наиболее широкие показания.

При хирургическом формировании билиодигестивных анастомозов регистрируется не более 30% осложнений, летальность – 2,5%. Формирование гепатикоюноанастомоза на мобилизованной по Ру петле тощей кишки практически исключает рецидив желтухи и холангит в поздний послеоперационный период. Указанный анастомоз предпочтителен у больных неоперабельным раком головки ПЖ, осложненным механической желтухой, с прогнозируемым временем жизни больного более 6 мес.

Таким образом, при выборе метода желчеотведения необходимо учитывать: 1) уровень опухолевого стеноза билиарного дерева – проксимальный или дистальный; 2) распрост-

раненность ракового поражения и состояние пациента, т. е. планируется ли после билиарной декомпрессии удаление опухоли; 3) прогнозируемое время жизни больного после желчеотведения, если радикальная операция не предусмотрена; 4) угрозу осложнений и степень технологического исполнения того или иного метода желчеотведения.

Основными видами **хирургических операций** по поводу рака ПЖ являются:

1. Стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция (субтотальная панкреатикодуоденэктомия, операция Whipple);

2. Расширенная гастропанкреатодуоденальная резекция (расширенная субтотальная или тотальная панкреатикодуоденэктомия, региональная субтотальная или тотальная панкреатикодуоденэктомия);

3. Дистальная (левосторонняя) субтотальная резекция ПЖ;

4. Панкреатэктомия (тотальная дуоденопанкреатэктомия);

5. Криодеструкция опухоли тела и хвоста ПЖ.

Стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) предполагает удаление единым блоком головки ПЖ, выходного отдела желудка с малым сальником и правой половиной большого сальника, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, холедоха. В удаляемый блок входят регионарные лимфоузлы, непосредственно прилежащие к панкреатодуоденальному комплексу: пилорические, вокруг холедоха, по верхнему краю головки поджелудочной железы, по нижнему краю головки ПЖ, передние, задние панкреатодуоденальные, вокруг верхней брыжеечной вены. При подозрении на опухолевую инвазию верхней брыжеечной и воротной вен осуществляется их резекция. Реконструктивный этап начинается с пластики резецированного сосуда. Восстановление пищеварительного тракта

предпочтительнее начинать с формирования соустья между ним и ПЖ.

Резектабельность в объеме стандартной ГПДР при протоковом раке головки ПЖ составляет 5–20%. Переносимость операции вполне удовлетворительная: число осложнений менее 40%, летальность менее 5%. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина из 136 больных, перенесших стандартную ГПДР в период с 1995 по 2002 г., в ранний послеоперационный период умерло 2 больных (1,5%). Наиболее фатальные осложнения (панкреонекроз и эрозивное кровотечение в области операции) сегодня практически не встречаются. Частота несостоятельности панкреатикодигестивных анастомозов колеблется от 6 до 11% — ниже при панкреатикогастроанастомозах и выше при панкреатикоюноанастомозах. Среди больных, которым выполнена стандартная ГПДР по поводу протоковой аденокарциномы (превалирующей формы экзокринного рака поджелудочной железы), 2-летняя выживаемость составляет 22%, 3-летней выживаемости нет, медиана продолжительности жизни — 7 мес. Отрицательными прогностическими значимыми факторами при этом являются: низкая степень дифференцировки опухоли, инвазия передней капсулы ПЖ, ретроперитонеальная внеорганный инвазия, инвазия крупных сосудов в области опухоли. Из числа оперированных в объеме стандартной ГПДР от прогрессирования заболевания в отдаленные сроки умирает 94% пациентов. Одновременно локорегионарный рецидив и метастазы в печени выявляются у 87% больных протоковым раком головки ПЖ.

Расширенная ГПДР предполагает удаление единым комплексом головки и тела поджелудочной железы, выходного отдела желудка с малым сальником и правой половиной большого сальника, двенадца-

типерстной кишки, желчного пузыря, дистальной части общего печеночного протока и всего общего желчного протока. В удаляемый комплекс входят прилежащие к удаляемым органам соединительная ткань, лимфатические сосуды и узлы, нервные сплетения, фасциально-клетчаточные футляры крупных сосудов в области операции. При подозрении на опухолевую инвазию верхней брыжеечной и воротной вен их резецируют. Верхней границей операции является условная линия, проведенная горизонтально через аортальное отверстие в диафрагме, нижняя граница находится на уровне нижней брыжеечной артерии. Правая граница соответствует вертикальной линии, условно проведенной через ворота правой почки, левая — вертикальной линии, условно проведенной параллельно аорте отступая от левого ее края влево на 2 см. В пределах указанных границ осуществляется скелетизация всех крупных сосудов, а также общего печеночного и общего желчного протоков.

Фасциально-клетчаточные футляры сосудов и желчных протоков подвергаются мобилизации в сторону удаляемых органов. При этом верхняя брыжеечная артерия скелетируется от уровня 2–3-й тощекишечной ветви. В случае подозрения на опухолевое поражение могут быть резецированы с последующей пластикой верхняя брыжеечная и воротная вены. Помимо регионарных групп лимфоузлов (см. выше) во время расширенной ГПДР удаляются группы лимфоузлов юкстарегинарного коллектора. Юкстарегинарными являются лимфоузлы следующих групп: лимфоузлы по верхнему краю тела ПЖ, по нижнему краю, вокруг общего печеночного протока, вокруг чревного ствола, вокруг верхней брыжеечной артерии, вокруг средних толстокишечных

сосудов, парааортальные лимфоузлы.

Резектабельность в объеме расширенной ГПДР по поводу протокового рака головки ПЖ колеблется в пределах 10–30%. Эта операция переносится больными несколько хуже из-за высокой частоты диареи — осложнения, характерного при данном вмешательстве. Осложнение не носит фатального характера, но степень его выраженности различается существенно с максимальным проявлением при скелетизации верхней брыжеечной артерии на значительном протяжении. Из 16 больных, перенесших такую операцию в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, в послеоперационный период никто не умер.

Расширенная ГПДР по поводу протоковой аденокарциномы головки ПЖ, выполняемая в России, странах Европы и США, сопровождается неудовлетворительной отдаленной выживаемостью: 2-летняя составляет 20%, 3-летней нет или она незначительна, медиана продолжительности жизни после операции — 7 мес, что объясняется распространенностью процесса на момент операции. У подавляющего большинства оперированных в отдаленные сроки развиваются локорегионарный рецидив и метастазы в печень. В Японии отмечаются лучшие показатели отдаленной выживаемости.

Дистальная (левосторонняя) субтотальная резекция подразумевает удаление 70–95% ПЖ. При максимальном объеме операции в удаляемый комплекс включают большую часть головки ПЖ и крючковидный отросток, при этом граница резекции проходит справа от правого контура верхней брыжеечной вены — практически вдоль гастродуоденальной и верхней передней панкреатодуоденальной артерий с обязательным их сохранением. То есть остается небольшая часть

головки ПЖ, прилежащая к внутреннему контуру двенадцатиперстной кишки и содержащая интрапанкреатическую часть общего желчного протока. Вариантом субтотальной дистальной резекции является пересечение ПЖ по условной линии, проходящей справа вдоль правого контура верхней брыжеечной вены с сохранением крючковидного отростка. Во всех случаях удаляется селезенка. При вовлечении в опухоль окружающих органов (желудок, надпочечник, почка, диафрагма, ободочная кишка, верхняя брыжеечная вена) последние мобилизуют в соответствии с этапами операции и подвергают резекции или удалению. Резекция верхней брыжеечной вены требует соответствующей пластики. При своевременном выявлении инвазии артериальных сосудов (чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия, печеночная артерия) от удаления опухоли целесообразно воздержаться.

Резектабельность при протоковом раке тела и хвоста ПЖ 5–10%. Переносимость левосторонних резекций в настоящее время удовлетворительная: послеоперационные осложнения развиваются у 19–27% больных, летальность — менее 5%. Из 55 человек, перенесших дистальную субтотальную резекцию ПЖ в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, в послеоперационный период умер 1 (1,8%). Наиболее вероятны осложнения и смертельные исходы у пациентов, которым выполнены комбинированные операции с резекцией прилежащих органов. Дистальная субтотальная резекция по поводу протоковой аденокарциномы тела и хвоста ПЖ обеспечивает 1-летнюю выживаемость 8–10% больных, медиана продолжительности жизни — 7 мес, что сопоставимо с показателями отдаленной выживаемости после криохирургического метода лечения (см. ниже).

Панкреатэктомия (тотальная дуоденопанкреатэктомия). Внеорганный инвазия опухоли на значительном протяжении, как правило, исключает целесообразность операции. Этим объясняется чрезвычайная редкость панкреатэктомии по поводу протокового рака ПЖ. Показаниями к выполнению операции являются: мультицентричное опухолевое поражение железы, значительная инвазия в дистальном направлении опухоли головки железы, инвазия головки опухолью тела и хвоста ПЖ.

Криодеструкция используется при опухоли тела и хвоста ПЖ, распространяющейся внеоргано на крупные сосуды в области опухолевого поражения (включая артерии) при отсутствии отдаленных метастазов и асцита. Криовоздействие осуществляется с помощью аппарата «Криоэлектроника-4(2)» и выполняется прямым контактным способом путем наложения криоаппликатора на переднюю поверхность опухоли. Температура устанавливается в диапазоне $-170 \dots -190^\circ\text{C}$, время однократной процедуры составляет от 10 до 25 мин, диаметр криоаппликатора — от 20 до 35 мм. Последние два параметра выбираются в зависимости от объема опухоли. В ряде случаев криовоздействие осуществляется с двух или трех точек (полей) и проводится в пределах здоровых тканей. Оттаивание всегда спонтанное. Фактором, ограничивающим эффективность лечения, является сохраняющаяся жизнеспособность раковых клеток на стенках крупных сосудов в области опухоли.

В целом криохирургический метод относительно легко переносится больными, хотя послеоперационная летальность среди 49 больных, перенесших этот вид лечения в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, составила 6,1%. Показатели отдаленной выживаемости: 1-летняя — 6%, медиана — 6 мес. Криодеструкция

опухоли тела и хвоста ПЖ, кроме того, оказывает симптоматическое действие в виде стойкой аналгезии.

Комбинированное лечение больных протоковым раком ПЖ. При протоковом раке головки ПЖ комбинированное лечение больных основывается на удалении опухоли хирургическим путем и применении радиотерапии в различных режимах. Хирургический и лучевой методы можно комбинировать с химиотерапией. Лучевое лечение может осуществляться до, во время и после операции. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина после хирургического вмешательства в объеме стандартной ГПДР наиболее часто используется пролонгированный курс радиотерапии мелкими фракциями до суммарной очаговой дозы (СОД) 40–60 Гр на ложе удаленной опухоли, зоны регионарного и юкстарегинарного метастазирования. Применяется тормозное излучение с энергией 18–25 МэВ продольным методом. Дистанционная гамма-терапия: вначале — с двух встречно-направленных переднего и заднего полей, далее — с переднего и правого бокового полей. Или сочетанная радиотерапия: высокоэнергетическое тормозное облучение продольным методом (две трети от общей дозы) и облучение электронами с переднего поля (одна треть от общей дозы). Послеоперационная радио- и химиотерапия могут быть назначены далеко не всем. Не менее 25% больных проводится лучевое лечение не удается из-за развившихся осложнений, связанных с операцией.

Используется также интенсивно-концентрированный курс радиотерапии в режиме крупного фракционирования дозы до СОД 12–30 Гр перед ГПДР. После операции при отсутствии осложнений возможно проведение химиотерапии. В случае такой схемы комбинированной терапии существ-

венно сокращается пребывание больного в стационаре по сравнению с послеоперационным облучением. Правда, при этом ухудшаются условия выполнения операции (повышенная кровоточивость тканей) и увеличивается число послеоперационных осложнений.

Можно применять интраоперационное облучение быстрыми электронами первичной опухоли и зон местной диссеминации до СОД 15–30 Гр, затем опухоль удаляют. После операции облучают ложе удаленного комплекса, зоны регионарного и юкстарегинарного метастазирования пролонгированным курсом мелкими фракциями. Применение указанного метода лучевого воздействия не мешает выполнению хирургического удаления опухоли в объеме стандартной ГПДР.

Комбинированное лечение больных протоковым раком головки ПЖ, которым хирургический этап был выполнен в объеме расширенной ГПДР, является крайне редким и применяется только в Японии. Такое сочетание радиотерапии с расширенной ГПДР возможно при использовании интраоперационного облучения быстрыми электронами (СОД 30 Гр). В конце операции применяется внутрипортальная или внутриартериальная (в печеночную артерию) инфузия 10 мг митомидина С. Комбинированное лечение по сравнению с хирургическим может быть проведено несколько меньшему количеству больных с рассматриваемой патологией, но оно дает лучшие отдаленные результаты: 5-летняя выживаемость — 4–6%, медиана — 12–26 мес.

При протоковой аденокарциноме тела и хвоста ПЖ комбинированное лечение осуществляется в двух видах: 1) сочетание левосторонней резекции ПЖ в том или ином объеме и лучевой терапии (СОД 50–70 Гр); 2) сочетание криохирур-

гического и лучевого методов (СОД 50–70 Гр). Комбинированное криолучевое лечение сопровождается неудовлетворительными отдаленными результатами: 1-летней выживаемости нет, медиана — 6 мес.

После лучевого лечения по поводу местнораспространенной нерезектабельной аденокарциномы, преимущественно головки ПЖ, 2-летняя выживаемость достигает 4–9%, медиана — 6 мес. Лучевая терапия по поводу протоковой аденокарциномы тела и хвоста ПЖ, по сути, является симптоматической, медиана продолжительности жизни больных после завершения курса — всего 4 мес.

Причина неудовлетворительных отдаленных результатов лечения больных протоковым раком ПЖ — значительная распространенность процесса на момент лечения. При углубленном (сверхобычном) патологоанатомическом исследовании удаленных препаратов после расширенной ГПДР по поводу протокового рака головки ПЖ обнаружена инвазия передней капсулы поджелудочной железы у 80% больных, инвазия края резекции — у 40%, ретроперитонеальная внеорганическая инвазия — у 100%, инвазия верхних брыжеечных сосудов и воротной вены — у 60%, метастазы в лимфоузлы регионарного коллектора — у 100%, метастазы в лимфоузлы юкстарегинарного коллектора — у 80%, метастазы в печень — у 20%. Более обширное и тщательное патологоанатомическое исследование удаленных препаратов установило распространенность рака, соответствующую IV стадии, у всех без исключения «радикально» оперированных больных. У всех пациентов с протоковой аденокарциномой тела и хвоста поджелудочной железы хирургическое удаление опухоли микроскопически нерадикально.

В литературе постоянно фигурируют относительно высо-

кие показатели отдаленной выживаемости после различных методов лечения больных раком поджелудочной железы. Причины этого лежат в следующем. *Во-первых*, на этапе как дооперационной морфологической диагностики, так и патологоанатомического исследования препарата, удаленного во время операции, допускается неправильная трактовка природы изменений в поджелудочной железе — хронический панкреатит с выраженной дисплазией протокового и ацинарного эпителия принимается за рак. *Во-вторых*, отдаленная выживаемость оценивается без учета конкретной микроскопической формы экзокринного рака ПЖ или допускается ошибка в ее морфологической диагностике. Любые другие микроскопические формы экзокринного рака ПЖ, кроме вариантов протоковой аденокарциномы, обуславливают менее агрессивное течение и существенно лучшие отдаленные результаты лечения. *В-третьих*, низкая прослеживаемость больных и недостоверная информация из адресных бюро также приводит к завышению показателей отдаленной выживаемости.

Выводы

1. Результаты хирургического лечения большинства больных протоковым раком поджелудочной железы неудовлетворительны, что объясняется значительной распространенностью опухоли на момент лечения и крайне агрессивным течением заболевания.

2. Стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция, выполняемая по поводу протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы, — идеальная паллиативная операция, так как она легко переносится больными, предотвращает осложнения, в значительной степени сокращает массу опухоли.

3. Комбинированный метод лечения в виде стандартной гастропанкреатодуоденальной резекции и радиотерапии в установленных дозах обеспечивает наилучшие результаты отдаленной выживаемости больных с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы.

Treatment of the patients with ductal pancreatic cancer

Patutko Yu.I., Kotel'nikov A.G.

According to the statistics data, the mortality due to cancer of pancreas in Russia almost equals the number of new registered cases. This disease occupies 6–8th place among the causes of death due to neoplastic pathology. The frequency of ductal adenocarcinoma among all cases of pancreatic tumors compounds 97%. The lecture presents methods of bile drainage at mechanical jaundice, that complicates cancer in 47–92% of cases. Different variants of surgical operations for pancreatic cancer are presented: standard gastropancreatoduodenal resection, wide gastropancreatoduodenal resection, distal (left-side) subtotal pancreatectomy, pancreatectomy, cryolysis of the tumor of pancreatic body and tail. Complications, prognostic factors, opportunities of combination of surgical treatment to radiological and chemotherapy are considered.

Key words: ductal cancer of pancreas, gastropancreatoduodenal resection, pancreatectomy, cryolysis.

УДК 616.34-008.314.4-02:615.33.035

Антибиотикоассоциированная диарея: новые возможности лечения и профилактики

О.С. Шифрин, Л.Н. Андросова

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

В статье рассмотрены различные этиологические и патогенетические аспекты возникновения антибиотикоассоциированных поражений кишечника, особенности их клинического течения. Обсуждаются подходы к лечению заболевания. Делается вывод о целесообразности использования препарата *Saccharomyces boulardii* для повышения эффективности терапии и профилактики рецидивов.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированные диареи и колиты, ванкомицин, метронидазол, *Saccharomyces boulardii*, *Clostridium difficile*.

Антибиотики занимают важнейшее место в современной клинической практике. Вместе с тем негативные последствия их применения встречаются все чаще (почти треть всех побочных реакций и осложнений медикаментозной терапии приходится на антибиотики). Одним из частых осложнений являются *антибиотикоассоциированные диареи и колиты*. Данная проблема чрезвычайно важна для клиницистов, хотя, к сожалению, ее актуальные аспекты нередко подменяются пресловутым понятием «дисбактериоз».

Абсолютное большинство случаев антибиотикоассоциированной диареи (80–90%) составляют так называемые идиопатические формы, не связанные с каким-либо инфекционным агентом. Антибиотики, содержащие clavulanic acid, усиливают моторику кишечника. Мотилиноподобное

действие 14-членных макролидов (особенно эритромицина) хорошо известно практическим врачам. За счет неполного всасывания в кишечнике послабляющим действием обладают парентеральные цефалоспорины, выделяющиеся с желчью (цефеперазон). Диарея может быть следствием и непосредственного энтеротоксического действия антибиотиков (неомицин).

Другим механизмом развития заболевания являются изменения состава бактериальной флоры кишечника на фоне приема антибиотиков, приводящие к нарушению расщепления углеводов на короткоцепочечные жирные кислоты (осмотическая диарея). Чаще всего вышеописанные случаи развиваются уже на 1–3-й день антибиотикотерапии.

Идиопатические формы антибиотикоассоциированной диареи протекают достаточно легко — без лихорадки, выраженных признаков интоксикации, лей-

коцитоза, повышенной СОЭ. Патологические примеси в кале (гематохезия и т. д.), как правило, отсутствуют. Воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника при эндоскопическом исследовании выявить обычно не удается. Осложнения при этой форме антибиотикоассоциированной диареи не характерны.

У большинства больных для прекращения развития заболевания достаточно отмены или даже уменьшения дозы антибиотиков, причем патологические симптомы чаще всего купируются уже через 1–2 дня. Но при более затяжном течении болезни возникает необходимость назначения средств, нормализующих бактериальную флору кишечника.

Гораздо более разнообразно протекают антибиотикоассоциированные поражения кишечника, обусловленные инфекцией штаммов строго анаэробных

грамположительных спорообразующих бактерий *Clostridium difficile*: от легких форм диареи до тяжелейших случаев колита (псевдомембранозный колит). Риск развития тяжелых форм заболевания существенно возрастает у лиц с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, получающих лучевую или химиотерапию, перенесших хирургические вмешательства. Развитие клостридийассоциированных форм поражения кишечника не зависит от дозы назначаемого препарата (в отличие от идиопатической антибиотикоассоциированной диареи), причем заболевание может возникнуть не только на фоне антибиотикотерапии, но и через относительно продолжительный срок после ее отмены (1–1,5 мес). Выживаемость *C. difficile* у здоровых людей доходит до 3%, при антибиотикотерапии повышается до 20%. Почти все антибиотики (кроме ванкомицина) способны вызывать клостридийассоциированное поражение кишечника [1]. Наиболее часто это связано с назначением ампициллина, клиндамицина. Вероятно, развитие подобных поражений сопряжено с избыточным размножением на фоне антибиотикотерапии антибиотикоустойчивых форм *C. difficile*, возникающим вследствие гибели микроорганизмов, чувствительных к антибиотикам. Вырабатываемые *C. difficile* токсины (токсины А и В) обладают заметным цитотоксическим действием: повреждают мембраны клеток и микрососуды, вызывают кровоизлияния, некрозы и воспаление. В опытах на лабораторных животных у токсина А ярче выражены летальная активность, способность повышать проницаемость сосудов и экссудацию.

Клиника тяжелого антибиотикоассоциированного колита включает частый жидкий стул (нередко с примесью крови), схваткообразные боли в животе, лихорадку. В результатах анализа крови определяется лейко-

цитоз. К этому присоединяются явления дегидратации, электролитные нарушения. Экссудативная энтеропатия может приводить к развитию отеков, гипоальбуминемии [2].

Лабораторная диагностика клостридийассоциированных поражений кишечника представляет большую проблему. Выделение копрокультуры возбудителя в настоящее время уступает по своей клинической значимости обнаружению токсинов *C. difficile* в кале. Наиболее чувствительным методом, «золотым стандартом» диагностики, является выявление токсина А при проведении теста цитотоксичности культур клеток. Все другие методы (коммерческие тесты для экспресс-диагностики токсинов А и В, методы, основанные на полимеразной цепной реакции) по чувствительности уступают тесту цитотоксичности.

При псевдомембранозном колите патологические изменения чаще отмечаются в дистальных отделах толстой кишки, однако приблизительно в трети случаев характерная эндоскопическая картина заболевания наблюдается только в более проксимальных отделах, и для выявления этих изменений необходимо проведение колоноскопии. При эндоскопическом исследовании толстой кишки на слизистой оболочке обнаруживаются многочисленные желтовато-белые бляшки, которые могут сливаться в обширные псевдомембранозные поля, покрывающие воспаленную поверхность. Различной величины бляшки состоят из фибрина, слизи, клеток отторгнутого эпителия.

В редких эпизодах при fulminантном течении колита возможны развитие токсической дилатации толстой кишки и перфорация ее стенки. Однако в большинстве случаев антибиотикоассоциированное поражение кишечника проявляется лишь диареей (антибиотикоассоциированная диарея). Эндоскопичес-

кое исследование толстой кишки может обнаружить диффузную или очаговую гиперемию слизистой оболочки, хотя нередко не выявляется и этого. Указанные состояния подчас неверно трактуются врачами-интернистами и маскируются терминами «дисбактериоз» или «синдром раздраженного кишечника».

Постановка диагноза антибиотикоассоциированного колита или диареи требует немедленно и адекватного лечения, поскольку опоздание может привести к резкому прогрессированию заболевания, а в дальнейшем к развитию осложнений. Антибиотики, на фоне которых развилось тяжелое поражение кишечника, должны быть отменены. В то же время при клостридийассоциированных формах патологии обычно назначается этиотропная антибактериальная терапия. Обязательными ее условиями являются: достаточная длительность (не менее 9–10, а в тяжелых случаях до 14 дней) и преимущественно энтеральный путь введения препаратов. Специфическая противомикробная терапия проводится ванкомицином, положительный результат при этом достигается в 95–100%. Препарат назначают перорально в дозе 125–500 мг 4 раза в сутки. Наиболее предпочтительно его применять при тяжелых формах антибиотикоассоциированных колитов. В более легких случаях примерно аналогичную с ванкомицином эффективность демонстрирует метронидазол (250–500 мг 4 раза в сутки). Если пероральный прием препаратов невозможен, их вводят через назогастральный зонд. Иногда при тяжело протекающем клостридийассоциированном колите метронидазол и ванкомицин могут комбинироваться. Безусловно необходимым в случае тяжелого течения заболевания является проведение адекватной заместительной терапии: восполнение объема жидкости, коррекция электролитных нарушений. К тради-

ционной схеме лечения может быть добавлен холестирамин.

Комплексная терапия антибиотикоассоциированных поражений кишечника у большинства больных довольно быстро приводит к стиханию острых проявлений заболевания: в первые 2–3 сут нормализуется температура тела, а несколько позднее (7–14-й день) частота и характер стула. Вместе с тем даже своевременно начатая комплексная терапия не может предотвратить возникновение рецидивов, составляющих около 20%. Некоторые авторы отмечали рецидивы в половине всех случаев заболевания. К столь высокой частоте рецидивов приводит способность возбудителя к споруляции. Многие пациенты, у которых рецидив развился в первые 3–28 дней после окончания этиотропной противомикробной терапии, в последующем подвержены его повторениям. Таким образом, наиболее эффективные противомикробные препараты не могут гарантировать полной элиминации спор *C. difficile* и устранить угрозу рецидивов.

Для решения указанной проблемы логичным представляется поиск препаратов, способных подавить развитие штаммов *C. difficile*. Классические пробиотики показали свою неэффективность в отношении санации кишечника от спор данного патогенного агента. В то же время использование препаратов *Saccharomyces boulardii* (в России применяется *энтерол*) оказалось несомненно успешным. Род *S. boulardii* относится к семейству *Endomycetes* (группа *Ascomycetes*). *Ascomycetes* являются дрожжами. Относясь к эукариотам (высшим одноклеточным организмам), они, следовательно, обладают истинными клеточными ядрами. Это принципиально отличает их от бактерий (прокариотов), имеющих в эволюционном плане более примитивное строение. Вышеназванные свойства опреде-

ляют не только стойкость *S. boulardii* к воздействию антибиотиков и прочих антимикробных средств, но и другое чрезвычайно важное в плане их клинического использования обстоятельство. Из-за возможности переноса плазмид между микроорганизмами при применении бактериальных препаратов существует опасность формирования антибиотикорезистентности патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника. «Антибиотическая стойкость» *S. boulardii* является генетической и не подверженной передаче другим группам микроорганизмов (бактериям). Данное свойство позволяет более смело внедрять энтерол в клиническую практику нежели бактериальные препараты.

Оптимальная температура развития штамма *S. boulardii*, выделенного из некоторых тропических плодов в Индокитае, выше 30°C, что соответствует температуре полости кишечника. *S. boulardii* резко отличается по своим молекулярным и метаболическим свойствам от прочих видов дрожжей, в том числе пекарских. Каждая доза энтерола (лаб Биокодекс) содержит примерно $5 \cdot 10^9$ лиофилизированных клеток. Клетки *S. boulardii* могут быть дифференцированы от других микроорганизмов, содержащихся в толстой кишке, что делает возможным оценить их биологическую активность после приема препарата внутрь. Исследования показали два очень важных обстоятельства: клетки данного биотерапевтического агента достигают высокой концентрации в просвете ободочной кишки, но в то же время штаммы *S. boulardii* не колонизируют кишку на постоянной основе и не распространяются за пределы желудочно-кишечного тракта. Таким образом, желудочный сок не переваривает клетки *S. boulardii*, что позволяет им достигать нижележащих отделов кишечника.

При моделировании клостридийассоциированного колита на лабораторных животных показан высокий защитный эффект *S. boulardii*. Введение даже одной дозы препарата существенно уменьшало гибель подопытных мышей, а при пролонгированном применении смертность уменьшилась наполовину. *S. boulardii* обладает прямым антимикробным действием по отношению к широкому спектру возбудителей (*Shigella dysenteriae*, *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus aureus* и т. д.). Антагонистическое влияние сахаромикет на *C. difficile* также весьма выражено. Антитоксическое воздействие *S. boulardii* в отношении бактериальных цито- и энтеротоксинов связано как с прямым негативным влиянием на ряд токсинов специфических протеаз, вырабатываемых клетками сахаромикет, так и со снижением образования в клетках кишечника циклической АМФ. Кроме того, штаммы *S. boulardii* оказывают положительное воздействие на кишечную стенку: повышают местный иммунитет, усиливая фагоцитоз, деятельность комплементарной системы, выработку IgA, а также улучшают трофику кишечной стенки, увеличивая синтез полиаминов.

Эффективность назначения *S. boulardii* для профилактики возникновения диареи, связанной с приемом антибиотиков, была подтверждена в трех крупных рандомизированных исследованиях [4].

В первом исследовании, которое проводилось двойным слепым плацебоконтролируемым методом в 25 медицинских учреждениях Франции, было включено 388 пациентов в возрасте 15 лет и старше, не страдавших заболеваниями кишечника и принимавших амбулаторно тетрациклин или бета-лактамы не менее 5 дней. *S. boulardii* (100 мг 2 раза в день) или плацебо применяли на протяжении всего курса ле-

чения антибиотиками. Частота диареи у 199 пациентов, получавших *S. boulardii*, была значительно меньше (4,5%), чем у 189 больных контрольной группы (17,5%, $p < 0,001$).

В т о р о е двойное слепое исследование проводилось у 180 стационарных больных получавших антибиотики в медицинском центре Сиэттла. *S. boulardii* (500 мг 2 раза в день) или плацебо принимали в течение 2 дней после начала лечения антибиотиками и продолжали терапию 2 нед после их отмены. Длительность наблюдения составляла от 8 до 57 дней. Диарея, связанная с приемом антибиотиков, наблюдалась у 14 больных, получавших плацебо, и лишь у 11 из 116 получавших *S. boulardii* (снижение частоты на 56,7%, $p = 0,038$.) Если диарея и развивалась, то выраженность симптомов у пациентов, принимавших *S. boulardii*, была менее значительной. Частота стула у больных основной и контрольной групп составила 3,7 и 5,2 в день соответственно ($p < 0,05$). Наиболее распространенной причиной диареи, связанной с приемом антибиотиков, у стационарных больных является *C. difficile*, которая была обнаружена при посеве кала в 48 случаях. Частота развития диареи у этих 48 больных при приеме плацебо была выше (5 из 16; 31,3%), чем при приеме *S. boulardii* (3 из 32; 9,4%). В ходе исследования существенных побочных эффектов от приема *S. boulardii* не отмечалось.

В т р е т ь е м исследовании *S. boulardii* применяли с профилактической целью у 181 стационарного больного, получавшего по крайней мере один бета-лактамы антибиотик (монотерапия или в комбинации с другими препаратами). *S. boulardii* (500 мг 2 раза в день) или плацебо назначали не позднее чем через 72 ч после начала приема антибиотиков и продолжали лечение не менее 2 дней после их отмены. Больных на-

блюдали в течение 7 нед. Диарея, связанная с приемом антибиотиков, отмечена у 6 (6,7%) из 89 пациентов основной группы и у 14 (15,2%) из 92 больных контрольной группы (сни-

жение частоты на 56%, $p = 0,012$). Помимо достоверно более низкой частоты развития антибиотикоассоциированной диареи у получавших *S. boulardii* отмечается отсутствие ка-

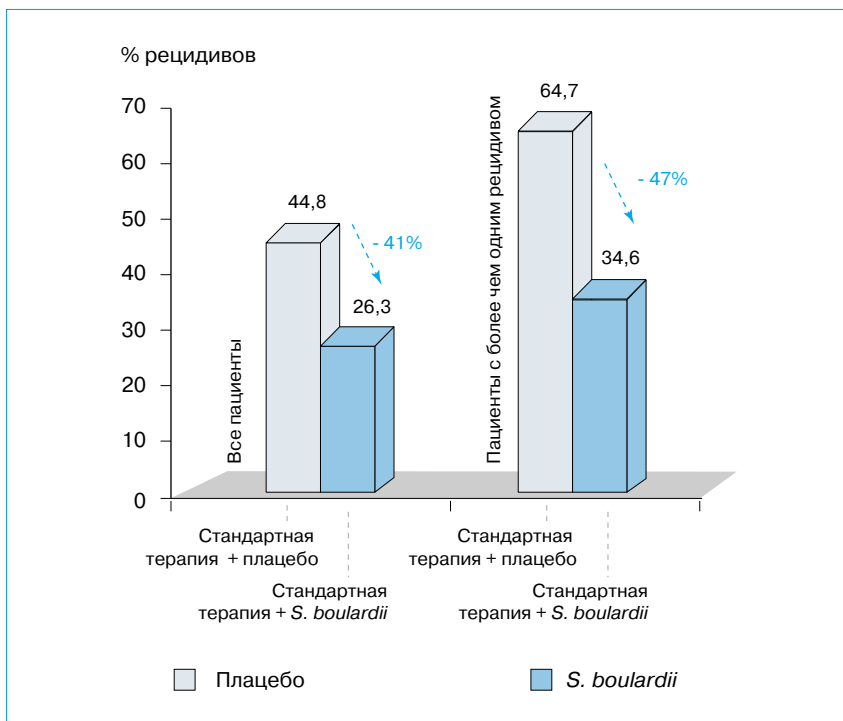


Рис. 1. Влияние приема *S. boulardii* на снижение частоты рецидивов колитов, вызванных *C. difficile* (McFarland L.V., 1994)

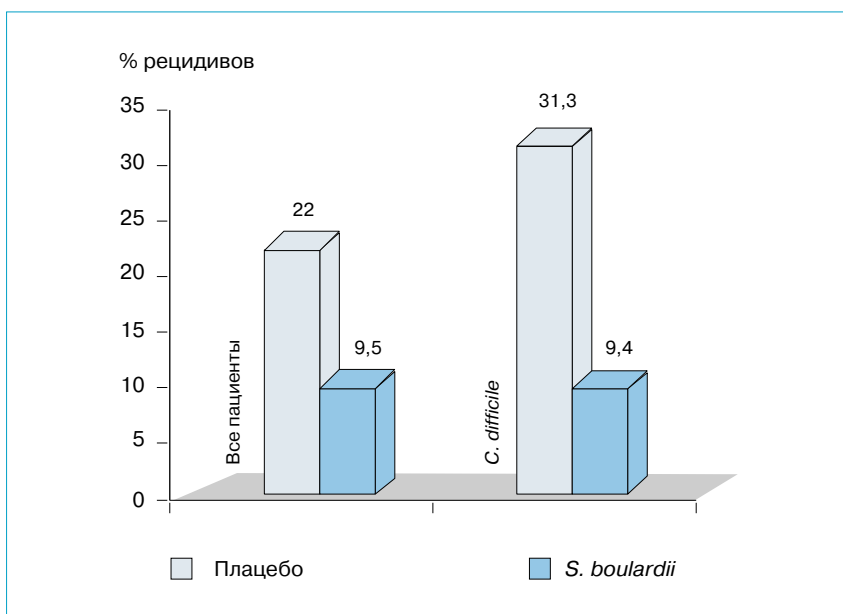


Рис. 2. Влияние приема *S. boulardii* на снижение общего риска развития антибиотикоассоциированной диареи и риска антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *C. difficile* (Surawics C.M. и соавт., 1990)

УДК 616.36-008.64-02:616.12

Ишемическая гепатопатия и фульминантная печеночная недостаточность у больных с синдромом малого выброса

О.М. Драпкина, М.В. Маевская, Я.А. Либет, Д.А. Тутнов,
К.С. Руденко, Д.О. Ляпон, В.Т. Ивашкин

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

В одном из клинических наблюдений у больного, страдающего обширным трансмуральным инфарктом миокарда с захватом правого желудочка, на фоне критического снижения сердечного выброса развилась фульминантная печеночная недостаточность. Клинически это проявлялось быстрым нарастанием энцефалопатии, повышением активности трансаминаз, содержания билирубина наряду со снижением уровня холинэстеразы, коагулопатией. Терапевтические лечебные мероприятия оказались неэффективными, пересадка печени была не показана вследствие тяжелого повреждения сердечной мышцы. Два других клинических примера демонстрировали появление ишемической гепатопатии на фоне резкого снижения фракции выброса, эпизодов стойкой гипотонии. В античные времена печень считали «троном души», «сосредоточением жизни» и использовали результаты ее исследования для предсказания будущего и исхода болезни. В разговорном языке слово *hepar* по смыслу заменяло «сердце». Выражение «удар по печени» означало удар в самое сердце. Наши примеры демонстрируют обратную причинно-следственную связь: удар по сердцу зачастую есть удар по печени.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, гепатопатия, функции печени.

Фульминантная печеночная недостаточность (ФПН) представляет собой клинический синдром, характеризующийся внезапным развитием тяжелого нарушения функции печени без предшествующего анамнеза. К основным признакам ФПН относятся: развитие печеночной недостаточности в течение 8 нед с момента появления первых признаков заболевания или желтухи, отсутствие «печеночного» анамнеза, наличие

выраженной коагулопатии и энцефалопатии. В качестве причин ФПН могут выступать вирусные гепатиты А (4%) и В (8%), отравления лекарственными препаратами, например парацетамолом, ацетоминофолом (38%), грибами, идиосинкразические реакции (14%), массивная инфильтрация печени опухолевыми клетками, синдром Бадда—Киари, кардиогенный шок [4].

В клинике внутренних болезней мы нередко сталкиваем-

ся с трудностями ведения больных с синдромом малого выброса и, как следствие, недостаточности кровообращения. При данной патологии закономерно обнаруживаются и изменения печени, основной причиной которых является гипоксия. Дополнительное влияние оказывают прекращение окисления и фосфорилирования в митохондриях в условиях дефицита кислорода, нарушение функции мембран и синтеза белка. Реперфузия приводит к образованию

в тканях большого количества свободных радикалов кислорода. Образующийся супероксидный анион связывается с оксидом азота (NO), образуя при этом чрезвычайно токсичные соединения — пероксинитриты, которые оказывают повреждающее действие на гепатоциты и инициируют апоптоз [1]. Высокая летальность (58,6%) при ишемическом гепатите обусловлена не столько патологией самой печени, сколько необратимыми изменениями в сердечной мышце [3]. Однако ишемическая гепатопатия создает благоприятную почву для присоединения ФПН и это обстоятельство существенно ухудшает прогноз (выживаемость около 20%) [2]. Больные с ФПН представляют наиболее ургентную группу для трансплантации печени (в США это 7% от общего числа нуждающихся в такой операции) [4]. В качестве клинических иллюстраций представляем следующие наблюдения.

1. Больной И., 60 лет, поступил в отделение интенсивной терапии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на жгучие боли за грудиной, иррадиирующие в левую руку, чувство нехватки воздуха, выраженную общую слабость. Из анамнеза удалось выяснить, что боли за грудиной возникали в течение 4 мес до поступления в клинику при физической нагрузке, купировались в состоянии покоя. Отмечалось также повышение артериального давления (АД) до 165/90 мм рт. ст. (адаптирован к 120/80 мм рт. ст.). 29.10.1999 г. после психоэмоциональной нагрузки возник интенсивный болевой приступ, сопровождавшийся слабостью, тошнотой. На снятой бригадой скорой медицинской помощи электрокардиограмме (ЭКГ) выявлялись признаки острого инфаркта миокарда (ИМ) в переднеперегородочной области с захватом верхушки и боко-

вой стенки левого желудочка (ЛЖ). По ургентным показаниям больной был доставлен в отделение интенсивной терапии.

При поступлении состояние тяжелое. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Выраженная бледность кожного покрова, видимых слизистых оболочек, цианоз губ. Периферических отеков нет. При перкуссии легких определяется коробочный звук. Дыхание ослабленное везикулярное, большое количество мелкопузырчатых хрипов до углов лопаток. Число дыхательных движений — 24 в минуту. Тоны сердца ослаблены, протодиастолический ритм галопа, систолический шум на верхушке сердца, в точке Боткина—Эрба. Частота сердечных сокращений — 90 в минуту, АД — 90/50 мм рт. ст. Варикозного расширения вен нижних конечностей не отмечается. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. Печень по среднечлочичной линии пальпируется на 1 см ниже края реберной дуги, определяется эластичный, ровный край. Селезенка, почки не пальпируются. На снятой в отделении ЭКГ — признаки острейшей стадии инфаркта миокарда переднеперегородочной области с захватом верхушки сердца и боковой стенки ЛЖ.

На основании жалоб больного, данных анамнеза, результатов объективного осмотра и анализа ЭКГ поставлен диагноз: первичный Q-ИМ в переднеперегородочной области с захватом верхушки сердца и левого желудочка, гипертоническая болезнь III стадии, атеросклероз аорты, коронарных, мозговых артерий, атеросклеротический кардиосклероз, нарушения ритма сердца — суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, Killip II.

Учитывая отсутствие противопоказаний, была проведена системная тромболитическая терапия стрептазой 1,5 млн ед. Неоднократно для купирования болевого синдрома применялись

наркотические анальгетики, внутривенная инфузия нитратов. У больного отмечался реперфузионный синдром, проявившийся быстрой динамикой ЭКГ, повышением активности креатинфосфокиназы в первые 6 ч от начала болевого приступа, нарушениями ритма сердца. В связи со стойкой гипотензией, развитием кардиогенного шока использовались вазопрессоры, на фоне которых удавалось поддерживать АД на уровне 90–100/60–50 мм рт. ст.

04.11.1999 г. возникли давящие боли за грудиной, чувство неадекватного вдоха, что послужило поводом для повторного применения наркотических анальгетиков и было расценено как рецидив ИМ. Состояние оставалось тяжелым: сохранялись признаки недостаточности кровообращения по малому кругу, рецидивировал синдром коронарной недостаточности.

08.11.1999 г. стали отмечаться явления энцефалопатии, появились желтушность кожного покрова, печеночный запах изо рта, размеры печени увеличились, край ее стал определяться на 8 см ниже края реберной дуги по правой среднечлочичной линии. При анализе данных лабораторных исследований предстояло найти объяснения следующим изменениям:

1. Сохраняющемуся и даже нарастающему лейкоцитозу без сдвига лейкоцитарной формулы, который не укладывался в картину лабораторных показателей рубцевания ИМ и диктовал необходимость исключить тромбоэндокардит, синдром Дресслера, пневмонию (рентгенологическое и компьютерное исследование органов грудной клетки указывало на наличие двухсторонней полисегментарной пневмонии).

2. Увеличению содержания креатинина и азота мочевины, что, по нашему мнению, было обусловлено снижением перфузии почек в результате кардиогенного шока.

3. Повышению активности трансаминаз (АсАТ до 1590 МЕ и АлАТ до 1320 МЕ), наличию гипербилирубинемии, признакам недостаточности синтетической функции печени.

Встал вопрос о генезе остро возникшей печеночной недостаточности. В круг дифференциальной диагностики были включены заболевания:

- вирусное поражение печени;
- лекарственное поражение печени;
- ишемическое поражение печени.

У больного были исследованы маркеры гепатитов, полученные при этом результаты позволили исключить вирусный генез поражения печени. Среди применявшихся в данный промежуток времени медикаментов препаратов с прямым гепатотоксическим действием не было, что делало диагноз лекарственного гепатита маловероятным. Вместе с тем наличие кардиогенного шока, рецидивирующий характер поражения миокарда, резкое снижение сократительной функции сердца с малой фракцией выброса, нарастание активности трансаминаз и содержания билирубина наряду со снижением уровня холинэстеразы, отсутствие в анамнезе заболеваний печени, наличие коагулопатии говорило в пользу развития ишемической гепатопатии и ФПН.

2. Больной Л., 71 года, поступил в отделение интенсивной терапии 21.10.2001 г. с жалобами на постоянную одышку, усиливающуюся при малейшей физической нагрузке, удушье по ночам, облегчающееся в положении ортопноэ, кашель с отхождением небольшого количества мокроты, прогрессирующее по интенсивности жжение за грудиной без четкой связи с физической нагрузкой, перебои в работе сердца.

При сборе анамнеза обращало внимание, что в 1993 г. перенес трансмуральный ИМ, осложненный кардиогенным

шоком, клинической смертью. До 2001 г. выполнял нагрузки по обслуживанию себя в пределах дома, переносил их удовлетворительно. С октября 2001 г. после физического перенапряжения появились жалобы на нарастающую инспираторную одышку, кашель, повышение температуры тела до 38°C. При поступлении в отделение интенсивной терапии состояние расценено как тяжелое. Больной не мог находиться в горизонтальном положении. Отмечались акроцианоз слизистых оболочек, отеки голеней и стоп. На левой голени — признаки варикозного расширения вен. Над легкими перкуторно выявляется коробочный звук, справа ниже угла лопатки — притупление перкуторного звука, там же выслушивается бронхиальное дыхание. Границы сердца перкуторно смещены влево и вниз, тоны ослаблены, протодиастолический ритм галопа. Частота сердечных сокращений — 135 в минуту, АД — 110/70 мм рт. ст., печень пальпируется на 4 см ниже края реберной дуги.

На основании жалоб больного, данных анамнеза и объективного осмотра поставлен предварительный диагноз: ИБС, повторный инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, постинфарктная хроническая аневризма сердца, атеросклероз аорты, коронарных, мозговых артерий, атеросклеротический кардиосклероз, нарушения ритма сердца — трепетание предсердий, недостаточность кровообращения IIБ стадии. На ЭКГ регистрировались признаки перенесенного ИМ. При эхокардиографическом исследовании выявлены расширение всех камер сердца, тромб в полости правого желудочка (ПЖ). Фракция выброса составила 25%. Развитие ИМ было подтверждено динамикой кардиоспецифических ферментов. Однако отмеченная симптоматика (резкая одышка, кашель, на-

личие правосторонней пневмонии, тромб в полости ПЖ, нарушения ритма сердца) укладывалась в картину тромбоэмболии легочной артерии. В анализах крови, как и в первом примере, отмечалось многократное повышение активности трансаминаз.

3. Больная С., 73 лет, поступила в клинику с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, отеки ног, сердцебиения. В течение 10 последних лет наблюдалось повышение АД до 240/120 мм рт. ст. Регулярной терапии не получала. С марта 2001 г. присоединилась и нарастала одышка инспираторного характера, более выраженными стали сердцебиения и отеки ног. Для компенсации явлений недостаточности кровообращения была направлена в кардиологическое отделение нашей клиники. Спустя 3 дня после поступления резко усилилась одышка, возросло количество мелкопузырчатых хрипов в легких, отмечалась гипотония. С подозрением на тромбоэмболию легочной артерии больная была переведена в отделение интенсивной терапии.

В клиническом статусе преваляровали признаки кардиомегалии и проявления недостаточности кровообращения. В связи с понижением АД до 80/40 мм рт. ст. назначались вазопрессоры, кортикостероиды. На ЭКГ регистрировались признаки гипертрофии всех камер сердца. В анализах крови отмечалось повышение активности трансаминаз до 1183 МЕ, содержания общего билирубина до 4,4 мг/дл.

Что же объединяет эти три клинических наблюдения?

У всех пациентов обнаруживалось резкое снижение сократительной функции сердца с малой фракцией выброса, у 2 из них выявлен кардиогенный шок. Независимо от первоначальной причины органы пациентов испытывали кислородное голодание.

Как известно, печень одной

из первых реагирует на ишемию, что может объясняться особенностями ее кровоснабжения, которое осуществляется из двух источников. По воротной вене доставляется 66–83% объема крови. Эта кровь оттекает от желудка, тонкой кишки и селезенки, следовательно, бедна кислородом. По печеночной артерии ветви чревного ствола поступает 17–34% общего объема крови и около 50% кислорода.

Воротная вена и печеночная артерия делятся до терминальных ветвей, входящих в состав триады. Терминальные ветви портальной вены и печеночной артерии открываются непосредственно в печеночный синус, который формирует разветвленную сосудистую сеть, дренирующуюся в терминальные вены. Отток крови из печени осуществляется по печеночным венам, впадающим в нижнюю полую вену, открывающуюся в правое предсердие. Снижение печеночного кровотока менее чем на 70% обычно не вызывает гемодинамических последствий. Значительное уменьшение сердечного выброса влечет за собой органную вазоконстрикцию и ишемическое повреждение в области, примыкающей к центральной вене. Острая гипоксия является причиной снижения концентрации аденозинтрифосфата за счет нарушения окисления и фосфорилирования в митохондриях, что приводит к энергетическому голоданию клеток. Доказано, что ИБС и особенно ИМ, сопровождающийся кардиогенным шоком, выступают в роли ведущих факторов, обуславливающих развитие острой ишемии печени. При ишемическом гепатите, по данным литературы, активность трансаминаз повышается более чем в 2–4 раза. Более 10-кратное повышение отмечается при крайне тяжелой сердечной недостаточности. В приведенных 3 наблюдениях повышение активности трансаминаз доходило до 34 норм.

Больные Л. и С. были выписаны из клиники с улучшением состояния. На фоне кардиальной терапии у них значительно уменьшилась одышка, возросла толерантность к физическим нагрузкам, вернулись к норме активность трансаминаз и содержание билирубина.

Состояние больного И. оставалось крайне тяжелым. Присоединились явления недостаточности кровообращения по большому кругу, появилась резистентность к применяемым нитратам, ингибиторам АПФ, гепаринотерапии. Все это диктовало необходимость исключить развитие у больного инфаркта миокарда правого желудочка, тромбоэмболию легочной артерии, выпотной перикардит.

На ЭКГ в правых грудных отведениях были зарегистрированы элевация сегмента ST, патологический зубец Q, что подтвердилось наличием гипокинезии ПЖ по данным эхокардиографии. Динамический контроль ЭхоКГ выявил расширение полостей сердца, большие участки а- и гипокинезии ЛЖ, тромб, выстилающий полость последнего, распространялся начиная со среднего сегмента передней стенки на межжелудочковую перегородку (МЖП) и верхушку сердца, в области которой толщина тромботических масс составляла 2, 2,2, 5 см. В этом месте тромботические массы были податливы, видны нити фибрина (очень высок риск образования тромбоэмболов). Фракция выброса 13–15%.

01.12.1999 г. у больного отмечались черный жидкий стул, жалобы на слабость. В связи с подозрением на желудочно-кишечное кровотечение проведено промывание желудка (получено содержимое в виде кофейной гущи). Снизились показатели красной крови: гемоглобин — до 10,0 г%, эритроциты — до 2 000 900, гематокрит — до 28. Выполнена экстренная гастроскопия, при которой в желудке

выявлено небольшое количество темно-бурой жидкости, на стенках гематин. Слизистая оболочка бледно-розовая, угол не изменен. В антральном отделе две небольшие эрозии, покрытые гематином без признаков активного кровотечения. Привратник проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, просвет ее чистый. По поводу развившегося кровотечения начаты гемостатическая терапия, переливание одногруппной эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, альбумина. Дальнейшее течение заболевания осложнилось стойкой гипотонией, требовавшей постоянной инфузии вазопрессоров, нарастанием признаков недостаточности кровообращения, энцефалопатии. С 15.12 отмечались эпизоды редкого идиовентрикулярного ритма, при возникновении асистолии вводили атропин. 16.12 на фоне нарастающей гипотонии произошла остановка дыхания и сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия не дали желаемых результатов. Клинический диагноз: основное заболевание — первичный трансмуральный инфаркт миокарда переднеперегородочной области с распространением на верхушку сердца и боковую стенку левого желудочка (29.10.1999 г.), рецидив ИМ с захватом правого желудочка (05.11.1999 г.); фоновые заболевания — гипертоническая болезнь III стадии, атеросклероз аорты, коронарных, мозговых артерий, атеросклеротический кардиосклероз. Осложнения основного заболевания: кардиогенный шок 2 степени, фульминантная печеночная недостаточность (08.11.1999 г.), острая аневризма сердца (тромбированная), нарушения ритма сердца и проводимости (блокада правой ножки пучка Гиса, суправентрикулярные, желудочковые экстрасистолы), гипостатическая двухсторонняя пневмония, острые эрозии же-

лудка, желудочно-кишечное кровоотечение (1.12.1999 г.), тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, смешанная печеночно-циркуляторная кома, недостаточность кровообращения III степени. Проводилось патологоанатомическое изучение причины смерти. Основное заболевание: первичный инфаркт миокарда с рецидивирующим течением (свежие очаги некроза с созревающей и зрелой соединительной тканью в области передней стенки ЛЖ, верхушки сердца, МЖП и переднебоковой стенки ПЖ). Фоновые заболевания: атеросклероз с поражением аорты (фиброзные бляшки, изъязвления, кальциноз), коронарных артерий (фиброзные бляшки, стенозирующие просвет до 60%,

кальциноз огибающей ветви левой коронарной артерии до 70% и правой венечной артерии до 80%), артерий нижних конечностей (фиброзные бляшки, стенозирующие просвет до 50%), сосудов головного мозга. Осложнения: острая аневризма в области верхушки сердца, тромбоз полости аневризмы, пристеночный тромбоз эндокарда ПЖ и ЛЖ, многочисленные организующиеся субплевральные инфаркты обоих легких, хроническое венозное полнокровие внутренних органов, мулоскатная печень, цианотичная индурация легких и почек, множественные эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, отек головного мозга, отек легких, в микропрепаратах легких — участки, где клетки межаль-

веолярных перегородок лишены ядер (признак некроза), альвеолы частично заполнены эритроцитами, свободно лежащими за пределами сосудов, в некоторых сосудах крупного калибра видны красные или смешанные облитерирующие тромбы, часть альвеол эмфизематозно расширена, межальвеолярные перегородки истончены. Заключение: геморрагические инфаркты легких, частично организующиеся.

В печени — полнокровие центральных вен, в центрах долей также видны кровоизлияния, имеют место умеренный препортальный склероз, пролиферация дуктул. Таким образом, клинический и патологоанатомический диагнозы полностью совпали.

Список литературы

1. Beckman J.S., Chen J., Ischiropoulos H., Grow J.P. Oxidative chemistry of peroxynitrite // *Metod. Ensimol. J.* — 1994. — Vol. 233. — P. 224–240.
2. Grady J.G., Schalm S.W., Williams R. Acute Liver Failure: redefining the syndromes // *Lancet.* — 1993. — Vol. 342. — P. 273.
3. Hickman P.E., Potter J.M. Mortality associated with ischaemic hepatitis // *Aust. J. Med.* — 1990. — Vol. 20. — P. 32.
4. William M. et al. Acute Liver Failure // *Clin. Perspect. in gastroenterology.* — 2001. — Vol. 4, N 2. — P. 101–110.

Ischemic hepatopathy and fulminant hepatic failure in patients with small cardiac output syndrome

Drapkina O.M., Mayevskaya M.V., Libet Ya. A., Tutnov D.A., Rudenko K.S., Lyapon D.O., Ivashkin V.T.

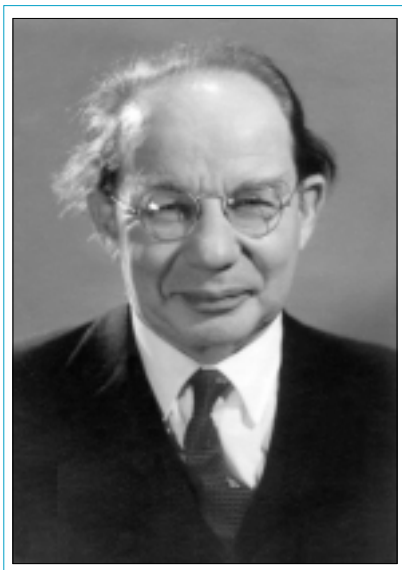
In the first clinical observation for the patient with extensive transmural myocardial infarction with involvement of the right ventricle, fulminant hepatic failure has developed on a background of critical decrease of the cardiac output. Clinically it was manifested by rapid development of encephalopathy, elevation of transaminases activity, bilirubin along with decrease of cholinesterase level, coagulopathy. The therapeutic medical measures have appeared ineffective, the transplantation of liver was not indicated because of severe damage of cardiac muscle. Two following clinical examples demonstrate event of ischemic hepatopathy on a background of rapid fall of ejection fraction and episodes of resistant hypotension. In antique times the liver was considered to be «a throne of a soul», or «focusing of life» and predicted of the future and outcome of the disease by its state. In colloquial language the term «hepar» meant «heart». Expression «the blow on the liver» meant blow on the heart. Our examples demonstrate backward relationship of cause and effect: the blow on the heart frequently is blow on the liver.

Key words: hepatic failure, hepatopathy, liver function.

УДК 616 [092 Маят]

Валентин Сергеевич Маят

(К юбилею со дня рождения)



Исполняется 100 лет со дня рождения одного из известнейших хирургов, ученых и педагогов — Героя Социалистического Труда, лауреата Государственной премии СССР, заслуженного деятеля науки, профессора **Валентина Сергеевича Маята**.

Вся практическая и педагогическая деятельность Валентина Сергеевича была связана со 2-м Московским медицинским институтом, где он учился и прошел путь от ординатора до заведующего кафедрой госпитальной хирургии, которой руководил около 30 лет. Требовательный педагог, прекрасный лектор, он с большой ответственностью относился к преподаванию хирургии, развивая у своих воспитанников любовь к выбранной профессии, внимательное, чуткое отношение к больным. Его ученики стали известными всей стране руководителями лечебных учреждений (В.Д. Федоров, Ю.М. Панцырев, Ю.А. Не-

стеренко, Г.И. Воробьев и др.).

Несмотря на то, что диапазон научных интересов Валентина Сергеевича был достаточно широк, основное внимание он уделял хирургической гастроэнтерологии, традиционно, еще со времен профессора В.С. Левита, почитаемой на кафедре. Валентин Сергеевич пропагандировал новые способы хирургического лечения язвенной болезни и ее осложнений, успешно ходатайствовал в Правительстве о создании при кафедре НИЛ хирургической гастроэнтерологии, которая работает с 1967 г. по сей день. В решении различных проблем гастроэнтерологии он трудился вместе с известным ученым академиком В.Х. Василенко, часто встречался с ним на консилиумах, в командировках и всегда ценил его за оригинальное нестандартное мышление.

Результаты научных исследований В.С. Маята отражены в 230 научных работах, в том числе 3 монографиях и 40 докладах, сделанных на съездах, конференциях, симпозиумах в стране и за рубежом.

Большую часть своего рабочего дня Валентин Сергеевич отдавал лечебной работе на двух базах клиники, а также в 4-м Главном управлении при Минздраве СССР, где он был консультантом и много лет возглавлял хирургическую службу. Не считаясь со временем, Ва-

лентин Сергеевич оперировал и консультировал известных в стране политиков, деятелей искусства и науки, многократно выезжал за рубеж.

Профессор В.С. Маят активно участвовал в работе Всесоюзного хирургического общества, был заместителем председателя Ученого совета Минздрава, членом редколлегии журнала «Хирургия», ответственным редактором отдела абдоминальной хирургии БМЭ. Валентин Сергеевич — действительный член Международного общества хирургов. Он владеет французским, английским и немецким языками, поэтому его участие в международных конгрессах проходило весьма плодотворно. Многогранны увлечения Валентина Сергеевича: он много читает, любит музыку, искусство в разных проявлениях.

Руководство страны высоко оценило педагогическую, лечебную и научную деятельность В.С. Маята, наградив тремя орденами Ленина, орденом Трудового Красного Знамени, 7 медалями. В 1969 г. ему было присвоено звание Героя Социалистического Труда.

Редколлегия журнала поздравляет Валентина Сергеевича со столетним юбилеем, желает ему еще долгие годы быть в строю, творить и радовать всех своим уникальным опытом врача-хирурга.