

Учредитель:

Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:

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

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

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

Информация о журнале

находится в Интернете
на сайте www.m-vesti.ru

Адрес:

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

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

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

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций
несут рекламодатели

Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала

Главный редактор:

В.Т.Ивашкин

Исполнительный директор проекта:

Г.Г.Пискунов

Ответственный секретарь:

Т.Л.Лапина
(E-mail: good.day@ru.net)

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

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

Editor-in-chief:

V.T.Ivashkin

Production Manager:

G.G.Piskunov

Editorial Manager:

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

Editorial board:

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

Editorial council:

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

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

Содержание

Лекции и обзоры

<i>Абдурахманов Д.Т.</i> Алкогольная болезнь печени.....	4
<i>Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубова О.А., Беляева Н.В., Загоренко Ю.А.</i> Панкреатогенный сахарный диабет	11
<i>Григорьева И.Н.</i> Основные факторы риска желчнокаменной болезни	17

Оригинальные исследования

<i>Киприанис В.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т.</i> Сравнительная оценка эффективности применения ингибиторов протонной помпы при лечении внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (По результатам мета-анализа).....	22
<i>Семенцов К.В., Корзникова А.А., Бадуров Б.Ш.</i> Антикислотная терапия при язвенных гастродуоденальных кровотечениях	30
<i>Бойчук С.В., Шаймарданов Р.Ш., Миннебаев М.М., Валеева И.Х., Мустафин И.Г., Шарафисламов И.Ф., Киришин А.П., Давыдов В.Г.</i> Некроз и апоптоз гепатоцитов и оценка некоторых биохимических параметров крови у больных с механической желтухой опухолевой этиологии.....	32
<i>Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Соловьева А.Д., Полужктова Е.А., Белхушет С., Марданова О.А.</i> Новые возможности патогенетического лечения синдрома раздраженного кишечника.....	37

Новости колопроктологии

<i>Коплатадзе А.М., Проценко В.М., Болквадзе Э.Э., Кожин Д.Г., Шамаков В.А., Белоусова С.В.</i> Тактика лечения больных геморроем, осложненным кровотечением и постгеморрагической анемией	41
---	----

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>Шептулин А.А.</i> Хронический гастрит С: патогенез, диагностика и лечение.....	47
--	----

Обмен опытом

<i>Латина Т.Л., Картавенко И.М.</i> Урсодезоксихолевая кислота: влияние на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта.....	51
<i>Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Прянишникова А.С., Овчинникова Н.И., Гусейнова Л.А., Гиеова И.З., Солуянова И.П., Каграманова А.В., Григорьева Ю.В., Бекузарова З.В.</i> Эффективность препарата галстена в лечении дисфункции сфинктера Одди и неалкогольной жировой болезни печени.....	58
<i>Московская И.А., Холодняк Г.Е., Павлов Ч.С., Васильев В.П., Трифонова Р.С., Курдеева В.А.</i> Организация специализированной помощи беременным с целью предупреждения перинатальной передачи вирусов гепатитов В и С	66
<i>Тарасова Л.В., Евдокимова А.А.</i> Ксантогранулема с поражением тонкой, толстой кишки и брюшины – редкая форма злокачественного гистиоцитоза	70

Практические рекомендации ВГО

Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО): Дисфагия.....	76
---	----

Информация

Перечень статей, опубликованных в XVII томе за 2007 г.....	87
Список авторов.....	91

Contents

The lectures and reviews

<i>Abdurakhmanov D.T.</i> Alcohol-induced liver disease	4
<i>Gubergrits N.B., Lukashevich G.M., Golubova O.A., Belyaeva Y.A., Zagorenko Yu.A.</i> Pancreatogenic diabetes mellitus	11
<i>Grigorieva I.N.</i> Major factors of risk of a cholelithiasis	17

Original investigations

<i>Kiprianis V.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T.</i> Comparative evaluation of proton pump inhibitors at the treatment of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease by metaanalysis	22
<i>Sementsov K.V., Korznikova A.A., Badurov B.Sh.</i> Antisecretory therapy at ulcerative gastroduodenal bleedings	30
<i>Boychuk S.V., Shaymardanov R.Sh., Minnebayev M.M., Valeyeva I.H., Mustafin I.G., Sharafislamov I.F., Kirshin A.P., Davydov V.G.</i> Necrosis and apoptosis of hepatocytes and evaluation of some biochemical parameters of blood in patients with obstructive jaundice of neoplastic etiology	32
<i>Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Solovyeva A.D., Poluektova Ye.A., Belkhushet S., Mardanova O.A.</i> New options of pathogenetic treatment of irritable bowel syndrome.....	37

News of coloproctology

<i>Koplatadze A.M., Protsenko V.M., Bolkvadze E.E., Kozhin D.G., Shmakov V.A., Belousova S.V.</i> Treatment algorithm for patients with hemorrhoids complicated by bleeding and posthemorrhagic anemia	41
---	----

National college of gastroenterologist, hepatologist

<i>Sheptulin A.A.</i> Chronic gastritis C: pathogenesis, diagnostics and treatment.....	47
--	----

Exchange of experience

<i>Lapina T.L., Kartavenko I.M.</i> Ursodeoxycholic acid: effect on mucosa of the upper regions of gastro-intestinal tract.....	51
<i>Yakovenko E.P., Agafonova N.A, Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Pryanishnikova A.S., Ovchinnikova N.I., Guseynova L.A., Giolyeva I.Z., Soluyanova I.P., Kagramanova A.V., Grigorieva Yu.V., Bekuzarova Z.V.</i> Efficacy of galstena in treatment of sphincter of Oddi dysfunction and non-alcoholic fatty liver disease	58
<i>Moskovskaya I.A., Kholodnyak G.E., Pavlov Ch.S., Vasil'yev V.P., Trifonova R.S., Kirdeyeva V.A.</i> The organization of specialized aid to pregnant women for prevention of perinatal transfer of hepatitis viruses B and C	66
<i>Tarasova L.V., Yevdokimova A.A.</i> Xanthogranuloma with involvement of small, large intestine and peritoneum – a rare type of malignant histiocytosis (clinical case presentation).....	70

WGO Practice Guideline

WGO Practice Guideline: Dysphagia	76
--	----

Information

The List of Articles published in 2007.....	87
The List of Authors.....	91

УДК 616.36-004.4

Алкогольная болезнь печени

Д.Т. Абдурахманов

(Кафедра терапии и профболезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Алкоголь является одним из основных этиологических факторов хронических заболеваний печени. В патогенезе *алкогольной болезни печени* (АБП), наряду с прямым токсическим действием алкоголя и его метаболитов, большое значение придают иммуноопосредованному и цитокин-индуцированному поражению печени. Риск развития и прогрессирование заболевания определяется влиянием экзогенных (сопутствующие заболевания, «образ питья») и эндогенных (наследственность, генетическая предрасположенность) факторов. Выделяют три основные клинико-морфологические формы АБП, которые можно назвать также ее последовательными стадиями: стеатоз, стеатогепатит, цирроз. Лечение определяется стадией поражения печени и активностью печеночного процесса и включает прежде всего иммуносупрессивную и антиоксидантную терапию.

Ключевые слова: алкоголь, болезни печени.

Злоупотребление алкоголем относят к числу основных этиологических факторов хронических заболеваний печени в мире, в том числе в России [1, 15, 28]. Так, в США до 40% летальных исходов при циррозе печени обусловлены алкогольной этиологией заболевания [15]. Ежегодно от заболеваний печени, обусловленных алкоголем, в развитых странах Запаदा умирает около 2 млн человек [28]. Несмотря на актуальность и большое количество исследований многие аспекты патогенеза и лечения АБП остаются неизученными.

Патогенез

Патогенез алкогольного поражения печени многофакторный и включает в себя прямое токсическое действие этанола и продуктов его метаболизма, цитокин-индуцированное повреждение печеночной ткани, обусловленное активацией клеток Купфера кишечными эндотоксинами, аутоиммунное повреждение вследствие формирования неоантигенов, включающих продукты метаболизма этанола, и развивающееся при злоупотреблении алкоголем нарушение питания (рис. 1).

Основным токсическим продуктом метаболизма этанола является ацетальдегид, который образуется при участии трех ферментных систем, в первую очередь алкогольдегидрогеназы, а также *микросомальной этанол окисляющей системы* (МЭОС) и пероксисомальной каталазы. Ацетальдегид представляет собой чрезвычайно активный субстрат, который играет ключевую

роль в повреждении печени. Вступая напрямую в химическую связь с целым рядом внутриклеточных компонентов, прежде всего белками, нарушая их функции и образуя новые молекулы с антигенными свойствами (малоновый диальдегид, 4-гидроксиноненал и др.), он способствует иммуноопосредованному поражению печени. В процессе образования и утилизации ацетальдегида происходит восстановление никотинамиддинуклеотида (NAD в NADH), что приводит к выраженному нарушению метаболизма жиров и углеводов, главным образом к накоплению в клетках печени триглицеридов и развитию стеатоза. Кроме того, ацетальдегид является одним из факторов, активирующих звездчатые клетки, которые играют основную роль в процессе фиброгенеза в печени.

Важнейший фактор токсичности этанола — развитие окислительного стресса, который обусловлен повышенным образованием в печени свободнорадикальных молекул и снижением ее антиоксидантного потенциала. Активация МЭОС, преимущественно цитохрома P450-2E1, приводит к синтезу большого количества различных активных форм кислорода (супероксида кислорода, перекиси водорода и др.). Свободные радикалы вызывают перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот и липопротеидов, составляющих основу мембраны клеток, повреждают митохондрии клеток, нарушая перенос электронов в дыхательной цепи. Это, в свою очередь, приводит к гибели клеток печени или их повышенной чувствительности к цитокин-инду-

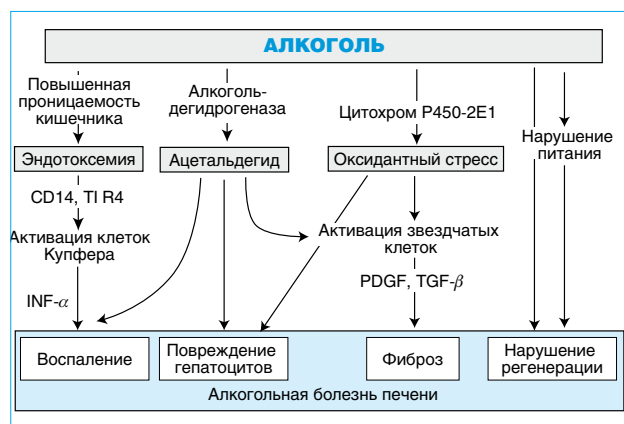


Рис. 1. Патогенез алкогольного поражения печени

цированному повреждению. Значительная утилизация глутатиона в условиях окислительного стресса, а также подавление алкоголем синтеза его основного предшественника — S-аденозил-L-метионина (адеметионин) существенно снижают антиоксидантный потенциал печени.

Большое значение в патогенезе и прогрессировании АБП придают дефициту питания (нутритивному статусу), который развивается в той или иной степени практически у каждого больного с алкогольным поражением печени, прежде всего алкогольным гепатитом. Дефицит витаминов, особенно группы В и фолиевой кислоты, наиболее часто выявляется при злоупотреблении алкоголем, при этом нарушение питания значительно снижает регенераторные возможности органа.

Факторы риска

Тяжелое поражение печени (стеатогепатит, цирроз) развивается лишь у части лиц, злоупотребляющих алкоголем, по разным данным в 8–15% случаев (табл. 1) [4, 6, 17]. Поэтому можно предполагать, что токсическое действие алкоголя на печень реализуется в условиях восприимчивого организма под влиянием внешних и внутренних факторов.

Вопрос о токсической дозе алкоголя остается открытым, и в свете данных о различной восприимчивости разных людей к алкоголю следует признать, что единой для всех токсической дозы не существует. Тем не менее считается, что риск поражения печени появляется при употреблении более 30 г этанола в сутки. Так, в крупном

когортном исследовании, проведенном в Италии, частота развития поражения печени при употреблении 30 г этанола в сутки составила около 5,5% и увеличивалась до 10% при употреблении 60 г/сут и более [6]. При этом в большинстве популяционных исследований установлено, что указанный риск увеличивается при приеме алкоголя натошак [4, 6].

В крупном популяционном исследовании ($n=13\ 285$), проведенном в Дании, показано возможное влияние вида употребляемых алкогольных напитков: при одинаковой суммарной дозе этанола частота поражения печени была ниже у тех, кто употреблял больше вина, чем водки, виски или пива [5]. Одно из возможных объяснений данного феномена: вино, особенно красное, содержит флавоноиды, которые обладают антиоксидантными свойствами.

Интересные данные получены в исследовании J.S. Tolstrup и соавт., согласно которым однократный прием в неделю (например, в выходные дни) больших доз спиртных напитков более опасен, чем прием этой же суммарной дозы в течение нескольких дней [33].

Организм женщин более восприимчив к токсическому действию алкоголя, поэтому поражение печени у них развивается при меньшей, чем у мужчин, суммарной дозе и длительности приема. Традиционно это объясняли более высокой концентрацией алкоголя в крови у женщин вследствие низкого объема распределения последнего в организме из-за более высокого процентного содержания жировой ткани по сравнению с мужчинами. В настоящее время доказано, что эстрогены могут повышать проницаемость кишечного барьера и способствуют повышенному всасыванию кишечных эндотоксинов, которые, в свою очередь, индуцируют цитокинопосредованное повреждение печени [8].

Не вызывает сомнений сегодня генетическая предрасположенность к развитию алкогольного поражения печени. Блестящее исследование, проведенное Т. Reed и соавт. у 15 924 пар близнецов, показало, что риск развития цирроза, если у одного из близнецов имеется алкогольный цирроз печени, в три раза выше у монозигот, чем у дизигот [27]. Важное значение придается этническому фактору. Так, хорошо известно, что некоторые народности и расы более восприимчивы к токсическому действию алкоголя. Учеными США

Таблица 1

Частота развития стеатогепатита и цирроза печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем

Исследования	Регион	Доза алкоголя	<i>n</i>	АБП, %
Bellentani S. и соавт., 1997 [6]	Италия	>60 г/сут	530	9,8
Becker U. и соавт., 2002 [5]	Дания	>420 г/нед	1652	5,9
Lu X.L. и соавт., 2004 [17]	Китай	>40 г/сут	273	14,6

установлено, что при одинаковой суммарной дозе алкоголя риск поражения печени выше у афро- и латиноамериканцев, чем у белых американцев [7, 30]. Среди генетических факторов основную роль отводят полиморфизму белков, участвующих в метаболизме алкоголя и регулирующих иммунный ответ организма. Полиморфизм генов, кодирующих алкогольдегидрогеназу 2-го типа, альдегиддегидрогеназу 2-го типа и цитохром 2E1, может определять риск развития алкогольной болезни печени [11, 24]. Другим возможным механизмом, объясняющим генетическую предрасположенность к алкогольному поражению печени, являются данные о роли полиморфизма белков, регулирующих иммунный ответ организма, прежде всего рецепторов эндотоксинов на поверхности клеток Купфера, цитокинов и их рецепторов. Так, обсуждается возможная роль в повышенной чувствительности к алкоголю полиморфизма CD14 (рецептора липополисахаридов, расположенного на мембране моноцитов, макрофагов и нейтрофилов), IL-10, TNF-альфа и CTLA-4 (молекулы на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов, которая в норме подавляет активность иммунного ответа) [3, 12, 13].

Значительно повышать риск развития алкогольного поражения печени может наличие ряда сопутствующих заболеваний. Например, большинство специалистов считают, что не существует безопасной дозы алкоголя для лиц, инфицированных вирусом гепатита С (HCV) [14, 31, 34]. Намного выше, чем в популяции, риск алкогольного поражения печени у лиц с ожирением. Так, в исследовании S. Naveau и соавт. было показано, что частота развития острого алкогольного гепатита и цирроза печени при индексе массы тела более 25 у мужчин и более 27 у женщин соответственно в 3 и 2,2 раза выше, чем у лиц с нормальной массой тела при одинаковой суточной дозе алкоголя (более 50 г/сут) [23]. В аналогичном по дизайну исследовании, проведенном в Китае, риск цирроза оказался в 2 раза выше у лиц с избыточной массой тела (11% против 5,5%) [17]. Развитию тяжелого поражения печени при злоупотреблении алкоголем способствует также перегрузка организма железом, прежде всего наследственный гемохроматоз. Установлено, что у лиц с гомозиготным носительством патологического гена C282Y частота развития цирроза печени при употреблении больших (более 60 г/сут) и малых (менее 60 г/сут) доз алкоголя составила соответственно 61 и 7% [9].

Таким образом, наряду с дозой и длительностью приема алкоголя, существует ряд факторов, которые могут определять риск развития алкогольной болезни печени: режим приема и тип алкогольных напитков, наличие сопутствующих заболеваний (ожирение, наследственный гемохроматоз, HCV-инфекция), пол (женский организм

более чувствителен к токсическому действию алкоголя), наследственность, этнический фактор, генетический полиморфизм белков, участвующих в метаболизме этанола и регулирующих иммунный ответ.

Диагностика

Несмотря на отсутствие строго патогномичных признаков, выделяют целый ряд характерных особенностей алкогольного поражения печени. При осмотре пациента можно выявить признаки злоупотребления алкоголем — так называемый «алкогольный орнамент»: значительное увеличение размеров печени, гинекомастия, контрактура Дюпоитрена, кожные телеангиэктазии, ринофима, инъекция сосудов склер, пальмарная эритема, двусторонний паротит, периферическая полинейропатия и др. Среди лабораторных признаков отмечают: преобладание активности *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) над *аланинаминотрансферазой* (АлАТ) — соотношение АсАТ/АлАТ > 2, высокую активность *γ-глутамилтранспептидазы* (γ-ГТП) — около 90% случаев, макроцитоз эритроцитов (наблюдается в 80–100% случаев злоупотребления алкоголем, чаще у женщин), повышенное содержание в сыворотке крови IgA (более чем в 3 раза выше нормы обнаруживаются в 60% случаев алкогольного цирроза печени), а также безуглеводного трансферрина — чувствительность и специфичность теста у мужчин около 70–90 и 100% соответственно, у женщин несколько ниже. Исследование концентрации этанола в сыворотке крови широко не применяется в клинической практике, хотя его уровень более 100 мг/% утром натощак указывает на злоупотребление алкоголем.

При морфологическом исследовании, которое проводится в целях дифференциальной диагностики (почти в 20% случаев поражение печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем, обусловлено другими причинами) или для определения стадии заболевания (стеатоз, стеатогепатит, цирроз), выявляют преимущественно крупнокапельную жировую дистрофию гепатоцитов, инфильтрацию ткани печени полиморфноядерными лейкоцитами, перивенулярный фиброз, алкогольный гиалин в цитоплазме гепатоцитов (тельца Мэллори). Кроме того, алкогольное поражение печени развивается, как правило, на фоне общей алкогольной болезни (алкогольный гастроэнтерит, панкреатит, кардиомиопатия, поражение центральной и периферической нервной системы, анемия и др.), что является важным дифференциально-диагностическим признаком.

Большое значение в установлении алкогольной этиологии заболевания придают тщательно собранному анамнезу. Важен не только сам факт употребления алкоголя, но и длительность и

количество принимаемых спиртных напитков. Однако большинство пациентов, особенно женщины, стараются скрыть свою зависимость от алкоголя. В этой ситуации имеет значение опрос близких родственников, а также использование специальных тестов, самым распространенным из которых является опросник CAGE со следующими вопросами.

Испытывали ли Вы потребность выпить «до отключения»?

Возникает ли у Вас раздражение в ответ на намеки, касающиеся употребления алкоголя?

Появляется ли у Вас чувство вины за избыточное употребление алкоголя?

Употребляете ли Вы алкоголь для устранения похмелья?

Двух положительных ответов достаточно для установления вероятного диагноза алкоголизма. По разным данным «чувствительность» и «специфичность» теста составляет около 88% и 83% соответственно. Некоторые исследователи оценивают диагностическую ценность теста CAGE даже при одном положительном ответе на 62% и считают его простым, чувствительным и специфичным скрининг-тестом для выявления злоупотребления алкоголем. Главным достоинством теста является простота и доступность использования, однозначность получаемой информации и ее оценки.

Клинические формы и прогноз алкогольной болезни печени

Выделяют три основные формы АБП, которые можно назвать также ее последовательными стадиями: стеатоз, стеатогепатит, цирроз (рис. 2). Кроме того, отдельные авторы выделяют особую форму — острый алкогольный гепатит, который может развиваться на любой стадии АБП, обычно после алкогольного эксцесса, и характеризуется яркой клинической картиной.

Стеатоз (преимущественно крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов) наблюдается у 60–100% лиц, злоупотребляющих алкоголем. Клинические проявления, как правило, отсутствуют, некоторые пациенты предъявляют неспецифические жалобы на боли и тяжесть в правом подреберье. При осмотре выявляют увеличенную, мягкую при пальпации, печень; при УЗИ отмечается повышение эхогенности паренхимы печени, что отражает жировую инфильтрацию гепатоцитов. Может наблюдаться незначительное повышение активности печеночных ферментов, преимущественно γ -ГТП. Стеатоз — наиболее ранняя и обратимая (при условии прекращения приема алкоголя) стадия алкогольного поражения печени. При продолжении злоупотребления алкоголем у генетически предрасположенных лиц стеатоз прогрессирует в стеатогепатит (20–30% случаев) или реже — непосредственно в цирроз.

Стеатогепатит выявляют при морфологическом исследовании у 20–30% лиц, злоупотребляющих алкоголем, при этом, наряду с преимущественно крупнокапельной жировой дистрофией гепатоцитов, наблюдается их баллонная дегенерация и инфильтрация ткани печени полиморфными лейкоцитами (нейтрофилами) с некротическими изменениями. Клинические проявления: слабость, повышенная утомляемость, диспепсия (тошнота, нарушение стула, чаще диарея, боли в правом подреберье и др.). При лабораторном исследовании обнаруживаются повышение активности аминотрансфераз (обычно не более 5–10N) и значительное увеличение активности γ -ГТП (часто более 10N). Несмотря на прекращение приема алкоголя, особенно при высокой активности печеночного процесса, возможно прогрессирование стеатогепатита в цирроз.

Клиническая картина **алкогольного цирроза печени** существенно не отличается от цирроза другой этиологии. Прогноз определяется, в первую очередь, дальнейшим поведением пациента: при продолжении приема алкоголя 5-летняя выживаемость при компенсированном циррозе снижается с 89 до 68% [25]. Гепатоцеллюлярная карцинома развивается в 5–15% случаев алкогольного цирроза печени [16].

Острый алкогольный гепатит возникает на любой стадии АБП, как правило, после употребления больших доз алкоголя. Выделяют преимущественно желтушную и холестатическую формы заболевания. Желтушная форма встречается наиболее часто и характеризуется диспепсическим (тошнота, рвота, анорексия, диарея), болевым абдоминальным, нередко отечно-асцитическим синдромами, желтухой, лихорадкой, лейкоцитозом со сдвигом влево, увеличением СОЭ. При обследовании больных острым алкогольным гепатитом часто выявляются тремор рук, полиневрит, энцефалопатия, нефропатия, хронический панкреатит, кардиомиопатия. Печень обычно увели-

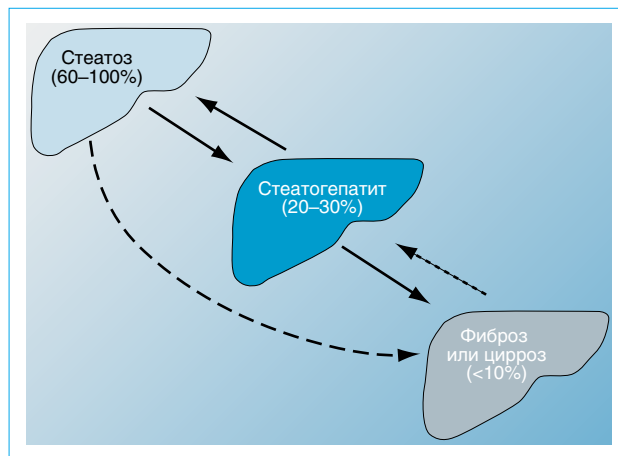


Рис. 2. Клинические формы и стадии алкогольной болезни печени (Stewart S., Day C., 2003)

Таблица 2
Шкала Глазго для оценки прогноза острого
алкогольного гепатита

Показатель	1	2	3
Возраст, лет	<50	≥50	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	<15	≥15	
Мочевина, ммоль/л	<5	≥5	
Протромбиновое время, пациент/контроль	<1,5	1,5–2,0	>2,0
Билирубин, ммоль/л	<125	125–250	>250

чена, у ряда больных может достигать гигантских размеров. У многих развиваются асцит и варикозное расширение вен пищевода даже в отсутствие цирроза печени, что объясняется сдавлением центральной вены воспалительным инфильтратом и развитием флосклероза. Активность аминотрансфераз высокая (но в основном не более 10N), более высокие значения требуют исключения сопутствующей инфекции вирусами гепатита, лекарственного или токсического поражения печени. Холестатическая форма встречается реже (13% случаев) и является самой тяжелой (летальность около 50–60%). Типичные проявления: болевой синдром, лихорадка, снижение массы тела, выраженный кожный зуд, желтуха, стеаторея, значительное повышение уровня билирубина сыворотки, преимущественно прямой фракции. У части больных с атакой острого алкогольного гепатита, особенно на фоне цирроза печени, развивается функциональная почечная недостаточность – гепаторенальный синдром, который характеризуется прогрессирующей гиперкреатинемией, олигурией, гипонатриемией и высокой летальностью.

Прогноз острого алкогольного гепатита определяется исходным поражением печени, наиболее неблагоприятный он у больных циррозом печени. Для оценки прогноза предложены несколько прогностических моделей. Одна из первых и наиболее известных – индекс Мэддрей, который рассчитывается на основании двух показателей – билирубина сыворотки крови и *протромбинового времени* (ПВ) – по формуле $4,6 \times (\text{ПВ больного} - \text{ПВ контроль}) + \text{билирубин сыворотки (мг/дл)}$. Так, показано, что у больных с индексом Мэддрей более 32 летальность составляет 35–60%, особенно при наличии признаков печеночной энцефалопатии. В последние годы для оценки тяжести и прогноза течения алкогольного гепатита и, следовательно, выбора тактики лечения применяется также индекс MELD (Model of End-stage Liver Disease), который рассчитывается на основании показателей *международного нормализованного отношения* (МНО), билирубина и креатинина сыворотки по формуле $3,8 \times \log_e (\text{билирубин, мг/дл}) + 1,2 \times \log_e (\text{МНО}) + 9,6 \times \log_e (\text{креа-$

тинин, мг/дл). Индекс MELD более 18 указывает на неблагоприятный прогноз. Как показали последние исследования, наиболее высокой чувствительностью и специфичностью в отношении прогноза острого алкогольного гепатита обладает шкала Глазго, которая рассчитывается на основании возраста больного, показателей мочевины и билирубина сыворотки крови, протромбинового времени и количества лейкоцитов периферической крови (табл. 2) [10]. Индекс Глазго более 9 баллов указывает на плохой прогноз.

Лечение

Лечение алкогольной болезни определяется стадией поражения печени и активностью печеночного процесса. На стадии стеатоза достаточно прекращения приема алкоголя, которое быстро приводит к обратному развитию гистологических изменений. На стадии стеатогепатита, включая острый алкогольный гепатит, наряду с полным прекращением приема алкоголя, рекомендуемая лечебная тактика определяется патогенетическими механизмами поражения печени и включает иммуносупрессивную, антиоксидантную и антицитокиновую терапию. Большое значение придается полноценному питанию с достаточным содержанием белка, витаминов и микроэлементов.

Стероиды

Несмотря на почти 50-летний опыт продолжают дебаты относительно целесообразности применения указанных препаратов при АБП. Стероиды подавляют гиперактивный иммунный ответ и цитокин-индуцированное воспаление, уменьшают продукцию коллагена, повышают синтез альбумина, а также усиливают аппетит. Установлено, что у больных острым алкогольным гепатитом с индексом Мэддрей более 32 прием преднизолона значительно увеличивал краткосрочную выживаемость по сравнению с плацебо [19]. В настоящее время основным показанием для назначения глюкокортикостероидов (преднизолон или метилпреднизолон) является острый алкогольный гепатит тяжелого течения (индекс Мэддрей более 32 или индекс MELD более 18), особенно при наличии печеночной энцефалопатии. Преднизолон применяется в средней дозе 40 мг/сут в течение месяца, при этом основной критерий его эффективности – снижение уровня билирубина уже на первой неделе лечения, в противном случае дальнейшее продолжение приема препарата считается нецелесообразным [18]. Противопоказаниями к применению стероидов являются наличие инфекции и желудочно-кишечное кровотечение.

Пентоксифиллин

Пентоксифиллин – ингибитор фосфодиэстеразы блокирует синтез TNF-альфа. В ряде иссле-

дований было показано, что препарат повышает выживаемость у больных тяжелым алкогольным гепатитом, прежде всего за счет снижения риска развития гепаторенального синдрома [2, 21]. Наряду с антицитокиновым действием пентоксифиллин уменьшает вязкость крови и улучшает микроциркуляцию в почках. Применяется внутрь в дозе 400 мг 3 раза в день в течение не менее 28 дней. В настоящее время обсуждается возможность сочетанного использования стероидов и пентоксифиллина при остром алкогольном гепатите.

Инфликсимаб

Инфликсимаб представляет собой химерические моноклональные антитела к TNF-альфа, которые в настоящее время применяются в лечении ревматоидного артрита, псориаза и болезни Крона. Результаты использования инфликсимаба при остром алкогольном гепатите оказались противоречивыми: в одних исследованиях отмечено снижение индекса Мэддрей, улучшение лабораторных показателей и повышение выживаемости [29, 32], в других — увеличение риска серьезных осложнений, прежде всего инфекционных. Так, в октябре 2002 г. французское агентство по контролю за лекарствами остановило многоцентровое рандомизированное испытание инфликсимаба при тяжелом алкогольном гепатите из-за двукратного увеличения смертности в группе пациентов, принимавших данный препарат, по сравнению с принимавшими кортикостероиды [22]. Несмотря на то, что это исследование многими критикуется из-за назначения относительно высокой дозы инфликсимаба, пока применение моноклональных антител при остром алкогольном гепатите не рекомендуется вне рамок клинических исследований.

S-адеметионин-L-метионин (адеметионин)

Адеметионин представляет собой природное вещество, которое входит в состав различных тканей организма и играет важную роль в метаболизме нуклеиновых кислот, улучшает функцию гепатоцитов за счет увеличения текучести

мембран через реакцию трансметилирования и повышает продукцию антиоксидантов (например, цистеина и глутатиона). В итоге повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов. В организме адеметионин образуется из метионина с использованием АТФ при участии фермента S-адеметионинсинтетазы. Адеметионин проникает через гематоэнцефалический барьер и обладает умеренным антидепрессивным действием. В ряде крупных рандомизированных исследований показана эффективность препарата при АБП [20, 26]. Так, в плацебо-контролируемом исследовании J.M. Mato и соавт. прием адеметионина в течение двух лет у больных алкогольным циррозом печени (класс А и В по Чайлд–Пью) ассоциировался с увеличением выживаемости [20]. В настоящее время на фармацевтическом рынке появился отечественный адеметионин — «Гептор». Рекомендуемая доза составляет 800–1200 мг/сут. Сейчас проводятся клинические исследования эффективности адеметионина при остром алкогольном гепатите.

Таким образом, выделяют несколько клинических вариантов поражения печени при злоупотреблении алкоголем (стеатоз, стеатогепатит, цирроз и рак), которые представляют собой последовательные стадии алкогольной болезни печени. При этом частота развития гепатита и цирроза у лиц, злоупотребляющих алкоголем, составляет по разным данным около 8–15%, что подчеркивает значение других (экзогенных и эндогенных) факторов в развитии и прогрессировании алкогольного поражения печени. В значительной части случаев алкогольная болезнь печени сочетается с поражением других органов и систем (поджелудочной железы, сердца, почек, нервной системы и др.), которые объединены общим этиологическим фактором и придают заболеванию характерную клиническую картину («алкогольный орнамент»). Строгий отказ или значительное уменьшение количества принимаемого алкоголя является основой лечения и улучшает прогноз на любой стадии алкогольной болезни печени.

Список литературы

1. Хазанов А.И., Васильев А.П., Пехташев С.Г. и др. Изменения этиологических факторов цирроза печени у стационарных больных (1992–2005 гг.): алкогольный цирроз выходит на первое место по числу больных и высокой летальности // *Клин. гепатол.* — 2006. — Т. 2, № 2. — С. 11–16.
2. Akriviadis E., Botla R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119. — P. 1637–1648.
3. Baldini M., Lohman I.C., Halonen M. et al. A polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1999. — Vol. 20. — P. 976–983.
4. Becker U., Deis A., Sorensen T.I. et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study // *Hepatology.* — 1996. — Vol. 23. — P. 1025–1029.
5. Becker U., Gronbaek M., Johansen D., Sorensen T.I. Low risk of for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers // *Hepatology.* — 2002. — Vol. 35. — P. 868–875.
6. Bellentani S., Saccocio G., Costa G. et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos study group // *Gut.* — 1997. — Vol. 41. — P. 845–850.
7. Caetano R., Clark C.L. Trends in alcohol-related problems among whites, blacks, and Hispanics: 1984–1995 // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1998. — Vol. 22. — P. 534–538.
8. Enomoto N., Takei Y., Kitamura T. et al. Estriol enhances lipopolysaccharide-induced increases in nitric oxide production by Kupffer cells via mechanisms dependent on

- endotoxin // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2002. – Vol. 26 (suppl.). – P. 66–69.
9. *Fletcher L.M., Dixon J.L., Purdie D.M.* et al. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122. – P. 281–289.
 10. *Forrest E.H., Evans C.D., Stewart S.* et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1174–1179.
 11. *Grove J., Brown A.S., Daly A.K.* et al. The RsaI polymorphism of CYP2E1 and susceptibility to alcoholic liver disease in Caucasians: effect on age of presentation and dependence on alcohol dehydrogenase genotype // *Pharmacogenetics.* – 1998. – Vol. 8. – P. 335–342.
 12. *Grove J., Daly A.K., Bassendine M.F., Day C.P.* Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 26. – P. 143–146.
 13. *Grove J., Daly A.K., Bassendine M.F.* et al. Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease // *Gut.* – 2000. – Vol. 46. – P. 540–545.
 14. *Hutchinson S.J., Bird S.M., Goldberg D.J.* Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 1150–1159.
 15. *Kim W.R., Brown R.S., Terrault N.A., El-Serag H.* Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36. – P. 227–242.
 16. *Lee F.I.* Cirrhosis and hepatoma in alcoholics // *Gut.* – 1966. – Vol. 7. – P. 77–85.
 17. *Lu X.L., Luo J.Y., Tao M.* et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10 (16). – P. 2423–2426.
 18. *Mathurin P., Abdelnour M., Ramond M.J.* et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38. – P. 1363–1369.
 19. *Mathurin P., Mendenhall C.L., Carithers R.L.* et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 36. – P. 480–487.
 20. *Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J.* et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 30. – P. 1081–1089.
 21. *McHutchison J.G., Draquesku R.B.* Pentoxifylline may prevent renal impairment (hepatorenal syndrome) in severe acute alcoholic hepatitis // *Hepatology.* – 1991. – Vol. 14. – P. 96.
 22. *Naveau S., Chollet-Martin S., Dharancy S.* et al. A double blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39. – P. 1390–1397.
 23. *Naveau S., Giraud V., Borotto E.* et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 25. – P. 108–111.
 24. *Osier M., Pakstis A.J., Kidd J.R.* et al. Linkage disequilibrium at the ADH2 and ADH3 loci and risk of alcoholism // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol. 64. – P. 1147–1157.
 25. *Powell W.J., Klatskin G.* Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease // *Am. J. Med.* – 1968. – Vol. 44. – P. 406–420.
 26. *Rambaldi A., Glud C.* S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2001. – CD002235.
 27. *Reed T., Page W.F., Viken R.J., Christian J.C.* Genetic Predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1996. – Vol. 20. – P. 1528–1533.
 28. *Rehm J., Room R., Monteiro M.* et al. Alcohol as a risk factor for global burden of disease // *Eur. Addict. Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 157–164.
 29. *Spahr L., Rubbia-Brandt L., Frossard J.L.* et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 37. – P. 448–455.
 30. *Stewart S.H.* Racial and ethnic differences in alcohol-associated aspartate aminotransferase and gamma-glutamyltransferase elevation // *Arch. Int. Med.* – 2002. – Vol. 162. – P. 2236–2239.
 31. *Szabo G.* Pathogenic interactions between alcohol and hepatitis C // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2003. – Vol. 5. – P. 86–92.
 32. *Tilg H., Jalan R., Kaser A.* et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 419–425.
 33. *Tolstrup J.S., Jensen M.K., Overvad K.* et al. Drinking pattern and mortality in middle-aged men and women // *Addiction.* – 2004. – Vol. 99. – P. 323–330.
 34. *Wheeler M.* Ethanol and HCV-induced cytotoxicity: the perfect storm // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128. – P. 232–234.

Alcohol-induced liver disease

D.T. Abdurakhmanov

Alcohol is one of the basic etiological factors of chronic liver diseases. In pathogenesis of *alcohol-induced liver disease* (ALD), along with direct toxic action of alcohol and its metabolites, high significance have immune-mediated and cytokine-induced lesions of liver. The risk of development and progression of disease is determined by effect of exogenous (concomitant diseases, «drinking mode») and endogenous (heredity, genetic predisposition) factors. There are three main clinical and morphological forms of ALD which can be regarded also as its consecutive stages: steatosis, steatohepatitis, cirrhosis. Treatment is determined by stage of liver lesion and intensity of hepatic process and includes first of all immune-suppressive and anti-oxidative therapy.

Key words: alcohol, diseases of liver.

УДК 616.379-008.64-02:616.37

Панкреатогенный сахарный диабет

Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова, Н.В. Беляева, Ю.А. Загоренко

(Донецкий государственный медицинский университет)

Частота развития *сахарного диабета* (СД) вследствие хронического панкреатита имеет линейную зависимость от времени, причем вероятность развития диабета составляет 3,5% в год. Патогенез панкреатогенного сахарного диабета связан с деструкцией и склерозом инкреторной ткани, аутоиммунными механизмами, а при наличии ожирения – и с инсулинорезистентностью. Частота и выраженность СД при алкогольном панкреатите выше, чем при неалкогольном. Кальцификация *поджелудочной железы* (ПЖ) является независимым фактором риска развития сахарного диабета.

Клинически выделяют два варианта эндокринных нарушений со стороны ПЖ при хроническом панкреатите: гиперинсулинизм, протекающий с частыми эпизодами гипогликемии, и вторичный сахарный диабет (т. е. панкреатогенный, или СД 3-го типа), который имеет ряд особенностей (отсутствие или поздняя манифестация, хорошая переносимость высокой гликемии, склонность к гипогликемии, частые инфекции, редкое развитие микроангиопатий и др.). Лечение панкреатогенного СД складывается из диеты, препаратов сульфаниламидов (реже назначают инсулин), заместительной ферментной терапии для компенсации внешнесекреторной недостаточности ПЖ, трансплантации островковых клеток. Особенность терапии ферментами состоит в том, что при уменьшении мальдигестии, может наступить улучшение всасывания углеводов и повышение гликемии.

Ключевые слова: поджелудочная железа, внешнесекреторная и внутрисекреторная функции поджелудочной железы, взаимосвязь экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, панкреатогенный сахарный диабет, лечение.

Эпидемиология вторичного *сахарного диабета* (СД) при патологии *поджелудочной железы* (ПЖ), в частности при панкреатитах, изучена недостаточно. Это объясняется прежде всего сложностью диагностики *хронического панкреатита* (ХП) как такового. При остром панкреатите опубликованы более четкие эпидемиологические данные. Например, показано, что преходящая гипергликемия при остром панкреатите развивается приблизительно в половине случаев, а устойчивая гипергликемия после перенесенного острого панкреатита сохраняется с частотой до 15% [36, 47, 51]. Преходящая гипергликемия развивается и при обострении ХП, что связано с отеком ПЖ и ингибирующим влиянием на продукцию инсулина трипсина, содержание которого в крови при остром панкреатите и обострении ХП повышается. По мере разрешения панкреатической атаки уровень глюкозы крови чаще нормализуется [2]. По различным данным, СД возникает у 10–90% больных ХП, причем в половине случаев развивается *инсулинозависимый СД* (ИЗСД) [8, 12, 17, 18, 28, 31]. Столь большая

разница данных литературы по поводу частоты диабета при ХП связана как с плохой диагностикой основного заболевания, так и с различной вероятностью развития эндокринных нарушений при различных формах панкреатита.

Толерантность к углеводам, как правило, нарушается уже на ранней стадии ХП [6]. СД может формироваться также в начале клинической манифестации ХП, но все же чаще устойчивое нарушение углеводного обмена возникает в среднем через 5 лет после начала основного заболевания. Затем частота развития СД при ХП приобретает линейную зависимость от времени. Например, по наблюдениям D. Malka и соавт. [33], при манифестации ХП СД диагностируется в 10% случаев, причем в 2% – ИЗСД. Через 10 лет от начала основного заболевания – соответственно уже в 50±3 и 26±3% случаев. Через 25 лет эти показатели достигают 83±4 и 53±6%. Ежегодно вероятность развития СД при ХП составляет 3,5%, а ИЗСД – 2,2%. Следовательно, почти у 80–90% больных, страдающих ХП, через 25 лет от начала ХП крайне велика вероятность возникновения СД.

Патогенез. Как видно из приведенных выше эпидемиологических данных, СД развивается далеко не у всех больных ХП. Этот факт не нашел окончательного объяснения. При ХП островковые клетки часто хорошо сохраняются несмотря на выраженное повреждение ацинарных клеток [52]. Механизм относительной сохранности эндокринных клеток по сравнению с деструкцией экзокринной паренхимы при ХП не ясен, но может быть связан с преимущественным увеличением индекса апоптоза ацинарных клеток по сравнению с островковыми клетками. Вероятно, это происходит из-за того, что последние имеют механизм блокирования апоптоза [16].

Патогенез панкреатогенного СД объясняют главным образом развивающимися по мере прогрессирования ХП деструкцией и склерозом инкреторного аппарата. Однако не исключено аутоиммунное воздействие на островковые клетки. В частности, придают значение формирующимся при ХП аутоантителам к клеткам протокового эпителия, т. е. антителам к карбоангидразе I и II. Такие антитела могут вызывать повреждение островковых клеток. Но подобные аутоантитела были выявлены в основном у пациентов с идиопатическим ХП и синдромом Шегрена, а отчетливой связи с СД обнаружено не было [21, 41, 45]. Кроме того, при панкреатитах могут образовываться антицитокератин-аутоантитела, которые агрессивно действуют как на экзокринную, так и на эндокринную ткани ПЖ [8, 26, 27]. Интересные данные получены в отношении первичного продукта экзокринной ткани ПЖ — продукта регенеративного гена (*reg*). Его образование коррелирует с морфологическими и функциональными изменениями β -клеток [42]. Дискутируется и возможная патогенетическая роль в развитии панкреатогенного СД фактора роста $TGF\beta_1$. Этот фактор совместно с $TGF\alpha$ в эксперименте на животных индуцирует развитие и СД, и панкреатита [8]. К развитию обоих заболеваний может привести сбой в продукции $TGF\alpha$ и гастрин, которые регулируют панкреатическую дифференциацию [8, 29].

Все же, несмотря на приведенные выше сведения о возможной роли аутоантител в патогенезе СД при ХП, большинство авторов считают, что панкреатогенный СД не связан с аутоиммунными нарушениями даже при наличии генов HLA-DR 3 и/или DR 4 [30], которые обычно находят у больных ХП. У пациентов, страдающих ХП, обычно отсутствуют инфильтрация панкреатических островков и аутоантитела к их клеткам. Это, вероятно, еще одно объяснение того, почему при ХП эндокринная недостаточность ПЖ развивается позже внешнесекреторной. Этим же объясняют более легкую коррекцию показателей углеводного обмена при панкреатогенном ИЗСД по сравнению с «первичным» ИЗСД [34].

Нет подтверждения тому, что наследственный панкреатит чаще сопровождается СД, чем алкогольный или билиарный ХП. При муковисцидозе СД развивается в 2–13% случаев, а при гемохроматозе — в 50–60% [19].

Определенное значение в патогенезе диабета при ХП играет конституционально обусловленная тканевая резистентность, которая значительно чаще встречается у лиц с ожирением и гиперлипидемией [1, 9, 35]. Ожирение отягощает течение ХП и его прогноз. Показано, что с увеличением степени ожирения увеличивается риск развития осложнений ХП, в том числе эндокринной недостаточности ПЖ [7]. Кроме того, у больных острым панкреатитом на фоне ожирения чаще развивается гипергликемия [36].

Риск развития СД в зависимости от особенностей течения ХП. Постепенное нарушение экзокринной и эндокринной функций ПЖ наблюдается как при алкогольном, так и при других этиологических вариантах заболевания. Однако при алкогольном ХП скорость прогрессирования внешнесекреторной недостаточности железы гораздо выше, особенно при кальцификации органа. Кроме того, частота и выраженность СД при алкогольном ХП также отчетливо выше, чем при неалкогольном. Стеаторея предшествует СД почти в 50% случаев алкогольного ХП и в 80% случаев ХП другой этиологии [11]. У больных с ранним началом идиопатического ХП экзо- и эндокринная недостаточность ПЖ развивается гораздо медленнее, чем при алкогольном ХП и идиопатическом ХП с поздним началом [32]. Коэффициент риска СД при алкогольном ХП составляет 1,7 [33]. Часто диабет развивается при тропическом ХП и может преобладать в его клинической картине [34].

По данным ряда исследователей, с развитием экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ при ХП уменьшается выраженность болей, особенно при алкогольном варианте заболевания. Другие авторы не находят связи между прогрессированием панкреатической недостаточности и облегчением болевого синдрома [17, 34].

Частота инсулярной недостаточности зависит не только от этиологии ХП, но и, как уже было сказано выше, от наличия или отсутствия кальцификации ПЖ. В частности, при некальцифицирующем ХП нарушения толерантности к глюкозе возникают в 50% случаев, а у 30% больных развивается СД. При кальцифицирующем ХП эти показатели выше — соответственно 90 и 61% [7, 15]. Раннее развитие кальцификации ПЖ является независимым фактором риска возникновения СД, причем при наличии такой ранней кальцификации опасность формирования диабета и зависимости от инсулина увеличивается более чем в 3 раза [33].

Влияние отказа от алкоголя на течение панкреатической недостаточности при ХП изучено

мало. Показано, что функциональные нарушения ПЖ могут прогрессировать даже после прекращения употребления алкоголя, но это происходит более медленно [23].

Такие осложнения ХП, как псевдокисты, дуоденостеноз, холедохостеноз, тромбоз селезеночной или воротной вены, а также сопутствующая патология печени не являются достоверными факторами риска присоединения СД. Частые панкреатические атаки при ХП могут ускорить прогрессирование заболевания и, следовательно, приблизить начало нарушения эндокринной функции ПЖ [34].

Риск развития СД при ХП зависит от проведения различных вариантов оперативного лечения. Так, после панкреатодуоденэктомии частота послеоперационного СД колеблется от 7 до 50%. Интересно, что эти показатели не отличаются достоверно от частоты СД при медикаментозном лечении ХП [34]. По другим данным, после тотальной панкреатэктомии ИЗСД развивается во всех случаях, а после резекции ПЖ – в 40–50% [8]. Важно, что частота развития СД зависит от того, проведена ли резекция головки ПЖ или дистальной части органа. Например, после удаления головки железы СД диагностируют в 0–21% случаев, а после дистальной резекции – в 15–48%. После проведения у больных ХП дренирующих операций на ПЖ (например, продольной панкреатоеюностомии) СД через 1,0–8,1 года развивается в 0–35% случаев [34].

Осложнения панкреатогенного СД. При СД 3-го типа поражение эндокринных структур ПЖ, как правило, менее выражено, чем при СД 1-го типа, и сохраняется остаточная продукция инсулина. Этим объясняют относительно редкое возникновение кетоацидоза и гиперосмолярных состояний, а также редкое прогрессирование ретино- и нефропатии [6, 7, 9]. Макроангиопатии несколько чаще развиваются при алкогольном ХП, чем при других этиологических вариантах заболевания, возможно, из-за преобладания курильщиков в этой группе [53].

Сведения о диабетической невропатии при ХП недостаточны. Данное осложнение находят более чем у 30% пациентов с СД 3-го типа (эти показатели сходны с показателями, имеющими место при «первичном» ИЗСД). Автономная невропатия выявляется у 67% больных алкогольным ХП, сопровождающимся СД, но только у 30% больных ХП без СД и у 29% больных с ИСЗД без ХП [40, 44, 46].

Из других осложнений СД 3-го типа следует указать на гиповитаминозы А, Е, нарушения обмена магния, меди и цинка. Нередкими являются случаи синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике, который способствует нарастанию мальабсорбции и ухудшению контроля показателей углеводного обмена. Хотя при ХП

повышен риск развития рака ПЖ, присоединение СД не способствует его усугублению [49].

Особое место среди осложнений СД 3-го типа занимает гипогликемия. Выделяют даже отдельный клиничко-патогенетический вариант эндокринных нарушений при ХП, протекающий с частыми эпизодами гипогликемии (см. ниже). Особенно характерно такое течение при наличии мальдигестии и мальабсорбции из-за внешне-секреторной недостаточности ПЖ, алкогольной болезни печени, выраженной билиарной патологии, при продолжении злоупотребления алкоголем [14, 25]. Патогенез гипогликемии объясняют следующим образом. Функция островковых α -клеток при ХП длительно остается сохранной, но в поздних стадиях заболевания продукция глюкагона, а следовательно, и его контринсулярное действие истощаются. Формируется относительный гиперинсулинизм. Он и приводит к гипогликемии [2]. В начальных стадиях ХП также возможны эпизоды гипогликемии из-за развития так называемого синдрома «раздраженной ПЖ». В этой ситуации функция железы еще сохранена, но избыточные стимулирующие влияния (например, при реактивном ХП) могут привести к эпизодам избыточного «выброса» инсулина в кровь. Иногда у больных ХП обнаруживают полинезию (большое количество островков Лангерганса) или макронезию (увеличен размер островков) [4, 7], что также способствует гипогликемии.

Клиника. Эндокринные нарушения при ХП клинически проявляются в виде двух вариантов: гиперинсулинизма (гипогликемии) и панкреатогенного СД.

Гиперинсулинизм протекает с типичными приступами, которые сопровождаются чувством голода, холодным потом, слабостью, возбуждением, дрожью во всем теле. У трети больных эпизоды гипогликемии сопровождаются судорогами, потерей сознания. При хроническом состоянии или частых приступах ухудшается память, возникает дезориентация, возможны психические нарушения [5, 7].

СД при ХП, называемый СД 3-го типа [20, 24], имеет ряд клиничко-патогенетических особенностей:

- пациенты чаще нормального или худощавого телосложения, нередко обладают холерическим темпераментом [3];
- нет связи с ожирением, инсулинорезистентностью, семейной предрасположенностью;
- хорошая переносимость гипергликемии до 11,5 ммоль/л [6];
- отсутствие манифестации или поздняя манифестация [24], что объясняют легким течением СД, а также низкой потребностью в эндогенном инсулине в связи со снижением общего калоража пищи, мальабсорбцией при внешнесекреторной панкреатической недостаточности [7];

– появление симптомов СД обычно через несколько лет после появления болевых приступов в животе;

– склонность к гипогликемическим состояниям;

– частые инфекции и кожные заболевания [31];

– более редкое и позднее, чем при «обычном» СД, развитие микроангиопатий, кетоацидоза, гиперосмолярных состояний [6, 7, 9];

– хорошо поддается лечению диетой, физической нагрузкой, препаратами сульфаниламочевинны (бигуаниды и акарбоза неэффективны);

– потребность в лечении инсулином невысока.

На практике СД 3-го типа диагностируют редко, а больным ставят неправильный диагноз ИЗСД или СД 2-го типа. В этом отношении демонстративными являются результаты исследования N. Ewald и соавт. [20]. Авторы обследовали 1922 больных СД, из них у 157 (8,2%) был поставлен диагноз СД 3-го типа. Среди этих больных у 124 пациентов имел место ХП, у 12 – гемохроматоз, у 14 – рак ПЖ, у 7 – муковисцидоз. Только в 45,8% случаев диагноз СД 3-го типа был поставлен правильно еще до поступления в клинику. В 43,3% первоначально ставили диагноз СД 2-го типа, в 6,7% – СД 1-го типа, а в 4,2% случаев до обследования в клинике диагноз СД вообще не ставился. Это свидетельствует о том, что более чем у половины пациентов с СД 3-го типа, т. е. с диабетом, развившимся вследствие патологии ПЖ, не обращали внимания на основное заболевание, а терапевтическое воздействие оказывали только на гипергликемию (на следствие, а не на причину).

Несмотря на легкое течение СД 3-го типа, эндокринные нарушения часто являются причиной снижения качества жизни больных ХП [7, 48].

Лечение панкреатогенного СД не унифицировано. Рекомендована соответствующая диета (углеводы – 50–60%, протеины – 20%, жиры – 20–30%). Должно быть уделено внимание коррекции белково-энергетической недостаточности и дефицита массы тела, лечению гиповитаминозов и электролитных нарушений [43, 50].

Необходимо компенсировать экзокринную недостаточность ПЖ. С этой целью, а также для устранения белково-энергетической недостаточности следует назначать ферментные препараты. Важно, что при использовании ферментных препаратов, в частности креона, у больных ХП с вторичным СД улучшается углеводный обмен, удается лучше контролировать гликемию, стабилизируются показатели гликозилированного гемоглобина, уменьшается риск развития осложнений СД, значительно снижается выраженность стеатореи, повышается степень питания, отмечается выраженная позитивная динамика качества жизни и самочувствия пациентов [3, 22, 37]. В связи с этим заместительную терапию ферментными пре-

паратами считают адъювантным методом лечения панкреатогенного СД [37, 38]. Нужно тщательно следить за правильным назначением указанных средств, так как вследствие улучшения всасывания при сохранении прежней дозы инсулина возможно существенное повышение уровня сахара крови и развитие кетоацидоза [39].

Безусловно, ферментным препаратом выбора в лечении больных ХП, осложнившимся СД, является креон. Его считают «золотым стандартом» ферментной терапии в мире. Минимикросферическая форма выпуска креона позволяет препарату смешиваться с химусом и беспрепятственно эвакуироваться из желудка, при этом обеспечивается большая площадь соприкосновения панкреатина с химусом. Креон имеет высокую активность ферментов: и липазы, чем обеспечивается его эффективность как средства заместительной терапии, и протеаз, чем достигается купирование панкреатической боли; кроме того, он включает дополнительные липолитические ферменты. Минимикросферы имеют надежную кислотоустойчивую оболочку, которая защищает панкреатин от инактивации в желудке, но быстро растворяется в просвете двенадцатиперстной кишки. Препарат имеет соотношение колипаза/липаза более 1, чем обеспечивается поддержание высокой активности липазы.

Приступы боли обычно приводят к ситофобии (больные боятся принимать пищу) и тем самым способствуют развитию гипогликемии. Таким образом, очень важно принять меры для ослабления боли с помощью того же креона или преимущественно ненаркотических анальгетиков. Если показано оперативное вмешательство, целесообразно избегать дистальной панкреатомии [34].

При необходимости назначают дробное введение простого инсулина, но его доза обычно не превышает 30 ЕД и зависит от уровня гликемии, характера питания, физической активности больного, количества потребляемых углеводов. Не следует снижать уровень глюкозы крови ниже 4,5 ммоль/л из-за опасности гипогликемии. При стабилизации показателей углеводного обмена пациента переводят на пероральные сахароснижающие препараты [7, 10].

В специализированных центрах проводят аутотрансплантацию островков Лангерганса с последующей резекцией ПЖ или панкреатомией [34]. При трансплантации донорских островковых клеток возникает проблема, состоящая в ограниченном пролиферативном потенциале β -клеток. В настоящее время получены данные о существовании белка, ассоциированного с островковым неогенезом, а также клеток-предшественников β -клеток. Эти данные открывают перспективы относительно внедрения в практику методик специфической стимуляции клеток ПЖ с целью трансформации их в функционально

активные β -клетки. Этот метод в будущем может быть применен и к трансплантированным островковым клеткам [7, 13].

Список литературы

1. Вахрушев Я.М., Михайлова О.Д., Бульчев В.Ф., Зеленин В.А. К вопросу о формировании инсулинорезистентности при хроническом панкреатите // Гастроэнтерология СПб. – 2006. – № 1–2. – С. 23.
2. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: Лебедь, 2000. – 416 с.
3. Едва ли не каждый второй больной диабетом имеет недостаточную секрецию поджелудочной железы: Обзор / Под ред. Б.Н. Маньковского // Диабет і життя. – 2002. – № 3. Репринт. – С. 1–4.
4. Казан И.И., Железнов Л.М. Поджелудочная железа: микрохирургическая и компьютерно-томографическая анатомия. – М.: Медицина, 2004. – 152 с.
5. Костюченко А.Л., Филин В.И. Неотложная панкреатология. – СПб: Деан, 2000. – 480 с.
6. Лопаткина Т.Н. Хронический панкреатит // Новый мед. журнал. – 1997. – № 2. – С. 7–11.
7. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. – М.: Медицина, 2005. – 504 с.
8. Передерий В.Г., Ткач С.М., Парулян Л.М. Частота и возможные причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете // Укр. терапевт. журнал. – 2004. – № 2. – С. 12–16.
9. Раков А.Л., Захаров А.Н., Жуков С.А., Чугунова Л.Г. Нарушение инкреторной функции поджелудочной железы при хронических панкреатитах // Хронический панкреатит. – М., 2000. – С. 18–19.
10. Яковенко А.В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита // Клин. мед. – 2001. – № 9. – С. 15–20.
11. Ammann R.W., Buehler H., Muench R. et al. Differences in the natural history of idiopathic (non-alcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis. A comparative long-term study of 287 patients // Pancreas. – 1987. – Vol. 2. – P. 368–377.
12. Atkinson M.A., McLaren N.K. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 1428–1436.
13. Banerjee M., Bhonde R.R. Islet generation from intra islet precursor cells of diabetic pancreas: in vitro studies depicting in vivo differentiation // JOP. J. Pancreas. – 2003. – Vol. 4, N 4. – P. 137–145.
14. Bank S., Marks I.N., Vinik A.I. Clinical and hormonal aspects of pancreatic diabetes // Am. J. Gastroenterol. – 1975. – Vol. 64. – P. 13–22.
15. Banks P.A. et al. Pancreatitis. – N.-Y.: Plenum Med. Book Co., 1994. – Vol. 2 (3). – P. 224–232.
16. Bateman A.C., Turner S.M., Thomas K.S.A. et al. Apoptosis and proliferation of acinar and islet cells in chronic pancreatitis: evidence for differential cell loss mediating preservation of islet function // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 542–548.
17. Büchler M.W., Uhl W., Malfertheiner P. et al. Diseases of the pancreas – Basel; Freiburg; Paris: Karger, 2004. – 212 p.
18. Cavallini G., Frulloni L., Pederzoli P. et al. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy // Scand. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 33. – P. 880–889.
19. Ching C.K., Rhodes J.M. Diabetes mellitus and pancreatic disease // Textbook of Diabetes / Eds. J. Pickup, G. Williams. – Oxford, 1997. – P. 61.1–61.14.
20. Ewald N., Kaufmann C., Raspe A. et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) // Pancreatol. – 2006. – Vol. 6. – P. 394.
21. Frulloni L., Bovo P., Brunelli S. et al. Elevated serum levels of antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with chronic pancreatitis // Pancreas. – 2000. – Vol. 20. – P. 382–388.
22. Glasbrenner B., Malfertheiner P., Kerner W. et al. Influence of pancreatic enzymes supplementation on diabetes mellitus in chronic pancreatitis // Z. Gastroenterol. – 1990. – Vol. 28, N 6. – P. 275–279.
23. Gullo L., Barbara L., Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 95. – P. 1063–1068.
24. Hardt P., Kloer H. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease // Pancreatic disease: towards the year 2000 / Eds. C.D. Johnson, C.W. Imrie et al. – London, 1999. – P. 33–39.
25. Keller U., Szollosy E., Varga L. et al. Pancreatic glucagon secretion and exocrine function (BT-PABA test) in chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci. – 1984. – Vol. 29. – P. 853–857.
26. Kobayashi T., Nakanishi K., Kajio H. et al. Pancreatic cytochrome: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type-1 (insulin-dependent) diabetes mellitus // Diabetologia. – 1990. – Vol. 33. – P. 363–370.
27. Kobayashi T., Nakanishi K., Sugimoto T. et al. Histopathological changes of the pancreas in islet cell antibodies (ICA)-positive subjects before and after the clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 24.
28. Koizumi M., Yoshida Y., Abe N. et al. Pancreatic diabetes in Japan // Pancreas. – 1998. – Vol. 16. – P. 385–391.
29. Kore M. Islet growth factors: curing diabetes and preventing chronic pancreatitis? // J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 92. – P. 1113–1114.
30. Lampeter E.F., Seifert I., Lohmann D. et al. Inflammatory islet damage in patients bearing HLA-DR 3 or DR 4 haplotypes does not lead to islet autoimmunity // Diabetologia. – 1994. – Vol. 37. – P. 471–475.
31. Lankisch P.G., Loehr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease // Digestion. – 1993. – Vol. 54. – P. 148–155.
32. Lauer P., Yamamoto H., Kalthoff L. et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107. – P. 1481–1487.
33. Malka D., Hammel P., Sawanet A. et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 1324–1332.
34. Malka D., Levy Ph. Acinar-islet cell interactions: Diabetes mellitus in chronic pancreatitis // Pancreatic disease: Basic science and clinical management / Eds. C.D. Johnson, C.W. Imrie et al. – London, 2004. – P. 251–266.
35. Manca M., Migliori M., Bastagli L. et al. Insulin resistance in diabetes secondary to chronic pancreatitis // Pancreatol. – 2006. – Vol. 6. – P. 387.
36. Mentula P., Kylänpää L., Puolakkainen P., Kempainen E. Obesity correlates with early hyperglycaemia in patients with acute pancreatitis who developed organ failure // Pancreatol. – 2006. – Vol. 6. – P. 387.
37. Mohan V. Benefit of oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis // Pancreas. – 1997. – Vol. 15. – P. 446.
38. Mohan V., Poongothai S., Pitchumoni C.S. Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis // Im. J. Pancreatol. – 1998. – Vol. 24. – P. 19–22.
39. O'Keefe S.J., Cariem A.K., Levy M. The exacerbation

- of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 32. – P. 319–323.
40. Okuno G., Oki A., Kawakami F. et al. Prevalence and clinical features of diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis in Japan; A study by questionnaire // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1990. – Vol. 10. – P. 65–71.
 41. Onodera M., Okazaki K., Morita M. et al. Immune complex specific for the pancreatic duct antigen in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjogren syndrome // *Autoimmunity.* – 1994. – Vol. 19. – P. 23–29.
 42. Perfitti R., Egan J.M., Zenilmen M.E., Shuldiner A.R. Differential expression of reg-I and reg-II genes during aging in normal mouse // *J. Gerontol.* – 1996. – Vol. 51. – P. 308–315.
 43. Quilliot D., Doussot B., Guerci B. et al. Evidence that diabetes mellitus favors impaired metabolism of zinc, copper and selenium in chronic pancreatitis // *Pancreas.* – 2001. – Vol. 22. – P. 299–306.
 44. Rosa-e-Silva L., Oliveira R.B., Troncon L.E. et al. Autonomic nervous function in alcohol-related chronic pancreatitis // *Pancreas.* – 2000. – Vol. 20. – P. 361–366.
 45. Rumessen J.J., Marner B., Pedersen N.T. et al. Autoantibodies in chronic pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1985. – Vol. 20. – P. 966–970.
 46. Schäfer E., Fekete Á., Gasparics R. et al. A comparative study of diabetic complications in patients with pancreatic diabetes mellitus and chronic pancreatitis // *Pancreatol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 375.
 47. Scuro L.A., Angnelini G., Cavallini G., Vantini I. The late outcome of acute pancreatitis // *Pancreatitis: concepts and classification* / Eds. K.L. Gyr et al. – Amsterdam, 1984. – P. 403–408.
 48. Talamini G., Bassi C., Butturini G. et al. Outcome and quality of life in chronic pancreatitis // *JOP. J. Pancreas.* – 2001. – Vol. 2, N 4. – P. 117–123.
 49. Talamini G., Falconi M., Bassi C. et al. Previous cholecystectomy, gastrectomy and diabetes mellitus are not crucial risk factors for pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis // *Pancreas.* – 2001. – Vol. 23. – P. 364–367.
 50. Wakasugi H., Funakoshi A., Iguchi H. Clinical assessment of pancreatic diabetes caused by chronic pancreatitis // *J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 33. – P. 254–259.
 51. Warren K.W., Fallis L.S., Barron J. Acute pancreatitis and diabetes // *Ann. Surg.* – 1950. – Vol. 132. – P. 980–986.
 52. Yeo C.J., Bastidas J.A., Schmiegel R.E.Jr. et al. Pancreatic structure and glucose tolerance in a longitudinal study of experimental pancreatitis-induced diabetes // *Ann. Surg.* – 1989. – Vol. 210. – P. 150–158.
 53. Ziegler O., Candiloros H., Guerci B. et al. Lower-extremity arterial disease in diabetes mellitus due to chronic pancreatitis // *Diabetes Metab.* – 1994. – Vol. 20. – P. 540–545.

Pancreatogenic diabetes mellitus

N.B. Gubergrits, G.M. Lukashevich, O.A. Golubova,
N.V. Belyaeva, Yu.A. Zagorenko

Frequency of *diabetes mellitus* (DM) development due to chronic pancreatitis has direct relation to time, and probability of development of diabetes is 3,5% per year. Pathogenesis of pancreatogenic diabetes mellitus is related to destruction and sclerosis of exocrine tissue, autoimmune mechanisms, and at presence of obesity – with insulin resistance as well. Frequency and severity of DM at alcohol-induced pancreatitis is higher, than at non-alcoholic. Calcification of pancreas is an independent risk factor of diabetes mellitus.

According to clinical features there are two types of endocrine disorders of pancreas at chronic pancreatitis: hyperinsulinism with frequent attacks of hypoglycemia and diabetes mellitus of the third type (i.e. pancreatogenic) which has some specific features (absence or late manifestations, good tolerability of high glycemia, predisposition to hypoglycemia, high rate of infections, rare development of microangiopathy, etc.). Treatment of the third type DM includes diet, sulfonylurea preparations (insulin is prescribed less often), enzyme supplementation therapy for exocrine pancreatic insufficiency, transplantation of insular cells. Pancreatic enzyme treatment has a specific feature, that at decrease of maldigestion, there can come improvement of carbohydrates absorption and elevation of glycemia.

Key words: pancreas, exocrine and endocrine functions of pancreas, interrelation of exo- and endocrine pancreatic incompetence, pancreatogenic diabetes mellitus, treatment.

УДК 616.366-003ю7-02

Основные факторы риска желчнокаменной болезни

И.Н. Григорьева

(ГУ Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук)

В обзоре дана характеристика основных (возраст, женский пол, избыточная масса тела) и дополнительных факторов риска *желчнокаменной болезни* (ЖКБ). Описаны географические (Северная Америка, Япония, Италия, Индия, Западная Сибирь), генетические и расовые особенности факторов риска ЖКБ, их некоторые местные проявления, в частности дефекты синтеза солюбилизаторов холестерина в желчи. Показана роль социально-экономического статуса, нарушений липидного обмена, выявлены ятрогенные факторы риска ЖКБ (оперативные вмешательства на желудке и кишечнике, снижение массы тела, длительная иммобилизация, заместительная эстрогенотерапия, прием некоторых медикаментов, парентеральное питание и т. д.).

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, факторы риска.

Первые упоминания о *желчнокаменной болезни* (ЖКБ) в Европе относятся к XIV–XV векам [8], но наибольшее количество исследований было посвящено ей в XX веке [2, 4, 14, 18, 21, 42], что связано со значительным ростом заболеваемости ею. По мнению Ю.П. Лисицына, степень воздействия различных факторов на здоровье представлена следующим образом: генетические факторы – 15–20%, условия и образ жизни – 50–55%, деятельность учреждений здравоохранения – до 10–15%, состояние окружающей среды – 20–25% [5].

Генетика такого часто встречающегося заболевания, как ЖКБ, малоизучена, хотя наследственная предрасположенность является одним из классических факторов риска ее развития [12, 27, 39, 47]. Многие авторы в своих исследованиях выявляют повышенную распространенность рассматриваемой патологии среди первого поколения родственников больных, страдающих ЖКБ [27, 47]. И.В. Евсеева показала, что частота калькулезного холецистита среди родственников больных ЖКБ составляла 8,5% против 2,2% у здоровых лиц ($p < 0,01$) [3]. Среди монозиготных близнецов конкордантными (идентичными по одному определенному признаку) по ЖКБ являются 26,6%, а среди дизиготных – 6,5%, отношение конкордантностей монозигот к дизиготам для ЖКБ составляет 4,1, что сравнимо с таковым для сахарного диабета (4,9) и псориаза (4,7) [10].

ЖКБ имеет расовые особенности, т. е. более всего ей подвержены европеоиды по сравнению с негроидами и монголоидами. Так, в Нигерии

на 7000 брюшнополостных операций приходится две холецистэктомии по поводу ЖКБ [18]. Этнические особенности заболевания особенно ярко продемонстрированы на примере коренных американских индейцев, у которых в 4–5 раз чаще выявляются холестериновые камни в желчном пузыре, чем у других народов, проживающих в данном регионе: распространенность ЖКБ среди мужчин племени пима составляет 45% (среди женщин – 75%). Более чем вдвое чаще болезнь регистрируется у юго-западных индейцев из племени навахо по сравнению с белым населением, проживающим на этой же территории [33]. Американки мексиканского происхождения, унаследовавшие в среднем 35% генов от древних американских индейцев, примерно в 3 раза чаще страдают ЖКБ по сравнению с афроамериканками, практически не имеющими американо-индейских генов [19].

В конце 1990-х годов в Массачусетском технологическом институте (США) были выделены пять генов литогенности у мышей – Lith I–V, изучены их фенотипические характеристики и физико-химические свойства желчи [32, 54]. К настоящему времени на хромосомах 10 и 17 у инбредных мышей обнаружены гены Lith 7 и Lith 9 соответственно [55].

За последние 10 лет определен вклад в патобиологию ЖКБ семи основных классов генов-кандидатов, объединяющих 55 генов-кандидатов, кодирующих протеины, участвующие в литогенезе [24, 41, 44]: I – печеночные липид-регуляторные ферменты, способные повысить холестериновую

или снизить желчнокислотную/фосфатидилхолиновую секрецию в желчь, II — липопротеиновые рецепторы и соответствующие протеины, ответственные за поддержание гомеостаза *холестерина* (ХС), III — печеночные и кишечные мембранные транспортные протеины, IV — печеночные и кишечные внутриклеточные переносчики ХС, желчных солей или фосфатидилхолина, V — факторы, регулирующие транскрипцию липидов и желчных солей, VI — холецистокинин и его рецепторы, влияющие на моторику желчного пузыря, VII — муцин.

Появляется все больше работ, приводящих весомые доказательства в пользу наличия таких генов у человека [7], в частности у американских индейцев. Например, большинство больных ЖКБ в Чили, где ею болеют 55% женщин и 30% мужчин (испанцы, индейцы племени мапуче) [37], имеют американо-индейский гаплотип митохондриальной ДНК [19, 26]. По мнению чилийских исследователей, наиболее вероятно, что эту характерную черту первые палеоиндейские мигранты вынесли из Сибири (!), колонизируя Америку после пересечения Берингова пролива [13].

Существуют генетические дефекты синтеза солюбилизаторов ХС в желчи, т. е. снижение активности холестерин-7-альфа-гидроксилазы, регулирующей скорость синтеза желчных кислот [29]. Такие дефекты выявлены у индейцев из племени пима: у них оказался уменьшенным общий пул желчных кислот, поскольку их печень не способна синтезировать адекватное количество желчных кислот и компенсировать как гиперхолестеринбилию, так и повышенную экскрецию желчных кислот, причем у женщин это явление выражено в большей степени, чем у мужчин [33]. По последним молекулярно-генетическим исследованиям, наличие у человека определенного генотипа анолипопротеина E (содержащего аллель апо E4) также связано с повышенным риском возникновения холестериновой ЖКБ [30, 53], что доказано у больных, проживающих в Финляндии [31], Германии [20], Испании [12], но не в Чили [38], Китае [35] и не в Сибири [1]. Вероятно, это происходит за счет снижения синтеза желчных кислот наряду с увеличением всасывания холестерина из кишечника. У больных ЖКБ в общем пуле желчных кислот выявлено повышенное содержание гидрофобной дезоксихолевой кислоты [21]. В будущем планируется применение геной инженерии (создание кишечных бактерий с пониженной способностью к образованию дезоксихолатов) или заместительной терапии (в отношении 7-альфа-гидроксилазы или фарнезид-Х-рецептора [56]).

Многочисленные исследования подтверждают, что избыточная масса тела является одним из основных факторов риска развития ЖКБ [11,

34, 50], однако среди китайского населения в возрасте старше 60 лет ожирение не было связано с частотой данного заболевания [15]. Т.М. Mabee и соавт. показали, что у лиц с патологическим ожирением IV степени в желчь секретируется в 3 раза больше холестерина, чем у не страдающих ЖКБ, и в 2 раза больше, чем у больных ЖКБ, но без патологического ожирения [36].

Другим основным фактором риска ЖКБ во всем мире является возраст [2, 11, 34]. Так, если в группе лиц моложе 50 лет она встречается у 7–11%, то в возрасте 60–69 лет — уже у 11–23%, а старше 90 лет — у 33–50% [23]. Учитывая, что с годами происходит не только линейное возрастание секреции ХС в желчь, но и уменьшение пула желчных кислот вследствие снижения активности холестериновой 7- α -гидроксилазы, представляется закономерной прямой связью ЖКБ и возраста [22]. Согласно результатам исследования MICOI (Италия), распространенность ЖКБ возрастает на 0,47% на 1 год у мужчин и на 0,67% — у женщин [11].

Хрестоматийным фактором риска ЖКБ является также женский пол [8, 18]. Во всех странах мира женщины болеют ЖКБ чаще мужчин — в среднем в 2–4 раза, а у американских индейцев отмечена даже 7-кратная разница [33]. В семьях с предрасположенностью к ЖКБ эту патологию у женщин обнаруживают достоверно чаще [27]. При этом необходимо отметить, что в возрасте старше 70 лет указанная разница практически исчезает [25], что обусловлено особенно интенсивным ростом числа случаев ЖКБ у мужчин.

Во многих работах подтверждается: чем ниже социально-экономический статус человека, тем выше риск развития ЖКБ [18, 49]. По-видимому, отход от традиционного образа жизни, даже с повышением социально-экономического статуса, приводит к так называемым «болезням цивилизации», в частности к ЖКБ. М. Nagase и соавт. считают, что повышение благосостояния жителей обуславливает рост распространенности холестеринового холелитиаза в Японии [40], L. Ostrowska и соавт. обнаружили положительную связь между уровнем образования и ЖКБ [43].

Чаще данная патология встречается у курильщиков, несколько реже — у курильщиц [18]. Возможно, это вызвано тем, что часто курящие женщины имеют меньшую массу тела по сравнению с некурящими. Малые дозы некрепких алкогольных напитков оказывают протективное действие, но при циррозе печени, в том числе алкогольного генеза, ЖКБ отмечается в 2–3 раза чаще [44]. Высококалорийное питание, повышенное употребление жиров и углеводов при дефиците пищевых волокон повышают риск образования желчных камней [17, 34].

Особое значение имеют ятрогенные факторы. Лицам с повышенным риском развития ЖКБ не

следует назначать фибраты, тиазидовые диуретики, холестирамин, никотиновую кислоту, аналоги соматостатина, цефтриаксон, контрацептивы на основе прогестинов, а также эстрогены и их аналоги [44]. Прием оральных контрацептивов приводит к усилению поглощения ремнантов хиломикронов, что способствует поступлению в клетки печени холестерина пищи, на этом фоне достоверно повышаются секреция ХС в желчь и индекс ее литогенности [51].

После операций на желудке и кишечнике, при снижении массы тела с помощью гипокалорийных диет, длительной иммобилизации, заместительной эстрогенотерапии [16], парентеральном питании пациентам рекомендуется длительный прием препаратов желчных кислот (урсодезоксихолевой) [48].

Из сопутствующей патологии у больных ЖКБ хотелось бы отметить нарушения липидного обмена. При исследовании липидов сыворотки крови одни авторы никаких особенностей не находят [11], другие обнаруживают прямую связь между гиперлипидемией и риском развития ЖКБ [45]. Такая взаимосвязь выявлена у жителей Италии, Индии, Швеции, США и Великобритании [18]. Напротив, липидные показатели крови у американских индейцев, несмотря на более высокую частоту ЖКБ, являются более благоприятными, чем у американцев белой расы [33]. Поскольку одним из основных факторов риска ЖКБ является избыточная масса тела, возможно, гипертриглицеридемия у больных ЖКБ связана с этим обстоятельством. Однако в большинстве исследований гипертриглицеридемия признается самостоятельным фактором возникновения ЖКБ [11, 18]. Вероятно, следует согласиться с мнением С. Thijs и соавт., что липиды сыворотки крови, измеряемые в произвольный момент, могут быть только слабым отражением уровня сывороточных липидов в критическое время образования желчных камней [52]. В таком случае сила причинной связи между липидными показателями и ЖКБ может быть недооценена. В подтверждение этой гипотезы приведем два факта: после холецистэктомии у больных снижается содержание липидов сыворотки крови, а во время обострения (т. е. при калькулезном холецистите) — состояния, после которого (как и на фоне билиарного сладжа) в части случаев происходит образование и увеличение размеров конкрементов, уровень липидов в крови достоверно повышается [4].

В эпидемиологическом исследовании неорганизованной популяции женщин Октябрьского района г. Новосибирска в рамках программы ВОЗ «MONICA», проведенном сотрудниками Института терапии Сибирского отделения

РАМН, было установлено, что среди мужчин 35–54 лет и женщин 25–64 лет, страдающих ЖКБ, высокие (более 30 мг/дл) концентрации липопротеида(а) – Лп(а) встречаются значительно чаще, а низкие (0–5 мг/дл) — реже, чем у лиц без ЖКБ [1]. Повышенный уровень Лп(а) у обследованных ассоциирован с ЖКБ независимо от основных факторов риска ее развития. Лп(а) является независимым генетическим маркером ИБС и повышение его содержания при ЖКБ может свидетельствовать в пользу возможной общности некоторых аспектов патогенеза ЖКБ и ИБС. Подтверждением этому может служить тот факт, что среди женщин с ИБС ЖКБ встречается в 17,7% случаев (в популяции эта цифра составляет 10,5%) и, наоборот, 22% женщин с ЖКБ страдают ИБС, тогда как при отсутствии ЖКБ распространенность ИБС составляет 11,9% , а в женской популяции в возрасте 25–64 лет — 13% [1]. Связь между наличием ЖКБ и развитием атеросклероза брюшной аорты и сонных артерий, а также корреляция с содержанием липидов в сыворотке крови отмечены и в работе В.Н. Медведевой и соавт. [9].

Одним из факторов риска ЖКБ является состояние окружающей среды, в частности географическое место проживания. Например, у корейцев, живущих в Корее, ЖКБ выявляется лишь в 1% случаев, в то время как у лиц данной национальности, проживающих в США, ее распространенность такая же, что и у остальных жителей этой страны (10–15%) [6]. В Японии ЖКБ у сельского населения встречается в 3,2 раза чаще, чем у городского. В Италии эта разница составляет 1,7 раза. Индусы, живущие в северной части Индии, в 7 раз более подвержены камнеобразованию, чем населяющие ее южные районы [28].

Более чем в 50–80% образование желчных камней протекает бессимптомно, но у каждого пятого пациента в течение 5 лет развивается желчная колика [8]. Увеличение количества факторов риска у конкретного больного ускоряет появление симптомов и осложнений ЖКБ. Так, увеличение массы тела у страдающих ЖКБ в 1,5–2 раза повышает риск развития осложнений и послеоперационную летальность. Таким образом, уменьшение числа факторов риска приведет к сокращению количества больных с поздней, хирургической стадией данного заболевания.

Проведенный анализ может способствовать более точному пониманию некоторых мер профилактики, будет содействовать изменению стиля жизни, что приведет к снижению риска развития ЖКБ.

Список литературы

1. Григорьева И.Н. Липиды, липопротеиды и дополнительные факторы риска желчнокаменной болезни (эпидемиологическое исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 2001. — 363 с.
2. Дедерер Ю.М., Крылова Н.П., Устинов Г.Г. Желчнокаменная болезнь. — М.: Медицина, 1983. — 176 с.
3. Евсеева И.В. Установление в условиях поликлиники риска развития холецистита // Тер. арх. — 1994. — Т. 66, № 1. — С. 67–70.
4. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. — М.: Анахарсис, 2004. — 200 с.
5. Лисицын Ю.П. Здоровоохранение в XX веке. — М.: Медицина, 2002. — 216 с.
6. Логинов А.С. и др. Желчнокаменная болезнь // Тер. арх. — 1993. — Т. 65, № 2. — С. 65–77.
7. Маев И.В., Говорун В.М. Достижения молекулярной генетики в области гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 3. — С. 13–21.
8. Мараховский Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 1. — С. 81–92.
9. Медведева В.Н., Курицина С.И., Медведев В.Н. Атеросклероз брюшной аорты и сонных артерий и его корреляция с содержанием липидов в сыворотке крови при желчнокаменной болезни // Кардиология. — 2003. — Т. 37, № 8. — С. 40–45.
10. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: В 3 т. — М.: Мир, 1989–1990.
11. Attili A.F., Carulli N., Roda E. et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian study on Cholelithiasis (M.I.COL.) // Am. J. Epidemiol. — 1995. — Vol. 141, N 2. — P. 158–165.
12. Bertomeu A., Ros E., Zambon D. Apolipoprotein E polymorphism and gallstones // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 111, N 6. — P. 1603–1610.
13. Cavalli-Sforza L.L., Piazza A., Menozzi P. Reconstruction of human evolution: bringing together genetic, archaeological and linguistic data // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1988. — Vol. 85. — P. 6002–6006.
14. Chauffard A. Lecous sur la lithiase biliaire. — Paris, 1922.
15. Chen C.Y., Lu C.L., Lee P.C. et al. The risk factors for gallstone disease among senior citizens: an oriental study // Hepatogastroenterology. — 1999. — Vol. 46, N 27. — P. 1607–1612.
16. Cirillo D.J., Wallace R.B., Rodabough R.J. et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease // JAMA. — 2005. — Vol. 293, N 3. — P. 330–339.
17. Cuevas A., Miquel J.F., Reyes M.S. et al. Diet as a risk factor for cholesterol gallstone disease // J. Am. Coll. Nutr. — 2004. — Vol. 23, N 3. — P. 187–196.
18. Diehl A.K. Epidemiology and natural history of gallstone disease // Gastroenterol. Clin. North Am. — 1991. — Vol. 20, N 1. — P. 1–19.
19. Diehl A.K., Schwesinger W.H., Holleman D.R. et al. Gallstone characteristics in Mexican-Americans and Non-Hispanic whites // Dig. Dis. Sci. — 1994. — Vol. 39, N 10. — P. 2223–2228.
20. Dolu M.H., Eckhardt E.R.M., Dallinga-Thie G.M. Apolipoprotein E4 genotype is associated with increased lithogenic factors in gallbladder bile of patients with gallstones // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 114, N 4. — P. 520.
21. Dowling R.H. Review: pathogenesis of gallstones // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14, N 2. — P. 39–47.
22. Einarsson K., Nilsell K., Angelin B. Influence of age on secretion of cholesterol and synthesis of bile acids by the liver // N. Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 313. — P. 277–282.
23. Estpuler H.-K. Analyse und Epidemiologie von Gallensteinen anhand im Kanton Thurgau verstorbener und obduzierter Patienten // Ther. Umsch. — 1993. — Vol. 50. — P. 535–540.
24. Figge A., Matern S., Lammert F. Molecular genetics of cholesterol cholelithiasis: identification of human and murine gallstone genes // Z. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 40, N 6. — P. 425–432.
25. Friedman G.D., Kannel W.B., Dawber T.R. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham study // J. Chronic Dis. — 1966. — Vol. 19. — P. 273–292.
26. Galman C., Miquel J.F., Perez R.M. Bile acid synthesis is increased in Chilean Hispanics with gallstones and in gallstone high-risk Mapuche Indians // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126, N 3. — P. 741–748.
27. Gilat T., Feldman C., Halpern Z. An increased familial frequency of gallstones // Gastroenterology. — 1983. — Vol. 84. — P. 242–246.
28. Gupta S. Incidence of cholelithiasis in India // Int. Surg. — 1977. — Vol. 62, N 3. — P. 169–171.
29. Jiang Z.Y., Han T.Q., Suo G.J. Polymorphisms at cholesterol 7alpha-hydroxylase, apolipoproteins B and E and low density lipoprotein receptor genes in patients with gallbladder stone disease // World J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 10, N 10. — P. 1508–1512.
30. Juvonen T., Kervinen K., Kairaluoma M.I. et al. Gallstone cholesterol content is related to apolipoprotein E polymorphism // Gastroenterology. — 1993. — Vol. 104. — P. 1806–1813.
31. Kesaniemi Y.A., Ehnholm C., Miettinen T.A. Intestinal cholesterol absorption efficiency is related to apolipoprotein E phenotype // J. Clin. Invest. — 1987. — Vol. 80. — P. 578–581.
32. Khanuja B., Cheah Y.C., Hunt M. Lith 1, a major gene affecting cholesterol gallstone formation among inbred strains of mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 95, N 17. — P. 7729–7733.
33. Knowler W.C., Carragher M.J., Pettitt D.J., Bennett P.H. Epidemiology of cholelithiasis in the Pima Indians // Epidemiology and prevention of gallstone disease. — Lancaster—Boston—Hague—Dordrecht: MTP Press Limited, 1984. — P. 15–22.
34. Kratzer W., Kron M., Hay B. et al. Prevalence of cholecystolithiasis in Southwestern Germany — a sonographic survey of 2,498 persons in a rural population // Z. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 37, N 12. — P. 1157–1162.
35. Lin Q.Y., Du J.P., Zhang M.Y. et al. Effect of apolipoprotein E gene Hha I restricting fragment length polymorphism on serum lipids in cholecystolithiasis // World J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 5, N 3. — P. 228–230.
36. Mabee T.M., Meyer P., DenBesten L. et al. The mechanism of increased gallstone formation in obese human subjects // Surgery. — 1976. — Vol. 79. — P. 460–468.
37. Medina E., Pascual J.P., Medina R. Incidence of biliary lithiasis in Chile // Rev. Med. Chil. — 1983. — Vol. 111, N 7. — P. 668–675.
38. Mella J.C., Miquel J.F., Rollan A. et al. Apolipoprotein E polymorphism in patients with cholesterol gallstones in a high risk population // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 112, N 4. — P. 1332.
39. Miquel J.F., Covarrubias C., Villaroel L. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115, N 4. — P. 937–946.
40. Nagase M., Tanimura H., Setoyama M. et al. Present features of gallstones in Japan // Am. J. Surg. — 1978. — Vol. 135, N 6. — P. 788–790.
41. Nakeeb A., Comuzzie A. G., Martin L. et al. Gallstones: genetics versus environment // Ann. Surg. — 2002. — Vol. 235, N 6. — P. 842–849.
42. Naunyn B. Origin and structure of gallstones // Med. Chir. — 1921. — Vol. 33. — P. 2–11.

43. *Ostrowska L., Karczewski J., Serwin A.B.* Occupational-social influence in the course of cholelithiasis // *Med. Pr.* – 1996. – Vol. 47, N 5. – P. 461–465.
44. *Paigen B., Carey M.C.* Gallstones // *The genetic basis of common diseases.* – 2nd ed. – Oxford: University Press, 2002. – P. 298–335.
45. *Portincasa P., Moschetta A., Palasciano G.* From lipid secretion to cholesterol crystallization in bile. Relevance in cholesterol gallstone disease // *Ann. Hepatol.* – 2002. – Vol. 1, N 3. – P. 121–128.
46. *Redinger R.N.* The effect of loss of gallbladder function on biliary lipid composition in subjects with cholesterol gallstones // *Gastroenterology.* – 1986. – Vol. 71. – P. 470–474.
47. *Sarin S.K., Negi V.S., Dewan R.* et al. High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 22, N 1. – P. 138–141.
48. *Sauter G.H., Thiessen K., Parhofer K.G.* et al. Effects of ursodeoxycholic acid on synthesis of cholesterol and bile acids in healthy subjects // *Digestion.* – 2004. – Vol. 70, N 2. – P. 79–83.
49. *Serra I., Yamamoto M., Calvo A.* Association of chili pepper consumption, low socioeconomic status and longstanding gallstones with gallbladder cancer in a Chilean population // *Int. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 102, N 4. – P. 407–411.
50. *Singh V., Trikha B., Nain C.* et al. Epidemiology of gallstone disease in Chandigarh: a community-based study // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 16, N 5. – P. 560–563.
51. *Strom B.L., Tamragouri R.N., Morse M.L.* et al. Oral contraceptives and other risk factors for gallbladder disease // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1986. – Vol. 39. – P. 335–341.
52. *Thijs C., Knipschild P., Brombacher P.* Serum lipids and gallstones: a case-control study // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 99, N 3. – P. 843–849.
53. *Van Erpecum K.J., Portincasa P., Dohlu M.H.* et al. Biliary pronucleating proteins and apolipoprotein E in cholesterol and pigment stone patients // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 39, N 1. – P. 7–11.
54. *Wang D.Q., Paigen B., Carey M.C.* Phenotypic characterization of Lith genes that determine susceptibility to cholesterol cholelithiasis in inbred mice: physical-chemistry of gallbladder bile // *J. Lipid Res.* – 1997. – Vol. 38, N 7. – P. 1395–1411.
55. *Wittenburg H., Lyons M.A., Kurtz U.* et al. Identification of cholesterol gallstone susceptibility genes from quantitative trait locus mapping in an intercross of PERA/EI and DBA/2J inbred mouse // *Gut.* – 2004. – Vol. 53, N 6. – P. 4.
56. *Yuran B.D., Lazaridis K.N.* Is the FXR the fix for cholesterol gallstone disease? // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42, N 1. – P. 218–221.

Major factors of risk of a cholc

I.N. Grigorieva

The review presents assessment of main (age, female gender, excessive body weight) and supplementary risk factors of cholelithiasis (GSD). Geographical (North America, Japan, Italy, India, Western Siberia), genetic and racial specificity of cholelithiasis risk factors are described, some of their local manifestations, in particular defects of cholesterol solubilizing agents synthesis are indicated. The role of social and economic status, disorders of lipid metabolism is shown, iatrogenic risk factors (stomach and intestine surgery, decrease of body weight, prolonged immobilization, estrogen replacement therapy, some drugs, parenteral nutrition, etc.) are revealed.

Key words: cholelithiasis, risk factors.

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-085.24

Сравнительная оценка эффективности применения ингибиторов протонной помпы при лечении внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

(По результатам мета-анализа)

В.А. Киприанис, А.А. Шептулин, В.Т. Ивашкин

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

Цель исследования: проведение мета-анализа работ, посвященных изучению сравнительной эффективности различных ингибиторов протонной помпы (ИПП) в лечении внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) – ГЭРБ-ассоциированной некардиальной боли за грудиной, ГЭРБ-ассоциированной бронхиальной астмы, ГЭРБ-ассоциированного ларингита.

Материал и методы: мета-анализ проводился с помощью программы Review Manager 4.2.6. (Cochrane Collaboration, 2006). Поиск выполнялся на русском и английском языках в базах данных The Cochrane Central Register of Controlled Trials (до февраля 2007), MEDLINE (1966 – февраль 2007), EMBASE (1974 – февраль 2007), базах Государственной центральной научной библиотеки, Российской государственной библиотеки, MEDIZINISCHE BIBLIOTHEK, CBF (Берлин).

Результаты и обсуждение: доказана эффективность применения ИПП при лечении ГЭРБ-ассоциированной некардиальной боли за грудиной, тогда как подтверждений их эффективности при ГЭРБ-ассоциированной бронхиальной астме и ГЭРБ-ассоциированном ларингите пока не получено. Выявлены наиболее распространенные недостатки в проведении клинических исследований по этой проблеме: выполнение неконтролируемых исследований, в которых не учитывается плацебо-эффект и преувеличиваются результаты лечения; малые выборки; применение невысоких доз ИПП, короткий курс терапии.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, ГЭРБ, некардиальные боли за грудиной, ГЭРБ-ассоциированный ларингит, ГЭРБ-ассоциированная бронхиальная астма.

В современной гастроэнтерологии большое внимание уделяется внепищеводным проявлениям гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Если типичные симптомы ГЭРБ (прежде всего изжога), как правило, сразу влекут за собой постановку правильного диагноза, то внепищеводные проявления (кардиальные, бронхо-легочные, ларингофарингеальные), высту-

пающие порой на передний план в картине заболевания, нередко имеют своим следствием то, что больные оказываются на приеме у кардиолога, пульмонолога, отоларинголога и ведутся в дальнейшем с не вполне верным клиническим диагнозом [1, 4].

Актуальность проблемы внепищеводных проявлений ГЭРБ обусловлена еще и тем, что тактика при их лечении еще не отработана. Если эффективность

ингибиторов протонной помпы (ИПП) в лечении типичных пищеводных проявлений ГЭРБ и заживлении эрозий пищевода доказана во многих сравнительных контролируемых исследованиях, определены длительность терапии и дозы препаратов [2, 3], то результаты применения ИПП в лечении внепищеводных проявлений ГЭРБ оцениваются противоречиво [8, 13], сравнительная оценка их эффектив-

Таблица 1
Четырехпольная таблица

Группа	Эффект есть	Эффекта нет
ИПП	A	B
Плацебо	C	D

ности в лечении экстраэзофагеальных симптомов ГЭРБ не проводилась, а дозы препаратов и необходимые сроки терапии в указанных случаях до сих пор не установлены.

Целью настоящего исследования являлось проведение мета-анализа работ, посвященных изучению сравнительной эффективности различных ИПП в лечении внепищеводных проявлений ГЭРБ – ГЭРБ-ассоциированной некардиальной боли за грудиной, ГЭРБ-ассоциированной бронхиальной астмы, ГЭРБ-ассоциированного ларингита.

Материал и методы исследования

Мета-анализ проводился с помощью программы Review Manager 4.2.6. (Cochrane Collaboration, 2006). Поиск выполнялся на русском и английском языках в базах данных The Cochrane Central Register of Controlled Trials (до февраля 2007), MEDLINE (1966 – февраль 2007), EMBASE (1974 – февраль 2007), базах Государственной центральной научной библиотеки, Российской государственной библиотеки, MEDIZINISCHE BIBLIOTHEK, CBF (Берлин).

В систематический обзор включались контролируемые параллельные и перекрестные исследования, в которых сравнивались результаты применения ИПП и плацебо при некардиальной боли за грудиной (НКБЗГ), трудноконтролируемой бронхиальной астме, заднем ларингите.

Расчеты были проведены с помощью программ RevMan и Excel.

Вычисление критериев эффективности для количественных показателей выполнялось на основе четырехпольных таблиц (табл. 1).

В вычислении использовались следующие формулы:

Относительный риск (ОР):

$$OR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Доверительный интервал (ДИ) для ОР вычислялся следующим образом.

Граница ДИ ОР = $\ln(OR) \pm t \cdot m$,

$$\text{где } m = \sqrt{\frac{b/a}{b+a} + \frac{d/c}{d+c}};$$

t – значение t -критерия (табличное).

Снижение абсолютного риска (САР) – промежуточное вычисление – в мета-анализе не отображается:

$$CAR = a(a+b) - c(c+d).$$

Доверительный интервал для САР вычислялся следующим образом:

$$m_{\Delta} = \sqrt{\frac{P_1(1-P_1)}{n_1} + \frac{P_2(1-P_2)}{n_2}},$$

где $P_1 = a/(a+b)$; $P_2 = c/(c+d)$ – относительная частота признака в основной и контрольной группах; n_1 , n_2 – число наблюдений в основной и контрольной группах соответственно.

Для вычисления границ ДИ использовалась формула:

$$t(P_1 - P_2) \pm t \cdot m_{\Delta},$$

где t – значение t -критерия, соответствующее объему выборки.

Число больных, которых необходимо пролечить до получения результата (ЧБНЛ):

$$\text{ЧБНЛ} = \frac{1}{\text{САР}}$$

Для оценки эффективности при анализе количественных показателей определялась стандартизированная средняя разность, которая применяется как статистический показатель в

мета-анализе, когда нет уверенности в эквивалентности критерия эффективности в различных исследованиях, принятых в работу:

$$\text{Стандартизированная средняя разность} = \frac{\text{Разность среднего по результатам между группами}}{\text{Стандартное отклонение результатов среди участников}}$$

Предполагая, что эффективность во всех исследованиях может быть разной, для объединения результатов использовалась модель случайных эффектов.

При подаче автором разницы средних между группами не с помощью *стандартного отклонения* (SD), а с помощью *доверительного интервала стандартное отклонение* вычислялось по формуле:

$$SD = \sqrt{N \frac{\text{верхний предел ДИ} - \text{нижний предел ДИ}}{3,92}}$$

Для определения статистической неоднородности (гетерогенности) данных применялся метод χ -квадрат с уровнем значимости $p=0,1$.

Чувствительность обобщенной величины эффекта устанавливалась при сравнении результатов объединения с помощью модели фиксированного и модели случайного результата.

Проводилась также оценка вероятности наличия систематической ошибки, связанной с преимущественной публикацией материалов исследований с положительными результатами.

Вероятность систематической ошибки оценивалась визуально по степени симметричности фигуры на воронкообразном графике.

Таблица 2

Эффективность применения ИПП у больных
с некардиальными болями в грудной клетке, включенных в мета-анализ

Исследования	Основная группа n/N	Контрольная группа n/N	ОР
Pandak W.M. и соавт., 2002*	26/37	7/37	3,71 {1,85; 7,47}
Fass R. и соавт., 1998*	20/37	6/37	3,33 {1,51; 7,35}
Achem S.R. и соавт., 2004	13/17	9/19	1,51 {0,94; 2,78}
Bautista J. и соавт., 2004	16/40	12/40	1,33 {0,73; 2,45}
Xia H.H.X. и соавт., 2003	19/36	11/32	1,54 {0, 87; 2,71}
Dickman R. и соавт., 2005	14/25	7/35	2,00 {0,92; 4,35}

Примечание. n – число больных, ответивших на лечение, N – общее число больных в группе.

* Статистическая достоверность различий в эффективности ИПП и плацебо.

Результаты исследования и их обсуждение

Эффективность ИПП у больных с некардиальной болью за грудиной

Было просмотрено 222 литературных источника по теме исследования. При этом 198 из них не содержали оригинальных данных или сведений о терапии, 6 – включали пациентов с ИБС, в 10 для лечения ГЭРБ не использовались ИПП, в 1 случае был доступен только абстракт и итоговые результаты в численном выражении отсутствовали, 1 статья дублировала данные уже принятых в мета-анализ работ.

В мета-анализ было включено 6 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований [5, 6, 9, 12, 22, 26], охвативших в общей сложности 251 человека. В 2 из них использовался параллельный контроль [5, 26], 4 – были перекрестными [6, 9, 12, 22]. Критерием включения во все исследования служило наличие НКБЗГ. Включались только больные с неизменными по данным коронарографии вечноными артериями сердца. В 3 исследованиях проводилась терапия омепразолом, в 2 – лансопразолом и в одном – рабепразолом. Рассматривались курсы лечения различной длительности с применением как средних, так и высоких суточных доз препаратов. В качестве оценоч-

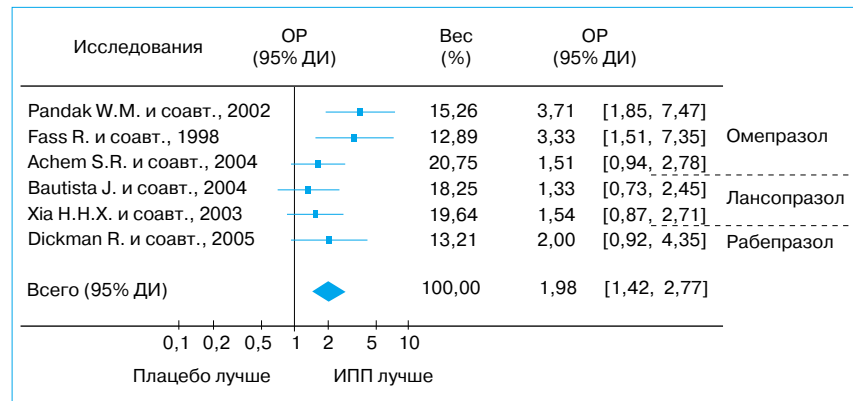


Рис. 1. Результаты мета-анализа исследований по изучению эффективности применения ИПП у больных с некардиальными болями в грудной клетке

ного параметра во всех исследованиях принималась динамика субъективных ощущений пациентов, отражавшая частоту и интенсивность болевых приступов. Критерием эффективности терапии в одной работе [5] служило полное исчезновение болей за грудиной, в 5 [6, 9, 12, 22, 26] – урежение частоты приступов более чем на 50%.

Все исследования показали более высокую эффективность ИПП по сравнению с плацебо при лечении некардиальной боли в грудной клетке, однако

в 4 работах [5, 6, 9, 26] различия не достигали статистически значимого уровня, но могли рассматриваться как статистическая тенденция (рис. 1, табл. 2). При оценке объединенных данных показатели ОР составили 1,98 {1,42; 2,77}, ЧБНЛ – 3,6 {2,4; 6,7}. Таким образом, по результатам мета-анализа можно говорить о достоверно более высокой эффективности ИПП при НКБЗГ по сравнению с плацебо.

При сопоставлении эффективности омепразола, лансо-

Таблица 3

Сравнительная эффективность ИПП в терапии НКБЗГ

Препарат	Статистическая достоверность обобщенного результата (p)	ОР	ЧБНЛ
Омепразол	<0,0001	3,5 {2,1; 6,0}	2,4 {1,8; 3,4}
Лансопразол	0,09	1,4 {0,9; 2,2}	5,3 {2,9; 25,0}
Рабепразол	0,08	2,0 {0,9; 4,4}	5,0 {2,4; 100,0}

Таблица 4
Результаты исследований эффективности применения ИПП у больных с толерантной к терапии бронхиальной астмой, включенных в мета-анализ, абс. число

Исследования	ИПП	Плацебо	МОД (разница средних)
Boeree M.J. и соавт., 1998	15	13	-13,00 {-89,59; 53,59}
Jiang S. и соавт., 2003	13	15	55,00 {-7,40; 139,40}
Kiljander T.O. и соавт., 1999	27	25	-50,00 {-84,48; -15,52}
Levin T.R. и соавт., 1998	9	7	38,80 {24,01; 52,59}
Kiljander T.O. и соавт., 2000	385	374	3,00 {-28,57; 34,57}
Littner M.R. и соавт., 2005	99	108	5,00 {-18,39; 30,39}

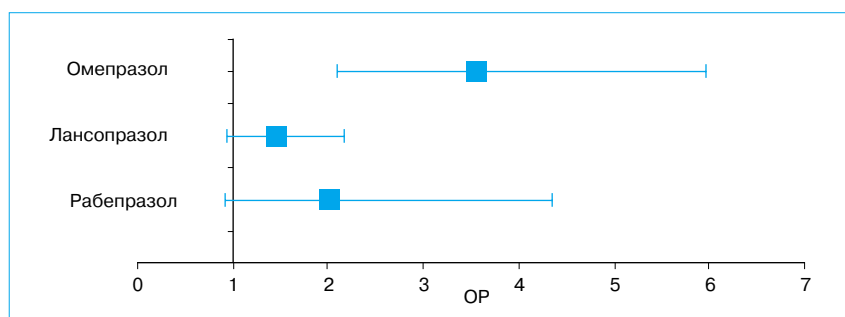


Рис. 2. Сравнительная эффективность ИПП в терапии НКБЗГ

празола и рабепразола наиболее высокой по сравнению с плацебо она оказалась у омепразола ($p < 0,0001$). Столь явного преимущества у лансопразола и рабепразола не отмечено (рис. 2, табл. 3). Однако на основании приведенных данных нельзя делать вывод о более высокой эффективности омепразола при лечении НКБЗГ, поскольку он в представленных исследованиях назначался в более высоких дозах, чем лансопразол и рабепразол, а в ряде исследований выявлена статистически достоверная тенденция к возрастанию эффективности лечения НКБЗГ при применении более высоких доз ИПП [9, 12, 22, 26].

Эффективность ИПП у больных с резистентной к лечению бронхиальной астмой

Проанализировано 265 работ по теме исследования, 229 из них не содержали оригинальных данных или сведений о терапии, в 8 для лечения ГЭРБ

не использовались ИПП, в 9 случаях исследования не являлись плацебо-контролируемыми, 7 статей дублировали результаты уже принятых в мета-анализ работ.

В мета-анализ было включено 6 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований [7, 15, 16, 17, 19, 20], охвативших в общей сложности 1086 человек. В 5 из них использовался параллельный контроль [7, 15, 16, 17, 20], одно [19] было перекрестным. Критерием включения служило наличие у больного резистентной к лечению брон-

хиальной астмы. Только один автор [16] приводил данные о количестве больных с ночными астматическими приступами, у остальных подобные сведения отсутствовали. В 4 исследованиях курение служило критерием исключения, в одном [17] в числе наблюдавшихся больных было 19% курильщиков, в одном [15] – сведения отсутствовали. В 4 исследованиях проводилась терапия омепразолом, в одном – лансопразолом и в одном – эзомепразолом. Рассматривались курсы лечения различной длительности с применением разных суточных доз препаратов. В одном исследовании [15] использовалась комбинация омепразола в дозе 20 мг 1 раз в день и домперидона 10 мг 3 раза в день.

При выборе оценочного параметра для проведения настоящего мета-анализа возникли затруднения. Во всех работах оценка эффективности терапии учитывала изменение показателей функции внешнего дыхания, но только о динамике максимальной скорости выдоха содержались данные во всех исследованиях. При этом в 3 исследованиях [15, 17, 19] не сообщалось о времени суток, когда проводилось определение этого показателя.

Два исследования продемонстрировали положительный результат применения ИПП у больных с толерантной к терапии бронхиальной астмой [15, 17], однако в одном из них различия между группой ИПП и плацебо не достигли стати-

Таблица 5
Сравнительная эффективность применения различных ИПП у больных бронхиальной астмой, толерантной к терапии (взвешенная разница средних показателей МОД)

Препарат	Гетерогенность	Статистическая достоверность обобщенного результата (p)	МОД (ВРС)
Омепразол	>0,001	0,76	8,93 {-48,01; 65,87}
Эзомепразол	—	0,85	3,00 {-28,57; 34,57}
Лансопразол	—	0,63	6,00 {-18,39; 30,39}

Таблица 6

Результаты исследований эффективности применения ИПП у больных задним ларингитом, включенных в мета-анализ

Исследования	Основная группа n/N	Контрольная группа n/N	ОР
Eherer A.J. и соавт., 2003	9/10	5/10	1,50 {0,87; 2,59}
Havas T. и соавт., 1999	7/8	5/7	1,23 {0,72; 2,10}
El-Serag H.B. и соавт., 2001	6/12	1/10	5,00 {0,72; 34,92}
Noordzij J.P. и соавт., 2001	9/15	6/15	1,50 {0,71; 3,16}
Langevin S. и соавт., 2001	11/14	3/16	4,19 {1,46; 12,05}
Wo J.M. и соавт., 2006	8/29	8/19	0,66 {0,30; 1,45}
Steward D.L. и соавт., 2004	8/21	9/19	0,89 {0,43; 1,85}
Vaezi M.F. и соавт., 2001	40/95	23/50	0,92 {0,62; 1,34}

Примечание. n – число больных, ответивших на лечение, N – общее число больных в группе.

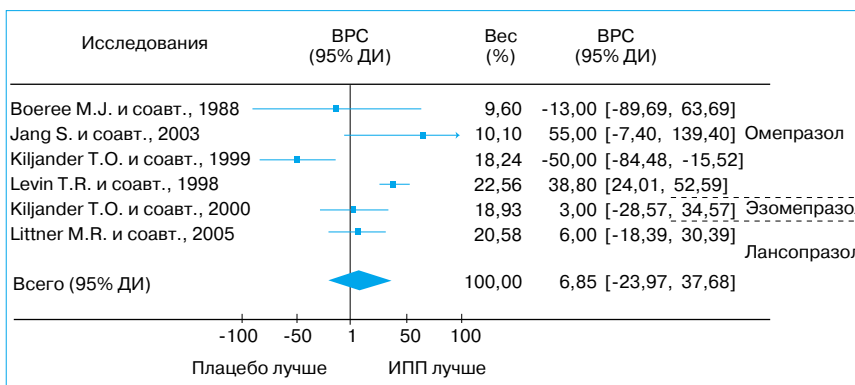


Рис. 3. Результаты мета-анализа исследований по изучению эффективности применения ИПП (улучшение показателей МОД) у больных с толерантной к терапии бронхиальной астмой.

Примечание. ВРС – взвешенная разница средних.

стически значимого уровня. В остальных 4 [7, 16, 19, 20] превосходства ИПП над плацебо не наблюдалось (табл. 4).

Среди выбранных для мета-анализа исследований отмечалась значительная статистическая неоднородность (гетерогенность $p < 0,0001$), поэтому для его проведения использовалась модель случайных эффектов.

Анализируя совокупный эффект принятых в работу исследований, можно отметить,

что статистически достоверного повышения *минутного объема дыхания* (МОД) при применении ИПП у больных с толерантной к терапии бронхиальной астмой выявлено не было (6,85 {-23,97; 37,68} $p=0,66$) – рис. 3. При этом исследование Т.Р. Levin и соавт. [19], в котором были получены положительные результаты, имело очень малую выборку и, следовательно, меньшую доказательную ценность.

В совокупной группе исследований с применением омепразола определялась крайне высокая гетерогенность (табл. 5).

При сравнении эффективности применения в лечении толерантной к терапии бронхиальной астмы омепразола, эзомепразола и лансопразола достоверной разницы не выявлено (рис. 4).

Эффективность ИПП у больных задним ларингитом

Было просмотрено 184 работы по теме исследования. При этом 142 из них не содержали оригинальных данных или сведений о терапии, в 17 – для лечения ГЭРБ не применялись ИПП, в 11 случаях исследования не являлись плацебо-контролируемыми, 6 статей дублировали данные работ, уже принятых в мета-анализ.

В мета-анализ было включено 8 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований [10, 11, 14, 18, 21, 23, 24, 25], охвативших в общей сложности

Таблица 7

Сравнительная эффективность различных ИПП при лечении заднего ларингита

Препарат	Гетерогенность	Статистическая достоверность обобщенного результата (p)	ОР	ЧБНЛ
Лансопразол	0,025	0,12	1,46 {0,90; 2,37}	3,3 {1,1; 2,0}
Омепразол	0,11	0,1	2,34 {0,84; 6,52}	2,4 {100,0; 1,2}
Пантопразол	–	0,3	0,52 {0,15; 1,78}	-6,7 {-2,4; 7,7}
Рабепразол	–	0,75	0,89 {0,43; 1,85}	-20,0 {-2,9; 4,0}
Эзомепразол	–	0,39	0,86 {0,61; 1,21}	-14,3 {-4,8; 12,5}

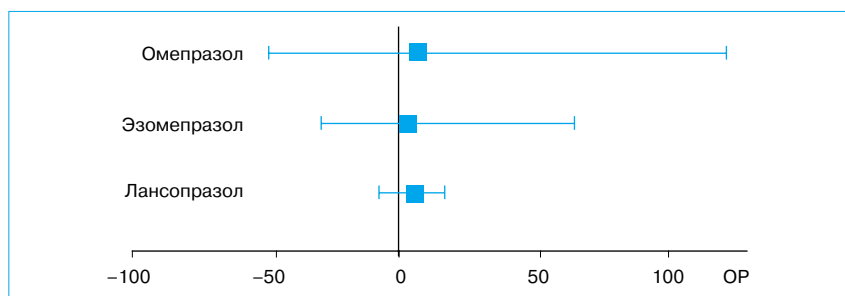


Рис. 4. Сравнительная эффективность применения различных ИПП у больных бронхиальной астмой, толерантной к терапии

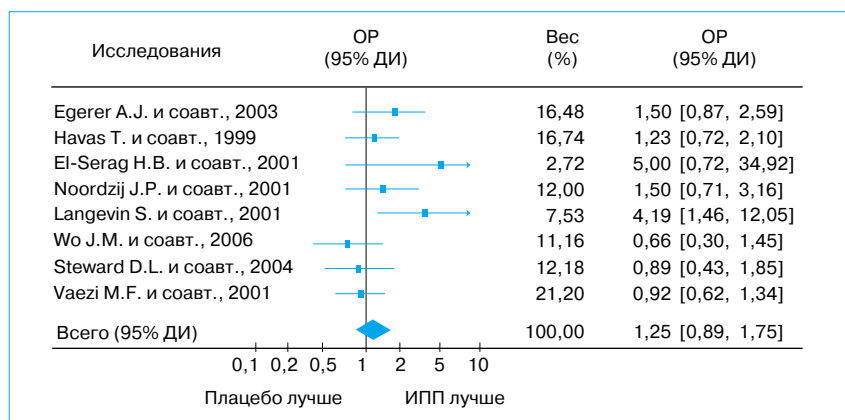


Рис. 5. Результаты мета-анализа исследований по изучению эффективности применения ИПП у больных задним ларингитом

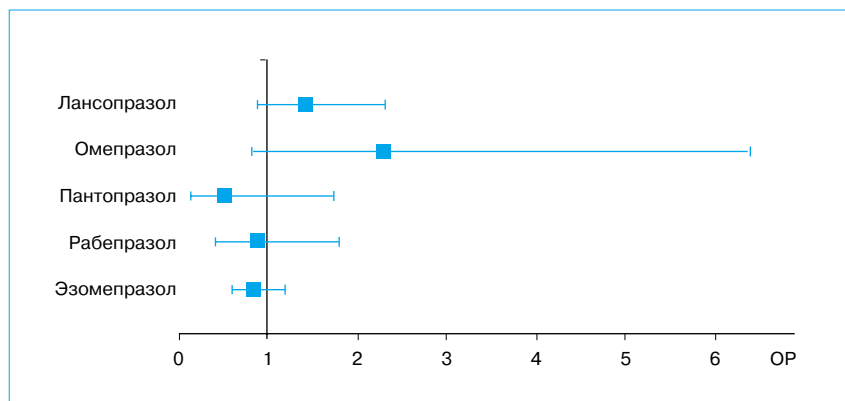


Рис. 6. Сравнительная эффективность различных ИПП при лечении заднего ларингита

497 человек. В 7 из них [11, 14, 18, 21, 23, 24, 25] использовался параллельный контроль, одно исследование [10] было перекрестным. Критериями включения в исследование во всех случаях служили симптомы ларингита длительностью от 2 до 12 нед и данные ларингоскопии. В 3 исследованиях [10, 11, 14] проводилась терапия лансопразолом, в 2 [18, 21] — омепразолом, в остальных

в качестве ИПП использовались пантопразол [25], рабепразол [23] и эзомепразол [24]. Продолжительность лечения колебалась от 8 до 17 нед, при этом применялись как средние, так и высокие суточные дозы препаратов. Параметром оценки во всех работах являлась динамика субъективных ощущений пациентов (более в горле, охриплости). Критерием эффективности терапии в 7 исследовани-

ях служило уменьшение выраженности клинических симптомов более чем на 50% [11, 14, 18, 21, 23, 24, 25], в одном [10] под эффективностью понималось «клиническое улучшение» (табл. 6).

С учетом выраженной гетерогенности исследований при проведении мета-анализа использовалась модель случайных эффектов (рис. 5, табл. 7).

Эффективность использования ИПП при заднем ларингите была отмечена лишь в одной работе [18], в остальных [10, 11, 14, 21, 23, 24, 25] их превосходства над плацебо не обнаружено.

Несколько более высокая эффективность ИПП по сравнению с плацебо зарегистрирована при применении лансопразола и омепразола, но различия не были статистически достоверными (рис. 6, см. табл. 7).

В качестве одной из возможных причин недостаточной высокой эффективности ИПП при ГЭРБ-ассоциированном ларингите может быть отсутствие отличительных особенностей последнего от ларингита иного происхождения [24].

Таким образом, по результатам проведенного мета-анализа можно заключить, что в настоящее время вопрос об эффективности применения ИПП при внепищеводных проявлениях ГЭРБ в значительной мере остается открытым. Можно твердо говорить о доказанной эффективности ИПП при лечении ГЭРБ-ассоциированной некардиальной боли за грудиной, тогда как подтверждений их эффективности при терапии ГЭРБ-ассоциированной бронхиальной астмы и ГЭРБ-ассоциированного ларингита пока не получено. В процессе мета-анализа были выявлены наиболее распространенные недостатки при выполнении клинических исследований по этой проблеме:

— проведение неконтролируемых исследований, в которых не учитывается плацебо-эффект

и преувеличиваются результаты проведенной терапии;

— малые выборки, принятые в исследование, что увеличивает вероятность ошибок и ведет к неправильному заключению об эффективности или неэффективности лечения;

— применение невысоких доз ИПП, короткий курс терапии, что также может обусловить неэффективность или недостаточную эффективность лечения;

— недооценка особенностей клинического течения заболевания при формировании выборки, что может приводить к систематической ошибке и, следовательно, к неправильной интерпретации достигнутых результатов.

Полученные в ходе мета-анализа данные показывают, что в дальнейшем необходимо более тщательно планировать протокол научных исследований в

этой области. Несомненно, что проведение новых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых ИПП применялись бы в высоких дозах и в течение длительного времени, позволит получить подтвержденные сведения о высокой эффективности ИПП при лечении внепищеводных проявлений ГЭРБ.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Рощина Т.В. Супраэзофагеальные осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Болезни пищевода* / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.С. Трухманова. — М., 2000. — С. 116–117.
2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной болезни во врачебной практике // *Рус. мед. журн.* — 2003. — № 2. — С. 43–48.
3. Кардашева С.С., Козан Е.А., Ивашкин В.Т. и др. Клинико-морфологические параллели при разных вариантах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2005. — Т. 15, № 6. — С. 83–86.
4. Шентулин А.А., Киприанис В.А. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2005. — Т. 15, № 5. — С. 10–15.
5. Achem S.R., Kolts B.E., Wears R. et al. Chest pain associated with nutcracker esophagus: a preliminary study of the role of gastroesophageal reflux // *Am. J. Gastroenterol.* — 1993. — Vol. 88. — P. 187–192.
6. Bautista J., Fullerton H., Briseno M. et al. The effect of an empirical trial of high-dose lansoprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain — a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 19. — P. 1123–1130.
7. Boeree M.J., Peters F.T.M., Postma D.S. et al. No effects of high-dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and (a)symptomatic gastroesophageal reflux // *Eur. Respir. J.* — 1998. — Vol. 11. — P. 1070–1074.
8. Coughlan J.I., Gibson P.G. Medical treatment for reflux esophagitis does not consistently improve asthma control: a systematic review // *Thorax.* — 2001. — Vol. 56. — P. 198–204.
9. Dickman R., Emmons S., Cuit H. et al. The effect of a therapeutic trial of high-dose rabeprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 547–555.
10. Eherer A.J., Habermann W., Hammer H.F. et al. Effect of pantoprazole on the course of reflux-associated laryngitis: a placebo-controlled double-blind crossover study // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 462–467.
11. El-Serag H.B., Lee P., Buchner A. et al. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 979–983.
12. Fass R., Ofman J.J., Gralnek I. M. et al. Clinical and economic assessment of the omeprazole test with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 159. — P. 2161–2168.
13. Gatta L., Vaira D., Sorrent G. et al. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastroesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. — Vol. 25. — P. 385–392.
14. Havas T., Huang S., Levy M. et al. Posterior pharyngolaryngitis. Double-blind randomized placebo-controlled trial of proton pump inhibitor therapy // *Aust. J. Otolaryng.* — 1999. — Vol. 3. — P. 243–246.
15. Jiang S., Liang R., Zeng Z. et al. Effects of antireflux treatment on bronchial hyper-responsiveness and lung function in asthmatic patients with gastroesophageal reflux disease // *World J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 9. — P. 1123–1125.
16. Kiljander T.O., Harding S.M., Field S.K. et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma. A randomized placebo-controlled trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 173. — P. 1091–1097.
17. Kiljander T.O., Salomaa E.R., Hietanen E.K., Terho E.O. Gastroesophageal reflux in asthmatics: a double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole // *Chest.* — 1999. — Vol. 116. — P. 1257–1264.
18. Langevin S., Hanh N. GERD-induced ENT symptoms: a prospective placebo-controlled study with omeprazole 40 mg a day // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 16.
19. Levin T.R., Sperling R.M., McQuaid K.R. Omeprazole improves peak expiratory flow rate and quality of life in asthmatics with gastroesophageal reflux // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 855–856.
20. Littner M.R., Leung F.W., Ballard E.D. et al. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms // *Chest.* — 2005. — Vol. 128. — P. 1128–1135.
21. Noordzij J.P., Khidr A., Evans B. A. et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study // *Laryngoscope.* — 2001. — Vol. 111. — P. 2147–2151.
22. Pandak W.M., Arezo S., Everett S. et al. Short course of omeprazole: a better first diagnostic approach to noncardiac chest pain than endoscopy, manometry, or 24-hour esophageal pH monitoring // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 35. — P. 292–294.
23. Steward D.L., Wilson K.M., Kelly D.H. et al. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngopharyngitis: A randomized placebo-control trial // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2004. — Vol. 131. — P. 342–350.
24. Vaezi M.F., Douglas M.H., Ours T. M. ENT manifestations of GERD:

- a large prospective study assessing treatment outcome and predictors of response // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120 (suppl.). – P. 118.
25. *Wo J.M., Koopman L., Harrell S.P.* et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial with single dose pantoprazole for laryngopharyngeal reflux // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 234–236.
26. *Xia H.H.X., Lai K.C., Lam S.K.* et al. Symptomatic response to lansoprazole predicts abnormal acid reflux in endoscopy-negative patients with non-cardiac chest pain // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 17. – P. 369–377.

Comparative evaluation of proton pump inhibitors at the treatment of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease by metaanalysis

V.A. Kiprianis, A.A. Sheptulin, V.T. Ivashkin

Metaanalysis of publications related to application of *proton pump inhibitors* (PPI) of various groups (omeprazole, lansoprazole, rabeprazole) at the treatment of extraesophageal symptoms in patients with *gastroesophageal reflux disease* (GERD) testifies the higher efficacy of these drugs in comparison to placebo in treatment of non-cardiac retrosternal pain. At the same time this method does not confirm statistically significant higher efficacy of PPI in comparison to placebo at treatment of GERD-associated bronchial asthma and GERD-associated laryngitis. To get the final answer to this question further randomized and placebo-controlled investigations are necessary.

Key words: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors.

УДК 616.33/.342-002.44-005.1-085.4

Антикислотная терапия при язвенных гастродуоденальных кровотечениях

К.В. Семенцов, А.А. Корзникова, Б.Ш. Бадуров

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

В настоящее время антисекреторная терапия расценивается как составная часть гемостаза при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях (ЯГДК).

Авторами изучалась эффективность различных методов и схем медикаментозного лечения при данном осложнении язвенной болезни.

Проведен анализ историй болезни 200 пациентов, лечившихся по поводу обострения язвенной болезни, осложнившейся ЯГДК.

Из 200 пролеченных больных устойчивый гемостаз отмечен у 125, неустойчивый – у 40, продолжающееся кровотечение – у 35, в том числе у 9 – струйное и у 26 – диффузное. Наилучшие результаты отмечены в группе пациентов, получавших в качестве базисного препарата ингибиторы протонной помпы (рецидивы кровотечения развились в 5%). При применении H₂-блокаторов повторные кровотечения наблюдались чаще (28,9%).

Ключевые слова: гастродуоденальное кровотечение, ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы рецепторов гистамина.

Достижения последних десятилетий в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений (ЯГДК) связаны с появлением мощных противоязвенных препаратов, позволяющих стойко снизить рН до >5,5 и тем самым предупредить лизис тромба или сгустка [3–5]. Соответственно уменьшается частота рецидивных кровотечений и экстренных оперативных вмешательств, выполняемых на высоте кровотечения, снижается летальность [1, 6]. В настоящее время антисекреторная терапия расценивается как составная часть гемостаза при острых ЯГДК [2].

Нам представляется интересным проанализировать эффективность различных методов и схем медикаментозного лечения при данном осложнении язвенной болезни (ЯБ). С этой целью проведен анализ историй болезни 200 больных, лечившихся по поводу обострения ЯБ, ослож-

нившейся ЯГДК. Возраст пациентов колебался от 18 до 84 лет, старше 60 лет было 82 (41%) больных. Мужчин было 136 (68%), женщин – 64 (32%).

У 120 (60%) пациентов источником кровотечения была хроническая язва двенадцатиперстной кишки, у 68 (34%) – хроническая язва желудка. Реже встречалось сочетание язв желудка и двенадцатиперстной кишки (3%), в 3% источник кровотечения установить не удалось. С кровопотерей легкой степени тяжести поступило 112 (56,0%) больных, со средней – 57 (28,5%), с тяжелой – 31 (15,5%).

Из 200 пролеченных пациентов устойчивый гемостаз отмечался у 125, неустойчивый – у 40, продолжающееся кровотечение – у 35, в том числе у 9 – струйное и у 26 – диффузное.

При продолжающемся ЯГДК 33 больным проводилась эндоскопическая остановка кровоте-

чения. Добиться этого удалось в 30 (90,9%) случаях. После достижения гемостаза всем пациентам назначалась активная инфузионная и медикаментозная терапия. В схему медикаментозного лечения включались антисекреторные препараты (блокаторы H₂-рецепторов 2-го и 3-го поколений – ранитидин и фамотидин соответственно и ингибитор протонной помпы – омепразол) в сочетании с гемостатической и/или антигеликобактерной терапией.

Рецидивы кровотечений возникли у 23,1% больных, получавших ранитидин, и у 30,0% – при приеме фамотидина; у принимавших омепразол они развились в 12,5% случаев. При эндоскопических признаках неустойчивого гемостаза (у 40 человек) медикаментозная терапия проводилась в том же объеме, что и в предыдущей группе. Отличие заключалось в том, что у части больных с неустойчи-

вым гемостазом лечебную эндоскопию не выполняли.

Существенное значение имела антисекреторная терапия: рецидивы ЯГДК развились у 4 из 16 пациентов, принимавших ранитидин (25%) и у 5 из 11 получавших фамотидин (45,5%); среди 12 пациентов, получавших омепразол, не отмечено ни одного рецидива.

Таким образом, обе вышеописанные группы не отличались ничем кроме степени охвата лечебной эндоскопией. В каждой гемостаз был неустойчивый (в первой после эндоскопической остановки кровотечения, во второй — после спонтанной), объем медикаментозной терапии одинаковый, а частота рецидивов практически идентичной (23,3 и 22,5%). Поэтому для получения более достоверных результатов мы объединили эти две группы.

Наилучшие результаты достигнуты у больных, получавших в качестве базисного пре-

парата ингибиторы протонной помпы: рецидив ЯГДК развился у 1 (5%) из 20 пациентов. Намного чаще повторные кровотечения возникли при применении H_2 -блокаторов — в 15 (28,9%) из 52 случаев.

Из 45 случаев, когда в схему консервативного лечения были включены антигеликобактерные препараты, рецидив ЯГДК развился только у 1 (2,2%) пациента. Оказалось, что это связано не с особой эффективностью антигеликобактерной терапии, а с тем, что эти препараты подключали спустя несколько дней от начала лечения, т. е. когда вероятность рецидива уменьшалась. Всего частота рецидивных ЯГДК при *неустойчивом гемостазе* составила 22,9%.

В группе больных (125) с эндоскопическими признаками *устойчивого гемостаза* антисекреторная терапия проводилась H_2 -блокаторами (у 99) или ингибиторами протонной помпы

(у 26). Дополнялась она гемостатическими (8 пациентов) и антигеликобактерными препаратами (54) или их сочетанием (54). Рецидивы кровотечения развились у 2 больных.

На основании проведенного анализа можно сделать следующие выводы.

1. Основным компонентом консервативного лечения ЯГДК является антисекреторная терапия. Наилучшие результаты отмечены в группе больных, получавших в качестве базисного препарата ингибиторы протонной помпы: рецидивы кровотечения развились в 5% случаев. При применении H_2 -блокаторов они возникали в 28,9%.

2. Частота рецидивных кровотечений составила 9,2% и во многом определялась степенью устойчивости гемостаза. При неустойчивом гемостазе они развились у 16 (22,9%) из 70 больных, а при устойчивом — лишь у 2 (1,6%) из 125.

Список литературы

1. *Вербицкий В.Г.* Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 1999.
2. *Гостищев В.К., Евсеев М.А.* Антисекреторная терапия как составляющая часть гемостаза при острых гастроуденальных кровотечениях // *Хирургия.* — 2005. — № 8. — С. 52–57.
3. *Григорьев П.Я., Шлеков Б.А., Яковенко Э.П.* Антисекреторные лекарственные средства в профилактике язвенных гастроуденальных кровотечений у больных пожилого и старческого возраста // *Проблемы гастроэнтерологии и геронтологии: Материалы науч. конф., 13–14 января 1994 г.* — М., 1994. — С. 39–41.
4. *Лалина Т.Л.* Язвенная болезнь: возможности лечения на пороге нового века // *Consilium medicum.* — 2000. — Т. 2, № 7. — С. 275–279.
5. *Forbes G.M. et al.* Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up // *Lancet.* — 1994. — Vol. 343. — P. 258–260.
6. *Park K.G., Steele P.J., Mollison J., Crofts T.J.* Prediction of recurrent bleeding after endoscopic haemostasis in non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage // *Br. J. Surg.* — 1994. — Vol. 81, N 10. — P. 1465–1468.

Antisecretory therapy at ulcerative gastroduodenal bleedings

K.V. Sementsov, A.A. Korznikova, B.Sh. Badurov

Nowadays antisecretory therapy is regarded to be a component of hemostatic treatment at acute *ulcerative gastroduodenal bleedings* (UGDB).

Authors studied efficacy of various methods and algorithms of pharmaceutical treatment in this complication of peptic ulcer. Analysis of 200 case records of patients, treated for relapse of peptic ulcer, complicated by UGDB was carried out.

Of 200 patients sustained hemostasis was achieved in 125, unstable — in 40, ongoing bleeding was detected in 35 cases, including 9 — spurt and 26 — diffuse bleedings. The best results were obtained in the group of patients receiving proton pump inhibitors as basic drug (bleeding relapses developed in 5% cases). At application of H_2 -blockers recurrent bleedings were observed more frequently (28,9%).

Key words: gastroduodenal bleeding, proton pump inhibitors, H_2 -histamine

УДК [616.36-008.51-06:616-006]-091

Некроз и апоптоз гепатоцитов и оценка некоторых биохимических параметров крови у больных с механической желтухой опухолевой этиологии

С.В. Бойчук¹, Р.Ш. Шаймарданов², М.М. Миннебаев¹, И.Х. Валеева³, И.Г. Мустафин⁴, И.Ф. Шарафисламов⁵, А.П. Киршин⁵, В.Г. Давыдов²

(¹Казанский государственный медицинский университет, кафедра патологической физиологии, ²Казанская государственная медицинская академия последиplomного образования, кафедра хирургии с курсом скорой медицинской помощи, ³Казанский государственный медицинский университет, центральная научно-исследовательская лаборатория, ⁴Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями МЗ РТ, лаборатория иммунологии, ⁵Казанская городская клиническая больница № 7)

Цель исследования: изучение гибели гепатоцитов у больных с механической желтухой.

Материал и методы: методом проточной цитометрии изучены варианты гибели гепатоцитов у больных с механической желтухой, а также изменение биохимических показателей крови этих пациентов.

Результаты: установлено, что ведущим механизмом гибели гепатоцитов у больных с механической желтухой является некроз. Выявлена корреляция между интенсивностью процессов гибели гепатоцитов и уровнем общего билирубина, концентрацией желчных кислот, активностью щелочной фосфатазы и аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови.

Выводы: основным механизмом гибели гепатоцитов у больных с механической желтухой является некроз. Концентрация желчных кислот и содержание общего билирубина в сыворотке крови являются критериями интенсивности гибели гепатоцитов у этих пациентов.

Ключевые слова: механическая желтуха, гепатоциты, апоптоз, некроз, биохимические параметры крови.

Нарушение функционального состояния печени продолжает оставаться одной из ведущих причин осложнений хирургического лечения и летальных исходов у больных с синдромом механической желтухи [4, 11]. Общеизвестно, что морфологической основой печеночной недостаточности являются «дистрофические и цитолитические изменения гепатоцитов» [8]. Однако синдром цитолиза до настоящего времени остается малоизученным. Исследованиями последних десятилетий установлено, что в патогенезе многих заболеваний

печени наряду с некрозом гепатоцитов немаловажную роль играет и их апоптоз [1, 15, 18]. Это в полной мере относится к гибели гепатоцитов в условиях холестаза, который может сопровождать любой патологический процесс, протекающий в печени.

Ранее нами было показано, что при экспериментальной механической желтухе у крыс ведущим механизмом гибели гепатоцитов является апоптоз [2]. Также было выявлено, что маркерами интенсивности гибели гепатоцитов при этом могут служить уровень активности

щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови и концентрация желчных кислот (ЖК) в желчи. В то же время такие показатели сыворотки крови, как аланиновая (АлАТ) и аспарагиновая (АсАТ) трансаминазы, общий билирубин не имеют прогностического значения в оценке гибели гепатоцитов при экспериментальной механической желтухе.

Однако в связи с несовершенством большинства существующих методик [15, 17, 24] точная количественная оценка гибели гепатоцитов у больных с механической желтухой до сих

пор не дана. Провести количественный анализ процессов, происходящих в печени при механической желтухе, позволяет метод проточной цитометрии, с помощью которого можно оценивать несколько различных оптических параметров больших популяций частиц в суспензии за меньшее время по сравнению с обычными методами [12, 23].

Целью настоящего исследования явилось количественное изучение гибели гепатоцитов (и ее вариантов) у больных с механической желтухой опухолевой этиологии, а также выявление возможных корреляций между количеством погибших гепатоцитов и некоторыми биохимическими параметрами крови.

Материал и методы исследования

Исследование проведено у 10 пациентов с механической желтухой blastomной этиологии, различной длительности, без клинических признаков холангита (*основная группа*). Забор образцов печени для исследования осуществлялся с помощью тонкоигольной биопсии (иглой Менжини) под эхолокационным контролем во время малоинвазивной декомпрессии желчевыводящих путей (холецисто- или холангиостомия) или в ходе оперативных вмешательств. *Группу сравнения* составили 5 пациентов, оперированных по поводу различных заболеваний, не связанных с патологией печени и желчевыводящих путей.

Образцы ткани печени подвергали ферментативной диссоциации в 0,05% растворе коллагеназы (БиолоТ, Санкт-Петербург) [12]. Полученную суспензию гепатоцитов исследовали методом проточной цитометрии (FacsCalibur, BD) в программе CellQuest. Суммарное количество клеток, погибающих по механизму как апоптоза, так и некроза, оценивали по уровню экспрессии молекул фосфатидилсерина на наружной мем-

бране гепатоцитов с помощью флуорохрома мероцианина 540 – MC540 (Sigma). Некроз гепатоцитов оценивали по увеличению проницаемости их плазматической мембраны с помощью флуорохрома пропидия йодида – PI (Sigma). Критерием апоптоза являлась повышенная экспрессия фосфатидилсерина на мембране гепатоцитов при ее неизменной проницаемости для PI (MC540-PI).

Биохимические параметры крови – общий билирубин, ЩФ, АлАТ и АсАТ – исследовали с помощью наборов реагентов («ЭкоСервис», Санкт-Петербург) на спектрофотометре СФ-103 («Аквилон», Санкт-Петербург) по общепринятым методикам. В качестве критерия изменений в системе гемостаза использовали *международное нормализованное отношение* (МНО) протромбинового теста. Протромбиновое время при расчете МНО определяли с помощью препарата медиопластин («МедиоЛаб», Москва) на гемокоагулометре CGL2110 («Солар», Беларусь). Для определения концентрации ЖК в сыворотке крови мы адаптировали метод, предложенный В.П. Мирошниченко и соавт. (1978). С этой целью была построена калибровочная кривая с использованием стандартных сывороток, содержащих известные концентрации ЖК (Dialab, Австрия). Метод, предложенный авторами, основан на способности 0,1% раствора хлорного железа в смеси равных объемов ледяной уксусной и концентрированной серной кислот реагировать с желчными кислотами [7].

При экспериментальной механической желтухе у крыс нами была выявлена зависимость между концентрацией ЖК в желчи животных с обструктивным холестазом и интенсивностью гибели гепатоцитов [2]. Однако провести подобное исследование у пациентов с аналогичной патологией не пред-

ставилось возможным вследствие того, что желчь, получаемая в момент декомпрессии желчевыводящих путей у больных с разным уровнем опухолевой обструкции билиарного тракта, имела различные биохимические характеристики. Так, у больных с блоком желчевыводящих путей на уровне ворот печени при холангиостомии под эхолокационным контролем обычно получали «белую» желчь, содержащую ЖК в небольших концентрациях. В то же время при блоке на уровне дистальных отделов желчевыводящих путей в процессе холецистостомии под эхолокационным контролем получали желчь с высокими концентрациями ЖК, хотя остальные биохимические параметры крови и количество погибших гепатоцитов у этих пациентов были сравнимы друг с другом. По-видимому, это связано с тем, что в желчном пузыре желчь подвергается кон-

центрации. Статистическую обработку результатов осуществляли методом вариационной статистики с помощью программы «Biostatistica» (S.A. Glantz, McGraw Hill). Все полученные показатели соответствовали нормальному распределению. Количественные данные представляли в виде: среднее значение (стандартное отклонение). Проверку нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Связь между признаками оценивали по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показывают, что спонтанная гибель гепатоцитов у пациентов без патологии печени и желчевыводящих путей (группа срав-

Таблица 1

Частота гибели гепатоцитов у пациентов с механической желтухой и у пациентов, не страдающих заболеваниями печени и желчевыводящих путей

Вид клеточной гибели	Группа пациентов		p
	основная	сравнения	
МС 540, % (некроз + апоптоз)	29,60 (10,65)	3,20 (0,84)	<0,001
PI, % (некроз)	24,50 (10,02)	2,60 (0,55)	<0,001
МС-PI, % (апоптоз)	5,10 (4,43)	0,60 (0,55)	<0,006

Таблица 2

Биохимические параметры крови у пациентов с механической желтухой и у пациентов, не страдающих заболеваниями печени и желчевыводящих путей

Биохимические параметры	Группы пациентов		P
	основная	сравнения	
Билирубин общий, мкмоль/л	272,40 (174,60)	9,16 (3,36)	<0,001
ЩФ, Ед/л	608,50 (306,60)	84,76 (28,10)	0,002
АлАТ, Ед/л	47,36 (34,07)	9,86 (3,89)	0,004
АсАТ, Ед/л	54,22 (43,04)	12,43 (3,18)	0,007
ЖК, мкмоль/л	13,55 (5,25)	6,07 (0,65)	<0,001
МНО	1,09 (0,22)	1,01 (0,12)	0,275

нения) составила 3,20 (0,84)%, причем клеток, погибших по механизму некроза, было 2,60 (0,55)%, а по механизму апоптоза — 0,60 (0,55)%. Данные о гибели гепатоцитов в группе больных с механической желтухой опухолевой этиологии и сравнение их с группой пациентов, не страдающих заболеваниями печени и желчевыводящих путей, представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что ведущим механизмом гибели гепатоцитов у больных основной группы является некроз. Эти данные не совпадают с данными, полученными нами в результате исследования механизмов гибели гепатоцитов при экспериментальной механической желтухе у крыс [2], в ходе которого установлено, что гепатоциты погибают преимущественно по механизму апоптоза. Следовательно, изучение механизмов гибели гепатоцитов у крыс при экспериментальном обструктивном холестаза не может служить адекватной моделью для экстра-

поляции полученных результатов на человека. По-видимому, потребуются дополнительные исследования, чтобы объяснить обнаруженный феномен.

Данные анализа биохимических параметров крови у больных с механической желтухой и в группе сравнения приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, имеется статистически значимое повышение всех исследуемых показателей крови у больных с опухолевой механической желтухой за исключением МНО. Поскольку МНО как показатель гипопротромбинемии является одним из критериев оценки функционального состояния печени [10], полученные результаты свидетельствуют о ее сохраненной функции, а также об отсутствии существенных нарушений в системе гемостаза у этих пациентов.

Наибольший интерес для диагностики синдрома цитолиза при механической желтухе представляет корреляция между изучаемыми параметра-

ми и интенсивностью гибели гепатоцитов. В табл. 3 приведены коэффициенты корреляции Спирмена между интенсивностью гибели гепатоцитов и каждым из изученных биохимических параметров.

Данные табл. 3 показывают, что имеется сильная корреляционная зависимость между интенсивностью процессов гибели гепатоцитов и уровнем общего билирубина, а также концентрацией ЖК в сыворотке крови. Кроме того, выявлена корреляционная связь с активностью ЩФ и АсАТ, в то время как корреляции между гибелью гепатоцитов и активностью АлАТ, а также МНО не обнаружено.

В настоящее время установлено, что билирубин в организме играет роль природного антиоксиданта. Являясь акцептором активных форм кислорода, он способен предотвращать гибель гепатоцитов, вызванную активацией перекисного окисления липидов при многих патологических состояниях, в том числе при холестазае [5, 16]. Поэтому выявленная корреляция между интенсивностью гибели гепатоцитов и уровнем общего билирубина сыворотки крови у больных с механической желтухой не может быть обусловлена его токсическим действием на клетки. Из сказанного вытекает, что уровень общего билирубина сыворотки служит косвенным признаком, характеризующим гибель гепатоцитов при механической желтухе.

Накопление компонентов желчи, а именно солей ЖК, в гепатоцитах является ведущим фактором повреждения клеток печени при обструктивном холестазае [14]. Токсическое действие ЖК на гепатоциты подтверждено исследованиями *in vitro* и *in vivo* [3, 13, 21]. Показано, что внутривенная инфузия солей ЖК в эксперименте приводит к токсическому повреждению гепатоцитов [21]. В условиях холестаза адаптивные механиз-

Таблица 3

Коэффициенты корреляции Спирмена между интенсивностью гибели гепатоцитов и биохимическими параметрами крови у больных с механической желтухой

Показатель	Биохимические параметры крови					
	Билирубин общий	ЩФ	АлАТ	АсАТ	ЖК	МНО
Коэффициент корреляции Спирмена	0,94	0,71	0,33	0,77	0,95	0,33
P	<0,001	0,013	0,171	0,006	<0,001	0,185

мы направлены на уменьшение токсического эффекта ЖК на органы и ткани. Это нашло свое отражение в изменении уровня экспрессии белков-переносчиков, участвующих в транспорте ЖК, на мембранах клеток [6, 22]. Например, при холестазах на базолатеральной мембране гепатоцитов уменьшается экспрессия молекул *Ntcp* и *Oatps*, которые в норме участвуют в транспорте ЖК из крови в клетки (при энтерогепатической циркуляции ЖК). В то же время происходит увеличение экспрессии белка MRP3, который является переносчиком ЖК из цитоплазмы в кровь и в норме имеет низкий уровень экспрессии. Все это способствует повышению концентрации ЖК в сыворотке крови. Таким образом, установленная нами корреляция между интенсивностью гибели гепатоцитов и концентрацией ЖК в сыворотке крови больных с механической желтухой опухолевой этиологии отражает токсическое действие ЖК на клетки печени.

Выявленная у пациентов корреляция между активностью ЩФ и интенсивностью гибели гепатоцитов согласуется с результатами проведенного экспериментального исследования [2]. Известно, что основным источником повышения активности ЩФ в сыворотке крови при холестазах является плазматическая мембрана гепатоцитов [9]. Механизм увеличения

активности ЩФ при холестазах связывают с усилением синтеза фермента в гепатоцитах и попаданием его в сыворотку вместе с фрагментами клеточных мембран и в свободной форме. Установлено, что при перевязке общего желчного протока у крыс увеличение концентрации ЖК в гепатоцитах сопровождается повышением активности ЩФ в сыворотке крови и в печени [20]. В свою очередь, накопление ЖК в гепатоцитах сопровождается усилением клеточной гибели, о чем было сказано выше. Из полученных данных следует, что уровень повышения активности ЩФ в сыворотке крови больных с механической желтухой, хотя и не является прямым маркером гибели гепатоцитов, но может указывать на интенсивность этого процесса, поскольку отражает накопление ЖК в клетках печени.

Изучение активности аминотрансфераз в сыворотке крови показало наличие корреляционной связи между интенсивностью гибели гепатоцитов и активностью АсАТ. Несмотря на то, что традиционно динамика АлАТ считается более специфичным тестом при патологии печени [25], корреляции между активностью АлАТ и гибелью печеночных клеток не найдено. Существует мнение о том, что повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови лишь в некоторой степени можно объяснить гибелью

гепатоцитов [10, 19]. Это согласуется с нашими данными. Вероятнее всего, при патологических условиях происходит «утечка» ферментов в результате повышения проницаемости мембран клеток. Таким образом, определение активности АсАТ (в отличие от АлАТ) может служить показателем интенсивности гибели клеток печени у больных с механической желтухой.

Следует подчеркнуть, что корреляционная связь между гибелью гепатоцитов и уровнем общего билирубина или ЖК в сыворотке крови является более сильной, чем корреляция с активностью ЩФ или АсАТ (см. табл. 3).

Выводы

1. Основным механизмом гибели гепатоцитов у больных с механической желтухой опухолевой этиологии является некроз.

2. Концентрация ЖК и уровень общего билирубина в сыворотке крови у таких больных служат критериями интенсивности гибели гепатоцитов.

3. Метод проточной цитометрии, применяемый при обследовании рассматриваемой категории пациентов, является высокоинформативным для оценки гибели гепатоцитов и ее вариантов.

Список литературы

1. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени // Рос. журн. гастроэнте-

рол. гепатол. колопроктол. — 1998. — Т. 8, № 2. — С. 6–11.

2. Давыдов В.Г., Бойчук С.В.,

Шаймарданов Р.Ш. и др. Количественная оценка гибели гепатоцитов и динамика некоторых

- биохимических параметров крови и желчи при экспериментальной механической желтухе // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 1. — С. 25–31.
3. *Данченко Е.О.* Влияние препаратов желчных кислот на биосинтез ДНК, апоптоз и некроз гепатоцитов *in vitro* // Вопр. мед. хим. — 2001. — Т. 47, № 2. — С. 236–242.
 4. *Долгушин Б.И., Патютко Ю.И., Нечитай А.М., Кукушкин А.В.* Антеградные эндобилиарные вмешательства в онкологии. Причины, профилактика и лечение осложнений. — М.: Практическая медицина, 2005. — 176 с.
 5. *Дудник Л.Б.* Антиоксидантное и антиапоптотическое действие билирубина при патологии печени и желчевыводящих путей: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 2004. — 44 с.
 6. *Кузнецова Е.Л., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т.* Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 6. — С. 9–15.
 7. *Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г., Козачек Г.А.* Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи // Лаб. дело. — 1978. — № 3. — С. 149–153.
 8. *Назаренко Г.И., Кишкун А.А.* Лабораторные методы диагностики неотложных состояний. — М.: Медицина, 2002. — 568 с.
 9. *Пехливанов Б., Цветкова Т., Пиперков Т., Чичовска М.* Щелочная фосфатаза: современное состояние вопроса (Обзор литературы) // Лаб. дело. — 1989. — № 11. — С. 4–7.
 10. *Повзун С.А.* Диагностика острой печеночной недостаточности в хирургической клинике // Вестн. хир. — 1993. — Т. 150, № 7–12. — С. 93–97.
 11. *Федоров В.Д., Вишневский В.А., Кубышкин В.А.* и др. Хирургическое лечение рака общего печеночного протока // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2000. — № 2.
 12. *Фрешиш Р.* Культура животных клеток. Методы: Пер. с англ. — М.: Мир, 1989. — 333 с.
 13. *Benz C., Stiehl A.* Effect of tauroursodeoxycholic acid on bile-acid-induced apoptosis and cytolysis in rat hepatocytes // J. Hepatol. — 1998. — Vol. 28, N 1. — P. 99–106.
 14. *Fricker G., Landmann L., Meier P.J.* Extrahepatic obstructive cholestasis reverses the bile salt secretory polarity of rat hepatocytes // J. Clin. Invest. — 1989. — Vol. 84. — P. 876–885.
 15. *Ghavam S., Hashemi M., Kadkhoda K.* et al. Apoptosis in liver diseases — detection and therapeutic applications // Med. Sci. Monit. — 2005. — Vol. 11, N 11. — P. 3337–3345.
 16. *Granato A., Gores G., Vilei M.T.* et al. Bilirubin inhibits bile acid induced apoptosis in rat hepatocytes // Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 1774–1778.
 17. *Hall P.A.* Assessing apoptosis: a critical survey // Endocrine-Related Cancer. — 1999. — Vol. 6. — P. 3–8.
 18. *Patel T.* Apoptosis in hepatic pathophysiology // Clin. Liver Dis. — 2000. — Vol. 4, N 2. — P. 295–317.
 19. *Pratt D.S., Kaplan M.M.* Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342, N 17. — P. 1266–1271.
 20. *Schlaeger R., Haux P., Kattermann R.* Studies on the mechanism of the increase in serum alkaline phosphatase activity in cholestasis: significance of the hepatic bile acid concentration for the leakage of alkaline phosphatase from rat liver // Enzyme. — 1982. — Vol. 28, N 1. — P. 3–13.
 21. *Schmucker D.L., Ohta M., Kanai S.* et al. Hepatic injury induced by bile salts: correlation between biochemical and morphological events // Hepatology. — 1990. — Vol. 12, N 5. — P. 1216–1221.
 22. *Trauner M., Boyer J.L.* Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation // Physiol. Rev. — 2003. — Vol. 83. — P. 633–671.
 23. *Vermes I., Haanen C., Reutelingsperger C.* Flow cytometry of apoptotic cell death // J. Immunol. Methods. — 2000. — Vol. 243. — P. 167–190.
 24. *Willingham M.C.* Cytochemical methods for the detection of apoptosis // J. Histochem. Cytochem. — 1999. — Vol. 47, N 9. — P. 101–1109.
 25. *Zimmermann H., Reichen J.* Hepatectomy: preoperative analysis of hepatic function and postoperative liver failure // Dig. Surg. — 1998. — Vol. 15. — P. 1–11.

Necrosis and apoptosis of hepatocytes and evaluation of some biochemical parameters of blood in patients with obstructive jaundice of neoplastic etiology

S.V. Boychuk, R.Sh. Shaymardanov, M.M. Minnebayev, I.H. Valeyeva, I.G. Mustafin, I.F. Sharafislamov, A.P. Kirshin, V.G. Davydov

Aim of investigation: to study destruction of hepatocytes in patients with obstructive jaundice.

Methods: variants of hepatocytes death at patients with mechanical jaundice were studied by flow-cytometry, as were the changes at blood biochemistry.

Results: it was found, that the leading mechanism of hepatocyte death at patients with obstructive jaundice is necrosis. Correlation between intensity of destruction of hepatocytes and level of total bilirubin, concentration of bile acids, activity of alkaline phosphatase and aspartate aminotransferase in serum was revealed.

Conclusions: the basic mechanism of death of hepatocytes at patients with obstructive jaundice is necrosis. Concentration of bile acids and contents of total bilirubin in blood serum are the criteria of intensity of hepatocyte destruction at these patients.

Key words: obstructive jaundice, hepatocytes, apoptosis, necrosis, blood biochemistry.

УДК 616.345-008.6-085

Новые возможности патогенетического лечения синдрома раздраженного кишечника

В.Т. Ивашкин¹, А.А. Шептулин¹, А.Д. Соловьева², Е.А. Полуэктова¹,
С. Белхушет¹, О.А. Марданова¹

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им И.М. Сеченова,

²Отдел патологии вегетативной нервной системы научно-исследовательского центра Московской медицинской академии им И.М. Сеченова)

Цель исследования: определение соотношения психических и биологических факторов в формировании синдрома раздраженного кишечника (СРК) при различных клинических вариантах течения заболевания и оптимизация его лечения.

Материал и методы: обследованы 75 больных с подтвержденным диагнозом СРК. Все пациенты были протестированы по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) для определения субъективного ощущения интенсивности боли. Кроме того, проводилось исследование ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР) с целью получения объективной информации относительно порога боли, а также оценки состояния ноцицептивной и антиноцицептивной систем у больных СРК. Затем 15 больным с диарейным вариантом заболевания был назначен неосмектин на 14 дней. До лечения и в последний день приема препарата по пятибалльной аналоговой шкале оценивались наличие и интенсивность боли в животе, выраженность метеоризма, нарушений стула и страдания от этих симптомов.

Результаты: с помощью ВАШ установлено, что при чередовании запоров и диареи интенсивность боли была достоверно выше ($4,2 \pm 1,3$ балла), чем в случаях преобладания диареи или запоров – соответственно $3,3 \pm 1,6$ и $3,6 \pm 0,7$ балла. При анализе объективных показателей боли выявлены значимые отличия в группе больных с преобладанием диареи, свидетельствующие о наличии источника абдоминальной боли в кишке и наименьшей психологической обусловленности болевого симптома.

Неосмектин оказался эффективным средством для облегчения боли и уменьшения расстройств стула у больных с диареей. Уровень боли до лечения составил $2,5 \pm 1,1$ балла, после лечения $1,3 \pm 1,3$ балла ($p < 0,05$), выраженность диареи до лечения $3,5 \pm 1,6$ балла, после лечения $1,3 \pm 1,7$ балла.

Выводы: у больных с преобладанием в клинической картине диареи присутствует периферический ноцицептивный фактор, вероятно, в виде увеличения количества энтерохромаффинных клеток, повышения выработки серотонина, усиления моторики и секреции в кишке и меньше выражена диссоциация в функционировании психологических и физиологических механизмов контроля боли. Применение энтеросорбентов при диарейном варианте СРК патогенетически обосновано в связи с воздействием на секреторный компонент диареи.

Ключевые слова: СРК, ноцицептивный флексорный рефлекс, энтерохромаффинные клетки, энтеросорбенты.

Основным проявлением синдрома раздраженного кишечника (СРК) является боль в животе. Данный симптом в большей или меньшей степени характерен для всех вариантов течения заболевания. Формирование его, а также сопутствующих ему нарушений стула происходит под влиянием совокупности биологических, психических и соци-

альных факторов, что позволяет рассматривать СРК как биопсихосоциальное заболевание. Однако остается неизученным соотношение влияний каждого из вышеназванных факторов при той или иной форме патологии. Правильная оценка вклада всех составляющих могла бы быть полезной для назначения лечения при различных клинических формах СРК.

Цель исследования

Определение соотношения психических и биологических факторов в формировании симптомов СРК при различных клинических вариантах его течения и оптимизация лечения данной категории больных.

Материал и методы исследования

В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова были обследованы 75 больных с диагнозом СРК (34 мужчины и 41 женщина). Возраст пациентов варьировал от 19 до 50 лет, средний составил $34,53 \pm 15,5$ года.

Диагноз СРК устанавливался на основании исключения органической патологии желудочно-кишечного тракта по результатам проведенного обследования и соответствия клинической картины Римским критериям II. Согласно указанным критериям, все больные были разделены на группы в зависимости от преобладания в клинической картине диареи, запоров или их чередования. К группе с преобладанием диареи (*I группа*) были отнесены 26 человек (14 женщин и 12 мужчин), с преобладанием запоров (*II группа*) — 29 пациентов (16 женщин и 13 мужчин), с чередованием диареи и запоров (*III группа*) — 20 обследованных (11 женщин и 9 мужчин).

Больным с подтвержденным диагнозом СРК было проведено тестирование по *визуальной аналоговой шкале* (ВАШ), а также исследование объективной характеристики боли при помощи *ноцицептивного флексорного рефлекса* (НФР).

В последующем 15 пациентам с диарейным вариантом заболевания проводился двухнедельный курс лечения неосмектином с оценкой интенсивности боли, выраженности метеоризма и диареи.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы «Statistica for Windows 5.0» (StatSoft Inc.). При сравнении независимых групп использовался метод Краскела—Уоллиса, связанных

групп (до и после лечения) — критерий Вилкоксона.

При обследовании больных применялись как традиционные методы (расспрос, выяснение особенностей анамнеза заболевания и анамнеза жизни), так и комплекс лабораторных и инструментальных исследований (общий, биохимический анализы крови, исследование уровня гормонов щитовидной железы, анализ мочи, копрология, УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия).

Исследование по ВАШ для определения субъективного ощущения интенсивности боли включало в себя оценку ее выраженности от 1 до 5 баллов, где «5» — это наиболее сильное страдание, приносимое болевым ощущением из когда-либо испытанных, и «1» — отсутствие такового (дополнительно был введен показатель «0» для тех, у кого наблюдалось полное прекращение болей). На отрезке прямой длиной 10 см пациент отмечал интенсивность боли: начало линии слева соответствовало ее отсутствию, конец отрезка справа — непереносимой боли [4].

В лаборатории патологии вегетативной нервной системы НИЦ ММА им. И.М. Сеченова проводилось исследование НФР с целью получения объективной информации относительно порога боли, а также оценки состояния ноцицептивной и антиноцицептивной систем у рассматриваемой категории больных. НФР регистрировали с правой нижней конечности. Стимулирующие электроды размещали позади лодыжки или несколько ниже по ходу малоберцового нерва на расстоянии 2 см друг от друга: катод — проксимальнее, анод — дистальнее. Регистрирующие электроды располагали на брюшке *m. biceps femoris capitis brevis* (катод) и на сухожилии этой мышцы (анод). Заземляющий электрод находился на середине

расстояния между стимулирующими и регистрирующими электродами.

Применялся стимул длительностью 1 мс, во избежание привыкания стимулы подавались в нерегулярном порядке с интервалом не менее 20 с. Фиксировался порог субъективного болевого ощущения — *порог боли* (Пб) — величина электрического стимула (mV), при которой обследуемый впервые указывал на появление локализованной острой боли в области расположения стимулирующих электродов. При появлении мышечного ответа регистрировался *порог ноцицептивного рефлекса* (Пр).

Для сравнения использовались данные, полученные у лиц, считающих себя практически здоровыми (*контрольная группа*). НФР был исследован у 16 женщин и 16 мужчин (средний возраст $28,6 \pm 2,2$ и $31,2 \pm 5,1$ года соответственно). Величина Пб в контрольной группе составила $34,9 \pm 4,6$ мА, Пр $35,4 \pm 4,6$ мА, коэффициент Пб/Пр $0,98 \pm 0,02$.

У 15 больных с преобладанием в клинической картине диареи до назначения неосмектина и на 14-й день его приема по 5-балльной аналоговой шкале оценивались интенсивность боли в животе, выраженность метеоризма, нарушений стула и страдания от этих состояний.

Результаты исследования

Интенсивность боли по ВАШ у больных составила $3,7 \pm 1,2$ балла. Сравнительный анализ показал, что у пациентов III группы (с чередованием запоров и диареи) интенсивность боли была достоверно выше ($4,2 \pm 1,3$ балла), чем в I и II группах (с преобладанием диареи и запоров соответственно) — $3,3 \pm 1,6$ и $3,6 \pm 0,7$ балла. Различия в I и II группах не достигали статистически значимого уровня (рис. 1).

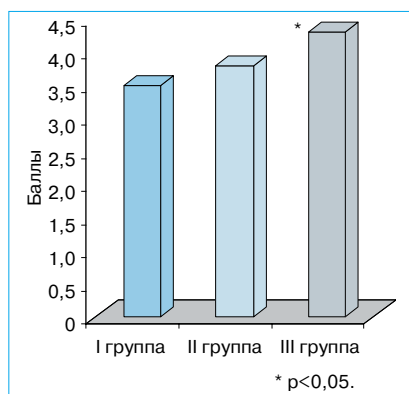


Рис. 1. Сравнительная оценка показателей ВАШ у больных СРК разных групп

При анализе объективных показателей боли (рис. 2) во всех группах наблюдалось снижение Пб по сравнению с контролем ($34,9 \pm 4,6$ мА). Наименьшим (не достигающим статистически достоверного уровня по сравнению с контрольной группой) это различие установлено у обследованных II группы ($32,6 \pm 1,5$ мА). Различия Пб у больных I и III групп ($28,9 \pm 0,8$ и $28,5 \pm 0,1$ мА соответственно) по сравнению с контрольной группой и с пациентами II группы были статистически значимыми. Между I и III группами статистически достоверных различий не найдено.

Пр в I группе ($33,2 \pm 1,2$ мА) оказался статистически достоверно ниже, а во II и III группах ($41,7 \pm 0,4$ и $40,8 \pm 1,4$ мА) достоверно выше такового в контрольной группе ($35,4 \pm 4,5$ мА). Статистически достоверных различий между II и III группами не выявлено.

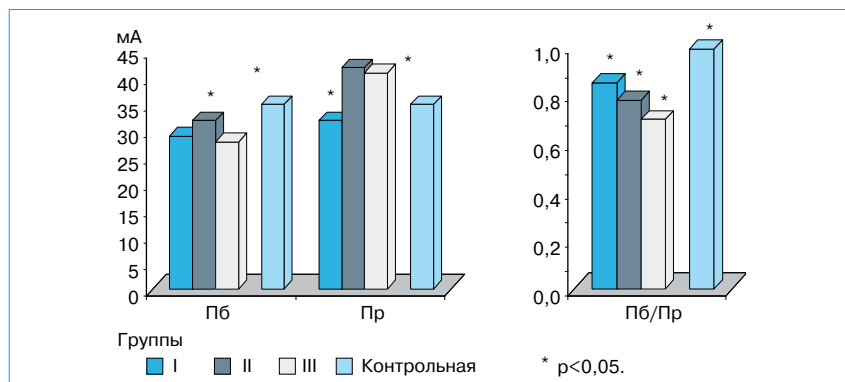


Рис. 2. Сравнительная оценка объективных показателей боли у больных разных групп

Соотношение Пб/Пр в I, II и III группах равнялось соответственно $0,87 \pm 0,09$, $0,78 \pm 0,02$ и $0,70 \pm 0,11$ – статистически достоверно ниже, чем в контрольной группе – $0,99 \pm 0,02$. Кроме того, данное соотношение достоверно различалось у больных разных групп, оказываясь наиболее высоким в I, а наиболее низким – в III группе.

В группе из 15 пациентов с диарейным вариантом заболевания до лечения выраженность болевого симптома по ВАШ достигала $2,5 \pm 1,1$ балла, после лечения – $1,3 \pm 1,3$ балла ($p < 0,05$). Уровень страдания от боли до лечения, составивший $2,3 \pm 1,3$ балла, после его окончания достоверно уменьшился ($1,1 \pm 1,3$ балла).

Динамика метеоризма до и после терапии оказалась несущественной ($2,1 \pm 1,5$ и $1,6 \pm 2,8$ балла), однако страдание от вздутия живота достоверно уменьшилось – с $1,7 \pm 1,1$ до $0,8 \pm 0,8$ балла.

На фоне приема неосмектина отмечались также достоверное снижение выраженности диареи (с $3,5 \pm 1,6$ до $1,3 \pm 1,7$ балла) и уменьшение страдания от нарушений стула (с $3,1 \pm 1,8$ до $1,1 \pm 1,5$ балла).

Обсуждение результатов исследования

Таким образом, при разных вариантах течения СРК можно отметить как субъективные, так

и объективные отличия болевого симптома. У пациентов с преобладанием диареи интенсивность боли по ВАШ мало отличается от таковой у больных с преобладанием запоров, но оказывается статистически достоверно ниже, чем в случаях чередования диареи и запоров.

Анализируя объективные показатели боли у пациентов с преобладанием диареи, можно отметить снижение как Пб, так и Пр, что служит отражением повышения активности ноцицептивной нервной системы или, напротив, ослабления функции антиноцицептивной нервной системы. В то же время нельзя исключить влияния при данном варианте заболевания периферического ноцицептивного фактора [1, 2].

В качестве источника патологических импульсов в кишке у больных с диарейным вариантом СРК можно рассматривать, например, увеличенное количество энтерохромаффинных клеток. При изменении химического состава кишечного содержимого или изменении давления в просвете кишки энтерохромаффинные клетки выделяют серотонин в ее просвет. В литературе имеются сообщения, согласно которым количество серотонина, выделившееся в единицу времени, у пациентов с диарейной формой СРК превышает таковое у здоровых лиц. Соответственно у таких больных активируется большее количество серотониновых рецепторов, усиливается моторика кишки, что приводит к возникновению болевых ощущений. В просвет кишки секретуруется большее количество электролитов и воды, формируя секреторный компонент диареи.

Коэффициент Пб/Пр у пациентов I группы несколько снижен, однако наиболее приближен к норме по сравнению с другими группами, т. е. диссоциация в функционировании психологических и физиологических механизмов контроля боли у них выражена меньше.

В изученных нами источниках не удалось обнаружить дифференцированного анализа показателей НФР при различных клинических формах СРК. В. Coffin и соавт. отмечали отсутствие статистически достоверных различий Пр у пациентов с СРК по сравнению с контрольной группой [3]. Однако ими рассматривались больные в целом без выделения клинических вариантов заболевания. Опираясь на полученные нами данные о показателях Пр у больных с разными клиническими формами заболевания, можно предположить, что результаты, оцененные применительно к

общей группе обследованных, не будут в достаточной мере репрезентативными.

С учетом получения сведений, которые могут свидетельствовать в пользу участия секреторного компонента в патогенезе диареи при СРК, обоснованным является применение в лечении таких больных энтеросорбентов, например диоктаэдрического смектина.

Выводы

1. В патогенезе диарейной формы СРК преобладает «биологический» компонент, вероятнее всего в виде увеличения

количества энтерохромаффинных клеток в кишке, избыточной секреции серотонина и усиления моторики и секреции. У пациентов данной подгруппы менее выражена диссоциация в функционировании психологических и физиологических механизмов контроля боли, что свидетельствует о меньшей вовлеченности в механизм развития симптомов психологических факторов.

2. Применение энтеросорбентов при диарейном варианте заболевания (в частности неосмектина) патогенетически обосновано с учетом их воздействия на секреторный компонент диареи.

Список литературы

1. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Данилов А.Б. и др. Болевые синдромы в неврологической практике. — М.: МЕДпресс, 1999.
2. Данилов А.Б., Вейн А.М. Ноцицептивный флексорный рефлекс: метод изучения церебральных механизмов боли (Обзор) //

- Журн. невропатол. психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1996. — Т. 96, № 1.
3. Coffin B., Bouhassira D., Sabaté J.M. Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1465–1470.

4. Naifen K.H. Psychometric testing in functional gastrointestinal disorders // Handbook of functional gastrointestinal disorders / Ed. K.W. Olden. — 1996. — P. 79–126.

New options of pathogenetic treatment of irritable bowel syndrome

V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin, A.D. Solovyeva, Ye.A. Poluektova, S. Belkhusht, O.A. Mardanova

Aim of investigation: assessment of interrelation of psychological and biological factors in development of manifestations of *irritable bowel syndrome* (IBS) at various clinical variants and improvement of therapy of this disease.

Methods: Overall 75 patients with confirmed diagnosis of IBS were investigated. All patients have been tested by *visual analog scale* (VAS) for evaluation of subjective feeling of pain intensity. *Nociceptive flexor reflex* (NFR) was investigated for obtaining objective information on pain threshold, and evaluation of the state of nociceptive and antinociceptive systems at IBS patients. Fifteen patients with diarrheal type of disease received neosmectin for 14 days. Before onset of treatment and on the last day of the drug intake intensity of abdominal pain, severity of meteorism, defecation disorders and suffering of these symptoms were estimated by 5-score analog scale.

Results: at comparison of intensity pains by VAS in various subgroups of patients it can be noted, that in patients with alternating constipation and diarrhea intensity of pain was significantly higher ($4,2 \pm 1,3$ points), than in patients with domination of diarrhea or constipation — $3,3 \pm 1,6$ and $3,6 \pm 0,7$ points respectively. At analysis of objective pain scores significant differences were revealed in group of IBS patients with predominance the diarrhea, that testify intestinal origin of abdominal pain and the least psychologic determination of pain syndrome. Neosmectin appeared to be an agent for alleviation of pain and treatment of defecation disturbances in patients with diarrhea. The pain score before treatment was $2,5 \pm 1,1$ points, while after treatment — $1,28 \pm 1,3$ points ($P < 0,05$), severity of diarrhea before treatment $3,5 \pm 1,6$ points, after treatment — $1,35 \pm 1,69$ points.

Conclusions: patients with predominance of diarrhea in clinical presentation have peripheral nociceptive factor, probably, as increase in quantity of enterochromaffin cells, increase in serotonin production, activation of motility and secretion in intestine and less pronounced dissociation in functioning of psychological and physiological mechanisms of pain control. Application of enterosorbents at diarrheal type of IBS is pathogenetically proven in relation to its action on secretory component of diarrhea.

Key words: IBS, nociceptive flexor reflex, enterochromaffin cells, enterosorbents.

УДК [616.147.17-007.64-06:616.155.194]-08

Тактика лечения больных геморроем, осложненным кровотечением и постгеморрагической анемией

А.М. Коплатадзе, В.М. Проценко, Э.Э. Болквадзе, Д.Г. Кожин,
В.А. Шмаков, С.В. Белоусова

(ФГУ «Государственный научный центр колопроктологии Росмедтехнологий»)

Лечение больных геморроем, осложненным кровотечением и анемией, следует начинать одновременно с экстренной остановки кровотечения одним из малоинвазивных методов и коррекции гемодинамических нарушений.

Цель исследования: разработка тактики лечения больных геморроем, осложненным кровотечением и анемией.

Материал и методы: анализ результатов лечения 262 больных геморроем, осложненным кровотечением и анемией, за 2001–2006 гг.

Результаты: малоинвазивное лечение проведено 144 больным, из них у 47 явилось методом выбора в связи с наличием противопоказаний к радикальной операции. Эффективность коррекции анемии и темпы роста гемоглобина у таких больных определяют сроки проведения отсроченной радикальной геморроидэктомии. Оперированы 177 больных с скорректированной анемией в различные сроки. Геморроидэктомии, проведенные в отсроченном порядке у больных с низкими значениями гемоглобина (менее 89 г/л), а также в экстренном порядке даже при уровне гемоглобина, близком к 110 г/л, имели большее число послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: геморрой, кровотечение, анемия, малоинвазивные методы лечения, геморроидэктомия.

Кровотечения различной степени выраженности являются одним из основных симптомов геморроя. По данным разных авторов, они отмечаются у 58–90% больных [1, 4, 7, 8]. Небольшие по объему эпизодические потери крови могут компенсироваться организмом, в то время как упорные геморроидальные кровотечения, возникающие в 9–23% случаев [3, 5, 8], приводят к развитию гипохромной анемии.

Нормальный уровень гемоглобина у мужчин составляет 132–164 г/л, у женщин – 115–145 г/л. В соответствии с рекомендациями ВОЗ говорить об анемии можно при уменьшении концентрации гемоглобина

у взрослых мужчин и женщин ниже 110 г/л.

Среди больных геморроем, осложненным кровотечением, клинически выраженная анемия с гемоглобином менее 90 г/л, по сведениям литературы, выявляется у 7–32%, тяжелая ее степень (гемоглобин менее 70 г/л) – у 6–9% [1, 4, 7, 8].

Не часто приходится наблюдать обильные «острые» кровотечения, которые являются осложнением геморроя, ряд авторов относят их к острому геморрою [1]. Среди больных геморроем данное состояние возникает у 2–9% [1, 4–6]. Подобные кровотечения могут представлять непосредственную угрозу жизни и всегда требуют

немедленных действий. Неправильно выбранная терапевтическая тактика может привести к развитию геморрагического шока и ДВС-синдрома [2].

В отношении тактики лечения больных геморроем, осложненным кровотечением и анемией, в литературе представлены разноречивые мнения. Одни авторы считают срочную радикальную геморроидэктомию единственным возможным методом лечения, другие отдают предпочтение отсроченной радикальной операции после короткого курса интенсивной заместительной терапии, третьи используют малоинвазивные методы для остановки кровоте-

Таблица 1

Распределение больных по степени тяжести анемии, абс. число (%)

Степень тяжести анемии	Мужчины	Женщины	Итого
Легкая, Hb ≤ 110	89	44	133 (50,8)
Средней тяжести, Hb ≤ 90	32	11	43 (16,4)
Тяжелая, Hb ≤ 70	62	24	86 (32,8)
Всего ...	183	79	262 (100,0)

чения и длительную коррекцию анемии. Некоторые предлагают прошивание узла, введение гемостатической губки, применение тампонады и компрессионный метод лечения кровоточащего геморроя как альтернативу радикального хирургического вмешательства. Поэтому задача разработки тактики лечения больных геморроем, осложненным кровотечением и анемией, на наш взгляд, является актуальной.

Материал и методы исследования

В основе настоящей работы лежит анализ результатов лечения 262 больных геморроем, осложненным кровотечением и анемией, за 2001–2006 гг. (хирургическое отделение неотложной проктологии ГНЦК на базе ГКБ № 15 г. Москвы). Проводившаяся всем больным лабораторная диагностика включала общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением общего белка, железа сыворотки, железосвязывающей способности сыворотки, ферритина, печеночных ферментов, электролитов крови, гемокоагулограмму. Обязательными были anosкопия, ректороманоскопия, колоноскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультации терапевта и гематолога, гинеколога для женщин.

Среди больных с кровоточащим геморроем (1160) постгеморрагическая анемия была выявлена у 262 (22,6%). У мужчин по сравнению с женщинами частота данной формы заболевания оказалась выше — в соотношении 7:3. Возраст пациентов колебался от 25 до 92 лет, мужчин было 183 (70%), женщин 79 (30%).

Диагноз хронического анемизирующего геморроидального кровотечения установлен у 226 больных на основании данных анамнеза (симптомы хрониче-

ского геморроя и периодические кровотечения после дефекации в течение длительного времени), характера кровотечения (выделение крови каплями, при осмотре — кровь на перчатке, диapedезное кровотечение с поверхности узлов), а также наличия признаков хронической постгеморрагической анемии (табл. 1). При этом у всех больных с анемией отмечалась компенсаторная тахикардия, у 42 (18,6%) пациентов без сердечно-сосудистой патологии на фоне тяжелой анемии обнаружены ЭКГ-признаки перегрузки миокарда.

Острое геморроидальное кровотечение выявлено у 36 больных в виде обильного выделения из заднего прохода крови со сгустками, непрерывного диapedезного («капиллярного») выделения крови с поверхности геморроидальных узлов или струйкой, усиливавшегося при натуживании. Степень тяжести кровопотери (по Ю.М. Панцыреву, 1988) определяли по клиническим данным и *объему циркулирующей крови* (ОЦК): общему состоянию больного, степени угнетения сознания, появлению бледности и учащению дыхания, а также показателям пульса, частоты сердечных сокращений, артериального и центрального венозного давления, диуреза, гемоглобина, гематокрита и др.

Обильные кровотечения у пожилых больных на фоне исходного анемического синдрома и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией при потере ОЦК до 10% (порядка 500 мл у больного с массой тела 70 кг) стали причиной деком-

пенсации и появления кардиалгии, пароксизма мерцательной аритмии, АВ-блокад, отеков, дыхательной недостаточности у 7 пациентов, а в 2 случаях выявлены признаки ишемии миокарда. С первых суток в стационаре 36 больным с острой кровопотерей и постгеморрагической анемией проведена трансфузионная и симптоматическая терапия с положительными результатами.

Остановку кровотечения различными методами осуществляли у всех пациентов. Консервативные мероприятия оказались эффективными у 118 больных; в 144 (55,0%) случаях применены малоинвазивные методы и шовное лигирование сосудистых ножек геморроидальных узлов (табл. 2). У 47 пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями малоинвазивное лечение было основным, так как имелись противопоказания к проведению радикальной операции (табл. 3).

Лечение больных геморроем, осложненным кровотечением и анемией, включало диету с повышенным содержанием белка, препараты железа, витамины. Проводились коррекция гемостаза, реологических свойств крови, выявление и лечение сопутствующих заболеваний. Эритроцитарную массу переливали 129 пациентам. При замедлении роста уровня гемоглобина 35 больным с тяжелой и среднетяжелой анемией были назначены стимуляторы эритропоэза (эритроestim). На фоне проводимого лечения положительная динамика наблюдалась у всех 262 пациентов, сроки

Таблица 2

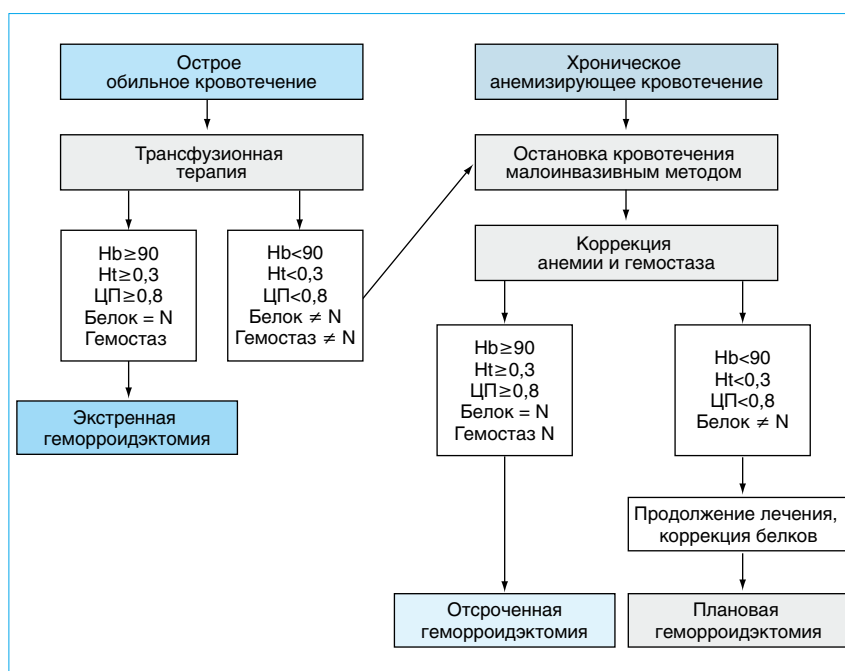
Методы остановки кровотечения, абс. число (%)

Интенсивность кровотечения	Фотокоагуляция	Склеротерапия	Лигирование кольцами	Шовное лигирование	Итого
Струйное	—	—	8	15	23
Капиллярное	5	5	31	23	64
Помарки крови	5	4	42	6	57
Всего ...	10 (6,9)	9 (6,3)	81 (56,3)	44 (30,5)	144 (100,0)

Таблица 3

Характер оказанной медицинской помощи, абс. число (%)

Метод остановки кровотечения	Оперированы радикально	Не оперированы		Итого
		противопоказания к операции	отказ от операции	
Консервативный	87	12	19	118 (45,0)
Малоинвазивный	90	47	7	144 (55,0)
Всего ...	177 (67,6)	59 (22,5)	26 (9,9)	262 (100,0)



Тактика лечения геморроя, осложненного кровотечением и анемией

коррекции анемии составили от 1,5 нед до 1,5 мес.

Радикальные хирургические вмешательства выполнены у 177 больных по модифицированной методике закрытой геморроидэктомии в экстренном (первые 24 ч), отсроченном и плановом порядке (см. рисунок).

Пациенты **1-й группы** (27 человек) с кровоточащим геморроем были оперированы в экстренном порядке на фоне постгеморрагической анемии, уровень

гемоглобина у них колебался от 59 до 110 г/л. Пациенты **2-й группы** (111 человек) оперированы на фоне скорректированной анемии в отсроченном и плановом порядке. В соответствии с уровнем гемоглобина на момент операции мы выделили две подгруппы: с гемоглобином 70–89 г/л (45 пациентов) и 90–110 г/л (66 пациентов). Пациенты **3-й (контрольной) группы** (39 человек) оперированы в отсроченном и плановом порядке на

фоне скорректированной анемии при нормальном уровне гемоглобина (более 110 г/л) – табл. 4.

Результаты исследования и их обсуждение

Непосредственные результаты. Сроки лечения в стационаре после операции геморроидэктомии составили в 1-й группе 9–10 дней, во 2-й и 3-й – 8 дней, амбулаторное лечение – в среднем 17–18 дней.

В послеоперационный период жалобы на выраженный болевой синдром предъявляли 4 (14,8%) больных 1-й группы, 18 (16,2%) – 2-й и 6 (15,4%) – контрольной. *Рефлекторная задержка мочи* (табл. 5) возникла у 3 (11,1%) пациентов 1-й группы, у 13 (11,7%) – 2-й и у 4 (10,3%) – контрольной. Данное осложнение купировалось самостоятельно на 2-е сутки у 15 больных, 5 (2,8%) пациентам в течение 4 дней проводилось физиотерапевтическое лечение (электростимуляция мочевого пузыря, магнитотерапия) с положительным эффектом.

Выделение крови из послеоперационной раны при дефекации выявлено у 3 (11,1%) больных 1-й группы, у 11 (9,9%) –

Таблица 4

Распределение больных по группам в зависимости от уровня гемоглобина на момент операции, абс. число (%)

Показатель	Оперированы с анемией в экстренном порядке	Оперированы в отсроченном и плановом порядке		
		с анемией		с нормальным Hb
	1-я группа	2-я группа	контрольная группа	
Уровень Hb	65–110	70–89	90–110	Более 110
Число больных	27	45	66	39
Всего ...	27 (15,3)	111 (62,7)		39 (22,0)

Таблица 5

Непосредственные результаты хирургического лечения больных, абс. число (%)

Осложнения	1-я группа с уровнем Hb	2-я группа с уровнем Hb			Контрольная группа с уровнем Hb
	65–110 n=27	70–89 n=45	90–110 n=66	всего n=111	
Рефлекторная задержка мочи	3 (11,1)	6 (13,3)	7 (10,6)	13 (11,7)	4 (10,3)
Выделение крови	3 (11,1)	7 (15,6)	4 (6,1)	11 (9,9)	3 (7,6)
Несостоятельность швов и расхождение краев раны	4 (14,8)	6 (13,3)	4 (6,1)	10 (9,0)	2 (5,1)
Нагноение раны	2 (7,4)	3 (6,7)	3 (4,5)	6 (5,4)	1 (2,6)

Таблица 6

Отдаленные результаты хирургического лечения больных, абс. число (%)

Осложнения	1-я группа n=18	2-я группа n=93	Контрольная группа n=15
Боли в анальном канале при дефекации	1 (5,6)	6 (6,5)	1 (6,7)
Безболезненность послеоперационного кожного рубца	–	1 (1,1)	–
Сужение анального канала	1 (5,6)	2 (2,2)	–
Анальная трещина	–	4 (4,3)	–
Неполное заживление раны	1 (5,6)	5 (5,5)	–

2-й и у 3 (7,6%) – контрольной. Мы объясняем это травмированием раны во время дефекации, а также выделением крови при несостоятельности (прорезывании) швов и расхождении краев раны. Данное состояние не требовало активного вмешательства у 14 больных, 3 пациентам проведено прошивание активно кровоточащих участков кожных ран под местной анестезией. Причинами *несостоятельности швов и расхождения краев раны*, а также вялое течение раневого процесса после операции у 4 (14,8%) пациентов 1-й группы, у 10 (9,0%) – 2-й и у 2 (5,1%) – контрольной мы считаем прорезывание швов при дефекации.

Воспаление и нагноение послеоперационных ран отмечено у 2 (7,4%) пациентов 1-й группы, у 6 (5,4%) – 2-й, и 1 (2,6%) – контрольной, большее число воспалительных осложнений выявлено в группах больных, оперированных на фоне анемии. При появлении признаков гнойного воспаления с гипертермией, усилением болевых ощущений в ране, лейкоцитозом с палочкоядерным сдвигом в анализах крови проводили курс антибактериальной терапии и местного физиотерапевтического лечения – эти меры оказались эффективными у 7 пациентов уже на 3–5-е сутки. У 2 больных данное состояние было купировано только к 7–8-му

дню после операции, в последующем заживление протекало по типу вторичного натяжения.

Отдаленные результаты. Из 177 больных, оперированных по поводу геморроя, осложненного кровотечением и анемией, в отдаленный послеоперационный период были обследованы 126 (71,2%) человек. Под амбулаторным наблюдением в диагностическом центре при ГКБ № 15 находился 81 (64,3%) пациент. Сведения о 45 (35,7%) больных получены на основании специально разработанных анкет. Осмотры проводились до 6 раз в течение 2 лет.

Под наблюдением находились 18 пациентов из 1-й группы, 93 пациента – из 2-й и

15 — из контрольной (табл. 6). До 6-го месяца после операции на *болезненность при дефекации* жаловались 1 (5,6%) больной 1-й группы, 6 (6,5%) — 2-й и 1 (6,7%) — контрольной, на *болезненность послеоперационного кожного рубца* — 1 (5,6%) пациент 2-й группы. Относительное *сужение анального канала* выявлено у 3 больных: у 1 (5,6%) в 1-й группе и у 2 (2,2%) — во 2-й, заживление ран у которых протекало по типу вторичного натяжения. Через 2–3 мес после операции им проведен курс бужирования анального канала и ионофореза с положительными результатами. *Анальная трещина* на фоне затрудненной дефекации появилась у 4 (4,3%) пациентов 2-й группы, которым было назначено консервативное лечение, у одного из них через год пришлось выполнить операцию. *Неполное заживление* послеоперационной раны и выделение капель крови при дефекации в сроки до 1–1,5 мес после выписки из стационара отмечены у 1 (5,6%) пациента 1-й группы и 5 (5,5%) — 2-й на фоне сохраняющейся анемии (Hb 78–89 г/л) и белковой недостаточности (общий белок 62–66 г/л). После санации раны, инфузий растворов аминокислот, назначения витаминов и внутримышечных форм препаратов железа к 8-й

неделе отмечена явная положительная динамика с эпителизацией у всех больных.

Выводы

1. Тактика лечения больных геморроем, осложненным кровотечением и анемией, заключается в экстренной остановке кровотечения с помощью одного из малоинвазивных хирургических методов, комплексной коррекции анемии и радикальной геморроидэктомии в отсроченный период.

2. Наиболее эффективным для экстренной остановки кровотечения является малоинвазивный метод лигирования латексными кольцами при 2–3-й стадии геморроя. Метод шовного лигирования сосудистых ножек внутренних геморроидальных узлов также является надежным способом остановки обильного струйного кровотечения, в том числе при 4-й стадии геморроя.

3. Коррекция анемии заключается в ведении препаратов железа, витаминов, стимуляторов эритропоэза и переливании компонентов крови. Критериями эффективности лечения являются отсутствие клинически выраженных симптомов анемии и соответствие комплекса лабораторных показателей нормальным значениям.

4. Число и характер осложнений у больных, оперированных в отсроченном и плановом порядке с уровнем гемоглобина более 90 г/л после проведенного корригирующего лечения, сопоставимы с результатами планового хирургического лечения хронического геморроя у больных без анемии.

5. Геморроидэктомии, проведенные в отсроченном порядке у больных с низкими значениями гемоглобина (менее 89 г/л), а также в экстренном порядке даже при уровне гемоглобина, близком к 110 г/л, имеют большой процент послеоперационных осложнений, связанных с воспалением и прорезыванием швов, длительным заживлением раны и, как следствие, формированием грубых рубцов.

Заключение

Тактика лечения геморроя, осложненного кровотечением и анемией, основанная на комплексной оценке анемического синдрома, тяжести кровопотери и коррекции выявленных нарушений, в том числе с использованием малоинвазивных методов, позволяет правильно выбрать сроки выполнения радикальной геморроидэктомии, а также провести операцию в условиях, приближенных к плановым неосложненным вмешательствам.

Список литературы

1. Ан В.К., Осминин А.А., Борисов Е.Ю. Лечение больных кровоточащим геморроем с выраженной анемией // Проблемы проктологии. — М., 1998. — С. 20–21.
2. Баринев Е.Х., Бураго Ю.И., Каукаль В.Г. Случай смерти от геморроидального кровотечения // Суд.-мед. экспертиза. — 1996. — Т. 39, № 4. — С. 49.
3. Благодарный Л.А. Клинико-патогенетическое обоснование выбора способа лечения геморроя: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999. — С. 56.
4. Камалов М.А. Тактика лечения больных с геморроидальными кровотечениями // Проблемы проктологии. — М., 1992. — С. 30–34.
5. Коплатадзе А.М., Проценко В.М., Егоркин М.А. Тактика лечения больных геморроем, осложненного кровотечением и анемией: Пособие для врачей. — М., 1998. — С. 3.
6. Мухаббатов Д.К. Выбор метода лечения геморроя: Дис. ... канд. мед. наук. — Душанбе, 2000. — С. 50.
7. Наврузов С.Н., Ходжимухамедова Н.А. Особенности лечения геморроидальной болезни, ослож-

ненной кровотечением и постгеморрагической анемией // Проблемы колопроктологии. — М., 1998. — С. 77–80.

8. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л. Геморрой. — М., 1984. — С. 66–69.

9. Ходжимухамедова Н.А., Маматкулов Ш.М. Особенности лечения кровоточащего геморроя, осложненного хронической постгеморрагической анемией // Актуальные проблемы колопроктологии. — Иркутск, 1999. — С. 100–101.

Treatment algorithm for patients with hemorrhoids complicated by bleeding and posthemorrhagic anemia

A.M. Koplatadze, V.M. Protsenko, E.E. Bolkvadze, D.G. Kozhin,
V.A. Shmakov, S.V. Belousova

Treatment of patients with hemorrhoids complicated by bleeding and anemia is necessary to start with urgent noninvasive stop of bleeding and correction of hemodynamic disorders.

Aim of investigation: development of treatment algorithm of patients with hemorrhoids complicated with by bleeding and anemia.

Methods: analysis of treatment results of 262 patients with hemorrhoids complicated by bleeding and anemia, for the years 2001–2006.

Results: noninvasive treatment was provided for 144 patients, in 47 of them it was method of choice due to contraindications for radical surgery. Efficacy of anemia treatment and rates of hemoglobin level increase determine terms of delayed radical hemorrhoidectomy in such patients. Overall 177 patients with successfully corrected anemia in various terms underwent surgical treatment. Deferred hemorrhoidectomies in patients with low level of hemoglobin (less than 89 g/l), and urgent hemorrhoidectomies even at hemoglobin level close to 110 g/l, had higher rate of postoperative complications.

Key words: hemorrhoids, bleeding, anemia, uninvative methods of treatment, hemorrhoidectomy.

УДК 616.33-002.2-092

Хронический гастрит С: патогенез, диагностика и лечение

А.А. Шептулин

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

Хронический гастрит С (синонимы химический, реактивный, щелочной, рефлюкс-гастрит) обуславливается дуоденогастральным рефлюксом желчи, наблюдающимся после операций на желудке, или же связан с приемом *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП). Заболевание часто протекает бессимптомно, но может проявляться болями в подложечной области, тошнотой, рвотой желчью. Диагноз подтверждается характерными изменениями, выявляемыми при эндоскопическом и гистологическом исследованиях. Лечение включает назначение невсасывающихся антацидных препаратов, урсодезоксихолевой кислоты, прокинетики, а в случае НПВП-ассоциированного гастрита – блокаторов протонного насоса.

Ключевые слова: хронический гастрит С, нестероидные противовоспалительные препараты.

Термин «хронический гастрит С» был предложен в 1989 г. M.F. Dixon в дополнение к известной классификации R.G. Strickland и J.R. MacKay (1973), выделивших две основные формы заболеваний: хронический гастрит типа А, обусловленный иммунными нарушениями и характеризующийся первичными атрофическими изменениями *слизистой оболочки* (СО) фундального отдела желудка, и хронический гастрит типа В, при котором первично поражается СО антрального отдела желудка и который (позже) был поставлен в причинную связь с наличием инфекции *H. pylori* [16]. M.F. Dixon [7] использовал термин «хронический гастрит С» для обозначения изменений СО препилорического отдела, развивающихся в результате дуоденогастрального рефлюкса желчи у больных, перенесших резекцию желудка. Правда, на первых порах в определении хрониче-

ского гастрита С царила некоторая терминологическая путаница, поскольку в тот же период H. Steiger и V. Becker (1987) предложили – не прижившийся в дальнейшем – термин «хронический гастрит С» для характеристики поверхностного гастрита фундального отдела желудка у больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы.

В литературе можно столкнуться с большим числом синонимов, которые часто применяются вместо термина «хронический гастрит С». Так, в Сиднейской (1990) и Хьюстонской (1994) классификациях хронический гастрит С выделен в рубрике «особые формы гастрита» и обозначается в Сиднейской классификации как «реактивный гастрит» [12], а в Хьюстонской – как «химический гастрит» [8]. На правах синонимов используются также термины «желчный гастрит», «щелочной гастрит», «рефлюкс-гастрит». Кроме того, чтобы

подчеркнуть слабую выраженность воспалительного инфильтрата в СО желудка у таких больных (в отличие, например, от хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита), вместо термина «хронический гастрит С» нередко применяется термин «гастропатия». Так, в известном американском руководстве по гастроэнтерологии Sleisenger и Fordtran's (2002) [13] хронический гастрит С именуется как «желчный (щелочной) рефлюкс-гастрит», но рассматривается в рубрике «реактивные гастропатии». В последнем крупном американском руководстве по гастроинтестинальной патологии (2005) хронический гастрит С обозначается как «химическая гастропатия» [10].

Эпидемиология. Наиболее распространенная форма хронического гастрита (гастрит типа В, или гастрит, ассоциированный с *H. pylori*) встречается в 80–90% всех случаев хронического гастрита, хронический

гастрит типа А (иммунный) — у 3–6% больных, на долю хронического гастрита С приходится 7–15% случаев заболевания [6]. Возраст больных хроническим гастритом С колеблется от 22 до 88 лет и составляет в среднем около 66 лет [10].

Этиология. Хронический гастрит С развивается почти у каждого больного, перенесшего операцию на желудке по методу Бильрот I или Бильрот II (особенно если эти вмешательства сопровождались пилоропластикой и наложением гастроэюноанастомоза), но может возникнуть и после выполнения различных видов ваготомии. Не случайно поэтому хронический гастрит С рассматривается иногда в рубрике «болезни оперированного желудка». Кроме того, рефлюкс-гастрит возникает иногда и после холецистэктомии. Характерные признаки хронического гастрита С можно обнаружить уже через месяц после операции [1].

Способность дуоденогастрального рефлюкса вызывать развитие хронического гастрита С у лиц, не подвергшихся оперативному лечению, многократно подвергалась сомнению [5]. Эпизоды дуоденогастрального рефлюкса встречаются и у здорового человека и обычно не ведут к развитию рефлюкс-гастрита. Однако при замедлении эвакуации из желудка и дисфункции пилорического сфинктера может возрастать продолжительность контакта желчи и панкреатического секрета со слизистой оболочкой антрального отдела желудка, что повышает риск развития ее структурных изменений.

Другим важным этиологическим фактором хронического гастрита С служит прием *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП). Изменения СО желудка при применении последних обозначаются обычно термином «НПВП-ассоциированная гастропатия» и включают в себя,

как правило, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны. В то же время некоторые авторы [4] выделяют прием НПВП как второй — помимо перенесенных операций — важный фактор, приводящий к развитию хронического гастрита С. На роль НПВП как этиологического фактора химического гастрита указывается и в Хьюстонской классификации. Правда, Л.И. Аруин и соавт. [2], признавая схожесть морфологических изменений при НПВП-ассоциированном гастрите с таковыми при рефлюкс-гастрите, рекомендуют все же рассматривать гастрит, обусловленный приемом этих препаратов, как самостоятельную нозологическую форму в рубрике «химический (реактивный) гастрит».

В **патогенезе** хронического гастрита С ведущую роль играет нарушение защитного барьера СО желудка [9]. Основное повреждающее действие при этом оказывают желчные кислоты, способствующие солиubilизации липидов мембран поверхностного эпителия, а также лизолецитин, образующийся из лецитина желчи под воздействием фосфолипазы панкреатического секрета. Возникающее под влиянием желчных кислот разрушение слизи, под слоем которой обитает *H. pylori*, а также их прямое бактерицидное действие объясняет редкость обнаружения данных микроорганизмов при хроническом гастрите С.

Основной механизм неблагоприятного влияния НПВП связан с их ингибирующим действием на циклооксигеназу-1, в результате чего нарушается синтез простагландинов в СО желудка и уменьшаются ее цитопротективные свойства. Кроме того, НПВП способны резко усиливать апоптоз эпителиальных клеток [2], повышать образование свободных радикалов и фактора некроза опухоли, нарушать кровоток в СО желудка.

Клиника. Хронический гастрит С, как и другие формы хронического гастрита, часто протекает бессимптомно. Однако в ряде случаев могут отмечаться боли в эпигастрии, тошнота, иногда рвота желчью. Если на фоне НПВП-ассоциированного гастрита (чаще у пожилых людей, пациентов, имевших в анамнезе язвенную болезнь, больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, циррозом печени, лиц, злоупотребляющих алкоголем, у принимающих антикоагулянты и др.) возникают острые эрозивно-язвенные поражения, то они нередко могут манифестироваться желудочно-кишечным кровотечением (в виде мелены или рвоты содержимым типа «кофейной гущи»). Опасность желудочно-кишечных кровотечений у больных, принимающих НПВП, возрастает в 3–5 раз, риск смерти от осложнений, связанных с поражением желудочно-кишечного тракта, — в 8 раз.

Диагностика. Эндоскопическая картина при хроническом гастрите С характеризуется гиперемией и отеком СО, которые распространяются циркулярно от пилорического отдела в проксимальном направлении. При этом на ней часто обнаруживаются пятна желчи или отмечается видимый заброс желчи из двенадцатиперстной кишки в желудок. При НПВП-ассоциированном гастрите возможны множественные эрозии и язвы, нередко покрытые гематином.

При морфологическом исследовании в биоптатах СО антрального отдела желудка выявляются фовеолярная гиперплазия, «штопорообразное» удлинение и извилистость желудочных ямок, пролиферация мышечных волокон собственной пластинки, стаз крови в расширенных капиллярах, уменьшение содержания слизи на поверхности эпителиальных клеток, подтверждаемое PAS-реакцией, очень небольшая лимфоцитарная и плазматочеч-

ная инфильтрация, обычно с отсутствием гранулоцитов.

Диагноз рефлюкс-гастрита может быть подтвержден на основании определения концентрации желчи в желудочном соке, выполняемого с помощью НІДА-сканирования. Суть метода состоит в том, что в кровь больного вводят иминодиуксусную кислоту, меченную радиоактивным технецием (^{99m}Tc), которая после этого накапливается в печени и выделяется с желчью; ее концентрация в желудочном содержимом оценивается затем при сцинтиграфии.

Дифференциальная диагностика при хроническом гастрите С проводится с гиперпластическими полипами (в последнем случае наблюдаются полиповидные разрастания СО с неправильно ориентированными фовеолярными железами, отеком и воспалением собственной пластинки), а также с расширением (эктазией) сосудов антрального отдела желудка (gastric antral vascular ectasia, GAVE), которое сопровождается образованием тромбов в сосудах собственной пластинки и дает при эндоскопии картину так называемого «арбузного» желудка [10].

Дифференциальная диагностика с *H. pylori*-ассоциированным гастритом основывается обычно на отсутствии при хроническом гастрите С признаков выраженного воспаления, хотя, по мнению некоторых авторов, у части больных правомерно говорить о смешанном гастрите, имеющем признаки как химиче-

ского, так и *H. pylori*-ассоциированного гастрита [2].

Лечение. В тех случаях когда хронический гастрит С обусловлен рефлюксом желчи, оправдывает себя применение невсасывающихся антацидных препаратов, содержащих гидроокись алюминия и магния и адсорбирующих токсичные желчные кислоты. Доказан хороший эффект этих препаратов у больных с рефлюкс-гастритом, развившимся после гастрэктомии [3]. С этой же целью вместо невсасывающихся антацидов могут использоваться сукральфат и колестирамин.

Для лечения хронического гастрита С, вызванного рефлюксом желчи, широко применяется урсодезоксихолевая кислота, вытесняющая токсичные желчные кислоты из их общего пула: прием в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 2 мес позволяет существенно уменьшить выраженность диспепсических симптомов у больных [15].

Если в качестве ведущего патогенетического механизма в развитии рефлюкс-гастрита выступают расстройства моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленные нарушением антродуоденальной координации, а также замедлением эвакуации из желудка его содержимого, препаратами выбора могут считаться прокинетики, в частности домперидон, назначаемый в дозе 0,01–0,02 г 3 раза в день [14].

Лечение больных с НПВП-ассоциированным хроническим гастритом предполагает прежде

всего решение вопроса об отмене ацетилсалициловой кислоты и других неселективных НПВП и замене их селективными ингибиторами ЦОГ-2 (мелоксикам, этодолак, нимесулид и др.). Если такая возможность имеется, то после перевода больного на их прием назначаются (сроком на 4–8 нед) ингибиторы протонной помпы в стандартных или (при осложненном течении язв и эрозий) в двойных дозах (H_2 -блокаторы и мизопростол в этих случаях менее эффективны). При невозможности отмены ацетилсалициловой кислоты и традиционных НПВП лечение проводится на фоне их продолжающегося приема и заключается в назначении стандартных или (лучше двойных) доз блокаторов протонного насоса [11].

Течение и прогноз. Больные хроническим гастритом С, обусловленным рефлюксом желчи, нуждаются в динамическом наблюдении с проведением регулярных эндоскопических исследований, учитывая повышенную опасность развития у них гиперпластических полипов [10]. Пациенты с НПВП-ассоциированным гастритом имеют повышенный риск возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, которые могут осложняться желудочно-кишечными кровотечениями, поэтому указанные больные также нуждаются в эндоскопическом контроле и профилактическом приеме блокаторов протонного насоса.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. — Амстердам, 1993. — 363 с.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — 496 с.
3. Котельницкий И.И., Голусова С.А., Ахвердиева М.К. и др. Лечение рефлюкс-эзофагита и постгастрэктомического рефлюкс-гастрита // Маалокс в клинической практике. — М., 1996. — С. 29–31.
4. Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. — Пермь: ПГМА, 2000. — 256 с.
5. Alexander-Williams J. Alkaline reflux gastritis: a myth or a disease? // Am. J. Surg. — 1982. — Vol. 143. — P. 17–21.
6. Arnold C. Magen. Klinische Pathophysiologie / Hrsg. W. Siegenthaler, H.E. Blum. — Thieme. — 9. Auflage. — Stuttgart—N.-Y., 2006. — S. 785–815.
7. Dixon M.F. Campylobacter pylori and chronic gastritis // Campylobacter pylori and gastroduodenal disease / Eds. B.J. Rathbone, R.V. Heatley. — Blackwell—Oxford, 1989. — P. 106–117.
8. Dixon M.F., Genta R., Yarrdley J. et al. Classification and grading of gastritis // Am. J. Surg. Pathol. — 1996. — Vol. 20. — P. 1161–1181.
9. Gastroenterologie systematisch / Hrsg. B. Göke, Ch. Beglinger.

- Bremen: UNI-MED, 2007. — 527 s.
10. Gastrointestinal and liver pathology / Eds. *Ch.A. Iacobuzio, E.A. Montgomery*. — Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2005. — P. 69–71.
11. *Hawkey C.J., Wight N.J.* NSAIDs and gastrointestinal complications. — London: Life Science Communications, 2001. — 56 p.
12. *Misiewicz J.J., Tytgat G.N.J., Goodwin C.S.* et al. The Sydney system: a new classification of gastritis. — 9th Congress of Gastroenterology. Working party reports. — Blackwell—Melburne, 1990. — P. 1–10.
13. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease / Ed. *M. Feldman* et al. — Philadelphia—London—Toronto—Montreal—Sydney—Tokyo, 2002.
14. *Smout A.J.P.M., Akkermans L.M.N.A.* Normal and disturbed motility of the gastrointestinal tract. — Petersfield, 1992. — 311 p.
15. *Stefaniewsky A.B.* Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis // *Gastroenterology*. — 1985. — Vol. 89. — P. 1000–1004.
16. *Strickland R.G., MacKey J.R.* A reappraise of the nature and significance of chronic atrophic gastritis // *Dig. Dis. Sci.* — 1973. — Vol. 18. — P. 426–440.

Chronic gastritis C: pathogenesis, diagnostics and treatment

A.A. Sheptulin

Chronic gastritis, type C (synonyms: chemical, reactive, alkaline, reflux-gastritis) is caused by duodenogastric reflux of bile and is observed in stomach resection, or is related to intake of *nonsteroid anti-inflammatory drugs* (NSAID). Disease frequently develops asymptotically, but can cause epigastric pain, nausea, cholemesis. The diagnosis is verified by typical changes at endoscopic and histological investigations. Treatment includes nonabsorbable antacids, ursodeoxycholic acid, prokinetics, and in the case NSAID-associated gastritis — proton pump inhibitors.

Key words: chronic gastritis C, nonsteroid anti-inflammatory drugs.

УДК [616.329 + 616.33 + 616.34]-018.25-092

Урсодезоксихолевая кислота: влияние на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Т.Л. Лапина, И.М. Картавенко

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

Желчные кислоты (ЖК) в составе дуоденогастрального и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса оказывают негативное влияние на состояние слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в зависимости от их концентрации, конъюгации и pH окружающей среды. Обоснована их способность повреждать клетки эпителия. Желчные кислоты способствуют снижению количества фосфолипидов желудочной слизи и потере ее гидрофобности. Морфологические данные свидетельствуют о том, что желчный рефлюкс в желудке ассоциирован с формированием очагов кишечной метаплазии, а в пищеводе – пищевода Баррета, что связывает ЖК с канцерогенезом. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) снижает отрицательное влияние эндогенных желчных кислот, что обуславливает ее назначение при рефлюкс-гастрите и повреждении пищевода в результате желчного рефлюкса. УДХК скорее всего не оказывает подавляющего действия на *Helicobacter pylori*, однако модифицирует гистологическую картину при гастрите. Цитопротективные свойства УДХК объясняются ее антиоксидантным эффектом и способностью нормализовать клеточное деление и апоптоз.

Ключевые слова: желчный рефлюкс, рефлюкс-гастрит, пищевод Баррета, урсодезоксихолевая кислота.

Первичные желчные кислоты (ЖК) — холевая и хенодесоксихолевая — это продукты метаболизма холестерина, которые синтезируются в печени и выделяются с желчью после их конъюгации с глицином или таурином (в соотношении 1:3). Конъюгация, особенно с таурином, повышает растворимость ЖК, снижая их рКа. Более 90% первичных ЖК в подвздошной кишке подвергаются реабсорбции и вновь попадают в печень. Лишь незначительная их часть достигает толстой кишки. Вторичные желчные кислоты — дезоксихолевая и литохолевая — образуются из первичных (холе- и хенодесоксихолевой соответственно) под воздействием анаэробных бактерий толстой кишки. После реабсорбции вторичных ЖК происходит их конъюгация с глицином или таурином и они также становятся компонентами желчи. Естественно, синтезированная

урсодезоксихолевая кислота (УДХК) не превышает 5% от всех ЖК организма человека. Это третичная желчная кислота, которая также образуется под действием ферментов микроорганизмов.

Желчные кислоты как компоненты желчи рассматриваются в качестве классических повреждающих факторов по отношению к слизистой оболочке (СО) желудка [2, 3]. В соответствии с Сиднейской классификационной системой гастрита [10] среди специальных его форм выделяют гастрит химический. Этиологическим фактором развития данной формы гастрита, в первую очередь, называют желчь, затем нестероидные противовоспалительные средства. Итак, билиарный (желчный) гастрит вызван негативным воздействием желчи и кишечного содержимого, которое попадает в желудок при дуоденогастраль-

ном рефлюксе, что объясняет синоним заболевания «рефлюкс-гастрит». Вероятно, собственно желчных кислот для повреждения СО желудка недостаточно, и они действуют в синергизме с панкреатическими ферментами и кислотой. Другой синоним «щелочной гастрит» кажется менее удачным, так как отнюдь не щелочная среда дуоденального содержимого приводит к изменению СО желудка. Желчь и ее компоненты активно изучают сейчас не только в аспекте дуоденогастрального, но и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса и состояния СО пищевода.

Механизм повреждающего действия желчных кислот на слизистую оболочку желудка и пищевода

Повреждающий эффект желчных кислот зависит от их кон-

центрации, конъюгации и pH окружающей среды. Значения рКа неконъюгированных ЖК и конъюгатов глицина выше 4 и 6 соответственно и при pH < 4 происходит их преципитация (после преципитации желчные кислоты безвредны). Тауриновые конъюгаты растворимы даже при pH, равном 2. Таким образом, при низких значениях pH слизистую оболочку повреждают только тауриновые конъюгаты. Напротив, при высоких значениях pH (например, в культе желудка после операции) именно неконъюгированные ЖК оказывают повреждающее действие [7].

Желчные кислоты, обладающие детергентными свойствами, способствуют солюбилизации липидов мембран клеток поверхностного эпителия.

Растворимые ЖК проникают в эпителиальные клетки в своей липофильной форме, т. е. для конъюгированных кислот при pH от 2 до 4. Внутриклеточные концентрации ЖК могут в 8 раз превосходить их внеклеточные концентрации. Такое избыточное накопление приводит к повышению проницаемости мембран клеток, их разрушению, повреждению межклеточных контактов и в итоге к гибели клетки [26]. Этот повреждающий эффект зависит не только от концентрации ЖК в рефлюксате, но и от продолжительности времени, в течение которого слизистая оболочка подвержена действию желчи.

Гидрофобные свойства слизистого слоя над эпителием желудка имеют цитопротективное значение. Фосфолипиды в этом слое слизистого геля обеспечивают

гидрофобность, их содержание связано с величиной контактного угла (угла, образуемого краем капли физиологического раствора или дистиллированной воды и поверхностью слизистой оболочки: чем он больше, тем выше гидрофобность). Под действием ЖК величина контактного угла уменьшается, снижается количество фосфолипидов, теряется гидрофобность слизи [4]. Имеются экспериментальные данные о том, что агрессивность таких известных повреждающих слизистую оболочку желудка агентов, как нестероидные противовоспалительные средства, усиливается при наличии желчи [18].

Под воздействием панкреатической фосфолипазы А из лецитина желчи образуется лизолецитин (желчные кислоты и трипсин катализируют эту реакцию). Наличие ЖК и лизолецитина в СО желудка сопровождается увеличением обратной диффузии ионов водорода, а также усилением высвобождения гистамина и гастрина.

Доказан негативный эффект дуоденогастроэзофагеального рефлюкса на СО пищевода. При этом пищевод страдает от кислоты и пепсина, а повреждение желчными кислотами pH-зависимо (рис. 1) [27]. Конъюгированные ЖК оказывают негативное влияние при кислых значениях pH, а неконъюгированные — при pH, равном 5–8. Лизолецитин в эксперименте вызывал морфологические изменения СО пищевода кролика при наличии кислоты, но ни в ее отсутствие. При щелочных значениях pH негативные эффекты были при-

суци не только неконъюгированным ЖК, но и трипсину.

Понятие о рефлюкс-гастрите

Следует отметить, что само понятие рефлюкс-гастрита, представления о морфологической характеристике и клинических особенностях этого состояния, несмотря на «зафиксированную» позицию в международной классификации (Сиднейской системе), нельзя считать устоявшимися. Ряд авторов рассматривают рефлюкс-гастрит только в контексте оперированного желудка (у больных, перенесших резекцию по Бильрот I и Бильрот II). Причиной рефлюкс-гастрита считают также последствия хирургических вмешательств на желчном пузыре и желчных протоках. Дуоденогастральный рефлюкс у неоперированных больных часто не считают основанием для рефлюкс-гастрита. Л.И. Аруин и соавт. отмечают, что даже в культе оперированного желудка истинный рефлюкс-гастрит обнаруживается лишь в зоне, непосредственно прилегающей к гастроэнтероанастомозу, и отличен от банального геликобактерного гастрита [1].

Преобладает все-таки более широкая точка зрения на рефлюкс-гастрит. Рефлюкс дуоденального содержимого в желудок — нормальное явление, особенно в ранние утренние часы и постпрандиальный период. Избыточный рефлюкс желчи возникает у оперированных больных в случае, если привратник был удален или разрушен.

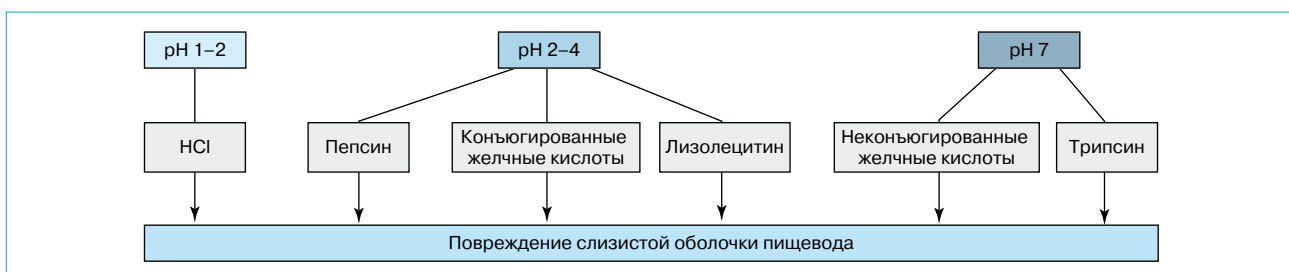


Рис. 1. Факторы, повреждающие слизистую оболочку пищевода (по M.V. Vaezi, J.E. Richter с изменениями)

Таким образом, как правило, рефлюкс-гастрит — это ятрогенное состояние. Вместе с тем некоторые авторы допускают, что при интактном привратнике вследствие антропилородуоденальной дискоординации также возможны патологические изменения СО желудка, но встречаются они нечасто. Тошнота, рвота желчью, боль в эпигастриальной области считаются клиническими симптомами рефлюкс-гастрита у оперированных больных. Нет достаточных данных, чтобы говорить о типичности этих симптомов при патологическом дуоденогастральном рефлюксе у пациентов без операции в анамнезе.

Сиднейская классификационная система гастрита в качестве особых морфологических признаков химического гастрита называет фовеолярную гиперплазию, отек, пролиферацию гладкомышечных клеток в собственной пластинке СО и минимально выраженный воспалительный инфильтрат. Эксперты при работе над Сиднейской системой пытались дать специфические характеристики, которые позволили бы выделить особые формы гастрита, в том числе химический, отличить их от геликобактерного гастрита. Вместе с тем ясно, что желчь может выступать повреждающим фактором и при одновременном наличии инфекции *H. pylori*. В нескольких исследованиях ставилась цель уточнить, в какой мере воспалительные изменения присущи патологическому эффекту желчных кислот и дуоденальному рефлюксу, а в какой мере *H. pylori*.

Морфологические особенности рефлюкс-гастрита

В исследовании J.M. Sobola и соавт. была изучена статистическая корреляция 8 морфологических характеристик слизистой оболочки желудка с концентрацией желчных

кислот в желудочном содержимом. Обследовано 350 больных: концентрация желчных кислот выше диагностического уровня была у пациентов, перенесших операции с разрушением привратника, но 15 из 43 пациентов с высоким уровнем ЖК не были оперированы. Статистически значимая положительная ассоциация с желчным рефлюксом обнаружена при фовеолярной гиперплазии, хроническом воспалении (инфильтрация мононуклеарными клетками), отеке собственной пластинки СО, атрофии. Очень высокая достоверность ассоциации с желчным рефлюксом продемонстрирована при *кишечной метаплазии*. Для билиарного рефлюкса оказались не характерны инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами и расширение сосудов. Билиарный рефлюкс достоверно чаще выявлялся в отсутствие *H. pylori*, чем при наличии инфекции (соответственно у 20 и 8% обследованных). Причем у инфицированных лиц наблюдалась обратная зависимость между частотой рефлюкса желчи и числом бактерий. Выдвинуто предположение: у инфицированных *H. pylori* лиц дуоденогастральный рефлюкс приводит к постепенному «вытеснению» микроорганизмов со слизистой оболочки, что вызывает изменение морфологической картины в виде уменьшения сначала активности гастрита (снижается степень инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами), а затем и хронического воспаления. Указанные выше авторы предложили триаду морфологических факторов, которые заставляют с высокой долей вероятности заподозрить наличие билиарного рефлюкса: отек собственной пластинки СО, кишечная метаплазия и несоответствие между плотностью колонизации *H. pylori* слизистой оболочки и степенью хронического воспаления [24].

Ассоциация между билиарным рефлюксом и кишечной

метаплазией обнаружена большинством исследователей у больных, перенесших операцию на желудке. В недавно опубликованных работах хроническое воспаление было отмечено, в частности, в 84,6% случаев, фовеолярная гиперплазия — в 40,4%, кишечная метаплазия была третьим по частоте гистологическим признаком — 34,8% [28]. Некоторые исследователи, в том числе J.M. Sobola и соавт., доказали связь кишечной метаплазии и билиарного рефлюкса у лиц без хирургического лечения в анамнезе.

Желчные кислоты и предопухолевые изменения слизистой оболочки желудка и пищевода

Установлено, что кишечная метаплазия несет в себе предраковый потенциал. В середине прошлого века В.С. Morson (1955) показал, что чем большую площадь слизистой оболочки занимает кишечная метаплазия, тем чаще формируется злокачественная опухоль. Позднее, но тем не менее задолго до открытия *H. pylori*, данная гипотеза нашла подтверждение. Наиболее известной моделью стал каскад патологических явлений, описанный P. Correa (1988): речь идет о серии последовательных изменений в СО желудка, которые ведут к развитию аденокарциномы кишечного типа (рис. 2). Атрофический гастрит и кишечная метаплазия создают условия для дисплазии эпителия — практически облигатного предракового изменения.

Независимо от типа кишечной метаплазии (полная, неполная) ее наличие в 5–6 раз увеличивает риск рака. Если кишечная метаплазия действительно служит признаком желчного гастрита и, возможно, развивается на его фоне, то возникает серьезный вопрос: не могут ли желчные кислоты участвовать в канцерогенезе. В этой

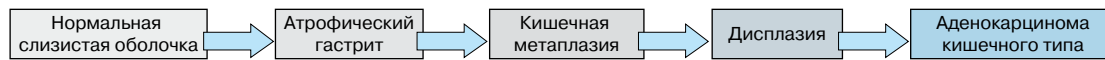


Рис. 2. Каскад патологических явлений в слизистой оболочке желудка, который ведет к аденокарциноме кишечного типа (по P. Correa, 1988)

связи целесообразно напомнить, что к группе доказанного риска развития рака желудка относятся лица, перенесшие резекцию последнего. В большинстве случаев *рак культи желудка* развивается через 20 и более лет после операции, через 25 лет опасность его возникновения возрастает вдвое. Относительно чаще он встречается после резекции желудка по Бильрот II. Развитие рака у данной категории больных связывают с избыточным рефлюксом желчи и панкреатического сока в культу через гастроеюностому. Ряд авторов более высокую частоту опухоли после операции по Бильрот II, чем после операции по Бильрот I, объясняют именно большей подверженностью слизистой оболочки культи желчному забросу.

Желчный рефлюкс ассоциирован с развитием кишечной метаплазии и в *кардиальном отделе желудка* у неоперированных пациентов. Так, у 226 больных, из которых 149 страдали *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ), 77 — *функциональной диспепсией* (ФД), кишечная метаплазия в кардиальном отделе желудка выявлена в 29% случаев, причем статистически достоверная ассоциация установлена для желчного рефлюкса, более старшей возрастной группы, мужского пола, хронического воспаления. Диагноз (ГЭРБ или ФД) и наличие *H. pylori* не были статистически значимыми факторами риска кишечной метаплазии [11].

Желчный рефлюкс тесно связан с другим предраковым заболеванием — *пищеводом Баррета* (ПБ). Пищевод Баррета — осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, которое представляет собой патологическое состояние, при котором

многослойный плоский эпителий слизистой оболочки дистальных отделов пищевода замещен метапластическим цилиндрическим эпителием. Именно эпителий, измененный по типу кишечной метаплазии, несет риск развития аденокарциномы дистального отдела пищевода. За год наблюдения на 200–400 пациентов с ПБ выявляют один случай рака, существенное значение при этом имеет появление дисплазии в очагах метаплазированного эпителия.

Для патогенеза пищевода Баррета желчный рефлюкс наряду с кислым желудочным рефлюксом играет принципиально важную роль. В ретроспективном исследовании у 100 больных с ПБ, 61 пациента с ГЭРБ и 50 с ФД статистически достоверная связь заболевания с рефлюксом желчи установлена в первой группе, причем у этих больных рефлюкс желчи был и более выраженным [12]. С помощью хроматографического метода показано, что максимальные пиковые концентрации ЖК в пищеводе отмечаются именно при пищеводе Баррета и при тяжелых степенях рефлюкс-эзофагита, но не при незначительно выраженном рефлюкс-эзофагите или у здоровых лиц. В пищеводе обнаруживались холевая, таурохолевая и гликохолевая кислоты, но при пищеводе Баррета и тяжелом эзофагите было выявлено увеличение вторичных желчных кислот (дезоксихолевой и тауродезоксихолевой). Причем, несмотря на то что забросы желчи наблюдались при различных значениях pH, достаточно часто наличие тауриновых конъюгатов совпадало с патологическим кислым рефлюксом [19].

Внедрение в клиническую практику новых методов диаг-

ностики билиарного рефлюкса, в том числе оптоволоконного мониторинга билирубина (билирубин безопасен для слизистой оболочки, но служит маркером присутствия желчных кислот и панкреатических ферментов), позволило на новом методическом уровне доказать связь желчного рефлюкса и ПБ. Так, из 796 больных ГЭРБ (462 мужчины и 334 женщины) у женщин определена меньшая подверженность пищевода кислоте, чем у мужчин при неосложненной форме заболевания. Но при наличии ПБ подверженность пищевода кислоте и желчи у мужчин и женщин была одинаковой. В качестве фактора риска пищевода Баррета статистически доказана значимость только желчного рефлюкса [6].

Ряд механизмов повреждающего действия желчных кислот на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта рассмотрен выше. Есть данные, касающиеся участия ЖК в канцерогенезе, причем данные эти многоплановые.

J.M. Sobola и соавт. выдвигают гипотезу формирования фокусов кишечной метаплазии в СО желудка, отличную от каскада P. Correa и скорее близкую гипотезе возникновения кишечной метаплазии в пищеводе. В эксперименте на животных показано, что желчь в кислой среде вызывает эрозии (хотя у человека этот факт не удалось объективно подтвердить). Кишечная метаплазия возникает достаточно часто при регенераторных процессах при заживлении эрозий. При условии, что повреждающий фактор (желчь) действует в течение длительного времени и на фоне геликобактерного гастрита, логично предположить, что риск появления и увеличения числа и площади

фокусов кишечной метаплазии значительно возрастает [24].

Желчные кислоты оказывают *повреждающее действие на ДНК*. Разрушение ДНК в гистологических препаратах, полученных от пациентов с пищеводом Баррета и дисплазией, доказано иммуногистохимически с помощью антител к 8-гидроксил-деоксигуанозину. Оксидативный стресс и вызванное им повреждение ДНК обусловлены инкубацией пищеводных клеточных линий с желчными кислотами в кислой среде [13]. В другом исследовании именно дезоксихолевая кислота повреждала ДНК и вызывала мутацию p53 и в кислых, и в нейтральных условиях, причем эффект оказывался следствием высвобождения радикалов кислорода [15].

Желчные кислоты, вызывая повреждение, стимулируют пролиферацию тканей. Вместе с активацией пролиферации доказано угнетение апоптоза, что может служить предпосылкой к канцерогенезу. Зрелые и незрелые бокаловидные клетки из ткани толстой кишки здорового человека под действием ЖК подвергаются апоптозу. Клетки из неизмененных участков толстой кишки больных колоректальным раком при инкубации с желчными кислотами на 90% были резистентны к апоптозу. Такая индуцированная желчными кислотами неспособность к запрограммированной клеточной гибели считается одной из предпосылок колоректального рака [9].

Урсодезоксихолевая кислота в лечении рефлюкс-гастрита и желчного рефлюкса при ГЭРБ

Для лечения заболеваний и состояний, обусловленных желчным рефлюксом, используют лекарственные препараты разных групп. Антацидные и обволакивающие средства связывают

лизолецитин и желчные кислоты, но действие их недолговременно. Препараты, нормализующие моторику желудочно-кишечного тракта, нацелены в том числе и на ликвидацию рефлюкса. Однако сами изменения моторики, которые лежат в основе рефлюкса, не могут быть полностью скорректированы прокинетики. При рефлюксе желчи в случаях ГЭРБ, бесспорно, показаны ингибиторы протонной помпы. За счет снижения агрессивных факторов кислотного рефлюкса (соляной кислоты и пепсина) они эффективны в лечении любой формы данной патологии. Предполагается, что на фоне ингибиторов протонной помпы уменьшается объем секреции желудка, что приводит к количественному снижению рефлюкса.

Безусловно, патогенетически обоснованным служит назначение при рефлюкс-гастрите и дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе урсодезоксихолевой кислоты. При приеме внутрь она всасывается в тощей кишке за счет пассивной диффузии, а в подвздошной кишке посредством активного транспорта. В печени УДХК связывается с глицином и таурином, образующиеся конъюгаты секретируются в желчь и кислота включается в систему печеночно-кишечной циркуляции. При систематическом приеме УДХК становится основной желчной кислотой в сыворотке крови и составляет около 48% общего количества ЖК в крови, происходит дозозависимое увеличение ее доли в пуле желчных кислот до 50–75%.

Фармакологические эффекты УДХК разнонаправлены. Относительно рассматриваемой проблемы особое значение имеют следующие ее свойства. В первую очередь, это гидрофильность и отсутствие токсических свойств. УДХК не оказывает негативного влияния на клетки, так как не действует на их мембраны (мицеллы УДХК

практически не растворяют мембраны). УДХК вытесняет желчные кислоты, обладающие повреждающим действием на слизистые оболочки. Это происходит, например, вследствие конкурентного захвата рецепторами желчных кислот в подвздошной кишке или за счет индукции холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и повышенному выведению токсичных ЖК через кишечник. Цитопротективные свойства УДХК имеют большое значение также с точки зрения защиты слизистой оболочки желудка и пищевода. В экспериментальных условиях у крыс вызывали стрессовое повреждение желудка. Предварительное назначение УДХК защищало его от язвы, а каталаза сыворотки и ткани желудка была существенно ниже, чем у животных, не получавших УДХК. Таким образом, УДХК продемонстрировала антиоксидантный эффект [16].

В плацебо-контролируемом исследовании рефлюкс-гастрита у больных, перенесших операцию на желудке, УДХК назначали в дозе 1000 мг в сутки в течение месяца. На фоне плацебо никаких изменений в симптомах не наступило. На фоне УДХК существенно уменьшилась боль в эпигастрии, а тошнота и рвота желчью практически исчезли. При этом доля УДХК в желудочном содержимом увеличилась до 50% при снижении содержания холевой и дезоксихолевой кислот (хенодезоксихолевая кислота осталась на прежнем уровне) [25].

Любопытные результаты получены в работе, в которой УДХК назначали пациентам с геликобактерным гастритом (300 мг в сутки; контрольная группа принимала плацебо). Цель работы заключалась в том, чтобы оценить, имеет ли УДХК антигеликобактерный эффект. УДХК не привела к эрадикации инфекции и не оказала никако-

го влияния на плотность колонизации слизистой оболочки *H. pylori*. Однако при неизменных показателях инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами в результате применения УДХК снизилась инфильтрация антрального отдела желудка мононуклеарными клетками, наличие которых свидетельствует о хроническом воспалении. Таким образом, независимо от *H. pylori* и индуцируемого микроорганизмом воспаления УДХК привела к улучшению состояния СО антрального отдела. Возможно, что УДХК снизила неблагоприятное воздействие минимально выраженного желчного рефлюкса у обследованных больных, ингибировала фактор некроза опухоли и интерлейкин-2, что привело к снижению воспаления. Не исключен вариант, что не заметный на гистологическом уровне эффект подавления был оказан и непосредственно на *H. pylori* [23].

Как *цитопротективный компонент* влияния УДХК следует рассматривать ее *нормализующее действие на пролиферацию и апоптоз*. Несмотря на то, что клинических или экспериментальных исследований непосредственно эпителия желудка или пищевода нами не найдено, тем не менее литература по рассматриваемому аспекту эффекта УДХК весьма обширна и данные скорее всего могут быть экстраполированы на эзофагогастродуоденальную слизистую оболочку. В эксперименте с клеточными линиями (гепатоциты) показано, что УДХК снижает транскрипционную активность гена p53, тем самым предотвращая экспрессию Вах и апоптоз. Ингибирование апоптоза, вызванного p53, было ассоциировано со снижением способности p53 к связыванию ДНК. Обнаружена важная роль прямого супрессора p53 – Mdm-2. Таким образом, нормализующее апоптоз воздействие УДХК может быть обу-

словлено ее первичным влиянием на модулирование биохимической цепочки p53/Mdm-2 [5]. Нормализующий апоптоз эффект был продемонстрирован в отечественном исследовании препарата урсосан (PRO.MED. CS Praha a.s.) у детей с хроническими гепатитами В и С. Методом цитофлуориметрии с йодистым пропидием изучали апоптоз иммунокомпонентных клеток крови, которые играют существенную роль в течении и исходах вирусного гепатита и, кроме того, сами являются мишенью вирусной агрессии. Многократно повышенный уровень апоптоза лимфоцитов периферической крови оказался почти вдвое ниже в группе детей, получавших урсосан ($7,7 \pm 1,7$ по сравнению с $13,1 \pm 1,7$; $p < 0,05$). При этом антиапоптотический эффект урсосана зависел от длительности лечения: существенно более выражен он был при 6-месячной терапии по сравнению с 1–3-месячной [21]. Значительное число работ по изучению УДХК было основано на известном (и упомянутом выше) факте весьма вероятной этиологической связи вторичных ЖК и колоректального рака. В эксперименте на линии человеческих клеток аденокарциномы кишки изучали пролиферацию, клеточный цикл и гибель под воздействием УДХК: пролиферация снижалась, тормозилась стадия G2/M клеточного цикла, усиливался апоптоз в зависимости от дозы и времени инкубации с УДХК. Таким образом, еще раз подтверждено регулирующее влияние УДХК на клеточный цикл [22].

Нужно ли опасаться побочных эффектов со стороны УДХК на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта, таких как появление эрозий и язвы? Имеются указания на такую возможность. Часто ли возникают подобные нежелательные явления? В эксперименте на разных лабо-

раторных моделях было продемонстрировано минимальное повреждающее действие УДХК на СО пищевода и желудка, скорее даже показана ее способность снижать негативное влияние эндогенных ЖК [7, 17, 20]. В результате анализа безопасности УДХК по проведенным клиническим исследованиям профиль нежелательных эффектов этого лекарственного средства после двухлетнего назначения выглядит следующим образом: диарея развилась у 1 (1,32%) пациента, уровень креатинина сыворотки крови повысился у 1 (1,32%) больного, глюкозы крови – у 1 (1,32%), лейкопения выявлена у 2 (2,63%), пептическая язва – у 1 (1,32%), кожная сыпь – у 2 (2,63%). В сравнительном исследовании эффективности и безопасности УДХК и хенодесоксихолевой кислоты при желчнокаменной болезни (прием в течение года) было показано, что УДХК обладает меньшим числом побочных эффектов, а влияние на слизистую оболочку вообще не отражено среди нежелательных явлений [14].

Благодаря купированию клинической симптоматики, благотворному влиянию на слизистую оболочку, а также целому ряду тонких биохимических эффектов, направленных на цитопротекцию, назначение УДХК следует считать патогенетически обоснованным при рефлюкс-гастрите и билиарном рефлюксе при ГЭРБ. *Цитопротективный эффект* в сочетании с *антиапоптотическим эффектом* (в том числе благодаря стабилизации мембран митохондрий [8]) делают применение УДХК при патологических состояниях, вызванных билиарным рефлюксом, особенно привлекательным как попытку нивелировать канцерогенный потенциал желчного заброса.

Список литературы

1. Аруин Л.А., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. — Амстердам, 1993. — С. 219–223.
2. Белова Е.В., Вахрушев Я.М. Характеристика агрессивнопротективных факторов при эрозивном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // Тер. арх. — 2002. — № 2. — С. 17–20.
3. Ткаченко Е.И., Голофеевский В.Ю., Саблин О.А. Клинические и функционально-морфологические особенности хронического рефлюкс-гастрита // Рос. гастроэнтерол. журн. — 1999. — № 1. — С. 9–17.
4. Allen A., Flemström G. Gastrointestinal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2005. — Vol. 288. — P. 1–19.
5. Amaral J.D., Castro R.E., Sola S. et al. p53 is a key molecular target of ursodeoxycholic acid in regulating apoptosis // J. Biol. Chem. — 2007. — <http://www.jbc.org/cja/doi/10.1074/jbc.M704075200>.
6. Banki F., DeMeester S.R., Mason R.J. et al. Barrett's esophagus in females: a comparative analysis of risk factors in females and males // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 560–567.
7. Barthelen W., Libermann-Meffert D., Feussner H., Stein H.J. Effect of pH on human, pig and artificial bile acids preparation // Dis. Esophagus. — 1994. — Vol. 7. — P. 27–30.
8. Botla R., Spivey J.R., Aguilar H. et al. Ursodeoxycholate inhibits the mitochondrial membrane permeability transition induced by glycochenodeoxycholate: a mechanism of UDCA cytoprotection // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1995. — Vol. 272. — P. 930–938.
9. Byrne J.P., Atwood S.E. Duodenogastric reflux and cancer // Hepatogastroenterology. — 1999. — Vol. 46. — P. 74–85.
10. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System // Am. J. Surg. Pathol. — 1996. — Vol. 20. — P. 1161–1181.
11. Dixon M.F., Mapstone N.P., Neville P.M. et al. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia // Gut. — 2002. — Vol. 51. — P. 351–355.
12. Dixon M.F., Neville P.M., Mapstone N.P. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: further evidence of a role for duodeno-gastroesophageal reflux? // Gut. — 2001. — Vol. 49. — P. 359–363.
13. Dvorak K., Payne C.M., Chavarría M. et al. Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: relevance of the pathogenesis of Barrett's esophagus // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 763–771.
14. Fromm H., Roat J.W., Gonzakez V. et al. Comparative efficacy and side effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acids in dissolving gallstones. A double-blind controlled study // Gastroenterology. — 1983. — Vol. 85. — P. 1257–1264.
15. Jenkins G.J., D'Sousa F.R., Suzen S.H. et al. Deoxycholic acid at neutral and acid pH is genotoxic to esophageal cells through induction of ROS: the potential role of anti-oxidants in Barrett's esophagus // Carcinogenesis. — 2007. — Vol. 28. — P. 136–142.
16. Kawamura T., Koizumi F., Ishimori A. Effect of ursodeoxycholic acid on water immersion resistant stress ulcer of rats // Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. — 1989. — Vol. 86. — P. 2378–2388.
17. Lillemoe K.D., Kidder G.W., Harmon J.W. Tauroursodeoxycholic acid is less damaging than taurochenodeoxycholic acid to the gastric and esophageal mucosa // Dig. Dis. Sci. — 1983. — Vol. 28. — P. 359–364.
18. Lugea A., Antolin M., Mourelle M. et al. Deranged hydrophobic barrier of the rat gastroduodenal mucosa after parenteral nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 112. — P. 1931–1939.
19. Nehra D., Howell P., Williams C.P. et al. Toxic bile acids in gastroesophageal reflux disease: influence of gastric acidity // Gut. — 1999. — Vol. 44. — P. 589–602.
20. Piepoli A.L., Caroppo R., Armentano R. et al. Tauroursodeoxycholic acid reduces damaging effects of taurodeoxycholic acid on fundus gastric mucosa // Arch. Physiol. Biochem. — 2002. — Vol. 110. — P. 197–202.
21. Reizis A.R., Matanina N.V., Shmarov D.A. The apoptosis of peripheral blood mononuclear cells during viral hepatitis in children, and its correction by ursodeoxycholic acid // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44 (suppl. 2). — P. 116.
22. Shiraki K., Ito T., Sugimoto K. et al. Different effects of bile acids, ursodeoxycholic acid and deoxycholic acid, on cell growth and cell death in human colonic adenocarcinoma cells // Int. J. Mol. Med. — 2005. — Vol. 16. — P. 729–733.
23. Silva J.G., Zeitune J.M., Sipahi A.M. et al. Ursodeoxycholic acid does not interfere with in vivo *Helicobacter pylori* colonization // Rev. Hosr. Clin. — 2000. — Vol. 55. — P. 201–206.
24. Sobola G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P. et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa // J. Clin. Pathol. — 1993. — Vol. 46. — P. 235–240.
25. Stefaniwsky A.B., Tint G.S., Speck J. et al. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis // Gastroenterology. — 1985. — Vol. 89. — P. 1000–1004.
26. Stein H.J., Kauler W.K., Feussner H., Stewert J.R. Bile acids as component of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance // Hepatogastroenterology. — 1999. — Vol. 46. — P. 66–73.
27. Vaezi M.V., Richter J.E. Importance of duodenogastric reflux in the medical outpatient practice // Hepatogastroenterology. — 1999. — Vol. 46. — P. 40–47.
28. Vere C.C., Cazacu S., Comanescu V. et al. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis // Rom. J. Morphol. Embryol. — 2005. — Vol. 46. — P. 269–274.

Ursodeoxycholic acid: effect on mucosa of the upper regions of gastro-intestinal tract

T.L. Lapina, I.M. Kartavenko

Bile acids (BA) as a factor in duodenogastric and duodenogastroesophageal reflux have negative effect on gastro-intestinal mucosa in relation to their concentration, conjugation and pH environment. Their ability to damage epithelial cells is proved. Bile acids cause decrease of quantity of gastric mucus phospholipids and loss of its hydrophoby. Morphological data give evidence that the bile reflux in the stomach is associated with formation of foci of intestinal metaplasia, and in esophagus – Barret's esophagus that relates BA with carcinogenesis. *Ursodeoxycholic acid* (UDCA) reduces negative effect of endogenous bile acids that substantiates its prescription at reflux-gastritis and damage of esophagus due to biliary reflux. UDCA most likely has no suppressing effect on *Helicobacter pylori*, however it modifies morphological presentation at gastritis. Cytoprotective properties of UDCA are explicated by its anti-oxidative effect and ability to normalize cell division and apoptosis.

Key words: bile reflux, reflux-gastritis, Barret's esophagus, ursodeoxycholic acid.

УДК [616.366-008.6+616.36-003.826]-085.244

Эффективность препарата галстена в лечении дисфункции сфинктера Одди и неалкогольной жировой болезни печени

Э.П. Яковенко, Н.А. Агафонова, А.В. Яковенко, А.Н. Иванов, А.С. Прянишникова, Н.И. Овчинникова, Л.А. Гусейнова, И.З. Гиоева, И.П. Солуянова, А.В. Каграманова, Ю.В. Григорьева, З.В. Бекузарова

(Российский государственный медицинский университет)

Основными задачами лечения больных с заболеваниями билиарного тракта в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) являются нормализация биохимического состава желчи, восстановление проходимости сфинктеров билиарной системы, моторики желчного пузыря (при его наличии) и двенадцатиперстной кишки и нарушенных метаболических процессов в гепатоците.

Целью данного исследования была оценка терапевтической эффективности, безопасности и переносимости, а также некоторых механизмов действия препарата галстена у больных ЖБ, перенесших холецистэктомию, с наличием дисфункции сфинктера Одди и НАЖБП.

Материал и методы. Включенные в исследование больные были распределены на 2 группы: основную, в которую вошло 59 пациентов, получавших препарат галстена, и контрольную, которую составили 26 больных, принимавших эссенциале Н в сочетании со спазмолитиком – химекромомом. При первичном обследовании и в динамике пациентам были проведены клинический анализ крови и мочи, биохимические исследования крови. У 19 больных, получавших галстену в виде монотерапии, до и после курсового лечения было проведено дуоденальное зондирование с изучением биохимических показателей желчи (билирубин, холестерин, желчные кислоты, холатохолестериновый индекс). Всем больным проводились эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с детальным изучением состояния большого дуоденального сосочка, *ультразвуковое исследование (УЗИ)* билиарной системы и других органов брюшной полости. Для оценки тонуса сфинктера Одди использовалась методика динамического ультразвукового исследования билиарной системы с проведением пробы с пищевым раздражителем.

Результаты. Биохимические показатели желчи у 19 больных основной группы показали, что после лечения галстеной концентрация холестерина в желчи достоверно снижалась с $3,9 \pm 1,1$ до $2,8 \pm 1,0$ ммоль/л ($p < 0,05$). Содержание желчных кислот до и после лечения галстеной существенно не различалось и составляло соответственно $12,4 \pm 4,3$ и $11,2 \pm 4,4$ ммоль/л ($p > 0,05$). Холатохолестериновый индекс увеличился с $3,4 \pm 1,3$ до $4,7 \pm 1,2$ после лечения галстеной ($p < 0,05$).

Выводы. У больных желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию, галстена эффективна в купировании болевого синдрома, обусловленного дисфункцией сфинктера Одди и может быть альтернативой спазмолитикам у данной группы больных. Галстена уменьшает литогенность желчи за счет снижения содержания холестерина, и повышения холатохолестеринового индекса.

Ключевые слова: сфинктер Одди, галстена, неалкогольная жировая болезнь печени.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относится к наиболее распространенным заболеваниям человека и основным методом ее лечения остается хирургиче-

ский. Однако холецистэктомию не избавляет больных от обменных нарушений, прежде всего печеночно-клеточной дисхолии. В связи с этим у 15–25% оперированных обнаруживаются

камни и структурные изменения билиарных протоков и у такого же количества развивается комплекс симптомов, вызванных повышением тонуса сфинктера Одди при отсутствии органи-

ческой патологии билиарного тракта, обозначаемых в настоящее время термином «дисфункция сфинктера Одди» (ДСО). Последним предлагается заменить широко используемые в практике диагнозы «постхолецистэктомический синдром», «билиарная дискинезия» и др. [5, 6].

Результаты исследований последних лет показали, что практически у всех больных с патологией билиарной системы выявляются морфологические изменения печени, в первую очередь *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП), включающая стеатоз и стеатогепатит [2]. Патогенез формирования данной патологии имеет ряд отличительных признаков. Наряду с метаболическим синдромом, выявляемым у большинства больных ЖКБ, существенную роль в развитии НАЖБП играют нарушения процессов пищеварения и всасывания, обусловленные изменениями биохимического состава желчи, снижением ее бактерицидности и развитием избыточного бактериального роста в кишечнике.

Микробная контаминация двенадцатиперстной кишки сопровождается инактивацией и разрушением пищеварительных ферментов, расстройством процессов пищеварения и всасывания, в том числе желчных и аминокислот. В результате дефицита и дисбаланса аминокислот нарушается синтез апопротеинов и, как следствие, липопротеинов очень низкой плотности, которые являются транспортной формой триглицеридов из печеночной клетки с накоплением последних в гепатоците и формированием стеатоза печени [10]. Избыточная пролиферация бактерий в тонкой кишке, как правило, ассоциируется с транслокацией их во внутреннюю среду и поступлением с портальной кровью в печеночные синусоиды. В результате развивается эндотоксемия с активацией

клеток Купфера и избыточной продукцией провоспалительных цитокинов (туморнекротизирующий фактор- α , интерлейкины 6, 8 и др.), а также с повышением экспрессии рецепторов к ним, что является ведущим патогенетическим фактором трансформации стеатоза в стеатогепатит [3, 11].

Учитывая изложенное, основными задачами лечения больных с патологией билиарного тракта в сочетании с НАЖБП являются нормализация биохимического состава желчи, восстановление проходимости сфинктеров билиарной системы, моторной функции желчного пузыря (при его наличии) и двенадцатиперстной кишки, нарушенных метаболических процессов в гепатоците. Одним из перспективных направлений в терапии данной категории пациентов является использование препарата «Галстена» компании «Рихард Биттнер ГмбХ» (Австрия), состоящего из натуральных компонентов (Carduus D1, Taraxacum D6, Chelidonium D6, Natrium sulfuricum D12, Phosphorus D12). Перечисленные в инструкции по его применению гепатопротективный, холеретический и спазмолитический эффекты представляются чрезвычайно важными, однако требуют дальнейшего изучения и подтверждения.

Целью настоящего исследования была оценка терапевтической эффективности, безопасности и переносимости, а также некоторых механизмов действия галстены у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, с наличием у них дисфункции сфинктера Одди и неалкогольной жировой болезни печени. Ставились задачи изучить динамику болевого синдрома и диспептических нарушений в процессе применения препарата, влияние его курсового приема на состояние холедоха и ультразвуковые признаки поражения печени, соответствующие

стеатозу, на лабораторные показатели, отражающие функциональное состояние печени до и после окончания терапии, влияние проведенного лечения на биохимический состав желчи.

Материал и методы исследования

В течение 2004–2006 гг. нами в открытое проспективное исследование эффективности и безопасности препарата галстена были включены 85 больных ЖКБ после холецистэктомии с наличием ДСО и НАЖБП, а также 15 здоровых лиц (10 женщин и 5 мужчин, средний возраст 49,8 года), у которых было изучено состояние холедоха для подтверждения нормальных параметров последнего.

Критерии включения больных в исследование:

– наличие у пациентов приступов болей билиарного или панкреатического типа, обусловленных дисфункцией сфинктера Одди и повторяющихся не менее 3 раз в неделю;

– наличие при ультразвуковом исследовании признаков стеатоза печени;

– нормальный или повышенный до 5 раз в сравнении с нормой уровень активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), нормальный уровень щелочной фосфатазы, гамма- и иммуноглобулинов;

– отсутствие существенной положительной динамики клинико-биохимических показателей при первичном и повторном исследовании на стадии скрининга;

– подписание информированного согласия больного на участие в исследовании.

В исследование не включались больные, у которых выявлялись органическая патология билиарной системы, маркеры гепатотропных вирусов (HBV, HDV, HCV), ментальные нарушения, препятствующие выполнению поставленных задач,

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, абс. число (%)

Признак	Группа больных		
	основная, n=59	контрольная, n=26	всего, n=85
Мужчины	9 (15,3)	7 (26,9)	16 (19,8)
Женщины	50 (84,7)	19 (73,1)	69 (81,2)
Средний возраст, годы	56,9±9,0	54,7±11,0	56,1±7,0
Стеатогепатит, всего:	44 (74,6)	16 (61,6)	60 (70,6)
низкой активности	31 (52,5)	10 (38,5)	41 (48,2)
умеренной активности	13 (22,1)	6 (23,1)	19 (22,4)
Стеатоз	15 (25,4)	10 (38,5)	25 (29,4)
Дисфункция сфинктера Одди	59 (100,0)	26 (100,0)	85 (100,0)
Сахарный диабет II типа	10 (16,9)	4 (15,4)	14 (16,5)
Ожирение	44 (74,6)	18 (69,2)	62 (72,9)
Гиперлипидемия	54 (91,5)	22 (84,6)	76 (89,4)

лица, употребляющие алкоголь в «опасных дозах» (более 60 мл для мужчин и 40 мл для женщин не менее 5 раз в неделю на протяжении не менее года), беременные и кормящие женщины, пациенты, принимавшие любые гепатопротекторы, кортикостероидные препараты, цитостатики, анаболические стероиды, витаминные препараты, желчегонные средства в течение 6 мес, предшествующих данному исследованию.

Включенные в исследование больные были распределены на две группы: *основную*, в которую вошли 59 человек, получавших препарат галстена, и *контрольную*, которую составили 26 пациентов, принимавших эссенциале Н в сочетании со спазмолитиком — химекромом (одестомом). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Для уточнения диагноза и оценки эффективности курсовой терапии при первичном обследовании и в динамике пациентам были проведены клинические анализы крови и мочи, исследование биохимических параметров крови — общий билирубин, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, *гамма-глутамилтранспептидаза* (ГГТП), уровень мочевины, креатинина, холестерина, электролитов,

протромбина. У 19 пациентов, получавших галстена в виде монотерапии, до и после курсового лечения было выполнено дуоденальное зондирование с изучением биохимических показателей желчи (билирубин, холестерин, желчные кислоты, холатохолестериновый индекс). У всех больных проводилось эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с детальным изучением состояния большого дуоденального сосочка, *ультразвуковое исследование* (УЗИ) билиарной системы, других органов брюшной полости, у некоторых — ректороманоскопия с ирригоскопией или колоноскопией и по показаниям — *компьютерная томография* (КТ) органов брюшной полости.

Для оценки тонуса сфинктера Одди использовалась методика динамического ультразвукового исследования билиарной системы с проведением пробы с пищевым раздражителем (100 г сметаны, содержащей 30 г жира), при которой оценивался диаметр холедоха до пробного завтрака, а затем каждые 15 мин в течение часа после его приема (в анализ включался максимальный размер холедоха). Диагностика дисфункции сфинктера Одди основывалась на критериях Римского кон-

сенсуса III [6]. При УЗИ печени проводился анализ следующих показателей: размеры и состояние нижнего края, эхогенность печеночной паренхимы, визуализация сосудистого рисунка. Диагноз неалкогольного стеатоза и стеатогепатита ставился с учетом результатов клинических и ультразвуковых исследований, у 12 больных он был подтвержден морфологически и у 22 — данными КТ. Исследования выполнялись при первичном осмотре, по окончании 4 нед периода скрининга, в течение которого устанавливался диагноз и решался вопрос о включении больного в исследование. Влияние лечения на клинические проявления заболевания и состояние холедоха изучалось через 4 нед от его начала (сроки окончания приема химекромона больными контрольной группы), а динамика результатов УЗИ печени и суммарная оценка эффективности терапии определялись в течение первой недели после ее окончания.

В основной группе пациенты получали препарат галстена в виде монотерапии по 10 капель 3 раза в день, в контрольной — препарат эссенциале Н по 2 капсулы 4 раза в день во время еды в сочетании с химекромомом, который принимался по 200 мг 3 раза в день в тече-

ние 4 нед. Продолжительность лечения галстеной или эссенциале Н составила 8 нед. Больные находились на диете, богатой белками (1,5 г белка на 1 кг массы тела в сутки), но с ограничением углеводов и жиров, в первую очередь жирных кислот, образующихся в процессе термического гидролиза жира. Запрещался прием алкоголя и ограничивались тяжелые физические нагрузки. У 7 пациентов (5 – основной и 2 – контрольной группы) продолжалась терапия пероральными сахароснижающими препаратами.

При оценке эффективности лечения результат считался хорошим в случае полного купирования симптомов, нормализации биохимических параметров и улучшения показателей УЗИ печени; удовлетворительным – при уменьшении более чем на 50% в сравнении с исходными данными количества симптомов, снижении активности аминотрансфераз и наличии положительной динамики результатов УЗИ; неудовлетворительным, если симптомы, биохимические показатели и результаты УЗИ оставались без существенных изменений или отмечалось их ухудшение.

При статистической обработке полученных данных для анализа количественных признаков использовался критерий Стьюдента, качественных – критерий χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

Все больные закончили исследование согласно протоколу. При первичном осмотре болевой абдоминальный синдром, обусловленный ДСО, был выявлен у всех больных, диспептический (тошнота, чувство быстрого насыщения, снижение аппетита, метеоризм, горечь во рту) – у 89,8 и 84,6%, гепатомегалия – у 96,6 и 100% пациентов основной и контрольной групп соответственно. По окончании 4-недельной курсовой терапии купирование абдоминальных болей наблюдалось у 79,7 и у 76,9% больных ($p>0,05$), диспептических симптомов – у 71,2 и 38,4% ($p<0,05$). Особенно эффективной была терапия галстеной в отношении тошноты и горечи во рту, частота выявления которых к данному сроку наблюдения оказалась существ-

венно ниже, чем в контрольной группе. Достигнутая клиническая ремиссия сохранялась к окончанию наблюдения у больных как основной, так и контрольной группы. При этом у 30,5% пациентов, закончивших терапию галстеной, и у 34,6% – эссенциале Н, по данным пальпации и перкуссии живота отмечалась нормализация размеров печени (табл. 2).

При первичном ультразвуковом исследовании у всех пациентов выявлялась гепатомегалия в сочетании с повышением эхогенности паренхимы печени и с затрудненной визуализацией сосудистого рисунка. После 8-недельного курса лечения размеры печени нормализовались у 39 и 46,2%, уменьшились ее размеры – у 44,1 и 38,5%, восстановилась структура нижнего края – у 45,7 и 42,3% больных основной и контрольной групп соответственно. У 30,5 и 38,5% пациентов отмечена нормализация эхогенности паренхимы печени, у 50,8 и 57,7% стал определяться четкий сосудистый рисунок. Положительная динамика двух и более показателей УЗИ была выявлена у 69,5 и 65,4% пациентов соответствующих групп (табл. 3).

Таблица 2

Частота выявления клинических симптомов до и после 4-недельного курса лечения, абс. число (%)

Признак	Количество больных с наличием признака в группах			
	основная, n=59		контрольная, n=26	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боли в эпигастрии и/или правом подреберье, всего:	54 (91,5)	12 (20,3)*	21 (80,8)	6 (23,1)**
тупые, длительные	36 (61,1)	11 (18,6)*	13 (50,0)	5 (19,2)**
приступообразные	18 (30,5)	3 (5,1)*	8 (30,8)	6 (23,1)*
Диспептические симптомы, всего:	53 (89,8)	11 (18,6)*	22 (84,6)	12 (46,2)**•
тошнота	32 (54,2)	3 (5,1)*	15 (57,7)	9 (34,6)*
рвота	8 (13,6)	–	2 (7,7)	1 (3,8)
чувство быстрого насыщения	48 (81,4)	8 (13,6)*	23 (88,5)	6 (23,1)**
горечь во рту	51 (86,4)	10 (16,9)*	24 (92,3)	11 (35,8)**•
метеоризм	44 (74,6)	21 (35,6)*	18 (69,2)	11 (38,5)**

Примечание. В данной и последующих таблицах: различия результатов до и после терапии достоверны: * – в основной, ** – в контрольной группе; • – у больных основной и контрольной групп по окончании лечения.

Таблица 3

Динамика показателей ультразвукового исследования печени, абс. число (%)

Признак	Количество больных в группах с наличием признака			
	основная, n=59		контрольная, n=26	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гепатомегалия, всего:	59 (100,0)	36 (61,0)*	26 (100,0)	14 (53,8)**
парциальная	15 (25,4)	14 (23,7)	9 (34,6)	4 (15,4)
тотальная	44 (74,6)	22 (37,3)*	17 (65,4)	10 (38,4)
Край печени:				
закругленный	54 (91,5)	27 (45,8)*	26 (100,0)	15 (57,7)**
нормальный	5 (8,5)	32 (54,2)*	0 (0)	11 (42,3)**
Эхогенность паренхимы печени:				
повышена	59 (100,0)	41 (69,5)*	26 (100,0)	16 (61,5)**
нормальная	0 (0)	18 (30,5)*	0 (0)	10 (38,5)**
Визуализация сосудистого рисунка:				
затруднена	58 (98,3)	29 (49,2)*	26 (100,0)	11 (42,3)**
не нарушена	1 (1,7)	30 (50,8)*	0 (0)	15 (57,7)**
Положительная динамика показателей УЗИ:				
имеется	—	41 (69,5)	—	17 (65,4)
отсутствует	—	18 (30,5)	—	9 (34,6)

Таблица 4

Влияние курсового лечения на диаметр общего желчного протока у больных основной и контрольной групп

Группа	Ширина холедоха, мм	
	До лечения	После лечения
Основная, n=38	9,2±0,7	6,3±1,0*
Контрольная, n=25	8,9±0,6	6,6±0,3**
Здоровые, n=15	4,9±0,7	
p	>0,05	>0,05
p ₁	<0,05	>0,05
p ₂	<0,05	>0,05

Примечание. p – достоверность различий результатов обследования больных основной и контрольной групп, p₁ – основной группы и здоровых, p₂ – контрольной группы и здоровых.

Для оценки влияния галстены на тонус сфинктера Одди изучен диаметр холедоха после назначения пробного завтрака у 38 больных основной и 25 – контрольной группы до и после окончания 4-недельного курса терапии, а также у 15 здоровых лиц (табл. 4).

Из результатов, приведенных в табл. 4, видно, что исходный диаметр холедоха у пациентов обеих групп существенно не различался и был больше, чем у здоровых. К окончанию лечения ширина холедоха значительно

уменьшилась у больных как основной, так и контрольной группы и не отличалась от таковой в группе здоровых лиц.

У 44 (74,6%) пациентов основной и у 16 (61,5%) – контрольной группы при первичном исследовании отмечалось увеличение активности сывороточных аминотрансфераз, при этом у больных, получавших галстену или эссенциальные фосфолипиды, содержание АлАТ превышало норму от 3 до 5 раз в 22 и 23,1% случаев, АсАТ – в 16,9 и 15,4% соответ-

ственно. У большинства больных наблюдались гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, у незначительной части (8,5% – в основной и 11,5% – в контрольной группе) – повышение активности ГГТП. Динамика биохимических показателей после окончания курса терапии представлена в табл. 5.

Как следует из данных табл. 5, к окончанию курсового лечения нормальный уровень активности АлАТ наблюдался у 78 и 80,8%, АсАТ – у 83,1 и 96,2% больных основной и контрольной групп соответственно. У ряда пациентов имело место снижение содержания холестерина и триглицеридов, однако динамика этих показателей оказалась статистически недостоверной. Существенного ухудшения биохимических параметров не установлено за исключением результатов, выявленных у 1 пациента основной и 2 – контрольной группы: у первого отмечено повышение активности АлАТ, у последних – ГГТП.

Для уточнения некоторых механизмов действия галстены нами изучены биохимические

Таблица 5

Динамика биохимических показателей в процессе лечения наблюдаемых больных

Показатель	Нормальное значение показателя	Среднее значение показателя и количество пациентов в группах, абс. число (%)			
		основная, n=59		контрольная, n=26	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Уровень общего билирубина, ммоль/л: нормальный	3,4–22,2	17,8±7,3 59 (100,0)	14,7±5,6 59 (100,0)	15,6±7,8 26 (100,0)	12,9±4,7 26 (100,0)
Уровень триглицеридов, ммоль/л: повышен	<2,83	4,9±2,1 48 (81,4)	4,7±1,9 39 (66,1)	5,3±1,8 24 (92,3)	3,9±2,0 21 (80,8)
Уровень холестерина, ммоль/л: повышен	<5,18	6,9±2,1 54 (91,3)	7,0±1,9 47 (79,7)	7,6±2,4 24 (92,3)	6,1±1,9 20 (76,9)
Активность АЛАТ, МЕ/л: повышена	7–40	87,3±16,9 44 (74,6)	41,5±11,3* 13 (22,0)*	91,1±9,7 16 (61,5)	44,3±7,2** 5 (19,2)**
Активность АсАТ, МЕ/л: повышена	14–47	81,7±11,4 43 (72,9)	39,8±14,6 10 (16,9)*	78,5±15 8 (30,8)	40,2±9,4** 1 (3,8)**
Уровень холестерина, ммоль/л: нормальный		5 (8,7)	12 (20,3)	2 (7,7)	6 (23,1)
Активность АЛАТ, МЕ/л: в норме		15 (25,4)	46(78,0)*	10 (38,5)	21 (80,8)**
Активность АсАТ, МЕ/л: в норме		16 (27,1)	49 (83,1)*	18 (69,2)	25 (96,2)**

показатели желчи у 19 больных основной группы до и после окончания терапии. Обнаружено, что концентрация холестерина в желчи достоверно снижалась с $3,9\pm 1,1$ до $2,8\pm 1,0$ ммоль/л ($p<0,05$). Содержание желчных кислот до и после лечения существенно не различалось и составляло соответственно $12,4\pm 4,3$ и $11,2\pm 4,4$ ммоль/л ($p>0,05$). Холатохолестериновый индекс увеличился с $3,4\pm 1,3$ до $4,7\pm 1,2$ ($p<0,05$).

При оценке эффективности проведенной терапии оказалось, что в разрешении неалкогольного стеатогепатита хороший эффект наблюдался у 22 (37,3%) и 13 (50,0%), удовлетворительный – у 25 (42,4%) и 8 (30,8%), неудовлетворительный – у 12 (20,3%) и 5 (19,2%) пациентов основной и контрольной групп соответственно. В отношении терапии ДСО такие результаты отмечены у 46 (77,9%) и 19 (73,1%), у 9 (15,3%) и 4 (15,4%), у 4 (6,8%) и 3 (11,5%) больных. Препарат галстена хорошо переносился пациентами, нежелательных явлений и побочных эффектов не зарегистрировано.

В процессе исследования основное внимание уделялось оценке спазмолитического и гепатопротективного действия данного препарата, а также его способности влиять на биохимические параметры желчи, что явилось определяющим в формировании групп пациентов. В исследование были включены больные с сочетанной патологией – ЖКБ после холецистэктомии с наличием ДСО и НАЖБП, учитывая, что при каждом из этих вариантов требуется самостоятельная терапия.

Диагноз ДСО устанавливался традиционно с использованием Римских критериев III и исключением органической патологии билиарной системы [6, 8]. Верификация НАЖБП у большинства пациентов проводилась на основании результатов УЗИ печени и исключения других заболеваний. Известно, что «золотым стандартом» диагностики стеатоза и стеатогепатита является биопсия печени [1, 9]. Однако считается, что УЗИ также имеет достаточно высокую чувствительность и

специфичность в их выявлении [9]. Более того, у большинства обследованных обнаруживался ряд метаболических нарушений (ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет II типа), которые наряду с ЖКБ являются общепризнанными факторами риска развития НАЖБП [1, 4]. Следовательно, диагнозы у включенных в исследование пациентов не вызывали сомнений.

В настоящее время в лечении дисфункции сфинктера Одди у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, ведущую роль играют спазмолитики [5, 8]. Нами спазмолитический эффект галстены сравнивался с широко используемым при ДСО химекроном – препаратом, оказывающим избирательное спазмолитическое действие на сфинктеры Одди и желчного пузыря, а также усиливающим образование и отделение желчи [2, 5]. Установлено, что после окончания месячного курса терапии у 79,7 % пациентов, получавших галстену, и у 76,9% – принимавших эссенциале Н и химекромон, боли, обуслов-

ленные дисфункцией сфинктера Одди, исчезали. Отмечено преимущество галстены в купировании диспептических симптомов, в первую очередь тошноты и горечи во рту, в механизме развития которых существенная роль принадлежит дуоденальной гипертензии [5]. Полученные данные свидетельствуют о том, что в отношении сфинктера Одди галстена обладает спазмолитическим эффектом, который сопоставим с действием стандартного спазмолитика химекромона. Это подтверждается также результатами динамического исследования холедоха, диаметр которого после месячного курсового лечения как химекромона, так и галстеной существенно уменьшался и практически не отличался от нормальных значений. При этом в нашем исследовании диаметр холедоха оценивался после применения жирового пробного завтрака, что позволило стандартизировать, унифицировать и существенно повысить точность диагностики гипертонуса сфинктера Одди [7].

У всех больных, включенных в исследование, имелась НАЖБП, в лечении которой широкое распространение получили гепатопротекторы — различные группы лекарственных

средств, которые повышают устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям, усиливают обезвреживающую функцию гепатоцитов, способствуют восстановлению нарушенных структур и функций печеночных клеток [1, 6, 10]. Эффективность галстены сравнивалась с действием эссенциальных фосфолипидов (эссенциале Н в сочетании с химекромонам), хорошо зарекомендовавших себя в лечении метаболических заболеваний печени [1, 4].

Проведенное исследование показало высокую эффективность 8-недельного курса терапии галстеной при НАЖБП, сопоставимую с результатами, полученными при использовании эссенциале Н в комбинации с химекромонам. К окончанию курсового лечения положительная динамика показателей УЗИ печени, ассоциированных со стеатозом, наблюдалась более чем у 60%, а нормальный уровень активности АЛАТ и АсАТ — более чем у 80% больных, получавших как галстену, так и эссенциале Н в сочетании с химекромонам.

Под влиянием терапии галстеной отмечено снижение литогенных свойств желчи за счет уменьшения в ней содержания холестерина при отсутствии

динамики содержания холестерина в сыворотке крови и желчных кислот в желчи. Данный результат является интересным, требующим дальнейшего углубленного исследования и объяснения.

Выводы

1. У больных желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию, галстена является достаточно эффективным средством в купировании болевого синдрома, обусловленного дисфункцией сфинктера Одди, и может быть альтернативой спазмолитикам у рассматриваемой категории больных.

2. Препарат обладает гепатопротективным действием. По эффективности он сопоставим с эссенциальными фосфолипидами и может быть использован в лечении неалкогольного стеатоза и стеатогепатита низкой и умеренной степени активности в виде монотерапии.

3. Галстена уменьшает литогенность желчи за счет снижения содержания холестерина и повышения холатохолестеринового индекса.

4. Препарат хорошо переносится больными и не имеет побочных эффектов.

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 41–47.
- Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. — М.: Анахарсис, 2006. — 448 с.
- Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Федоров И.Г. и др. Состояние кишечной микрофлоры у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 5. — С. 40–44.
- Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Григорьева В.П., Волошейникова Т.В. Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение // Качество жизни. Медицина. — 2004. — № 2 (5). — С. 53–59.
- Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др. Дисфункция сфинктера Одди, связанная с холецистэктомией. Диагностика и лечение // Практикующий врач. — 2000. — № 17. — С. 26–30.
- Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, N 5. — P. 1377–1390.
- Hogan W.J., Green J.E., Dodds W.J. Dismotility disturbances of the biliary tract: classification, diagnosis and treatment // Semin. Liver Dis. — 1987. — N 7. — P. 302–310.
- Moseley R.H. Liver and biliary tract // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 19. — P. 181–184.
- Ramesh S., Sanyal A.J. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis // J. Hepatol. — 2005. — Vol. 42, N 1. — P. 2–12.
- Sahai A., Malladi P., Melin-Aldana H. et al. Progress in understanding the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. — 2005. — Vol. 41, N 1. — P. 204–206.
- Wigg A.J., Robert-Thompson J.G., Dymock R.B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Gut. — 2001. — Vol. 48. — P. 206–211.

Efficacy of galstena in treatment of sphincter of Oddi dysfunction and non-alcoholic fatty liver disease

E.P. Yakovenko, N.A. Agafonova, A.V. Yakovenko, A.N. Ivanov,
A.S. Pryanishnikova, N.I. Ovchinnikova, L.A. Guseynova, I.Z. Giyoyeva,
I.P. Soluyanova, A.V. Kagramanova, Yu.V. Grigorieva, Z.V. Bekuzarova

The primary goals of treatment of biliary diseases in combination to *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) include normalization of bile biochemical composition, restitution of patency of biliary sphincters, motility of gallbladder (if it is present) and duodenum and impaired metabolic processes in hepatocyte.

Aim of investigation. Evaluation of therapeutic efficacy, safety and tolerability of galstena, study of some mechanisms of galstena action in patients with gallstone disease after cholecystectomy with dysfunction of sphincter of Oddi and NAFLD.

Methods. Patients, enrolled to original study, were divided in 2 groups: patients of the main group (59 cases) received galstena, while patients of the control group (26 cases) received Essentiale H in combination to spasmolytic - hymecromone. At initial assessment and at subsequent monitoring in total blood count and general urine test, biochemical blood test were carried out. In 19 patients receiving galstena as monotherapy, before treatment duodenal intubation with investigation of bile biochemistry (bilirubin, cholesterol, bile acids, cholate-cholesterol index) has been taken. All patients underwent endoscopic investigation of the stomach and duodenum with detailed inspection the major duodenal papilla, as well as ultrasound investigation (US) of biliary system and other organs of abdominal cavity. For assessment of pressure of sphincter of Oddi dynamic ultrasound investigation of biliary system with alimentary stimulator test was applied.

Results. Biochemical parameters of bile in 19 patients of the main group indicated, that after treatment by galstena concentration of cholesterol in bile was significantly reduced from $3,9 \pm 1,1$ mmol/l initially to $2,8 \pm 1,0$ mmol/l ($p < 0,05$). Contents of bile acids before treatment by galstena did not differ significantly and was $12,4 \pm 4,3$ a mmol/l and $11,2 \pm 4,4$ a mmol/l ($p > 0,05$) respectively. Cholate-cholesterol index has increased from $3,4 \pm 1,3$ before treatment to $4,7 \pm 1,2$ after galstena treatment ($p < 0,05$).

Conclusions. In the patients with cholelithiasis after cholecystectomy, galstena is enough effective for relieving pain caused by sphincter of Oddi dysfunction and can be used as an option to spasmolytics in this group of patients. Galstena reduces lithogenicity of bile decreasing contents of cholesterol and increasing cholate-cholesterol index.

Key words: sphincter of Oddi, galstena, non-alcoholic fatty liver disease.

УДК [618.3-06:616.36-002.12:578.891]-08

Организация специализированной помощи беременным с целью предупреждения перинатальной передачи вирусов гепатитов В и С

И.А. Московская, Г.Е. Холодняк, Ч.С. Павлов, В.П. Васильев, Р.С. Трифонова, В.А. Кирдеева

(Детский гепатологический центр, Управление здравоохранения, Гастроэнтерологический центр, Тула, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Предложен опыт организации и работы кабинета профилактики перинатальных вирусных гепатитов в составе гастроэнтерологического центра. Проанализировано прогностическое значение для вертикальной трансмиссии различных маркеров вирусов гепатитов В и С. Установление диагноза определяло тактику ведения беременной с выявленными в скрининге HBsAg и/или anti-HCV, а также ведения и вскармливания новорожденного. В программе активной профилактики перинатального инфицирования младенцев до планируемой беременности больным хроническим вирусным гепатитом рекомендована противовирусная терапия.

Ключевые слова: хронические заболевания печени вирусной этиологии у беременных, вертикальная трансмиссия вирусов гепатитов, профилактика.

Перинатальная передача *вируса гепатита В* (HBV) и *вируса гепатита С* (HCV) ребенку может происходить внутриутробно, во время родов или в постнатальный период [1].

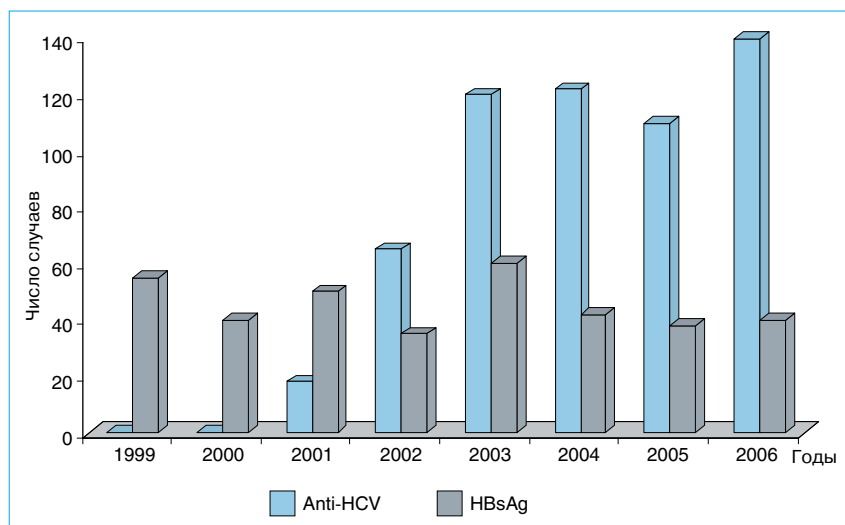
Если инфицирование женщины вирусом гепатита В наступает в третьем триместре беременности, риск заболевания новорожденного, по данным различных авторов, может достигать 25–67% [4]. Важное прогностическое значение имеет обнаружение HBeAg. У детей, рожденных женщинами, у которых выявлены одновременно HBsAg и HBeAg, документировано формирование персистирующей HBs-антигемии в 100%, у рожденных женщинами с HBsAg и anti-HBe — в 10% [3]. Принципиальные различия в исходах инфицирования HBV новорожденных в зависимости от обнаружения у матери HBeAg или anti-HBe дают основание считать их определение достоверным критерием прогноза.

При вирусном гепатите С установленными можно считать такие факторы риска вертикальной трансмиссии HCV, как обнаружение у беременной женщины RNA HCV, высокая вирусная нагрузка [5], генотип 1.

В г. Туле эпидемиологическая ситуация по гепатиту В и гепатиту С у рожениц остается напряженной. У женщин, родивших младенцев с 1999 по 2006 г., HBs-антигемия учтена в 360 случаях. Реализация перинатальной HBV-инфекции зарегистрирована за этот период у 5 детей. Тяжесть прогноза при врожденном гепатите В, угроза развития тяжелой клинической формы острого или хронического гепатита, возможность антенатального инфицирования и, следовательно, неэффективность иммунопрофилактики требуют организации помощи женщинам с маркерами HBV с целью подготовки к планируемой беременности и родам.

Перинатальный механизм инфицирования приобретает значение и при HCV-инфекции. Интенсивность эпидемического процесса в период с 1997 по 2002 г. определялась возрастными границами от 15 до 30 лет, главным образом в группе подростков, пострадавших от применения наркотических средств. С 2001 г. из их числа **увеличивается количество женщин, родивших младенцев на фоне HCV-инфекции**, в основном впервые выявленной во время скрининга беременной. С 2001 по 2006 г. учтено соответственно 15, 63, 119, 122, 118, 137 случаев, всего 574 (см. рисунок).

В связи со стабильно высоким уровнем инфицированности беременных вирусами гепатитов В и С и риском их вертикальной трансмиссии новорожденным актуальность проблемы становится все более значимой. Управлением здравоохранения г. Тулы утверждены мероприя-



Результаты первичного скрининга на anti-HCV и HBsAg женщин, родивших младенцев в 1999–2006 гг.

тия по профилактике перинатальных гепатитов. В соответствии с приказом «О мерах по совершенствованию работы городского гастроэнтерологического центра МУЗ Городская больница» утверждена новая штатно-организационная структура центра — кабинет профилактики перинатальных (врожденных) гепатитов (КППГ). В его штатное расписание введены должности врача-инфекциониста и медицинской сестры. Инфекционист-гепатолог кабинета прошел специальную подготовку. В КППГ подлежат направлению женщины фертильного возраста (от 15 до 49 лет) с заболеваниями гепатобилиарной системы, в том числе вирусными гепатитами или с подозрением на эти заболевания. Лабораторное обследование пациенток проводится на базе Городской больницы. При необходимости использования специальных методик (определение репликативной активности вирусов, вирусной нагрузки, генотипа и др.) материал забирается и на основании действующего договора в течение 3–4 ч доставляется коммерческим медицинским центром в Центр молекулярной диагностики ЦНИИЭ МЗ РФ (Москва).

На кабинет возложено решение следующих задач:

- консультативный прием беременных по направлению врачей ЛПУ Тулы;

- оказание консультативной помощи в стационарах (по заявке инфекционных отделений, отделений патологии беременных и др.);

- подготовка женщин с положительными маркерами вирусов гепатитов к планируемой беременности (включая проведение противовирусной терапии с целью снижения/подавления репликативной активности вируса);

- профилактическая и организационно-методическая работа;

- ведение учетно-отчетной документации.

Приказом Управления здравоохранения определен также порядок направления в стационары женщин, нуждающихся в госпитализации. Обеспечена преемственность в работе КППГ, учреждений службы родовспоможения, детского гепатологического центра, детских поликлиник.

Одна из основных задач кабинета — установление диагноза у женщин, направленных по поводу обнаружения маркеров вирусов гепатитов. Для этого тщательно собирается эпидемиологический анамнез, оцениваются результаты клинических анализов, активность *ала-*

нинамиотрансферазы (АЛТ) и *аспартатамиотрансферазы* (АсАТ). В случае выявления HBsAg определяются также DNA HBV, HBeAg, anti-HBe, а при положительном anti-HCV исследуются RNA HCV и генотип. По показаниям проводятся ультразвуковое исследование печени и селезенки, дуплексное сканирование. После динамического обследования (при постановке на учет и на 30-й неделе беременности) инфекционистом-гепатологом кабинета выдается диагностическое заключение с рекомендациями по дальнейшей тактике ведения беременной, ведения и вскармливания новорожденного.

В 2003–2006 гг. под нашим наблюдением находилась 351 беременная женщина с маркерами вируса гепатита С, у 223 из них anti-HCV выявлены впервые в скрининге во время данной беременности. Маркер репликации вируса RNA HCV обнаружен у 156 (45%) пациенток. У 5 (1,4%) женщин наряду с маркерами гепатита С выявлены и маркеры HBV. Коинфекция — HCV и HIV — учтена у 37 (10,5%), положительная реакция Вассермана — у 15 (4,3%), туберкулез — у 2 (0,6%). На прием психотропных препаратов указала 41 (11,7%) женщина. У 15 (4,3%) пациенток хроническим гепатитом С болен супруг. По-видимому, отсутствовала связь HCV-инфекции с такими осложнениями, как угроза прерывания беременности (у 96 женщин — 27,3%), водянка (у 49 — 14%), гестоз (у 36 — 10,2%), пиелонефрит (у 40 — 11,4%), анемия (у 53 — 15%). У 32 (9%) пациенток беременность закончилась преждевременными родами. Оперативными родами были у 37 (10,5%).

Принято считать, что инфицированность вирусами гепатитов не влияет на течение и исходы беременности, не увеличивает риск самопроизвольных абортов, не ведет к учащению врожденных уродств [5].

Однако наличие активности хронического заболевания печени, стадия (гепатит, цирроз) определяют риск возникновения осложнений течения самой беременности и неблагоприятных исходов для плода, в том числе трансмиссию вирусов. По данным Т.М. Игнатовой [2], при активном хроническом вирусном гепатите, особенно на стадии цирроза печени, отмечается повышенный риск развития гестоза, недонашивания беременности, повышена перинатальная смертность.

Женщинам фертильного возраста, больным хроническим вирусным гепатитом, по показаниям до наступления планируемой беременности должна проводиться противовирусная терапия, что поможет снизить опасность перинатального инфицирования младенца. Во время лечения и в течение 6 мес после проведенной противовирусной терапии женщина должна соблюдать правила контрацепции.

Приводим типичные клинические примеры из нашей практики, свидетельствующие об эффективности противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у женщин до запланированной беременности в программе профилактики перинатального инфицирования младенцев.

Клинический пример 1

Юлия Х., 16,5 лет, поступила в детский гепатологический центр по поводу обнаружения антител к вирусному гепатиту С, повышения активности АлАТ и АсАТ. В анамнезе: около 4 лет назад перенесла гепатит не уточненной этиологии. При поступлении состояние средней тяжести. Жалобы на повышенную утомляемость, периодические боли в правом подреберье. Склеры субиктеричны. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 18 в минуту. Тоны

сердца ясные, ритмичные. ЧСС 75 ударов в минуту, АД 115/70 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненность при пальпации в правом подреберье, в области проекции рапгеас. Печень из-под реберного края выступает на 2–3–2 см, плотновата, чувствительна при пальпации. Селезенка у реберного края. Периферических отеков нет.

Результаты обследования: активность АлАТ и АсАТ повышена — более четырех норм, anti-HCV положительные, обнаружена RNA HCV, генотип 3a, маркеры вируса гепатита В, HIV не найдены, реакция Вассермана отрицательная. Ультразвуковая картина печени: размеры увеличены, эхоплотность умеренно повышена, гистоплотность паренхимы 21 ед., нижний правый угол закруглен. *V. portae* 0,8 см. Больная была направлена в Клинику пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова, где проведена пункционная биопсия печени. Индекс гистологической активности равен 10 баллам по Knodell. После проведенного комплексного обследования назначена противовирусная терапия: реферон-ЕС по 3 млн МЕ подкожно трижды в неделю, рибавирин ежедневно. Через месяц отмечена нормализация печеночных ферментов, спустя 3 мес RNA HCV не обнаружена. Курс противовирусной терапии — 24 нед.

Через год после завершения лечения у пациентки наступила беременность. На 5-й и 30-й неделях беременности anti-HCV положительные, RNA HCV не обнаружена, показатели АлАТ и АсАТ в пределах нормы. Беременность закончилась самопроизвольными родами. Родилась девочка с массой 3250 г. Учитывая, что у мамы отсутствует вирус HCV, рекомендовано грудное вскармливание.

В возрасте 1 мес ребенок и мать обследованы в детском гепатологическом центре, одновременно в НИИ вирусологии РАМН исследован иммунологический статус. У матери: anti-HCV положительные, RNA HCV не

выявлена, активность АлАТ и АсАТ в норме; при иммунологическом исследовании показатели Т-лимфоцитов, Т-хелперов, CD-8 клеток, иммунорегуляторного индекса (ИРИ), CD-54 в норме, апоптоз CD-95 умеренно повышен. Длительность наблюдения за матерью после противовирусной терапии — 3 года. На протяжении этого периода anti-HCV IgG core, NS положительные, в низкой концентрации, маркер репликации вируса не обнаруживается, активность АлАТ и АсАТ в норме, иммунологический статус без особенностей. Констатирован стойкий вирусологический ответ на лечение.

У ребенка в возрасте 1, 3 и 6 мес биохимические пробы в пределах возрастной нормы, anti-HCV положительные, RNA HCV не найдена; при иммунологическом исследовании в 1 и 3 мес отмечено незначительное повышение общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, в 9 мес — возрастная норма. Ультразвуковая картина печени и селезенки без особенностей. Элиминация anti-HCV констатирована в 9 мес. При динамическом наблюдении в возрасте до 3 лет девочка остается здоровой.

Клинический пример 2

Ольга Ш., 28 лет, медицинский работник, обследована в детском гепатологическом центре вместе с новорожденной дочерью (возраст ребенка 1 мес 2 нед). Впервые антитела к вирусу гепатита С выявлены у женщины до наступления настоящей беременности, инфекционистом не наблюдалась, противовирусную терапию не получала. Девочку приложили к груди в родильном зале, грудное вскармливание получала в течение 3 нед.

Результаты обследования матери: активность АлАТ повышена до 5 норм, АсАТ — до 2 норм; anti-HCV положительные, обнаружена RNA HCV, генотип 1b; иммунологическое исследование — повышено процентное содержа-

ние лимфоцитов, CD-95, снижен показатель Т-хелперов.

Результаты обследования ребенка: активность АлАТ — 5,0 ммоль/л (норма до 0,68), АсАТ — 1,8 ммоль/л (норма до 0,4); anti-HCV положительные, обнаружена RNA HCV, генотип 1b; иммунологическое исследование — снижено процентное содержание общего числа лимфоцитов, Т-хелперов, индекс CD-4/CD-8 — 0,8%, что указывает на глубокий иммунодефицит. Данные УЗИ: размеры печени увеличены, эхоплотность умеренно повышена, индекс первого сегмента изменен. Диагноз после проведенного углубленного обследования: хронический гепатит С (перинатальная передача), высокая активность, RNA HCV+, генотип 1b.

Факторы, которые оказывают влияние на то, будет ли инфицирован ребенок, нуждаются в дальнейшем уточнении. В частности, сведения о роли грудного вскармливания противоречивы, обсуждаются вероятные механизмы передачи вируса, их оценка остается неопределенной. С нашей точки

зрения, необходимо учитывать неоднозначность анализируемых анамнестических данных. Так, например, возможны в одном и том же случае в различных ситуациях ответы матери от «исключительно грудное вскармливание» до «ни разу не прикладывался (лась) к груди» и подобные им.

Наш клинический опыт позволяет сформулировать следующие практические рекомендации:

1. При постановке на учет беременных обследование на маркеры вирусов гепатитов HBsAg и anti-HCV обязательно.

2. Степень риска перинатального инфицирования новорожденного вирусом гепатита определяется репликацией вируса у женщины во время беременности.

3. Риск вертикальной передачи вируса гепатита В особенно высок в случаях, когда у женщины одновременно с HBsAg выявляется HBeAg.

4. При обнаружении anti-HCV необходимо сразу и на 30-й неделе беременности провести исследование RNA HCV.

5. Женщинам с маркерами репликации вируса рекомендуется отказ от грудного вскармливания новорожденных.

6. Активная профилактика вертикальной трансмиссии (противовирусная терапия) возможна до наступления планируемой беременности.

7. Пациенткам с хроническим гепатитом с 30-й недели беременности можно рекомендовать виферон — единственный препарат интерферона, разрешенный к применению в акушерской практике.

8. Учитывая, что у 5–7% детей, рожденных больными ХГС и инфицированных перинатально, развивается хронический гепатит, необходимо информировать женщину не только о риске перинатального инфицирования, но и об отсутствии показаний для прерывания беременности.

9. Все дети, рожденные женщинами с маркерами вирусов гепатитов, должны наблюдаться в детском гепатологическом центре с возраста 1–2 мес.

Список литературы

1. *Балаян М.С., Михайлов М.И.* Энциклопедический словарь — вирусные гепатиты. — М., 1999. — 301 с.
2. *Игнатова Т.М.* Хронические заболевания печени вирусной и невирусной этиологии у беременных: тактика ведения, лечения.
3. *Кузин С.Н.* Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителей в России и некоторых странах СНГ: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1998. — 52 с.
4. *Шехтман М.М.* Острые вирусные гепатиты: перинатальные исходы // Акуш. гинекол. — 2000. — № 4. — С. 3–6.
5. *Latifa T.F., King S.M., Roberts E.A.* Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Concise review // Hepatology. — 2001. — Vol. 34, N 2. — P. 223–229.

The organization of specialized aid to pregnant women for prevention of perinatal transfer of hepatitis viruses B and C

I.A. Moskovskaya, G.E. Kholodnyak, Ch.S. Pavlov, V.P. Vasil'yev, R.S. Trifonova, V.A. Kirdeyeva

Experience of organization and running of perinatal viral hepatitis prophylaxis study within gastroenterological center is proposed. Prognostic value of various markers of viruses of hepatitis B and C for vertical transmission was analyzed. Establishment of diagnosis determined algorithm of management of pregnant woman with HBsAg and/or antiHCV, as well as management and feeding of the baby. The program of active prophylaxis of perinatal infection of neonates before planned pregnancy of chronic viral hepatitis patient includes antiviral therapy.

Key words: chronic viral liver diseases at pregnant women, vertical transmission of hepatitis viruses, prophylaxis.

УДК [616.341+616.345+616.381]-006.39.04

Ксантогранулема с поражением тонкой, толстой кишки и брюшины — редкая форма злокачественного гистиоцитоза

Л.В. Тарасова, А.А. Евдокимова

(ГУЗ «Республиканская клиническая больница № 1» Минздравсоцразвития Чувашии)

В статье приводится клинический случай редчайшей формы злокачественного гистиоцитоза — ксантогранулемы с поражением тонкой, в том числе двенадцатиперстной, кишки и брюшины, манифестировавшей у 18-летней пациентки синдромом вторичной экссудативной энтеропатии с потерей белка в просвет кишечника. Отражен длительный, многоступенчатый путь к верификации диагноза.

Ключевые слова: ксантогранулема, злокачественный гистиоцитоз.

Гистиоцитозы представляют собой разнообразную группу заболеваний, при которых отмечается пролиферация клеток мононуклеарной системы (моноцитарно-макрофагальной и дендроклеточной групп). Они характеризуются локальной или генерализованной, реактивной или опухолевой пролиферацией клеток. Гистиоциты происходят из клеток костного мозга под влиянием цитокинов (гранулоцитарно-макрофагальный фактор, фактор некроза опухоли, интерлейкины 3, 4 и др.). Дендритические клетки, возможно, происходят из клеток-предшественников костного мозга или из иммунных клеток под влиянием цитокинов. Дендритические клетки имеют отношение к клеткам Лангерганса, а также к дермальным дендроцитам. Гистиоциты являются компонентом мононуклеарно-фагоцитарной системы, которая регулирует иммунный ответ и играет важную роль в защите от инфекций.

Патологические состояния, связанные с гистиоцитами,

включают в себя три большие группы заболеваний.

1. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ранее известный как гистиоцитоз X).

2. Злокачественный гистиоцитоз.

3. Вирус-ассоциированный гемофагоцитарный синдром.

Злокачественные гистиоцитарные заболевания встречаются чрезвычайно редко, особенно локализованные дендроклеточные опухоли, которые проявляются только местноагрессивным ростом. К злокачественным гистиоцитарным опухолям относятся гистиоцитарные саркомы (локальные или диссеминированные), макрофагальные и дендроклеточные саркомы. Ранее эти злокачественные заболевания обозначались термином «злокачественный гистиоцитоз», предложенным в 1966 г. Rappaport.

Приводимый ниже клинический случай является ярким примером сложного диагностического поиска при злокачественном гистиоцитозе — ксантогранулеме у пациентки 18 лет.

26.04.2004 г. в гастроэнтерологическое отделение ГУЗ «Республиканская клиническая больница № 1» Минздравсоцразвития Чувашии поступила больная Г., 1985 г. р., с жалобами на отеки голеней, стоп, выраженную слабость, отсутствие менструаций в течение последних 6 мес.

Из анамнеза заболевания: в феврале 2003 г. на сроке 12 нед у пациентки произошел самопроизвольный выкидыш. 10.02.2004 г. внезапно появились отеки в области голеностопных суставов, которые стали быстро распространяться вверх. С подозрением на острый тромбоз нижней полой вены больная 20.02 госпитализирована в отделение сосудистой хирургии ГУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», где после проведенных исследований диагноз был исключен.

С подозрением на лимфому забрюшинных лимфоузлов пациентка направлена в специализированный онкологический стационар. При исследовании

крови на сифилис была обнаружена резко положительная реакция Вассермана (++++), проведены дополнительные осадочные серологические анализы крови для исключения сифилиса: РИФ 2+, 3+, РПГА 3+, РИБТ 64%, исследование ликвора: бесцветный, прозрачный, цитоз — 2 клетки, белок 0,066‰, реакция Панди +, РИФ 3+, RW — результат отрицательный. Назначено превентивное лечение водным раствором пенициллина по 100 тыс. ЕД 8 раз в день, внутримышечно в течение 7 дней, на фоне чего отечно-асцитический синдром продолжал нарастать и для исключения онкологического заболевания больная госпитализирована в диагностическое отделение.

При обследовании выявлены гипохромная анемия (Hb 77 г/л, сывороточное железо 5,4 мкмоль/л), гипопротейнемия (уровень общего белка 26 г/л), гипоальбуминемия до 30 относительных процентов. Данные ультразвуковой компьютерной томографии брюшной полости: множество кистозных образований вокруг поджелудочной железы, справа и слева от аорты, в брыжейке, между петлями кишечника, забрюшинно, асцит. 11.03 выполнена лапароскопия, при которой обнаружены признаки интрамурального поражения толстой кишки. 22.03 выполнена верхнесрединная лапаротомия. При ревизии брюшной полости изменений печени и селезенки не найдено, в брюшной полости незначительное количество серозного выпота, сальник не изменен. Стенки толстой кишки утолщены, определяется множество узловых образований, исходящих из серозной оболочки толстой кишки, брыжейка толстой и тонкой кишки утолщена, инфильтрирована, с множеством лимфоузлов размерами от 0,5 до 2 см. Результаты срочного гистологического исследования — в лимфоузле картина реактивной гиперплазии. При

плановом пересмотре препаратов достоверных признаков злокачественного роста не выявлено.

Больная была выписана домой с клиническим диагнозом: сифилис?; состояние после пробного лечения; гипохромная анемия; гипопротейнемия; гипоальбуминемия. Рекомендовано: консультация и лечение у венеролога по месту жительства, консультация фтизиатра для исключения туберкулезной природы поражения. После консультаций фтизиатра: данных за туберкулез легких, кишечника нет, реакция Манту отрицательная, на рентгенограмме органов грудной клетки легочные поля чистые. Консилиум ведущих специалистов ГУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер» вынес заключение о нецелесообразности дальнейшего специфического лечения возможного сифилиса и необходимости исключить неспецифический характер положительной реакции Вассермана.

Для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения больная госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ГУЗ «Республиканская клиническая больница № 1». При осмотре состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, сухие, ломкость волос, ногтей. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Гемодинамика стабильная: АД 110/70 мм рт. ст., пульс 80 ударов в минуту. Язык влажный, чистый. Живот умеренно вздут, активно участвует в акте дыхания, болезненность в проекции послеоперационного рубца, печень и селезенка не увеличены. Перитонеальных симптомов нет. Отмечаются плотные отеки в области голеностопных суставов. Стул регулярный, необильный, оформленный, без примесей. Мочевыделение безболезненное, не учащенное.

На протяжении всего периода стационарного обследования и лечения в общем анализе крови сохранялась гипохромная анемия легкой степени тяжести, умеренно увеличенная СОЭ (до 23 мм/ч). Лейкоформула без особенностей. При исследовании белковых фракций крови обращали внимание снижение общего белка до 37–41 г/л, гипоальбуминемия до 44,4% и диспротеинемия (увеличение процентного соотношения α 1- и α 2-глобулинов). Показатели коагулологических, биохимических тестов, уровень электролитов крови в пределах нормы. Белок в моче не определяется. Копрологическое исследование показало наличие умеренного количества нейтрального жира.

Сохранялась реакция Вассермана: с кардиолипидным антигеном — резко положительная, со специфическим антигеном — сомнительная, быстрый плазмореагиновый тест — резко положительный. В иммунограмме: снижение уровня иммуноглобулинов класса G до 3,5 г/л (норма 7–18) и класса A до 0,7 г/л (норма 0,7–1,5) при нормальном количестве циркулирующих иммунных комплексов (28 ЕД).

При проведении эзофагогастродуоденоскопии констатировано выраженное воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и залуковичных отделов, с почти сплошным налетом фибрина и множественными бляшковидными и полиповидными образованиями диаметром 0,3–0,5 см на внутренней поверхности кишечника. При микроскопическом изучении препарата: слизистая оболочка истончена, строма ворсин с диффузными инфильтратами из лимфоцитов, плазматических клеток и эозинофильных лейкоцитов, многие из ворсин с лимфангиэктазией. Железы с явлением повышенной секреции, отмечалось значительное увеличение бокаловидных

клеток. В отпечатке биоптата — слизь, микрофлора, увеличенные лимфоидные железы, пласты пролиферирующего кишечного эпителия местами с признаками дисплазии. При окраске по Цилю—Нильсену микобактерии туберкулеза не обнаружены

При эндоскопическом осмотре толстой кишки признаков патологии не найдено, но в биопсийном материале прямой кишки обнаружено отложение амилоида. Результаты ультразвуковой диагностики: вокруг поджелудочной железы и брюшного отдела аорты множественные анэхогенные структуры вытянутой формы, различных размеров, шириной до 1,4–3,0 см.

Многokrратно проводились консилиумы в составе ведущих специалистов республиканской больницы и главных специалистов Министерства здравоохранения и социального развития Чувашии. Учитывая, что клиническая картина, развившаяся в возрасте 19 лет, представляется отечно-асцитическим синдромом, коррелирующим с гипопропротеинемией за счет преимущественного снижения концентрации альбуминов, при отсутствии потери белка с мочой, отсутствии патологии сердца, почек, печени, лимфопролиферативных заболеваний, исключенных при тщательном обследовании, заподозрен синдром экссудативной энтеропатии. В основе его патогенеза лежит выделение в повышенном количестве белка в просвет тонкой кишки, что приводит к белковому дефициту в организме и своеобразным клиническим проявлениям. Наиболее характерными симптомами этого синдрома являются периферические отеки, в тяжелых случаях асцит и гидроторакс, коррелирующие со снижением в крови уровня альбуминов и гамма-глобулинов.

Среди типов данного синдрома выделяют первичную идиопатическую кишечную лимфангиэктазию с экссуда-

тивной энтеропатией (болезнь Вальдмана), манифестирующую в юношеском возрасте, и вторичную экссудативную энтеропатию вследствие лимфомы кишечника, болезни тяжелых цепей, амилоидоза кишечника, муковисцидоза, болезней соединительной ткани, глютеновой энтеропатии, болезни Крона, болезни Уиппла.

На фоне проводимой заместительной терапии свежемороженой плазмой, альбумином, полиферментными препаратами, витаминами, пребиотиками (линекс) состояние пациентки улучшилось: исчезли отеки, уменьшилась слабость. Уровень общего белка при выписке из стационара составил 48 г/л, альбуминов — 53,7%.

Начался этап дифференциальной диагностики. Была приглашена и подробно опрошена мама пациентки. С ее слов девочка родилась от первой беременности, на сроке 38 недель с увеличенным в размерах животом (за счет повышенного газообразования в кишечнике) переведена в перинатальное отделение, где в течение месяца находилась под наблюдением врачей. В это время был сделан обзорный рентгеновский снимок брюшной полости, на котором четко видны значительно раздутые кишечные петли, занимающие практически всю брюшную и грудную полости. В 1 год и 3 месяца по поводу жидкого стула с кровью девочка обследовалась в инфекционном отделении по месту жительства с подозрением на острую дизентерию, но диагноз не подтвердился результатами бактериологических анализов. В последующем диарея и боли в животе не беспокоили. В школьном возрасте пациентка физически от сверстников не отличалась.

С целью подтверждения диагноза первичной кишечной лимфангиэктазии, исключения заболевания тяжелых цепей, первичного амилоидоза кишеч-

ника с явлениями вторичной лимфангиэктазии и латентно текущего муковисцидоза макропрепараты слизистой оболочки тонкой кишки были отправлены в НИИ гастроэнтерологии г. Москвы. Проведены телефонные консультации с ведущими специалистами по заболеваниям кишечника профессором А.И. Парфеновым и Л.М. Крумс. Диагноз болезни Вальдмана снят из-за отсутствия достоверных морфологических данных, свойственных этому заболеванию. Для исключения заболевания тяжелых цепей кровь и моча пациентки отправлены в иммунологическую лабораторию ГНЦ РАМН (Москва). Получено заключение: отсутствие патологических моноклональных градиентов в сыворотке крови и моче.

02.07.2004 г. проводится телемост в режиме *on line* с присутствием: Н.М. Беляевой, профессора РМАПО, Д.В. Чуракова, врача хирурга-онколога РОНЦ, В.В. Рыжко, доктора медицинских наук, ведущего сотрудника ГНЦ РАМН, В.Б. Белобородова, профессора, доктора медицинских наук. В ходе демонстрации пациентки и обсуждения имеющейся у нее патологии не исключается опухолевая природа поражения кишечника, лимфатических узлов, брыжейки и брюшины с развитием синдрома гипоальбуминемии, вторичной гипохромной анемии тяжелой степени, синдрома экссудативной энтеропатии и септического состояния. В плане диагностики повторно пересматриваются макропрепараты, взятые при лапаротомии, но признаков злокачественного роста не обнаруживается.

05.07 пациентку в связи со значительным ухудшением состояния (прогрессирующие отеки лица, шеи, голеней, бедер, гидроторакс, асцит, жидкость в малом тазу — по данным УЗИ) переводят в реанимационное отделение ГУЗ «РКБ № 1». В анализах крови гипохромная

анемия средней степени тяжести (эр. $2,8 \cdot 10^{12}/л$, Нб 79 г/л, цв. пок. 0,84), снижение общего белка до 30 г/л, альбуминов до 47%.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции, выполненной 12.07 в положении сидя, обнаружены затемнение нижних отделов правого легкого малой интенсивности с нечеткой верхней границей, затемнение нижних отделов левого легкого средней интенсивности, затемнение малой интенсивности на уровне переднего отрезка III ребра справа. Легочный рисунок усилен, корни малоструктурны, не расширены. Сердечно-сосудистая тень обычного положения и формы. В заключении констатирована правосторонняя пневмония и двухсторонний экссудативный плеврит. Проведена пункция плевральной полости справа и слева. Эвакуировано 1000 мл мутноватой жидкости справа и 1200 мл слева.

По совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных в качестве «рабочего» ставится диагноз: паранеопластический синдром с вторичным генерализованным полисерозитом, гиподиспротеинемией на фоне мезотелиомы, не исключается псевдомиксома брюшины; отечно-асцитический синдром (гидроторакс, асцит); внутрибрюшинная двухсторонняя пневмония; вторичный ДВС-синдром; анемия смешанного генеза тяжелой степени. Больной проводится пульс-терапия преднизолоном 90 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней под прикрытием внутривенного введения кватрала с последующим переводом на поддерживающую терапию преднизолоном 60 мг в сутки, продолжена посиндромная терапия антибиотиками (меронем), сульфасалазинами, пробиотиками, свежезамороженной плазмой. На фоне терапии наступило улучшение: несколько уменьшился отечно-асцитический синдром,

нормализовались температура тела, стул, больная начала самостоятельно сидеть.

По направлению Минздрава-соцразвития Чувашии 30.08.2004 г. больная была госпитализирована в диагностическое отделение *центрального клинико-диагностического комплекса* (ЦКДК) ФГУ «Национальный медико-хирургический центр» (НМХЦ) им. Н.И. Пирогова Минздрава-соцразвития РФ (Москва). Состояние при поступлении удовлетворительное. Гиперемия щек. Периферические лимфоузлы не увеличены. Небольшая пастозность области голеностопных суставов. Движения в суставах в полном объеме. В легких везикулярное дыхание, несколько ослабленное слева в нижнебоковых отделах, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 86 в минуту, АД 105/60 мм рт. ст. Живот безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Стул оформленный, 1 раз в сутки. В анализе крови гипохромная анемия легкой степени, лейкоцитоза нет, СОЭ не увеличена. Снижен уровень сывороточного железа, общего белка, иммуноглобулинов G и A. При компьютерной томографии в брюшной полости вновь обнаружены множественные кистовидные образования, локализующиеся вокруг головки поджелудочной железы, между листками брыжейки.

Больная была проконсультирована заведующей кафедрой гастроэнтерологии ФУВ РГМУ профессором Э.П. Яковенко и главным терапевтом ЦКДК профессором В.П. Тюриным. В дифференциально-диагностическом ряду обсуждались редкие заболевания, протекающие с синдромом экссудативной энтеропатии и кистозными образованиями брюшной полости: болезнь Уиппла (интестинальная липодистрофия), болезнь Кастлемена (гигантская лимфонодулярная гиперплазия), доброкачественные лимфоангиоматозные кисты

брюшной полости. По гистологическим препаратам, полученным при эндоскопическом исследовании тонкой кишки, а также результатам проведенной энтерографии (16.09) невозможно было окончательно установить диагноз.

Больной назначено лечение преднизолоном 20 мг в сутки, колхицином, фамотидином, креоном, мотилиумом, сорбифером, вентером, 10% раствором альбумина, после чего состояние стабилизировалось, отечный синдром исчез, хотя лабораторные симптомы мальабсорбции сохранялись. От повторной диагностической лапаротомии было решено временно воздержаться. В качестве «рабочего» был поставлен диагноз: доброкачественные перитонеальные кисты с лимфостазом. Больная выписана под наблюдение гастроэнтеролога по месту жительства с рекомендациями продолжить прием преднизолона в суточной дозе 20 мг. После выписки на фоне приема сорбифера и 20 мг преднизолона уровень гемоглобина колебался от 105 до 155 г/л, общий белок — 44–56 г/л, восстановился менструальный цикл.

При повторной госпитализации 24.01.2005 г. в федеральную клинику встал вопрос о необходимости морфологической верификации диагноза — иммуногистохимии, электронной микроскопии. После проведения консилиумов с участием ведущих специалистов центра (терапевтов, хирургов, гематологов) принято решение о проведении лапароскопии и, вероятно, мини-лапаротомии с ревизией органов и забором материала для морфологического исследования. Была выполнена лапароскопия. При детальном осмотре тонкой кишки найдены участок с кистозным образованием до 0,5 см и три просовидных высыпания на брыжейке кишки размерами 2–4 мм. Интраоперационная ситуация проконсультирована профессором Н.М. Кузиным,

главным хирургом ЦКДК А.Л. Ливчуком, профессором-рентгенологом В.М. Китаевым, которые определили участок забора биопсийного материала измененной стенки тонкой кишки и одного из лимфатических узлов корня брыжейки и участка сальника. Приводим заключение гистологического исследования за № 1747-54: в материале из образований на серозной оболочке выявлена картина ксантогранулемы (болезнь Оберлинга) с образованием кист и очаговым разрастанием фиброзной ткани; в сальнике мелкие реактивные лимфатические узлы, местами скопления лейкоцитов. Иммуногистохимическое исследование № 257-05: имеются немногочисленные клетки LCA+, CEA-, EMA-, S-100-, CD-30-, в относительно большом количестве видны CD-15+ сегментоядерные гранулоциты. Заключение: признаков гистиоцитоза Х не найдено.

Препараты были отправлены для иммунохимического и гистологического исследования в ГНЦ РАМН, где результаты трактованы членом-корреспондентом, профессором Г.А. Франком. Им был поставлен окончательный морфологически подтвержденный диагноз: ксантогранулема с поражением тонкой, толстой кишки, брюшины; вторичная экссудативная энтеропатия; синдром мальабсорбции (шифр по МКБ-10 Д 76.3). Учитывая наличие дисфункции пораженных органов, было рекомендовано проведение по месту жительства в условиях специализированного гематологического стационара 24-недельного курса химиотерапии в составе преднизолона, 6-меркаптопурина, винбластин, випецида с последующим проведением 6 курсов 6-меркаптопурина 50 мг/м².

После проведенного лечения самочувствие больной удовлетворительное, анемического синдрома и синдрома мальаб-

сорбции нет. Кожа и слизистые оболочки обычной окраски. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное. Хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Шумы не выслушиваются. Пульс 80 ударов в минуту. АД 110/60 мм рт. ст. Живот при пальпации безболезненный. Печень по Курлову 13:12:11 см. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме. Двигательных и чувствительных расстройств нет.

С 09.11 по 18.11.2006 г. с целью уточнения дальнейшей тактики ведения больная стационарно обследуется в ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» г. Москвы. Данные проведенного исследования: HBsAg, анти-HCV, анти-ВИЧ – результаты отрицательные; RW: ИФА – результат положительный, РПГА – неопределенный, МРП – слабopоложительный, РИТ – положительный, РИФ – слабopоложительный, КСР – положительный. Общий анализ крови: эр. $4,6 \cdot 10^{12}$, Hb 131 г/л, цв. пок. 0,8, л. $2,9 \cdot 10^9$, э. 4%, с/я 71%, п/я 12%, лимф. 6%, мон. 6%, б. 1%, тромб. $542 \cdot 10^9$, СОЭ 10 мм/ч. Общий анализ мочи: плотность 1020, белок, сахар – нет, лейкоц. 2–3 в поле зрения. Биохимический анализ крови: билирубин 16 мкмоль/л, АлАТ 47 ед/л, АсАТ 25 ед/л, мочевиная кислота 232 мкмоль/л, креатинин 50 мкмоль/л, сывороточное железо 12 мкмоль/л, альбумин 34 г/л, калий 4,5 ммоль/л, хлориды 102 ммоль/л, натрий 146 ммоль/л, СРБ отрицательный, витамин В₁₂ 444 pg/ml (норма 239–931), фолиевая кислота 11 ng/ml (норма 2,7–20,0).

При компьютерной томографии органов брюшной полости 14.11 на серии томограмм в забрюшинном пространстве по-прежнему определяются два

кистозидных образования, одно из которых исходит из стенки двенадцатиперстной кишки, другое – из проксимального отдела тощей кишки, в сравнении с предыдущим исследованием (05.2006 г.) размеры этих образований уменьшились до 4,2 и 3 см соответственно. Кроме того, отмечается уменьшение размеров и количества узелковых образований по серозным оболочкам брыжейки. Рекомендательный диагноз: злокачественный гистиоцитоз (ксантогранулема с поражением тонкой, в том числе двенадцатиперстной, кишки и брюшины) – шифр по МКБ-10 С 96.1. Осложнение основного заболевания: синдром мальабсорбции. Сопутствующее заболевание: сифилис скрытый, неизвестный.

Рекомендовано: от курса цитостатического лечения воздержаться, провести лечение бензиллилин-пропакаином – внутримышечно 1,2 млн ЕД 1 раз в сутки 21 день, 2 нед перерыв, курс продолжить в течение 10 дней; повторная госпитализация в ФГУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова через 6 мес в мае 2007 г.

Интересными в данном клиническом случае являются крайне редкая встречаемость варианта злокачественного гистиоцитоза с выраженным синдромом экссудативной энтеропатии, выступившей на первый план в клинической картине заболевания и обусловившей тяжелое состояние пациентки, а также достаточно длительный и сложный путь к верификации диагноза. Следует подчеркнуть, что только настойчивость и слаженность действий врачей различных специальностей на разных этапах оказания медицинской помощи – муниципально, субъектного и федерального уровней – позволили прийти к постановке данного редчайшего диагноза и реально помочь молодой пациентке.

Список литературы

1. *Амеев Ю.Г., Григорян В.А., Крапивин А.А.* и др. Опухоль почки. — М.: Гэотар-Мед, 2000. — 53 с.
2. *Белов Б.С.* Болезнь Уиппла // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 23.
3. *Захарова Е.В., Хрыкина А.Н., Проскурнева Е.П.* и др. Случай первичного амилоидоза — трудности диагностики и лечения // Нефрол. диализ. — 2002. — Т. 4, № 1.
4. *Логинов А.С., Парфенов А.И., Полева Н.И.* Болезнь Уиппла: результаты длительного наблюдения // Тер. арх. — 1998. — № 9.
5. *Нурмухаметова Е.* Хроническая осмотическая диарея у детей // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, № 23.
6. *Парфенов А.И.* Энтерология. — М.: Триада-Х, 2002. — 725 с.
7. *Парфенов А.И., Крумс Л.М.* Синдром нарушенного всасывания // Consilium Medicum. — 2003. — Т. 5, № 7 (прил.).

Xanthogranuloma with involvement of small, large intestine and peritoneum – a rare type of malignant histiocytosis

L.V. Tarasova, A.A. Yevdokimova

Article presents a clinical case of the rare type of malignant histiocytosis - xanthogranulomas with involvement of small, large intestine and peritoneum in 18-years old female patient with syndrome of secondary exudative protein-losing enteropathy. The long, many-stage way in verification of diagnosis is shown. Authors hope, that analysis of presented clinical case will be interesting to doctors of any speciality.

Key words: xanthogranuloma, malignant histiocytosis.

Уважаемые читатели!

Мы продолжаем публикацию практических руководств Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО) на страницах «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии».

Концепция разработчиков практических руководств ВГО заключается в донесении до врачей-гастроэнтерологов во всех регионах мира определенных правил и стандартов, оказывающих помощь в постановке диагноза и лечении гастроэнтерологических и гепатологических больных на основе общих для всех стран положений. Руководства проходят процесс авторской разработки, редактирования и рецензирования под руководством председателя Комитета по руководствам и публикациям ВГО профессора Michael Fried.

Наши читатели имеют возможность сравнить руководства с уже известными работами, почерпнуть что-то новое для себя, творчески применять полученные дополнительные знания в целях улучшения диагностики и лечения своих пациентов.

Главный редактор журнала
академик РАМН
В.Т. Ивашкин

Член Комитета по руководствам
и публикациям ВГО
А.С. Трухманов



WGO Practice Guideline: Dysphagia

*Produced by the World Gastroenterology Organisation (WGO)
Guidelines and Publications Committee
The source of the original version is on the WGO website
www.worldgastroenterology.org*

Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО) Дисфагия

*Создано Комитетом по руководствам и публикациям
Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО)
Оригинальная версия находится на вебсайте ВГО
www.worldgastroenterology.org*

Авторы обзора

J.R. Malagelada (председатель)
F. Bazzoli
A. Elewaut
M. Fried
J.H. Krabshuis
G. Lindberg
P. Malfertheiner
P. Sharma
N. Vakil

Содержание

1. Определение
2. Вступление и основные положения
3. Значение заболевания и эпидемиология
4. Причины дисфагии
5. Клиническая диагностика
6. Лечебная стратегия
7. Список литературы
8. Полезные вебсайты и руководства
9. Вопросы, комментарии читателей и контакт с ними

1. Определение

Дисфагия — это либо затруднение, возникающее у пациента в начале глотания (обычно определяется как ротоглоточная дисфагия), либо ощущение

затруднения прохождения пищи или жидкости ото рта к желудку (обычно определяется как пищеводная дисфагия).

Дисфагия, таким образом, — это восприятие того, что имеет ся препятствие для нормального движения проглоченной пищи.

2. Вступление и основные положения

Глотание в целом регулируется соответствующим центром, находящимся в продолговатом мозге, а в средней и дистальной части пищевода — в основном мощным автономным перистальтическим рефлексом, который координируется межмышечным нервным сплетением, расположенным в стенке пищевода. На рис. 1 показаны физиологические механизмы, вовлеченные в разные фазы глотания.

Поступление пищи в полость рта Жевание и формирование пищевого комка	Ротовая фаза
Язык поднимается и проталкивает комок в глотку Мягкое нёбо поднимается, чтобы закрыть носоглотку Глотка и подъязычная кость двигаются кпереди и вверх Надгортанник двигается кзади и вниз, чтобы закрыть вход в трахею Дыхание прекращается Глотка сокращается	Ротоглоточная фаза
Верхний пищеводный сфинктер раскрывается Пищевой комок поступает в пищевод Пищевод последовательно сокращается Раскрывается нижний пищеводный сфинктер Пищевой комок поступает в желудок	Пищеводная фаза

Рис. 1. Фазы этапов глотания

На основании жалоб пациента должно быть сделано заключение о локализации поражения, приводящего к развитию дисфагии. Поражение будет находиться либо в том месте, на которое указывает по своим ощущениям пациент, либо ниже указанной локализации.

Необходимо выяснить, после принятия какой пищи (твердой, жидкой или той и другой) возникает дисфагия, является она постоянной или перемежающейся. Следует определить также продолжительность проявления симптомов.

Важно исключить одинофагию (болезненное проглатывание), хотя она часто может возникать вместе с дисфагией. И наконец, основанный на выявлении и анализе симптомов дифференциальный диагноз должен исключить наличие *globus hystericus* (ощущение комка в глотке), сдавление грудной клетки, затрудненное дыхание и фагофобию (боязнь глотания).

Главные пункты жалоб и анамнеза:

- Локализация затруднения прохождения пищи
- Характер пищи и/или жидкости
- Дисфагия постоянная или перемежающаяся
- Длительность существования симптоматики

Опорные пункты: является дисфагия ротоглоточной или пищеводной? Такое заключение

• Ослабленный кашлевой рефлекс

• Приступ удушья (отмечено, что попадание пищи в гортань и аспирация могут происходить без сопутствующего удушья или кашля)

• Дизартрия или диплопия (могут быть обусловлены неврологическими нарушениями, которые вызывают ротоглоточную дисфагию)

• Дурной запах изо рта (может отмечаться у пациентов с содержащим пищевые массы большим дивертикулумом Ценкера, а также с прогрессирующей ахалазией или длительно существующей обструкцией просвета пищевода, приводящей к скоплению разлагающейся пищи)

Точный диагноз может быть установлен на основании наличия неврологических нарушений, сопровождающих ротоглоточную дисфагию. Это могут быть:

• Гемипарез, возникший вследствие перенесенного *острого нарушения мозгового кровообращения* (ОНМК)

• Птоз век

• Признаки миастении (слабость к концу дня)

• Болезнь Паркинсона

• Другие неврологические заболевания, включая шейную дистонию, шейный гиперостоз, порок развития Арнольда—Киари (смещение головного мозга в каудальном направлении и ущемление его в большом затылочном отверстии)

• Поражение (дефицит) эфферентных нервных волокон, участвующих в регуляции глотания, может также быть причиной ротоглоточной дисфагии.

2.2. Пищеводная дисфагия — главные проявления

Пищеводная дисфагия может быть названа «нижней» дисфагией, так как она преимущественно локализуется в дистальном отделе пищевода, хотя необходимо отметить, что неко-

можно сделать на основании очень тщательного расспроса, который обеспечивает возможность точной оценки типа дисфагии (ротоглоточная дисфагия по сравнению с пищеводной встречается в 80–85% случаев).

2.1. Ротоглоточная дисфагия — главные проявления

Ротоглоточная дисфагия может также быть названа «высокой» дисфагией, так как она имеет отношение к полости рта или глотке.

Пациенты в данной ситуации испытывают затруднение в начале глотания и обычно указывают на шейную область как на локализацию этого затруднения.

При орофарингеальной (ротоглоточной) дисфагии наблюдаются следующие симптомы:

- Трудности в начале глотания
- Срыгивание пищи через нос
- Кашель
- Изменение речи («носовая» речь)

торые пациенты с пищеводной дисфагией, такой как ахалазия, могут жаловаться на затруднение глотания в шейном отделе пищевода, что мимикрирует ротоглоточную дисфагию.

- Дисфагия, которая возникает в равной степени после принятия как твердой, так и жидкой пищи, часто вызывает подозрение на наличие двигательных расстройств пищевода. Такое подозрение усиливается в тех случаях, когда интермиттирующая дисфагия при приеме и твердой, и жидкой пищи сопровождается болями в груди.

- Дисфагия, которая проявляется при приеме только твердой, но никогда жидкой пищи,

свидетельствует о возможности механической обструкции со стенозом просвета пищевода менее 15 мм. В случае прогрессирования заболевания необходимо думать о возможности развития пептической стриктуры или карциномы. При этом следует иметь в виду, что у больных с пептической стриктурой имеется длительный анамнез изжоги, но не бывает потери массы тела. В противоположность этому пациенты со злокачественными новообразованиями пищевода — это люди старшего возраста с выраженной потерей массы тела.

Объективное обследование больных с пищеводной

дисфагией обычно дает мало результатов, хотя в случаях рака пищевода могут пальпироваться увеличенные шейные и надключичные лимфатические узлы. Кроме того, у некоторых пациентов со склеродермией и вторичными пептическими стриктурами может иметь место CREST-синдром (кальциноз, болезнь Рейно, эзофагит, склеродактилия, наличие телеангиоэктазий).

Запах изо рта может навести на мысль о наличии ахалазии или длительно существующей обструкции с накоплением медленно разлагающихся остатков пищи в просвете пищевода.

3. Значение заболевания и эпидемиология

Дисфагия является распространенным страданием. Так, при оказании срочной медицинской помощи она может наблюдаться в 33% случаев, а анализ данных об оказании помощи на дому показывает, что 30–40% больных имеют нарушения глотания, которые приводят к большому количеству аспирационных осложнений.

С другой стороны, глобальные эпидемиологические сведения отсутствуют, поскольку количество основных заболеваний, которые могут вызвать дисфагию, значительно различ-

ся между Западной Европой, Северной Америкой, Южной Азией, Ближним Востоком и Африкой. Кроме того, заболеваемость зависит от возраста пациентов. Следует помнить о том, что спектр нарушений при дисфагии у детей отличается от такового в старшем возрасте. Таким образом, только аппроксимация возможна в глобальном масштабе. В целом дисфагия возникает в любом возрасте, но с годами частота ее развития увеличивается.

У молодых пациентов дисфагия часто сопутствует трав-

мам головы и шеи, так же, как раку горла и полости рта. Частота опухолей различается по странам. В США, например, доминирующим видом рака пищевода является аденокарцинома, в Индии и Китае преобладает плоскоклеточный рак. Аналогичным образом послеожоговая стриктура пищевода (у лиц, принявших коррозионные вещества с суицидальной целью) и туберкулез также могут быть важными причинами дисфагии в странах, не относящихся к западному миру.

4. Причины дисфагии

Для того чтобы установить этиологию дисфагии полезно следовать той классификации, которая предназначена для оценки симптомов, т. е. той, которая позволяет выявить отличия между заболеваниями, наиболее часто поражающими глотку и проксимальный отдел пищевода (ротоглоточная, или «верхняя» дисфагия), и заболеваниями, которые чаще всего поражают тело пищевода и пищеводно-желудочное соеди-

нение (пищеводная, или «нижняя» дисфагия). Однако следует иметь в виду тот факт, что многие расстройства частично совпадают и могут быть причиной как ротоглоточной, так и пищеводной дисфагии. Очень важно тщательное изучение истории болезни, включающее оценку проводимого лечения, поскольку лекарственные препараты могут быть вовлечены в патогенез дисфагии.

4.1. Ротоглоточная дисфагия

У молодых пациентов ротоглоточная дисфагия в большинстве случаев возникает вследствие воспалительных заболеваний мышц, наличия мембран и кольцевидных образований. У людей старшего возраста причиной этого вида дисфагии чаще всего бывают расстройства *центральной нервной системы* (ЦНС), включая инсульт, болезнь Паркинсона и деменцию. Как правило, необходимо

провести дифференциальную диагностику между механическими причинами и нарушениями моторики нейромышечного происхождения, которые указаны ниже.

4.1.1. Механические причины

- Инфекция (в том числе ретроперитонеальные абсцессы)
- Зоб
- Лимфоденопатия
- Дивертикул Ценкера (при наличии маленького дивертикула причиной может служить дисфункция верхнего пищеводного сфинктера)
- Патология мышц (миозит, фиброз)
- Злокачественное поражение головы и шеи
- Шейные остеофиты (редко)
- Злокачественное поражение рта и глотки (редко)

4.1.2. Нейромышечные расстройства

- Заболевания ЦНС: инсульт, болезнь Паркинсона, паралич черепных нервов, или бульбарный паралич (рассеянный склероз, болезнь двигательного нейрона), боковой амиотрофический склероз.
- Контрактильные расстройства, такие как крикофарингеальный спазм (дисфункция верхнего пищеводного сфинктера) или миастения гравис, окулофарингеальная мышечная дистрофия и др.

Постинсультная дисфагия выявляется почти в 50% случаев. Тяжесть дисфагии зависит от

тяжести инсульта. У 50% пациентов с болезнью Паркинсона проявляется ряд симптомов, сопряженных с ротоглоточной дисфагией, и почти у 95% нарушения обнаруживаются при проведении видеоэзофагографии. Клинически выраженная дисфагия может выявиться и на ранних стадиях болезни Паркинсона, но гораздо чаще – на поздних.

4.1.3. Другие причины

- Неправильное расположение зубов
- Язвы полости рта
- Ксеростомия
- Длительное применение пенициллина

4.2. Пищеводная дисфагия

Наиболее часто причины дисфагии подразделяют на три типа:

- Поражения слизистой оболочки («внутренние»), которые приводят к сужению просвета вследствие воспаления, фиброза или роста опухоли
- Болезни средостения («наружные»), которые приводят к обструкции пищевода путем прямого сдавления или вследствие увеличения лимфатических узлов
- Нейромышечные заболевания, поражающие гладкие мышцы пищевода и его иннервацию, нарушающие перистальтику либо работу нижнего пищеводного сфинктера, или то и другое.

В большинстве случаев пищеводную дисфагию вызывают:

1) инородные тела в просвете пищевода (обычно служат причиной острой дисфагии)

2) поражения слизистой оболочки:

- *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* – ГЭРБ (пептическая стриктура)

- Пищеводные кольца и мембраны (сидеропеническая дисфагия или синдром Пламмера–Винсона) [1]

- Опухоли пищевода
- Поражения пищевода химическими веществами (проглатывание щёлоча, лекарственный эзофагит, склеротерапия варикозно-расширенных вен)

- Радиационные поражения
- Инфекционный эзофагит
- Эозинофильный эзофагит

3) Болезни средостения:

- Опухоли (в том числе рак легкого, лимфома)

- Инфекции (в том числе туберкулез, гистоплазмоз)

- Сердечно-сосудистые заболевания (дилатация предсердия, давление сосуда)

4) Заболевания, поражающие гладкую мускулатуру и ее иннервацию:

- Ахалазия
- Склеродермия
- Другие двигательные нарушения

- Состояние после хирургических вмешательств (фундопликации, имплантации антирефлюксных механических устройств)

5. Клиническая диагностика

5.1. Введение

Тщательное обследование, принимающее во внимание все ключевые диагностические элементы, часто позволяет поставить диагноз с полной уверенностью. Необходимо точно определить локализацию того места, в котором пациент ощущает затруднения глотания (ротоглоточная или пищеводная дисфагия).

5.2. Диагностика и лечебные мероприятия при ротоглоточной дисфагии

Хронометрируемый тест с проглатыванием воды считается недорогим и полезным скрининговым тестом, дополняющим сведения, полученные при изучении жалоб, анамнеза и клиническом обследовании.

При проведении теста пациент выпивает 150 мл воды из

стакана так быстро, как только может, при этом врач регистрирует время и количество глотков. На основе этих данных может быть рассчитана скорость проглатывания и средний объем глотка. Этот тест имеет чувствительность для идентификации дисфагии более 95%. Он может быть дополнен «пищевым тестом» с использованием небольшого кусочка пудинга,

который помещают на спинку языка [2].

В то время как тест с проглатыванием воды может быть использован для установления диагноза дисфагии как таковой, он выявляет аспирацию лишь в 20–40% случаев, поскольку (как описано выше) кашлевой рефлекс отсутствует.

Более специфичными и надежными для оценки дисфагии должны рассматриваться такие тесты, которые зависят от клинических характеристик пациента и выраженности его жалоб. В этом отношении надо отметить, что рентгеноскопическое исследование процесса проглатывания (известное как «рентгенологическое исследование с контрастом») является золотым стандартом в диагностике ротоглоточной дисфагии, а назоэндоскопия служит золотым стандартом для оценки морфологических причин дисфагии [3–5]. Видеорентгенологическое исследование может быть

применено для трансляции по Интернету, что облегчает интерпретацию полученных данных в отдаленных местах [6]. Рентгеноскопическое исследование может также помочь в определении риска развития аспирационной пневмонии [7].

Приведенный ниже алгоритм (рис. 2) содержит показания для проведения более сложных тестов и процедур, необходимых для выбора специализированной терапии.

5.3. Диагностика и методы лечения пищеводной дисфагии

5.3.1. Жалобы и анамнез

История болезни должна быть рассмотрена прежде всего. Главная задача в случае пищеводной дисфагии – исключить злокачественный процесс. История развития заболевания может дать ключ в этом отношении. Злокачественное новообразование можно заподозрить, если:

- Продолжительность заболевания короткая (менее 4 мес)
- Болезнь прогрессирует
- Дисфагия проявляется больше при принятии твердой, а не жидкой пищи
- Отмечается потеря массы тела

В большей степени возможна ахалазия, если:

- Дисфагия имеет место после принятия как твердой, так и жидкой пищи
- Проблема существует много лет
- Отсутствует потеря массы тела

В отношении выбора диагностических тестов имеются некоторые разногласия, которые касаются выбора первоочередного метода исследования – либо эндоскопии, либо рентгенологического с контрастом.

5.3.2. Рентгенологическое исследование с контрастом

Бариевая эзофагография (проводится в положении лежа

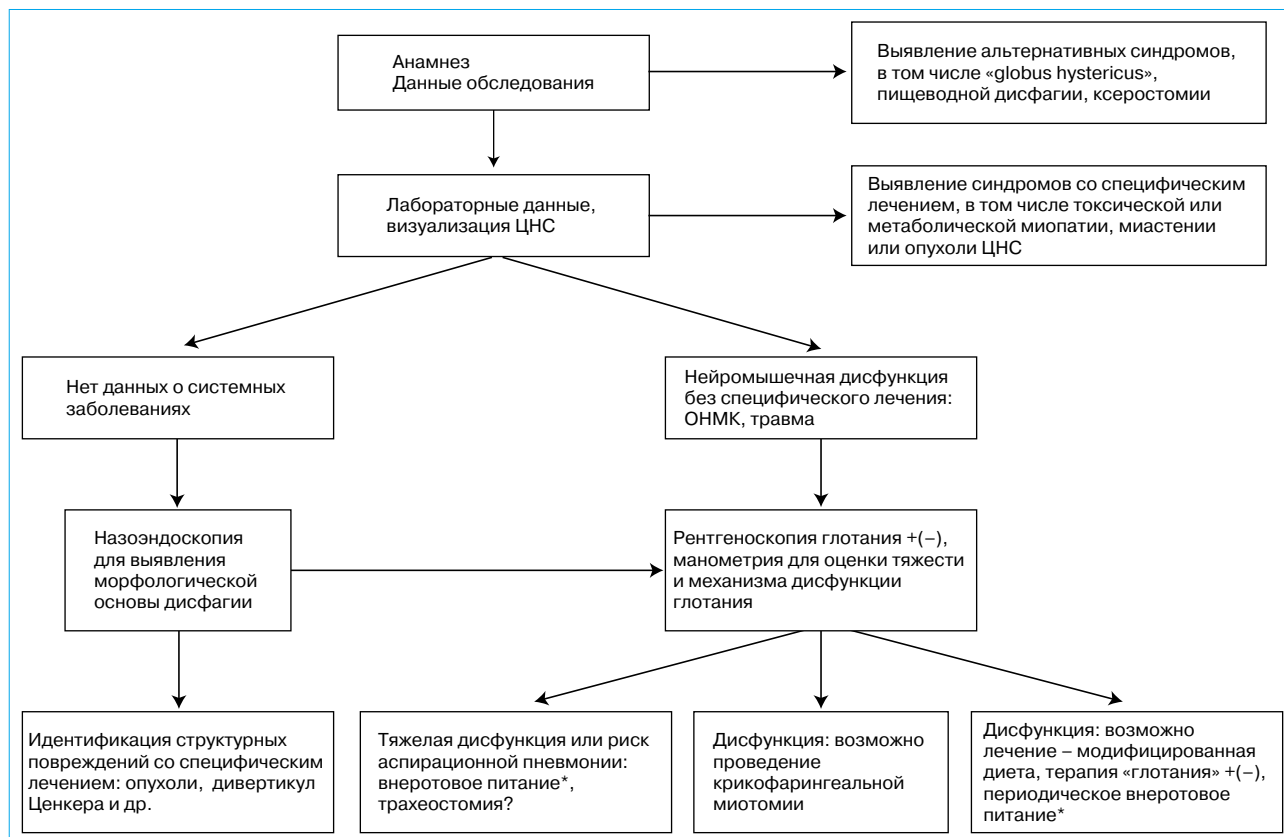


Рис. 2. Обследование и методы лечения пациентов с ротоглоточной дисфагией

*В острых случаях через катетер в тощей кишке, в хронических ситуациях – через гастростому или еюностому.

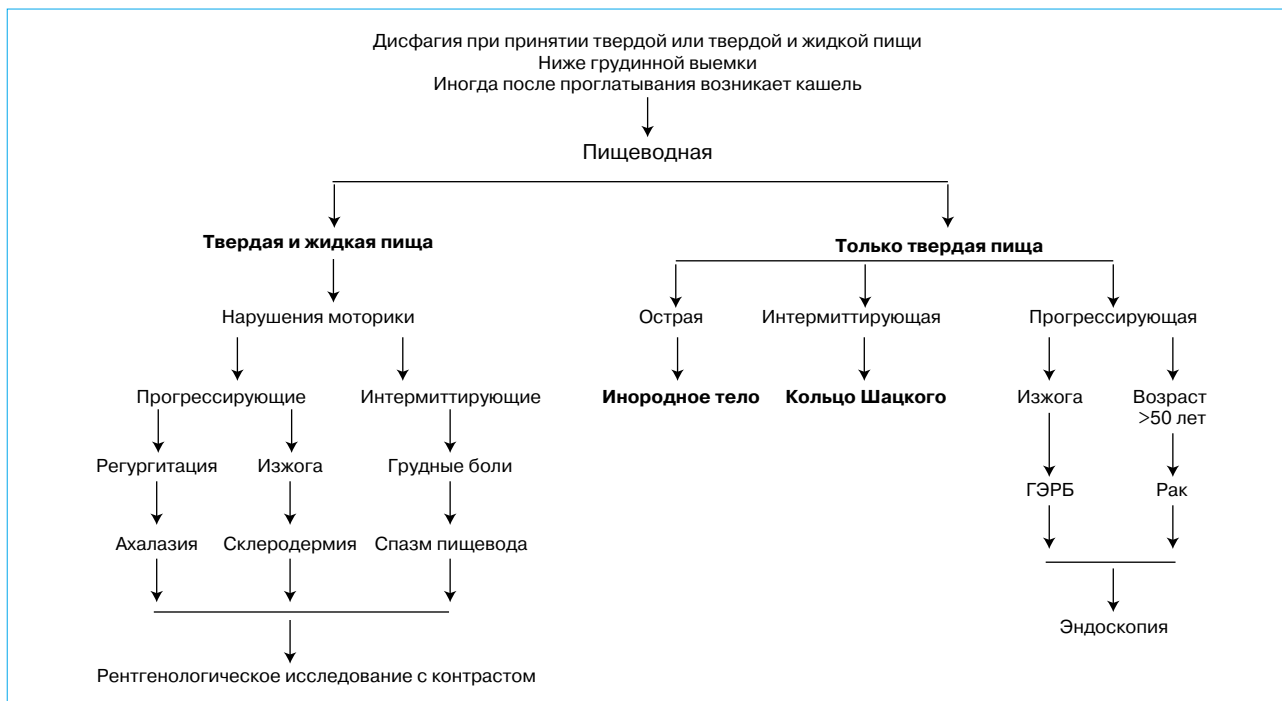


Рис. 3. Обследование и методы лечения пациентов с пищевой дисфагией

и стоя) позволяет обнаружить сужение просвета пищевода и идентифицировать причины обструкции, наличие мембран и колец. Исследование с применением контраста в период проглатывания является наиболее приемлемым начальным тестом. Оно может оказаться полезным для выявления ахалазии и диффузного спазма пищевода, хотя именно эти заболевания могут быть более точно диагностированы с помощью манометрии. Рентгенологическое исследование может быть проведено с применением бариевой таблетки, которая дает возможность выявить даже незначительные стриктуры. У пациентов с дисфагией рентгенологическое исследование пищевода может также быть полезным в тех случаях, когда результаты эндоскопии оказались неинформативными.

5.3.3. Эндоскопия

Эндоскопия выполняется с помощью фиброоптического эндоскопа, проводимого через рот в желудок с детальной

визуализацией верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Процесс введения эндоскопа в полость желудка очень важен для исключения псевдоахалазии, связанной с опухолью пищеводно-желудочного соединения. На рис. 3 приводится алгоритм принятия решения о том, какое исследование может быть более полезным.

5.3.4. Другие диагностические тесты

• Пищеводная манометрия

Этот диагностический метод менее доступен, чем рентгенологическое исследование с контрастом и эндоскопия, однако в отдельных случаях может оказаться полезным. Метод основан на измерении давления в просвете пищевода с помощью датчиков давления или перфузионной методики.

Манометрия показана тогда, когда предполагается, что причина дисфагии — пищеводная, но она не была выявлена ни с помощью рентгенологического метода, ни при проведении эндоскопии. При этом была

проведена адекватная антирефлюксная терапия (с излечением эзофагита, что было доказано эндоскопически).

Тремя главными причинами дисфагии, которые можно выявить с помощью манометрии, являются: ахалазия, склеродермия (неэффективная перистальтика пищевода) и спазм пищевода.

• Радионуклидная сцинтиграфия пищевода

Пациент проглатывает жидкость, содержащую радиоактивную метку (например, воду, смешанную с коллоидной серой, меченной технецием⁹⁹), и затем проводится измерение радиоактивности пищевода. У пациентов с нарушением сократимости последнего типичным является замедление транзита радиоактивной метки. Эта техника первоначально использовалась в исследовательских целях, но в настоящее время в некоторых специализированных институтах начинает применяться в клинических целях.

6. Лечебная стратегия

6.1. Ротоглоточная дисфагия

Существует немного методов лечения ротоглоточной дисфагии, поскольку неврологические и нейромышечные расстройства, которые приводят к появлению дисфагии, крайне редко могут быть устранены с помощью лекарственных препаратов или хирургического вмешательства. Заметными исключениями являются методы, применяемые при болезни Паркинсона и миастении. Наибольшее значение имеют методы лечения осложненных дисфагии. В этом отношении выявление риска аспирации служит ключевым моментом в процессе выбора метода терапии.

Питание и диета

Изменение диеты с переходом на мягкую пищу и выбор определенной позы при ее приеме, как правило, дают положительный результат. Безусловно, при этом существенное влияние может оказать изменение консистенции пищи, например питание густыми жидкостями или очень мягкими продуктами [8]. Особое внимание должно уделяться контролю за достаточной калорийностью пищи и количеством жидкости (риск дегидратации). Добавление лимонной кислоты улучшает глотательные

рефлексы, возможно, за счет улучшения вкуса и стимуляции кислотой [9]. Дополнительное назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента для усиления кашлевого рефлекса может также оказаться полезным [10].

В случае наличия высокого риска аспирации или когда прием пищи через рот не обеспечивает поддержания адекватного нутритивного статуса, должны быть рассмотрены альтернативные методы питания. Мягкая трубка с достаточным внутренним диаметром может быть установлена в пищеводе под рентгенологическим контролем. Питающая гастростома после инсульта уменьшает летальность и улучшает нутритивный статус в сравнении с назогастральным зондовым способом питания. Чрескожная эндоскопическая гастростомия позволяет провести гастростомическую трубку в желудок через чрескожный вход в брюшную полость под контролем эндоскопии и, при возможности ее выполнения, является более предпочтительной по сравнению с хирургической гастростомией. Вероятность того, что питающая гастростома может быть удалена в будущем у больных пожилого возраста, страдающих

двусторонним инсультом или у которых при первичном рентгеноскопическом исследовании имела место аспирация, весьма невелика [11].

Хирургические методы лечения направлены на устранение спастической дисфагии. Так, крикофарингеальная миотомия обеспечивает улучшение почти в 60% случаев, однако эффективность ее применения остается спорной [12]. Удаление механического препятствия, такого как большой, сдавливающий окружающие ткани дивертикул Ценкера, также помогает довольно часто.

Переобучение глотанию

Различная техника обучения и переобучения глотанию разрабатывается для того, чтобы облегчить его нарушенный процесс. Она включает укрепляющие упражнения, стимуляцию биологической обратной связи, температурную и вкусовую стимуляцию.

6.2. Пищеводная дисфагия

В расположенной ниже таблице представлен список методов лечения пищеводной дисфагии, которые необходимо рассматривать в качестве возможных вариантов.

Методы лечения пациентов с пищеводной дисфагией

Состояние	Консервативное лечение	Инвазивное лечение
Диффузный спазм пищевода	Нитраты, блокаторы кальциевых каналов	Дилатация или продольная миотомия
Ахалазия	Мягкая пища, антихолинергические препараты, блокаторы кальциевых каналов	Дилатация, инъекция токсина ботулизма, миотомия Геллера
Склеродермия	Антирефлюксные препараты, системная лекарственная терапия склеродермии	Отсутствует
ГЭРБ, стриктура	Антирефлюксные препараты (ингибиторы протонной помпы)	Фундопликация
Инфекционный эзофагит	Антибиотики, нистатин, ацикловир	Отсутствует
Фарингоэзофагеальный (ценкеровский) дивертикул	Отсутствует	Эндоскопическое или наружное удаление после крикофарингеальной миотомии
Кольцо Шацкого	Мягкая пища	Дилатация

6.2.1. Пептическая стриктура

Пептическая стриктура обычно является осложнением ГЭРБ, но она может быть вызвана и некоторыми лекарственными препаратами.

При дифференциальной диагностике необходимо исключить:

— послеожоговую стриктуру после проглатывания разъедающего вещества;

— стриктуру, вызванную лекарственным препаратом;

— послеоперационную стриктуру;

— грибковую стриктуру.

После подтверждения диагноза при эндоскопии в качестве метода выбора проводится дилатация, методика которой приводится ниже.

Пищеводные стриктуры должны быть дилатированы с помощью эластичных бужей Савари увеличивающегося диаметра или баллонами. Выбор типа дилатора должен основываться на опыте его использования в данном лечебном учреждении и опыте врача, а также удобстве его применения, поскольку данные литературы не дают возможность выявить преимущество одного типа дилатора над другим.

Если дилатация выполняется с помощью бужей, то диаметр первого бужа должен быть примерно равным выявленному диаметру стриктуры. Диаметр вводимых бужей увеличивают до того момента, пока впервые не возникнет сопротивление, после чего в течение одной процедуры дополнительно можно ввести еще два последующих бужа. Если же используется баллонный дилатор, то первоначальная дилатация должна быть ограничена диаметром баллона не более 45 Fr (Freich Size). Кажется, что степень начальной дилатации стриктуры не влияет ни на риск развития рецидива, ни на необходимость проведения повторной процедуры, поэтому концепция «агрессивной» дилатации для предотвращения рецидива находит

немного сторонников. Степень дилатации у каждого пациента должна определяться с учетом его реакции на проводимое лечение, а также тех трудностей, которые возникают при проведении процедуры. Опыт показывает, что у большинства больных хороший результат лечения достигается при использовании баллона диаметром от 40 до 45 Fr. Стриктуры, как правило, не должны расширяться баллонами диаметром сверх 60 Fr.

Энергичная антирефлюксная терапия с использованием ингибиторов протонной помпы или фундопликация уменьшают выраженность дисфагии и необходимость последующей дилатации пептических стриктур пищевода. У пациентов со стойким течением дисфагии или в случаях рецидива заболевания после впервые проведенных дилатации и антирефлюксной терапии перед повторной дилатацией необходимо провести курс лечения рефлюкс-эзофагита с последующим эндоскопическим контролем эффективности этого курса. При достижении хороших результатов терапии вопрос о повторной дилатации решается эмпирически. Тех пациентов, у которых после дилатации наступило только кратковременное облегчение, можно обучить технике самобуживания. При наличии рефрактерных стриктур может быть рассмотрена возможность введения в ткань стриктуры кортикостероидов. В редких случаях при наличии истинных рефрактерных стриктур требуются резекция пищевода и проведение его пластики. В исключительных ситуациях при наличии доброкачественных стриктур может быть рекомендовано эндолюминальное протезирование [13]. Риск перфорации составляет около 0,5%. В случаях явной перфорации обычно возникают показания к проведению хирургического лечения.

6.2.2. Лечение «колец» пищевода (кольцо Шацкого)

Дилатация пищеводных «колец», заключающаяся во введении или бужа большого диаметра, или баллона (45–60 Fr), имеет целью не растяжение, а разрыв этих колец. Безусловно, после проведения такой дилатации необходимо назначить очень интенсивную антирефлюксную терапию. В дальнейшем эмпирически следует решать вопрос о необходимости повторного расширения. Следует иметь в виду и предупредить об этом пациента, что велика вероятность рецидива дисфагии и повторного расширения. При быстро возникающем рецидиве дисфагии или ее сохранении после дилатации следует провести манометрическое исследование пищевода для исключения ахалазии кардии. Если подобное нарушение двигательной функции пищевода (ахалазия) действительно имеет место, то следует заняться лечением именно его. Если подобного нарушения моторики нет, то надо провести эндоскопию и убедиться в том, что явления эзофагита купированы, а кольцо действительно разорвано. Пациентам, демонстрирующим персистенцию колец, показан повторный курс их дилатации. При отсутствии эффекта от процедур дилатации стандартными бужами и баллонами могут быть показаны следующие лечебные процедуры: расширение баллонами с большим диаметром (теми, которые используются при лечении ахалазии), эндоскопическая электроэксцизия или хирургическая резекция. Эти виды лечения применяются редко и только после полного исключения других причин дисфагии.

6.2.3. Ахалазия кардии

Ведение больных ахалазией кардии во многом определяется тем, насколько выражен у них риск хирургического вмешательства. Для тех, у кого полностью исключена возмож-

ность проведения оперативного лечения, предусматривается назначение инъекций токсина ботулизма. Эта эндоскопическая процедура относительно безопасна, однако имеет временный эффект (обычно менее 6 мес). Для тех больных, у кого хирургическое вмешательство допустимо, большинство гастроэнтерологов рассматривают реальность проведения сначала эндоскопической пневмокардиодилатации (риск развития перфорации около 6%), а затем (если две процедуры оказались безуспешными) — операции лапароскопической миотомии по Геллеру. Некоторые специалисты сразу прибегают к хирургическому методу лечения без предварительных попыток кардиодилатации. Ниже (рис. 4)

приведен алгоритм для выбора метода лечения.

Медикаментозная терапия нитратами или блокаторами кальциевых каналов часто неэффективна или плохо переносится. Инъекции токсина ботулизма могут быть использованы в качестве начальной терапии и у пациентов с низким риском проведения хирургического лечения в случаях, когда имеется подозрение на то, что лекарственная терапия или дилатация будут ими плохо переноситься. Инъекции токсина ботулизма являются безопасной процедурой, которая может индуцировать состояние ремиссии, по крайней мере, в течение 6 мес примерно у $2/3$ страдающих ахалазией. Однако большинство больных будет нуждаться в про-

ведении повторных инъекций для поддержания ремиссии и только у $2/3$ пациентов с ремиссией в 6 мес она продлится до 1 года несмотря на повторные инъекции токсина. В тех случаях, когда такого рода лечение оказывается неэффективным, врач и пациент должны решить, насколько преимущества от применения пневматической дилатации или миотомии превосходят возможный риск у пожилых или ослабленных больных. Питающая гастростома считается безопасной альтернативой пневматической дилатации и миотомии, но многие неврологически интактные пациенты считают жизнь с гастростомой неприемлемой.

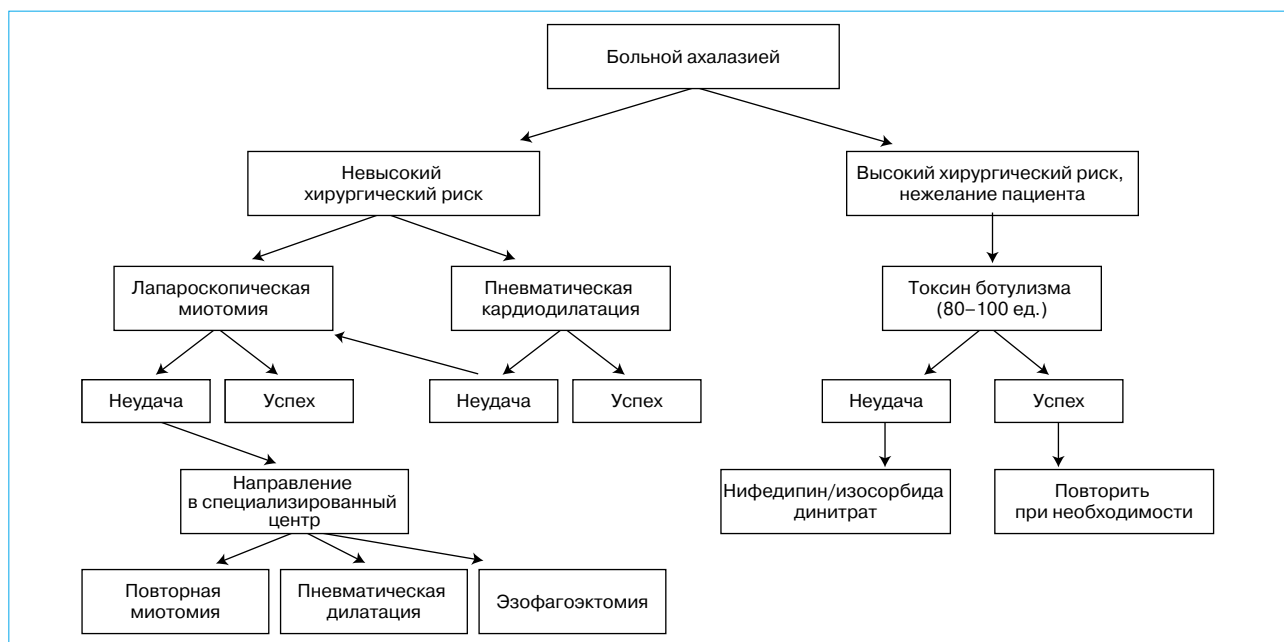


Рис. 4. Методы лечения больных ахалазией кардии

7. Список литературы*

1. Atmatzidis K, Papaziogas B, Pavlidis T, Mirelis CH, Papaziogas T. Plummer–Vinson syndrome. *Dis Esophagus* 2003; 16:154-7 (PMID: 12823219).

2. Chang YC, Chen SY, Lui LT, Wang TG, Wang TC, Hsiao TY, et al. Dysphagia in patients with nasopharyngeal cancer after radiation therapy: a videofluoroscopic swallowing study. *Dysphagia* 2003; 18:135-43 (PMID: 12825907).

3. Scharitzer M, Pokieser P, Schober E, Schima W, Eisenhuber E, Stadler A, et al. Morphological findings in dynamic swallowing studies of symptomatic patients. *Eur Radiol* 2002; 12:1139-44 (PMID: 11976859).

* Оставлена авторская версия списка литературы

4. Barkhausen J, Goyen M, von Winterfeld F, Lauenstein T, Arweiler-Harbeck D, Debatin JF. Visualization of swallowing using real-time TrueFISP MR fluoroscopy. *Eur Radiol* 2002; 12:129-33.
5. Ramsey DJ, Smithard DG, Kalra L. Early assessments of dysphagia and aspiration risk in acute stroke patients. *Stroke* 2003; 34:1252-7 (PMID: 12677020).
6. Perlman AL, Witthawaskul W. Real-time remote telefluoroscopic assessment of patients with dysphagia. *Dysphagia* 2002; 17:162-7 (PMID: 11956842).
7. Pikus L, Levine MS, Yang YX, Rubesin SE, Katzka DA, Laufer I, et al. Videofluoroscopic studies of swallowing dysfunction and the relative risk of pneumonia. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:1613-6 (PMID: 12760930).
8. Wilkinson TJ, Thomas K, MacGregor S, Tillard G, Wyles C, Sainsbury R. Tolerance of early diet textures as indicators of recovery from dysphagia after stroke. *Dysphagia* 2002; 17:227-32 (PMID: 12140651).
9. Pelletier CA, Lawless HT. Effect of citric acid and citric acid-sucrose mixtures on swallowing in neurogenic oropharyngeal dysphagia. *Dysphagia* 2003; 18:231-41 (PMID: 14571326).
10. Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest* 2003; 124:328-36 (PMID: 12853541).
11. Ickenstein GW, Kelly PJ, Furie KL, Ambrosi D, Rallis N, Goldstein R, et al. Predictors of feeding gastrostomy tube removal in stroke patients with dysphagia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003; 12:169-74.
12. Gervais M, Dorion D. Quality of life following surgical treatment of oculopharyngeal syndrome. *J Otolaryngol* 2003; 32:1-5 (PMID: 12779254).
13. Pouderoux P, Verdier E, Courtial P, Bapin C, Deixonne B, Balmes JL. Relapsing cardiac stenosis after laparoscopic Nissen treated by esophageal stenting. *Dysphagia* 2003; 18:218-22 (PMID: 14506988).

8. Полезные вебсайты и руководства

- Medical position statement on the management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 1999;116:452-78 (<http://www2.us.elsevierhealth.com/scripts/om.dll/serve?action=open&location=gast/aga-pps&id=gast&group=toc>)
- Diagnosis and management of achalasia. Practice guideline. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3406-12 (<http://www-east.elsevier.com/ajg/issues/9412/ajg1639fla.htm>)
- ACR appropriateness criteria for imaging recommendations for patients with dysphagia. *Radiology* 2000;215(suppl):225-30 (http://www.guideline.gov/FRAMESETS/guideline_fs.asp?guideline=002485&sSearch_string=dysphagia)
- Management of patients with stroke, III: identification and management of dysphagia. SIGN Guideline No. 20; pilot edition, November 1997 (www.sign.ac.uk)
- Diagnosis and treatment of swallowing disorders (dysphagia) in acute care stroke patients (ACHPR-99-E023. Rockville: AHCPR, 1999) (www.achpr.gov)
- Louay Omran, dysphagia (<http://www.healthandage.com/PHome/gm=20!gsq=dysphagia!gid2=478>)
- Clinical use of esophageal manometry. AGA medical position statement, reviewed 2001 (http://www.guideline.gov/FRAMESETS/guideline_fs.asp?guideline=000533&sSearch_string=dysphagia)
- Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration. American Society of Anesthesiologists. *Anesthesiology* 1999;90:896-905 (http://www.guideline.gov/FRAMESETS/guideline_fs.asp?guideline=001080&sSearch_string=dysphagia)

9. Вопросы, комментарии читателей и контакт с ними

Приглашение к комментариям

Комитет по составлению настоящего руководства приветствует получение комментариев и

предложений от читателей. Если Вы считаете, что некоторые аспекты проблемы освещены недостаточно, если Вы обладае-

те хорошим опытом в решении этих проблем, то поделитесь им с авторами руководства. Это послужит его улучшению!

Перевод под ред. А.С. Трухманова

Перечень статей, опубликованных в XVII томе за 2007 г.

Редакционная

Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя 1,4

Портной Л.М., Ивашкин В.Т. Возможности комбинированного применения традиционной и цифровой рентгенографии в диагностике рака желудка 3,4

Лекции и обзоры

Абдурахманов Д.Т. Алкогольная болезнь печени 6,4

Блюм Х.Е. Новое в диагностике и лечении гепатоцеллюлярной карциномы 5,11

Григорьева И.Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни 6,17

Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубова О.А., Беляева Н.В., Загоренко Ю.А. Панкреатогенный сахарный диабет 6,11

Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта 5,4

Манцеров М.П., Мороз Е.В. Реактивный панкреатит после эндоскопических манипуляций на большом дуоденальном сосочке 3,14

Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Жук Е.А., Скалинская М.А. Пищевод Баррета – современное состояние проблемы 4,11

Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Как оценить и уменьшить риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатитов В и С 5,16

Петренко К.Н., Полищук Л.О., Гармаева С.В., Скипенко О.Г. Радиочастотная абляция злокачественных новообразований печени. Современное состояние вопроса (Обзор литературы) 2,10

Старостин Б.Д. Оптимизация лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 4,4

Федосьина Е.А., Маевская М.В. Спонтанный бактериальный перитонит. Клиника, диагностика, лечение, профилактика 2,4

Шептулин А.А. Клинический прогноз в гастроэнтерологии 1,9

Оригинальные исследования

Автандилов Г.Г., Купрюшина Н.В. Морфометрическое и плоидометрическое исследование пролиферативной активности клеток аденом желудка по гастробиоптатам 3,24

Белобородова Э.И., Дунаева Л.Е., Белобородова Е.В., Гончарова И.А., Пузырёв В.П., Фрейдин М.Б. Клинико-морфологические особенности течения хронических вирусных гепатитов в зависимости от иммуногенетического статуса больных 3,46

Богословская Е.В., Шипулин Г.А., Родионова Е.Н., Лапшин А.В., Маевская М.В. Оценка эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С в максимально ранние сроки.. 2,35

Бойчук С.В., Шаймарданов Р.Ш., Миннебаев М.М., Валеева И.Х., Мустафин И. Г., Шарафисламов И.Ф., Кишин А.П., Давыдов В.Г. Некроз и апоптоз гепатоцитов и оценка некоторых биохимических параметров крови у больных с механической желтухой опухолевой этиологии 6,32

Бутов М.А., Ворначева И.Ю., Еремина Ю.О., Кузнецов П.С., Маслова О.А., Полюнина Н.Н. Сульпирид в лечении заболеваний органов пищеварения 1,43

Ведерникова А.В., Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Кудрявицкий А.Р., Котенко С.Д. Переносимость противовирусной терапии больными хроническим гепатитом, вызванным алкоголем и вирусом гепатита С (психоневрологические побочные реакции) 2,40

Давыдов В.Г., Бойчук С.В., Шаймарданов Р.Ш., Валеева И.Х., Миннебаев М.М. Количественная оценка гибели гепатоцитов и динамика некоторых

- биохимических параметров крови и желчи при экспериментальной механической желтухе 1,25
- Денисов Н.Л., Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Голофеевский В.Ю.** Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от уровня продукции секреторного иммуноглобулина А и морфологических изменений слизистой оболочки желудка 3,40
- Донова Л.В., Чжао А.В., Александрова И. В., Андрейцева О.И., Журавель С.В., Наврузбеков М.С.** Значение ультразвуковой доплерографии в оценке функции почек при ортотопической трансплантации печени .. 4,40
- Загрова Т.А., Акбашева О.Е., Ермаков С.Ю.** Активность ингибиторов протеиназ плазмы крови при язвенной болезни в зависимости от морфотипа конституции больных 4,30
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Лапшин А.В., Павлов Ч.С.** Стандартный интерферон в лечении больных хроническим гепатитом С 1,14
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Соловьева А.Д., Полуэктова Е.А., Белхушет С., Марданова О.А.** Новые возможности патогенетического лечения синдрома раздраженного кишечника 6,37
- Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколина И.А., Леонович А.Е., Ашитко М.А., Лемина Т.Л., Голованчикова В.М., Климушева Т.А.** Клинические особенности хронического панкреатита у больных с кальцинозом мезентериальных сосудов 1,20
- Киприанис В.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т.** Сравнительная оценка эффективности применения ингибиторов протонной помпы при лечении внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (По результатам мета-анализа) 6,22
- Климушева Т.А., Шифрин О.С.** Психоневрологические нарушения у больных хроническим панкреатитом с кальцинозом мезентериальных сосудов 5,41
- Корой П.В., Ягода А.В.** Регуляторы соединительнотканного гомеостаза и гистологическая картина печени при хроническом вирусном гепатите и циррозе 5,35
- Кузнецова Е.Л., Широкова Е.Н.** Гепатобилиарные транспортеры (OATP2 и BSEP) в ткани печени пациентов с холестатическими заболеваниями печени на фоне проводимой терапии .. 2,28
- Куренков Е.Л., Пенькова А.В., Кокшаров В.Н., Коваленко В.Л.** Клетки APUD-системы слизистой оболочки желудка в морфогенезе приобретенных эпителиальных полипов 3,29
- Маев И.В., Горбань В.В., Салова Л.М.** Морфологические и возрастные особенности гастродуоденального кровотока у больных язвенной болезнью и пути его коррекции 4,24
- Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О., Мажидов А.И., Абакарова Г.Г., Халимова З.А.** Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите 4,35
- Маршалко О.В., Конорев М.Р.** Желудочная метаплазия и *Helicobacter pylori*: оценка риска развития дуоденальных эрозий и язв 5,28
- Метельский С.Т., Щеголев А.И., Цибулевский А.Ю., Крюкова Н.Б.** О структурных характеристиках биоптатов кишечника человека в условиях электрофизиологического эксперимента 5,46
- Осадчук А.М., Коган Н.Ю., Кветной И.М.** Показатели пролиферации и апоптоза в патогенезе и прогнозировании течения заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori* 4,20
- Осадчук М.А., Калинин А.В., Липатова Т.Е., Усик С.Ф., Кветной И.М.** Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 3,35
- Панкова Л.Ю., Осипенко М.Ф., Вергазов В.М.** Факторы риска присоединения условно-патогенных грибов к дефектам слизистой оболочки желудка при язвенной болезни 1,32
- Самоходская Л.М., Игнатова Т.М., Абдуллаев С.М., Краснова Т.Н., Некрасова Т.П., Мухин Н.А., Ткачук В.А.** Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С 2,50
- Семенцов К.В., Корзникова А.А., Бадуров Б.Ш.** Антикислотная терапия при язвенных гастродуоденальных кровотечениях 6,30
- Сыч В.Ф., Санжапова А.Ф., Кондратенко Ю.Н.** Влияние питания диспергированной пищей на морфогенез слизистой оболочки желудка крыс 1,38
- Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П., Павлов А.И., Пехташев С.Г., Скворцов С.В., Бобров А.Н., Онуфриевич А.Д.** Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы 2,19

Хорошилов С.Е., Половников С.Г., Асташев В.Л., Скворцов С.В., Кудряшов С.К., Хазанов А.И. Острая (молниеносная) и острая/хроническая печеночная недостаточность: возможности коррекции альбуминовым диализом на аппарате MARS 2,57

Цуканов В.В., Кононов А.В., Штыгашева О.В., Гайдаш А.А., Амелъчугова О.С., Баркалов С.В. Показатели клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка у *H. pylori*-позитивных пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки 5,24

Широкова Е.Н., Кузнецова Е.Л., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени и первичным билиарным циррозом 3,52

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

Галимова С.Ф., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Новый аналог нуклеозидов телбивудин в лечении хронического гепатита В 5,55

Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение 3,65

Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Королева Ю.И. Что происходит после эрадикации *Helicobacter pylori*: ожидаемые, доказанные и спорные эффекты 1,48

Шептулин А.А. Нарушения двигательной функции желудка и современные возможности их патогенетической терапии 5,49

Шептулин А.А. Римские критерии III синдрома раздраженного кишечника: что мы ожидали и что мы увидели? 2,63

Шептулин А.А. Хронический гастрит С: патогенез, диагностика и лечение 6,47

Страница главного гастроэнтеролога региона

Тарасова Л.В. Анализ работы и перспективы развития гастроэнтерологической службы Чувашской Республики 1,56

Новости колопроктологии

Воробьев Г.И., Ачкасов С.И., Тихонов А.А., Алешин Д.В., Фоменко О.Ю. Роль диссинергии мышц тазового дна в патогенезе хронических запоров 3,59

Воробьев Г.И., Панцырев Ю.М., Жученко А.П., Ачкасов С.И., Манвелидзе А.Г., Москалев А.И., Болихов К.В. Острый дивертикулит сигмовидной кишки: клиника, диагностика и лечение 4,44

Воробьев Г.И., Севостьянов С.И., Чернышов С.В. Выбор оптимального вида превентивной кишечной стомы 2,69

Коплатадзе А.М., Проценко В.М., Болквадзе Э.Э., Кожин Д.Г., Шамаков В.А., Белоусова С.В. Тактика лечения больных геморроем, осложненным кровотечением и постгеморрагической анемией 6,41

Мазо В.К., Гмошинский И.В., Корочанская Н.В. Значение питания в профилактике колоректального рака (Обзор литературы) 1,60

Макаров О.Г. Выбор рациональной тактики лечения рака толстой кишки, осложненного кишечной непроходимостью, в условиях областного колопроктологического стационара 2,75

Михайлова Е.И., Пиманов С.И., Воропаев Е.В., Тимашова В.Р. Фекальный маркер язвенного колита 5,60

Спирев В.В., Плотников В.В., Чинарев Ю.Б., Кочева В.В., Речкалов А.В., Ларионова Т.А. Исследование моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки методом радионуклидной сцинтиграфии у пациентов с различными видами тонко-толстокишечных анастомозов 4,50

Обмен опытом

Бокерия О.А., Уланова И.Н., Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Соколова И.А., Скланская О.А., Голованчикова В.М. Лимфангиоэктазия тонкой кишки, сложности диагностики и лечения 5,71

Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Загоренко Ю.А. Макроамилаземия — безобидное заблуждение или опасное незнание? 5,64

Данилова Т.Г., Сеницина О.В., Данилова Е.В., Бабак П.П., Андреев И.С. Болезнь Дъелафуа 1,69

Денисов Н.Л., Ржаницына А.В., Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Оценка эффективности и безопасности фитомуцила у пациентов с синдромом раздраженной толстой кишки с преобладанием запоров 4,60

Домарев Л.В., Старков Ю.Г. Капсульная интестиноскопия. Методика подготовки к исследованию 1,74

- Дубова Е.А., Щёголев А.И.** Ангиодисплазия тонкой кишки..... 2,84
- Котелевец С.М.** Морфофункциональные сопоставления при развитии кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка..... 2,80
- Лапина Т.Л., Картавенко И.М.** Урсодез-оксихолевая кислота: влияние на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта..... 6,51
- Лемешко З.А., Османова З.М.** Особенности методики трансабдоминального ультразвукового исследования выходного отдела желудка 1,78
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Бурагина Т.А.** Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью 4,68
- Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н., Черемушкин С.В., Мотузова Е.В., Лежнева Ю.А., Ефимов К.В., Крестьяшина Е.В.** Роль энтеросорбента неосмектина в терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта..... 3,71
- Московская И.А., Холодняк Г.Е., Павлов Ч.С., Васильев В.П., Трифонова Р.С., Кирдеева В.А.** Организация специализированной помощи беременным с целью предупреждения перинатальной передачи вирусов гепатитов В и С 6,66
- Никитин И.Г., Тотолян Г.Г., Прушковская М.П., Соколов А.А., Модестова Е.В., Федоров И.Г., Петренко Н.В., Сторожаков Г.И.** Поражение печени у больной с неспецифическим язвенным колитом (Клинический случай)..... 5,74
- Никода В.В., Куприянов К.Ю., Щербатова Г.Н., Шатверян Г.А., Скипенко О.Г.** Раннее энтеральное питание после панкреатодуоденальных резекций 4,73
- Петренко К.Н., Барсукова Е.О., Полищук Л.О., Фисенко Е.П., Шатверян Г.А., Скипенко О.Г.** Результаты радиочастотной абляции при лечении колоректальных метастазов в печени..... 3,84
- Серебряков П.В.** Роль никельсодержащих аэрозолей в формировании злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта..... 3,78
- Тарасова Л.В., Евдокимова А.А.** Ксантогранулема с поражением тонкой, толстой кишки и брюшины — редкая форма злокачественного гистиоцитоза..... 6,70
- Шифрин О.С.** Ферментные препараты в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита и умеренными нарушениями внешне-секреторной функции поджелудочной железы 4,55
- Щёголев А.А., Платонов Д.В., Валетов С.А., Марущак Е.А.** Эффективность препарата нормазе в восстановлении моторики желудочно-кишечного тракта в ранний послеоперационный период 4,79
- Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Прянишникова А.С., Овчинникова Н.И., Гусейнова Л.А., Гиоева И.З., Солюянова И.П., Каграманова А.В., Григорьева Ю.В., Бекузарова З.В.** Эффективность препарата галстена в лечении дисфункции сфинктера Одди и неалкогольной жировой болезни печени 6,58

Практические рекомендации ВГО

Дисфагия..... 6,76

Лечение асцита, осложняющего цирроз печени у взрослых 4,82

Остеопороз и гастроэнтерологические заболевания..... 5,79

Информация

Резюме диссертаций: информация из ВАК России..... 1,84; 2,89; 3,90; 4,89; 5,88

Правила для авторов..... 1,91

Перечень статей, опубликованных в XVII томе за 2007 г..... 6,87

Список авторов..... 6,91

Список авторов

- Абакарова Г.Г. 4,35
 Абдуллаев С.М. 2,50
 Абдурахманов Д.Т. 6,4
 Автандилов Г.Г. 3,24
 Агафонова Н.А. 6,58
 Акбашева О.Е. 4,30
 Александрова И.В. 4,40
 Алешин Д.В. 3,59
 Амельчугова О.С. 5,24
 Андреев И.С. 1,69
 Андрейцева О.И. 4,40
 Асташев В.Л. 2,57
 Ачкасов С.И. 3,59; 4,44
 Ашитко М.А. 1,20
- Бабак П.П. 1,69
 Багомедова Н.В. 4,35
 Бадуров Б.Ш. 6,30
 Баркалов С.В. 5,24
 Барсукова Е.О. 3,84
 Бекузарова З.В. 6,58
 Белобородова Е.В. 3,46
 Белобородова Э.И. 3,46
 Белоусова С.В. 6,41
 Белхушет С. 6,37
 Беляева Н.В. 6,11
 Бикбулатова Е.А. 4,11
 Блюм Х.Е. 5,11
 Бобров А.Н. 2,19
 Богомоллов П.О. 4,35
 Богословская Е.В. 2,35
 Бойчук С.В. 1,25; 6,32
 Бокерия О.А. 5,71
 Болихов К.В. 4,44
 Болквядзе Э.Э. 6,41
 Буеверов А.О. 1,4
 Бурагина Т.А. 4,68
 Бутов М.А. 1,43
- Валеева И.Х. 1,25; 6,32
 Валетов С.А. 4,79
 Васильев А.П. 2,19
 Васильев В.П. 6,66
 Ведерникова А.В. 2,40
 Вергазов В.М. 1,32
 Ворначева И.Ю. 1,43
 Воробьев Г.И. 2,69; 3,59; 4,44
 Воропаев Е.В. 5,60
- Гайдаш А.А. 5,24
 Галимова С.Ф. 5,55
 Гармаева С.В. 2,10
 Гиоева И.З. 6,58
 Гмошинский И.В. 1,60
- Голованчикова В.М. 1,20; 5,71
 Голофеевский В.Ю. 3,40
 Голубев Н.Н. 3,71
 Голубова О.А. 6,11
 Гончарова И.А. 3,46
 Горбань В.В. 4,24
 Григорьева И.Н. 6,17
 Григорьева Ю.В. 6,58
 Губергриц Н.Б. 5,64; 6,11
 Гусейнова Л.А. 6,58
- Давыдов В.Г. 1,25; 6,32
 Данилова Е.В. 1,69
 Данилова Т.Г. 1,69
 Денисов Н.Л. 3,40; 4,60
 Дичева Д.Т. 4,68
 Домарев Л.В. 1,74
 Донова Л.В. 4,40
 Дубова Е.А. 2,84
 Дунаева Л.Е. 3,46
- Евдокимова А.А. 6,70
 Еремина Ю.О. 1,43
 Ермаков С.Ю. 4,30
 Ефимов К.В. 3,71
- Жук Е.А. 4,11
 Журавель С.В. 4,40
 Жученко А.П. 4,44
- Загоренко Ю.А. 5,64; 6,11
 Загროмова Т.А. 4,30
 Золотаревский В.Б. 3,52
- Иванов А.Н. 6,58
 Ивашкин В.Т. 1,4,14,20;
 2,40; 3,4,40,52,65;
 4,60; 5,4,16,55,71;
 6,22,37
- Игнатова Т.М. 2,50
- Каграманова А.В. 6,58
 Калинин А.В. 3,35
 Картавенко И.М. 6,51
 Кветной И.М. 3,35; 4,20
 Киприанис В.А. 6,22
 Кирдеева В.А. 6,66
 Киршин А.П. 6,32
 Климушева Т.А. 1,20; 5,41
 Коваленко В.Л. 3,29
 Коган Н.Ю. 4,20
 Кожин Д.Г. 6,41
 Кокшаров В.Н. 3,29
 Кондратенко Ю.Н. 1,38
- Кононов А.В. 5,24
 Конорев М.Р. 5,28
 Коплатадзе А.М. 6,41
 Корзникова А.А. 6,30
 Корнеева О.Н. 3,65
 Корой П.В. 5,35
 Королева Ю.И. 1,48
 Корочанская Н.В. 1,60
 Котелевец С.М. 2,80
 Котенко С.Д. 2,40
 Кочева В.В. 4,50
 Краснова Т.Н. 2,50
 Крестьяшина Е.В. 3,71
 Крюкова Н.Б. 5,46
 Кудрявицкий А.Р. 2,40
 Кудряшов С.К. 2,57
 Кузнецов П.С. 1,43
 Кузнецова Е.Л. 2,28; 3,52
 Куприянов К.Ю. 4,73
 Купрюшина Н.В. 3,24
 Куренков Е.Л. 3,29
- Лапина Т.Л. 6,51
 Лапшин А.В. 1,14; 2,35
 Ларионова Т.А. 4,50
 Лежнева Ю.А. 3,71
 Лемешко З.А. 1,78
 Лемина Т.Л. 1,20
 Леонович А.Е. 1,20
 Липатова Т.Е. 3,35
 Лобзин Ю.В. 3,40
 Лукашевич Г.М. 5,64; 6,11
- Маев И.В. ... 3,71; 4,24,68; 5,4
 Маевская М.В. 1,14;
 2,4,35,40;
 3,52; 5,55
- Мажидов А.И. 4,35
 Мазо В.К. 1,60
 Макаренко Е.В. 1,48
 Макаров О.Г. 2,75
 Маммаев С.Н. 4,35
 Манвелидзе А.Г. 4,44
 Манцеров М.П. 3,14
 Марданова О.А. 6,37
 Марущак Е.А. 4,79
 Маршалко О.В. 5,28
 Маслова О.А. 1,43
 Метельский С.Т. 5,46
 Миннебаев М.М. 1,25; 6,32
 Михайлова Е.И. 5,60
 Модестова Е.В. 5,74
 Мороз Е.В. 3,14
 Москалев А.И. 4,44

Московская И.А.	6,66	Пузырёв В.П.	3,46	Федоров И.Г.	5,74
Мотузова Е.В.	3,71	Речкалов А.В.	4,50	Федосьина Е.А.	2,4
Мустафин И.Г.	6,32	Ржаницына А.В.	4,60	Фисенко Е.П.	3,84
Мухин Н.А.	2,50	Родионова Е.Н.	2,35	Фоменко О.Ю.	3,59
Наврузбеков М.С.	4,40	Салова Л.М.	4,24	Фрейдин М.Б.	3,46
Некрасова Т.П.	2,50	Самоходская Л.М.	2,50	Хазанов А.И.	2,19,57
Никитин И.Г.	5,74	Самсонов А.А.	3,71	Халимова З.А.	4,35
Никода В.В.	4,73	Санжапова А.Ф.	1,38	Холодняк Г.Е.	6,66
Овчинникова Н.И.	6,58	Севостьянов С.И.	2,69	Хорошилов С.Е.	2,57
Онуфриевич А.Д.	2,19	Семенцов К.В.	6,30	Цибулевский А.Ю.	5,46
Осадчук А.М.	4,20	Серебряков П.В.	3,78	Цуканов В.В.	5,24
Осадчук М.А.	3,35	Синицина О.В.	1,69	Черемушкин С.В.	3,71
Осипенко М.Ф.	1,32; 4,11	Скалинская М.А.	4,11	Чернышов С.В.	2,69
Османова З.М.	1,78	Скворцов С.В.	2,19,57	Чжао А.В.	4,40
Павлов А.И.	2,19	Скипенко О.Г.	2,10; 3,84; 4,73	Чинарев Ю.Б.	4,50
Павлов Ч.С.	1,14; 3,52; 5,16; 6,66	Склянская О.А.	5,71	Шаймарданов Р.Ш.	1,25; 6,32
Панкова Л.Ю.	1,32	Соколова И.А.	1,20; 5,71	Шарафисламов И.Ф.	6,32
Панцырев Ю.М.	4,44	Соколов А.А.	5,74	Шатверян Г.А.	3,84; 4,73
Пенькова А.В.	3,29	Соловьева А.Д.	6,37	Шептулин А.А.	1,9; 2,63; 5,49,71; 6,22,37,47
Петренко К.Н.	2,10; 3,84	Солуянова И.П.	6,58	Шипулин Г.А.	2,35
Петренко Н.В.	5,74	Спирев В.В.	4,50	Широкова Е.Н.	2,28; 3,52
Пехташев С.Г.	2,19	Старков Ю.Г.	1,74	Шифрин О.С.	1,20; 4,55; 5,41
Пиманов С.И.	1,48; 5,60	Старостин Б.Д.	4,4	Шмаков В.А.	6,41
Платонов Д.В.	4,79	Сторожаков Г.И.	5,74	Штыгашева О.В.	5,24
Плотников В.В.	4,50	Сыч В.Ф.	1,38	Шульпекова Ю.О.	4,60
Плюснин С.В.	2,19	Тарасова Л.В.	1,56; 6,70	Щёголев А.И.	2,84; 4,79; 5,46
Полищук Л.О.	2,10; 3,84	Тимашова В.Р.	5,60	Щербакова Г.Н.	4,73
Половников С.Г.	2,57	Тихонов А.А.	3,59	Ягода А.В.	5,35
Полужктова Е.А.	6,37	Ткачук В.А.	2,50	Яковенко А.В.	6,58
Полюнина Н.Н.	1,43	Тоголян Г.Г.	5,74	Яковенко Э.П.	6,58
Портной Л.М.	3,4	Трифонова Р.С.	6,66		
Проценко В.М.	6,41	Трухманов А.С.	5,4		
Прушковская М.П.	5,74	Уланова И.Н.	5,71		
Прянишникова А.С.	6,58	Усик С.Ф.	3,35		