

Научно-  
практический  
журнал для  
клиницистов

№ 1, 2002

**Главный редактор:**  
В.Т. Ивашкин

**Исполнительный директор проекта:**  
Г.Г. Пискунов

**Редакционная коллегия:**  
А.О. Буеверов (ответственный секретарь),  
Л.И. Буторова,  
А.В. Калинин,  
Т.Л. Лапина,  
А.Ф. Логинов,  
М.В. Маевская,  
А.В. Охлобыстин,  
А.С. Трухманов,  
А.А. Шептулин.

**Учредители:**  
Российская гастроэнтерологическая  
ассоциация,  
ООО «Издательский дом «М-Вести»

**Издатель:**  
ООО «Издательский дом «М-Вести»

**Тираж:** 12 000 экз.

**Периодичность издания:**  
1 раз в 2 месяца

**Подписные индексы:**  
41727 – для индивидуальных подписчиков;  
41728 – для предприятий и организаций  
(по объединенному каталогу  
«Подписка-2002», том I)  
КМ 2449 – для медицинских работников;  
КМ 2450 – для медицинских учреждений  
(по Российскому медицинскому каталогу)

Журнал зарегистрирован  
Министерством РФ по делам печати,  
телерадиовещания и средств массовых  
коммуникаций 30.06.2000 г.  
(ПИ № 77-3872)

**Для корреспонденции:**  
125284, Москва, а/я 74  
**E-mail:** rm-vesti@mtu-net.ru

Резюме статей, опубликованных в номере,  
находятся в Интернете на веб-сайте  
<http://www.mtu-net.ru/rmvesti>

При перепечатке ссылка на журнал обязательна  
Ответственность за достоверность рекламных публикаций  
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы  
гастроэнтерологии, гепатологии»

Российская гастроэнтерологическая ассоциация  
Российское общество по изучению печени

# Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

## Содержание

<i>С. Н. Маммаев</i> Фульминантная печеночная недостаточность: критерии диагноза и лечение . . . . .	2
<i>Н. Д. Ющук, О. О. Знойко, Н. Х. Сафиуллина, Е. И. Келли</i> Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С . . . . .	9
<i>В. Л. Асташов, А. В. Калинин</i> Кровотечения из хронических гастродуоденальных язв: диагностика, тактика и хирургическое лечение . . . . .	16
<i>И. Г. Никитин, Г. И. Сторожаков, И. Г. Федоров, С. В. Лепков, Н. В. Петренко, В. М. Волынкина, Е. В. Модестова, О. А. Кондракова, М. П. Гусарова</i> Дюфалак (лактuloза) в лечении дисбиоза кишечника при неалкогольном стеатогепатите . . . . .	24
<i>М. И. Секачева</i> Синдром мальабсорбции углеводов в клинической практике . . . . .	29
<i>Ф. Дюкро</i> Запор: диагностика и тактика ведения больных . . . . .	35
Вести мировой гастроэнтерологии . . . . .	38
Школа клинициста . . . . .	39
Правила для авторов . . . . .	40

УДК 616.36-002.44-005.1-089

## Фульминантная печеночная недостаточность: критерии диагноза и лечение

С.Н. Маммаев

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

В настоящей лекции освещены вопросы диагностики, дифференциальной диагностики и механизмы повреждения печени при *фульминантной печеночной недостаточности* (ФПН). С учетом скорости прогрессирования печеночной энцефалопатии и влияния этиологических факторов выделена современная классификация ФПН, позволяющая определить прогноз заболевания. Прогностически наиболее неблагоприятной считается острая форма ФПН, которая развивается при вирусном гепатите ни А ни В и реакциях гиперчувствительности на лекарственные средства. Степень выживаемости больных составляет не более 7%. Подробно освещены основные осложнения ФПН и возможности консервативной терапии с позиций доказательной медицины. Показано, что при консервативном лечении больных с ФПН общая выживаемость остается на низком уровне – от 10–40% в зависимости от этиологии. На современном этапе методом выбора для лечения больных с ФПН, не ответивших на терапевтические мероприятия, является ортотопическая трансплантация печени, при проведении которой степень выживаемости возрастает до 60–80%.

**Ключевые слова:** печень, печеночная энцефалопатия, вирус гепатита ни А ни В.

**Т**ермин «*фульминантная* (молниеносная) *печеночная недостаточность*» (ФПН) впервые предложили в 1970 г. С. Trey и L. Davidson для пациентов, отвечающих следующим критериям:

- острое начало заболевания печени с коагулопатией;
- развитие печеночной энцефалопатии в течение 8 нед после появления желтухи;
- отсутствие анамнеза заболевания печени в прошлом.

Этиология и скорость прогрессирования печеночной энцефалопатии при ФПН, которая явилась независимым фактором, определяющим прогноз синдрома, способствовали выделению клинических

форм болезни. Современная классификация отражает различные клинические варианты болезни и позволяет прогнозировать ее течение. Согласно данной классификации, выделяют *сверхострую*, *острую* и *подострую* формы ФПН.

О *сверхострой* форме ФПН судят в том случае, если энцефалопатия развивается в пределах 7 дней после начала желтухи. Выживаемость при данном варианте течения болезни составляет 36%.

Повреждение печени обозначается как *острое*, если печеночная энцефалопатия развивается в период от 8 до 28 дней после появления желтухи. Выживаемость в этом случае – 7%.

О *подострой* форме ФПН говорят тогда, когда симптомы энцефалопатии появляются в сроки от 5 до 26 нед после появления желтухи. Несмотря на то что частота развития отека мозга у данной категории пациентов невелика, выживаемость составляет всего лишь 14%.

Причины, способствующие развитию ФПН, многочисленны. Чаще всего она наблюдается при вирусных, преимущественно парентеральных гепатитах. Так, в американских, австралийских и некоторых европейских гепатологических клиниках, в том числе и в России, острые вирусные гепатиты (в основном А, В, В+D, Е) являются причиной половины всех случаев ФПН.

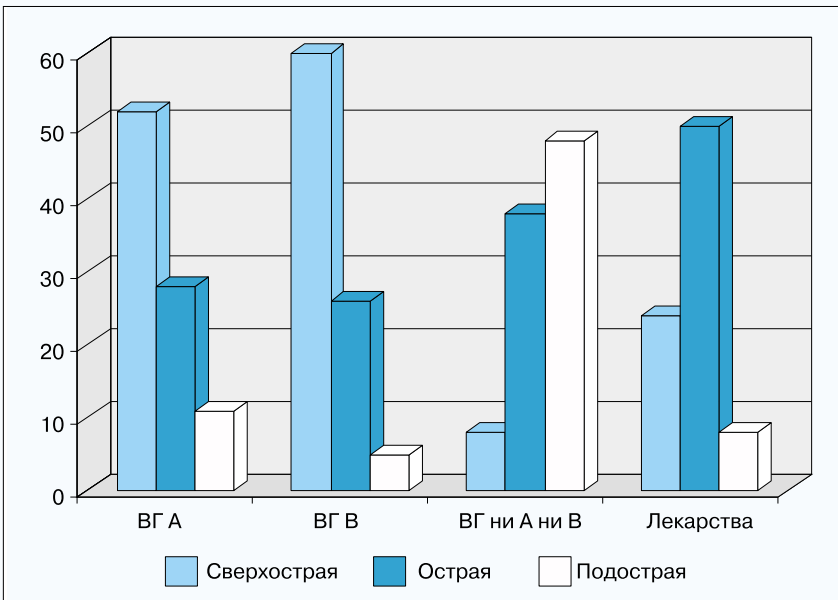


Рис. 1. Частота различных клинических форм фульминантной печеночной недостаточности в зависимости от этиологии, %

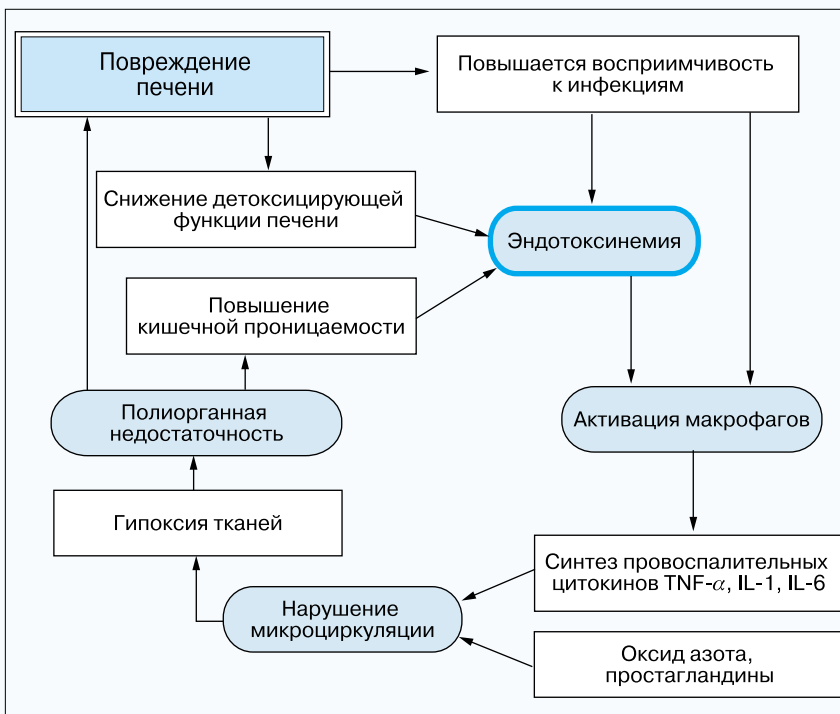


Рис. 2. Предполагаемый патогенез полиорганной недостаточности при фульминантной печеночной недостаточности

Кроме того, причиной ФПН могут быть токсические поражения печени при отравлениях алкоголем, грибами, промышленными ядами (хлорзамещенными углеводородами и фосфором).

Нередко к ФПН приводит лекарственное поражение печени. В Великобритании и Дании возрас-

тает количество умышленных суицидальных попыток с использованием высоких доз (10–15 г/сут) ацетаминофена (парацетомола). Причиной ФПН могут быть и такие лекарственные препараты, как галотан, антидепрессанты, противотуберкулезные средства, тетрациклины, и др.

К редким причинам ФПН относят ишемию печени (кардиогенный шок, острая окклюзия надпеченочных вен), болезнь Вильсона–Коновалова, синдром Рея, острую жировую дистрофию у беременных и др. В тех случаях, когда причины развития ФПН остаются невыясненными, говорят о криптогенной форме заболевания. По данным разных авторов, в 19–44% случаев причина ФПН остается неизвестной.

На рис. 1 представлена частота клинических форм ФПН в зависимости от этиологии: сверхострая форма, как наиболее благоприятная, часто встречается при гепатитах А и В, в то время как острая форма с наибольшей летальностью – при гепатите ни А ни В и при реакциях гиперчувствительности на лекарственные препараты.

### Патогенез ФПН

ФПН – это синдром, тяжесть течения которого пропорциональна печеночному некрозу. Повреждение печени перечисленными этиологическими факторами способствует снижению ее детоксицирующей функции и развитию эндотоксинемии. Связывание эндотоксина клеточными рецепторами моноцитов/макрофагов и их последующая активация сопровождаются гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, в частности *туморнекротизирующего фактора α* (TNF-α) и *интерлейкинов* (ИЛ) – ИЛ-1 и ИЛ-6 (рис. 2).

Такие патофизиологические механизмы, как парез сосудов, коагулопатия и нарушение микроциркуляции, при ФПН обусловлены повреждающими эффектами цитокинов, оксида азота и простагландинов в случаях избыточной активации макрофагов. Нарушение микроциркуляции способствует развитию гипоксии тканей и полиорганной недостаточности, повышению кишечной проницаемости и чувствительности к инфекционным агентам.

## Диагностика ФПН

При диагностике синдрома необходимо отличать ФПН от печеночной недостаточности, развивающейся при хронических болезнях печени, так как оба состояния отличаются различными терапевтическими подходами и разной степенью выживаемости. Основное внимание следует обратить на питание больного, наличие заболевания печени в анамнезе, длительность симптомов, размеры селезенки и печени, «сосудистые звездочки» на коже, плотность печени при пальпации.

ФПН может быть диагностирована на основании клинических (желтуха, небольшие размеры печени и энцефалопатия) и биохимических (гипербилирубинемия, высокая активность аминотрансфераз, сокращение протромбинового времени и снижение содержания фактора V свертывания крови более чем 50% от нормы) данных. При ФПН часто наблюдаются тяжелые внепеченочные осложнения, такие, как отек головного мозга, почечная недостаточность, инфекция дыхательных путей и мочевого тракта, желудочно-кишечные кровотечения, гипогликемия, панкреатит, апластическая анемия.

Основные причины смерти больных при ФПН могут быть разделены на две группы: первая – отек мозга и вклинение ствола головного мозга, вторая – сепсис и полиорганная недостаточность. Выжившие больные, у которых ФПН развилась вследствие вирусной инфекции, выздоравливают обычно без развития хронического заболевания печени.

Где должен находиться больной с диагнозом ФПН? В отделении интенсивной терапии общетерапевтических клиник или специализированном гепатологическом центре. Пациенты с ФПН и энцефалопатией III и IV стадий, которые нуждаются в искусственной вентиляции легких, должны находиться под наблюдением в палатах интенсивной терапии. Но необходимо отметить,

что степень выживаемости при ФПН с энцефалопатией III и IV стадий даже в условиях лечения в отделениях интенсивной терапии варьирует от 10 до 40%.

Лечение в специализированных гепатологических центрах с возможностью трансплантации печени имеет значительные преимущества. Так, ортотопическая трансплантация печени в качестве терапевтического выбора для лечения больных с ФПН способствовала повышению выживаемости от 60 до 80%.

Для оказания своевременной специализированной помощи разработаны критерии транспортировки больных с ФПН из периферических лечебно-профилактических учреждений в гепатологические центры. Данные критерии выделены только по практическим соображениям и не подвергались контролируемому исследованию. К ним относятся: сокращение протромбинового времени более чем на 50% от нормы, доказанная энцефалопатия, гипотензия и метаболический ацидоз.

## Диагностика и лечение осложнений ФПН

Основные осложнения при ФПН и возможности консервативной терапии отражены в таблице.

### Специфическая терапия

Парацетамол метаболизируется в печени тремя путями:

- 1) конъюгацией с глюкуронами (60%);
- 2) сульфатированием (35%);
- 3) биотрансформацией под влиянием ферментов системы цитохрома P450 (5%).

Третий путь приводит к образованию реактивного метаболита ацетаминифена-N-ацетил-p-бензохинона, который инактивируется системой глутатиона с образованием конъюгата меркаптуровой кислоты.

При приеме чрезмерно высоких доз препарата могут истощиться запасы глутатиона в печени, а связывание реактивного метаболита

### Основные осложнения фульминантной печеночной недостаточности и возможности консервативного лечения

Осложнение	Консервативное лечение
Энцефалопатия/отек мозга	См. текст
Гипотензия	Корректировать гиповолемию (контроль давления заклинвания в пределах 12–15 мм рт. ст.) с помощью переливания крови или 4,5% раствора человеческого альбумина. Инфузия растворов адреналина и норадреналина для поддержания среднего АД >60 мм рт. ст.
Почечная недостаточность	См. текст
Гипогликемия	Внутривенно 10% раствор декстрозы по 1 л каждые 12 ч. Контроль уровня глюкозы в крови каждые 1–4 ч. Вводить начальные дозы внутривенно по 25 г, если содержание глюкозы в крови <3,5 ммоль/л
Коагулопатия	Витамин К внутривенно по 10 мг/сут. Переливание тромбоцитной массы, если число тромбоцитов <50·10 <sup>9</sup> /л. Свежезамороженную плазму переливать в случае активного кровотечения
Стрессовые язвы желудка	См. текст
Гипоксия	Возможно много причин: ингаляция, инфекция, отек легких, ателектаз, внутрилегочное кровоизлияние. Увеличить концентрацию кислорода во вдыхаемой газовой смеси. Проводить искусственную вентиляцию легких с положительным давлением в конце выдоха, если SaO <sub>2</sub> остается <90%
Инфекция	См. текст

с макромолекулами гепатоцитов вызывает центролобулярный некроз и печеночную недостаточность.

Прогноз при ФПН, вызванной передозированием парацетамола, в большинстве случаев благоприятный, что связано с существованием специфического антидота *N*-ацетилцистеина (НАС). Механизм гепатопротективного действия НАС при отравлении парацетамолом обусловлен тем, что он является сульфгидрильным донором и улучшает транспорт кислорода.

Повышение уровня цГМФ в сыворотке крови под действием НАС и влияние на метаболизм окиси азота способствуют нормализации нарушений в микроциркуляторном русле. Кроме того, НАС стимулирует систему глутатиона и повышает антиоксидантный потенциал печени.

На фоне увеличения частоты использования НАС для лечения больных ФПН с 40 до 83% общая выживаемость повысилась с 50 до 78%. Применение НАС особенно эффективно, если его ввести больному в течение первых 8 ч после приема парацетамола. Но использование НАС и спустя 72 ч после передозирования парацетамола обуславливает снижение стадии энцефалопатии, отека мозга и повышение общей выживаемости больных с ФПН по сравнению с таковыми в контрольной группе (48 и 20% соответственно).

*Рекомендуемая схема лечения НАС:* 150 мг/кг на 200 мл 5% раствора глюкозы в течение 15 мин, затем 50 мг/кг на 500 мл в течение 4 ч и 100 мг/кг на 1000 мл в течение 16 ч внутривенно.

### Диагностика и лечение отека мозга

При I и II стадиях энцефалопатии ФПН отек головного мозга встречается редко, а в IV стадии развивается у большинства больных.

В патогенезе отека мозга ведущими считаются сосудистый и цито-

токсический механизмы. При действии сосудистого механизма отек мозга развивается вследствие повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера и выхода плазмы в спинномозговую жидкость. Основу цитотоксического механизма составляют клеточные изменения, обусловленные осмотическими эффектами аммония, глутамина и других аминокислот, изменения активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы.

Появление отека мозга и подъемом внутричерепного давления можно заподозрить при систолической артериальной гипертензии и повышении мышечного тонуса с миоклонусом, приводящего к разгибанию и гиперпронации верхних конечностей, разгибанию ног (децеребрационная ригидность). Могут нарушаться координированные движения глазных яблок с развитием косоглазия. При отсутствии эффекта от терапии эти симптомы прогрессируют, приводя к потере зрачковых рефлексов и остановке дыхания вследствие вклинения ствола головного мозга.

Использование мониторов для определения внутричерепного давления при ФПН с энцефалопатией IV стадии способствует увеличению продолжительности жизни в среднем на 60 ч, хотя общая выживаемость остается неизменной. Мониторинг внутричерепного давления позволяет измерить церебральное перфузионное давление (артериальное минус внутричерепное давление). Снижение данного показателя менее 40 мм рт. ст. считается противопоказанием для пересадки печени, что связано с опасностью церебральной ишемии, приводящей к плохим неврологическим последствиям.

Для измерения внутричерепного давления используют эпи-, субдуральные и паренхиматозные датчики. Применение эпидуральных датчиков – самый безопасный и точный способ, что сопряжено с меньшими осложнениями и летальными кровотечениями.

*Лечение отека мозга включает:*  
– внутривенное введение 100–

200 мл (0,5–1 г/кг) 20% раствора маннитола в течение 10 мин, если диурез превышает 30 мл/ч (контроль осмолярности плазмы);

– последующее переливание раствора маннитола можно проводить до тех пор, пока осмолярность плазмы не достигнет 320 мосмоль/кг;

– проведение гипервентиляции легких до  $\text{PaCO}_2$  30 мм рт. ст.;

– если нет реакции на эти лечебные мероприятия, следует внутривенно ввести 125–250 мг тиопентала в течение 15 мин с последующей инфузией 50–250 мг/ч до 4 ч.

### Диагностика и лечение почечной недостаточности

Функциональная почечная недостаточность (гепаторенальный синдром) с острым канальцевым некрозом или без него, связанная с ФПН, развивается у 70% больных. Причины гепаторенального синдрома при ФПН могут быть преренальными (относительная гиповолемия и гипотония) и ренальными (токсическое действие парацетамола, сепсис, эндотоксемия, кровотечения, артериальная гипотензия).

Поражение почек при ФПН диагностируется при уменьшении выделения мочи менее 300 мл в течение суток и превышении уровня креатинина крови более 300 мкмоль/л. В связи со сниженным образованием мочевины в печени концентрация ее в крови не служит адекватным критерием функции почек.

К настоящему времени нет надежных методов лечения почечной недостаточности при ФПН. Возможности консервативной терапии сводятся к следующему. Необходимо скорректировать гиповолемию. Начать инфузию дофамина [2,5 мкг/(кг•мин)]. При ФПН с гипотонией и высоким сердечным выбросом показано, что низкие дозы дофамина не увеличивают почечную перфузию, хотя усиливается диурез за счет натрийуретического

эффекта. Из других препаратов используют низкие дозы фуросемида и аминофиллина.

Применение предсердно-натрийуретического пептида дало обнадеживающие результаты на животных, но не было эффективным при клинических испытаниях.

При повышении концентрации креатинина в сыворотке крови более 400 мкмоль/л показана артериовенозная гемофильтрация. У больных с ФПН предпочтение отдается непрерывной форме артериовенозной гемофильтрации по сравнению с прерывистой, при которой не бывает частых изменений показателей гемодинамики, а внутричерепное давление сохраняется стабильным.

Использование экстракорпоральных методов детоксикации, таких, как диализ и сорбентная гемоперфузия, значительно уменьшает проявления энцефалопатии при хронических болезнях печени, в то время как у больных с ФПН не способствует улучшению результатов лечения.

Применение высокообъемного плазмафереза с заменой 1 л/ч плазмы в течение последующих 3 дней улучшает гемодинамические показатели и мозговой кровоток, уменьшает проявления энцефалопатии, уровень сывороточного билирубина и нормализует протромбиновое время у больных с ФПН. Но снижения летальности при этом также не отмечается.

### Профилактика инфекционных осложнений

У 18% больных с ФПН прямыми причинами смерти являются инфекционные осложнения, развитию которых способствуют критическое состояние пациентов, а также ослабление факторов иммунной защиты (дисфункция лейкоцитов, дефицит комплемента, снижение концентрации фибронектина и т. д.).

Бактериологически доказанная инфекция отмечена почти у 80%

больных с ФПН. У 25% она становится некурабельной, что является противопоказанием для трансплантации печени. Умирают от инфекционных осложнений в посттрансплантационный период 40% больных с ФПН.

Основные возбудители инфекции при ФПН – стафило- и стрептококки и грамотрицательные бактерии. При ФПН инфекция респираторного тракта встречается в 50% случаев, мочевыводящих путей – в 22,5%, бактериемия – в 15,7%, катетерная – в 11,8%.

Факторами риска возникновения инфекционных осложнений при ФПН являются: сокращение протромбинового времени, энцефалопатия III и IV стадий и интубация трахеи.

Клинические особенности бактериальных инфекций при ФПН характеризуются отсутствием лихорадки и высокого лейкоцитоза (>30%).

Грибковая инфекция, преимущественно вызванная *Candida albicans*, развивается у 32% больных с ФПН. Факторами риска развития грибковых инфекций являются почечная недостаточность и длительная антибактериальная терапия. Клинические особенности грибковых инфекций: лихорадка, рефрактерная к антибиотикам, лейкоцитоз и нарастание энцефалопатии.

Препаратами выбора до получения результатов бактериологического исследования являются цефалоспорины III поколения и ванкомицин. Для энтеральной деконтаминации используют колистин и тобрамицин, а для лечения грибковой инфекции – амфотерицин В и флуцитозин.

Антибиотикотерапию следует начинать при первых признаках инфекционных осложнений. Результаты рандомизированных контролируемых исследований показали, что парентеральное антибактериальное лечение и энтеральная деконтаминация кишечника в профилактических целях снижают частоту инфекционных осложнений до 20%

у больных с ФПН. Однако при этом не выявлено повышения выживаемости больных.

Присоединение энтеральной деконтаминации к парентеральному введению препаратов не способствует дополнительному снижению частоты инфекционных осложнений. Кроме того, существует риск появления высокорезистентных штаммов микробов при широком использовании антибактериальных средств.

Энтеральное питание способно сохранять защитный барьер слизистой оболочки, отделяющий патогенные микроорганизмы кишечника от системной циркуляции. Поэтому его применение повышает барьерную функцию кишечника и предотвращает возможность микроорганизмов инвазировать слизистую оболочку, получающих доступ в сосуды (механизм транслокации – важная причина скрытого сепсиса у тяжелых больных).

Применение энтерального питания, содержащего аргинин, пуриновые нуклеотиды, омега-3-жирные кислоты для лечения больных, находящихся в критическом состоянии, способствует снижению частоты инфекционных осложнений с 58 до 41% и сокращению продолжительности пребывания больного в стационаре на 5 койко-дней. Однако при этом не отмечено статистически достоверного влияния на уровень летальности (44 и 48% соответственно).

### Профилактика стрессовых язв

Основная причина возникновения стрессовых язв – неадекватное кровоснабжение стенки желудка. Пациенты с ФПН попадают в группу повышенного риска возникновения стрессовых язв из-за имеющихся вентиляционных нарушений и коагулопатии.

H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов – эффективное средство предупреждения стрессовых язв при ФПН. В рандомизирован-

ных контролируемых исследованиях показано, что применение  $H_2$ -блокаторов гистаминовых рецепторов у больных с ФПН значительно снижает количество стрессовых язв и кровотечений, чем при назначении антацидов. Кроме того, отмечена тенденция к повышению выживаемости данной категории больных, хотя статистически не достоверная.

Угнетение продукции кислоты желудочного сока способствует увеличению роста бактерий, обуславливающего развитие таких тяжелых осложнений, как пневмония и сепсис, в результате рефлюкса желудочного содержимого в дыхательные пути у больных, находящихся в критическом состоянии.

Госпитальные пневмонии чаще наблюдаются у больных при использовании искусственной вентиляции легких и у получающих кислотосупрессивную терапию, чем у пациентов, которых лечат гастропротектором сукральфатом.

Результаты метаанализа показали одинаковую эффективность  $H_2$ -блокаторов гистаминовых рецепторов и сукральфата в снижении частоты кровотечений из стрессовых язв и увеличение числа случаев пневмонии и летальности у лиц, принимавших первую группу препаратов.

В других исследованиях выявлена высокая частота возникновения стрессовых язв при использовании сукральфата по сравнению с таковой при назначении ранитидина, но без изменений частоты пневмоний и летальности тяжелобольных.

У больных с ФПН не проведены контролируемые исследования сравнительной эффективности сукральфата и ингибиторов соляной кислоты в профилактике стрессовых язв. Однако результаты большинства исследований указывают на то, что препараты, изменяющие рН желудочного сока, такие, как  $H_2$ -блокаторы гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы, обеспечивают более надежную защиту слизистой оболочки от возникновения стрессовых

язв, но при этом сохраняется высокий риск развития пневмоний.

## Искусственная печень

Применение искусственной печени предопределяет возможность добиться восстановления функции печени или выиграть время для трансплантации донорского органа. Плазму или кровь пропускают через сеть тонких проницаемых капиллярных трубок, помещенных в камеру, содержащую культуру гепатоцитов. Используются клетки человеческой гепатобластомы и гепатоциты свиньи.

При применении системы ELAD (*Extracorporeal Liver Assist Device*) используют клетки человеческой гепатобластомы. Рандомизированные исследования с применением данной системы для лечения больных с ФПН показали только усиление выведения галактозы без влияния на величину других показателей.

При использовании системы «Demetriou» кровь пропускают через гепатоциты свиньи. Результаты применения данной системы для лечения больных с ФПН не подвергались контролируемому исследованию, но сообщается, что снижаются стадия энцефалопатии и внутричерепное давление и повышается церебральное перфузионное давление.

Использование искусственной печени является многообещающей перспективой. Однако предстоит выяснить, можно ли с ее помощью добиться восстановления функции собственной печени или она останется лишь паллиативным методом, позволяющим выиграть время для трансплантации печени.

## Трансплантация печени

Трансплантация печени показана при ФПН в III и IV стадиях энцефалопатии. Абсолютными противопоказаниями к ее проведению являются респираторный

дистресс-синдром взрослых (при необходимости увеличить содержание кислорода во вдыхаемой смеси более 60%), длительно (1 ч и более) расширенные зрачки, снижение церебрального перфузионного давления менее 40 мм рт. ст. в течение более 1 ч.

Относительными противопоказаниями являются необходимость введения возрастающих доз сосудосуживающих средств, сепсис и психические заболевания в анамнезе.

В Лондонском Королевском колледже разработаны критерии неблагоприятного жизненного прогноза для больных с ФПН, требующие трансплантации печени. Для ФПН непарацетомоловой этиологии эти критерии следующие:

- протромбиновое время >100 с или рН<7,3;
- или сочетание трех признаков – возраст менее 10 и более 40 лет, серонегативный гепатит ни А ни В ни С ни Е, галотановый и лекарственный;
- длительность желтухи до развития энцефалопатии более 7 дней;
- протромбиновое время >50 с;
- уровень билирубина >300 мкмоль/л.

Для ФПН, обусловленной передозированием парацетомола, эти критерии таковы: рН<7,3 или сочетание таких признаков, как протромбиновое время >100 с, содержание креатинина >300 мкмоль/л и энцефалопатия III стадии и выше.

Французскими исследователями выделены критерии неблагоприятного жизненного прогноза при ФПН, вызванной вирусом гепатита В, на основе мультивариантного анализа 115 больных. К данным критериям относятся:

- фактор V свертывания крови (<20% от нормы у больных в возрасте до 30 лет и менее 30% нормы у пациентов старше 30 лет);
- энцефалопатия III стадии и выше.

Независимыми экспертами проведена ретроспективная оценка критериев английских и француз-

ских исследователей на основе изучения 81 больного с ФПН парацетомоловой этиологии, которым не трансплантировали печень. Установлено, что летальность в изученной группе составила 81%, позитивная прогностическая значимость критериев, использованных английскими и французскими исследователями, оказалась одинаковой и составила 89%.

Вспомогательная ортотопическая трансплантация печени проводится в целях восстановления и регенерации органа больного, функцию которой временно берет на себя трансплантат. Опыт проведения такой операции небольшой. Выживаемость, по данным

разных авторов, приблизительно составляет 60% с прекращением иммуносупрессивной терапии. Вспомогательная ортотопическая трансплантация печени имеет ряд недостатков. К ним относятся вероятность неполной регенерации, техническая сложность операции и др.

Мультицентровое исследование по изучению эффективности вспомогательной ортотопической трансплантации печени, проведенное 30 больным с ФПН, показало, что спустя 3 мес 19 (63,3%) пациентов выжили. У 13 из них возобновилась нормальная функция собственной печени с прекращением иммуносупрессивной терапии.

У прекративших иммуносупрессивное лечение больных возраст был меньше 40 лет, а ФПН обуславливалась вирусами гепатита и передозированием парацетамола.

Таким образом, можно сделать заключение, что, несмотря на определенные успехи, достигнутые в диагностике и консервативном лечении больных с ФПН, их выживаемость сохраняется на низком уровне – от 10 до 40% в зависимости от этиологии. Методом выбора лечения больных ФПН, не ответивших на терапевтические мероприятия, остается трансплантация печени, при проведении которой выживаемость возрастает до 60–80%.

### Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Фисенко В.П., Шептулин А.А., Макарянц М.Л. Актуальные вопросы безопасности ненаркотических анальгетиков // Клин. фармакол. тер. – 1999. – Т. 8, № 5. – С. 51–54.
2. Климова Е.А. Фульминантные гепатиты с летальным исходом: этиология и особенности их течения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 8, № 5. – С. 40–44.
3. Спрингс Д., Чемберс Д., Джефри Э. Неотложная терапия: Практическое руководство: Пер. с англ. – М.: ГЕОТАР Медицина, 2000. – 336 с.
4. Bernal W., Wendon J. Acute liver failure: clinical features and management // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 11, № 9. – P. 977–984.
5. Blei A. Cerebral edema and intracranial hypertension in acute liver failure: distinct aspects of the same problem // Hepatology. – 1994. – Vol. 19. – P. 1407–1413.

6. Demetriou A.A., Rozga J., Podesta L. et al. Early clinical experience with a hybrid bioartificial liver // Scand. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 30. – P. 208–213.
7. Ellis A.J., Wendon J., Hughes R. et al. A controlled trial of the Hepatix Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD) in acute liver failure // Hepatology. – 1994. – Vol. 20. – P. 140A.
8. Ficher L., Sterneck M., Rogiers X. Liver transplantation for acute liver failure // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 11, № 9. – P. 985–990.
9. Gimson A. Bacterial infections in acute liver failure // J. Rodes, V. Arroyo (eds). Therapy in liver diseases. – Barcelona: Doyma, 1992. – P. 407–411.
10. Harrison P.M., Wendon J.A., Gimson A.E.S. et al. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 324. – P. 1852.
11. Keays R., Harrison P.M., Wendon J.A. et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a

prospective controlled trial // Brit. Med. J. – 1991. – Vol. 303. – P. 1026.

12. O'Grady J.G., Schalm S., Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes // Lancet. – 1993. – Vol. 342. – P. 273–275.
13. Riordan S., Williams R. Cause and prognosis in acute liver failure // Liver Transplant. Surg. – 1999. – Vol. 5, № 1. – P. 86–89.
14. Rolando N., Wade J.J., Stangou A. et al. Prospective study comparing the efficacy of prophylactic parenteral antimicrobials, with or without enteral decontamination, in patients with acute liver failure // Liver Transplant. Surg. – 1996. – Vol. 2. – P. 8–13.
15. Trey C., Davidson L.S. The management of fulminant hepatic failure // H. Popper, F. Schaffner (eds). Progress in liver diseases. – New York: Grune and Stratton, 1970. – P. 282–298.



УДК (616.36-002.14:578.891)-06+616.36-004-07+616.36-076

# Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С

Н.Д. Ющук<sup>1</sup>, О.О. Знойко<sup>1</sup>, Н.Х. Сафиуллина<sup>1</sup>, Е.И. Келли<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета, <sup>2</sup>Инфекционная клиническая больница № 1, Москва

Пункционная биопсия печени считается «золотым стандартом» для выявления фиброза и оценки его выраженности при вирусном гепатите С. В то же время возможности пункционной биопсии ограничены с одной стороны, погрешностями в получении материала и в трактовании результатов, а с другой, вероятностью серьезных осложнений вплоть до летальных. Все изложенное обосновывает необходимость разработки и внедрения в практику неинвазивных маркеров фиброза с применением тестов, в которых бы использовалась периферическая кровь.

Основу таких тестов составляют методы выявления молекулярных соединений, участвующих в патофизиологии процесса образования внеклеточного матрикса или являющихся активаторами фиброгенеза. Наиболее изученными являются *коллаген IV (IV C)* типа, аминоконтерминальный проколлаген III пептид, гиалуроновая кислота, матричные металлопротеиназы и ингибиторы металлопротеиназ, которые показали высокую диагностическую ценность для неинвазивного скрининга фиброза печени.

**Ключевые слова:** фиброз печени, хронический вирусный гепатит С, мониторинг, пункционная биопсия печени.

**С**овременное понимание инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (HCV), основано на том факте, что хроническая HCV-инфекция способна инициировать процессы фиброобразования в печени и развитие цирроза у 20–25% пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ С).

Основная задача гепатолога при обследовании больного с верифицированной HCV-инфекцией – определить активность некрозо-воспалительного процесса в пече-

ни и его стадию на основании степени развития фиброза. Наряду с другими показателями (клиническими и лабораторными) это играет важную роль в прогнозировании течения гепатита, обратимости выявленных изменений и в конечном счете определяет лечебную тактику у каждого больного.

## Патогенез фиброза печени

Формирование фиброза – результат нарушения баланса между процессами синтеза и рас-

пада внеклеточного матрикса с преобладанием процессов образования внеклеточных матричных компонентов. Важнейший участник фиброгенеза – *звездчатая клетка* (клетка Ито, перицит, или жирозапасующая клетка – липоцит). Звездчатые клетки располагаются в пространстве Диссе между эндотелиальными клетками и поверхностью гепатоцитов, обращенной к синусоиду.

Повреждение печени активирует функцию звездчатых клеток, на их поверхности увеличивается количество рецепторов к цитокинам,

стимулирующим пролиферацию и фиброгенез.

В пространстве Диссе формируется патологический коллагеновый матрикс, препятствующий нормальному обмену веществ между кровью синусоидов и гепатоцитами. Фиброз (коллагенизация) в начальных стадиях обратим, но после образования фиброзных септ, не содержащих клеток, становится необратимым.

Факторы активации звездчатых клеток могут выделяться гепато-, тромбо- и лимфоцитами. Кроме того, на звездчатые клетки влияют ацетальдегид, образующийся в результате повреждающего действия алкоголя, и продукты перекисного окисления липидов, появляющиеся при воспалении в результате активации тканевых макрофагов.

Активированные звездчатые клетки печени – главные продуценты внеклеточных матричных компонентов, таких, как коллагены I, III и IV типов, фибронектин и ламинин, а также *матричных металлопротеиназ* (ММП) – семейства цинкзависимых эндопептидаз, играющих главную роль в преобразовании внеклеточного матрикса. Выделяют три основные группы этих ферментов (металлопротеиназ): *коллагеназы, желатиназы и стромолизины*.

Коллагеназы разрушают интерстициальный коллаген (типов I, II, III), желатиназы – коллаген базальных мембран (IV типа) и желатин. Стромолизины способны разрушать множество других белков, в том числе протеогликаны, ламинин, желатины и фибронектин.

Протеолитическая активность ММП может быть ингибирована *тканевыми ингибиторами металлопротеиназ* (ТИМП) – группой белков, продуцируемых также звездчатыми клетками. Поскольку активированные звездчатые клетки секретируют как ММП, так и ТИМП, то они играют основную роль не только в синтезе фиброзной ткани, но и в ее разрушении.

## Диагностика фиброза печени

В 1981 г. R.G. Knodell предложил метод определения степени активности воспаления в печени по балльной системе (полуколичественный, или ранговый метод), которым в настоящее время пользуется большинство морфологов и клиницистов.

По критериями R.G. Knodell, с помощью балльной системы определяют *индекс гистологической активности* процесса в печени. В зависимости от полученных результатов устанавливается диагноз ХВГ с *минимальной* степенью активности – 1–3 балла, со *слабовыраженной* – 4–8 баллов, с *умеренной* – 9–12 баллов или с *выраженной* – 13–18 баллов (рис. 1) [10].

В 1994 г. 10 французских морфологов (French METAVIR Coope-

rative Study Group) разработали критерии *степени активности гепатита и выраженности фиброза печени*, теперь называемые системой METAVIR. По шкале METAVIR выделяют следующие степени активности некротовоспалительных изменений в печени:

- A0 – нет некротовоспалительной активности;
- A1 – минимальная активность;
- A2 – умеренная активность;
- A3 – выраженная активность.

Уровень активности оценивают по интегральному показателю тяжести и интенсивности как «*piecemeal*» (перипортальных), так и *лобулярных некрозов*.

Стадий *фиброза* (F) по шкале METAVIR выделяют *четыре* (рис. 2) [10]:

- F0 – нет фиброза;
- F1 – портальный фиброз без септ;

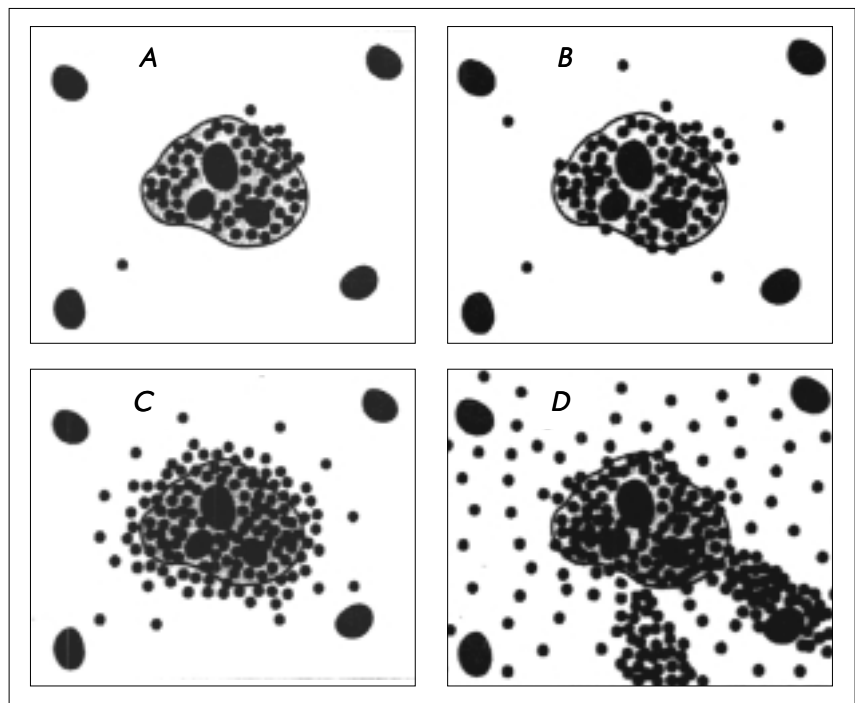


Рис. 1. Проявление воспалительных изменений в печеночной дольке при различной степени активности хронического вирусного гепатита (по Р.В. Kenneth и соавт., 1995). А – минимальная степень активности (I): минимальное портальное воспаление с очаговым нарушением целостности пограничной пластинки, проникновением элементов воспаления в дольку, скудными очаговыми некрозами гепатоцитов. В – слабовыраженная активность (II): слабовыраженное портальное воспаление, очаговые фокусы нарушения целостности пограничной пластинки с очаговыми некрозами гепатоцитов, единичными «*piecemeal*» (перипортальными) некрозами. С – умеренная степень активности (III): умеренное портальное воспаление с очаговыми некрозами гепатоцитов – *лобулярными* и «*piecemeal*». D – выраженная степень активности (IV): значительное портальное воспаление, «*piecemeal*» и *очагово сливающимися мостовидными некрозами*

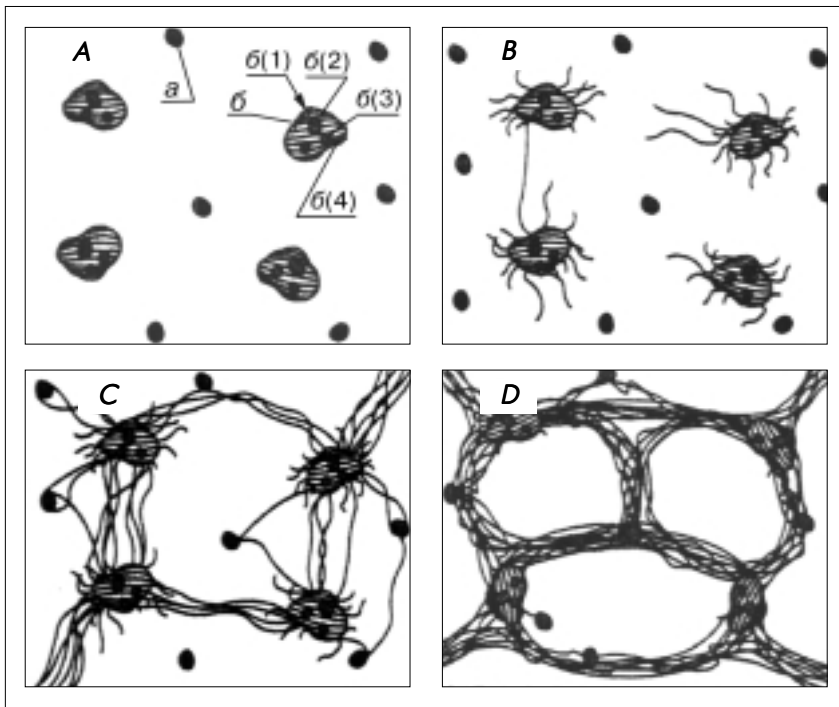


Рис. 2. Стадии фиброза при хроническом гепатите (по Р.В. Kenneth и соавт., 1995). А – внутрипортальный фиброз (а – центральная вена, б – портальный тракт, б(1) – базальная пластинка, б(2) – междольковая вена, б(3) – междольковая артерия, б(4) – междольковый желчный проток). В – нарушение пограничной пластинки и проникновение фиброзных тяжей в дольку (проникающий портальный фиброз). С – порто-портальный и портоцентральный фиброз. D – цирроз.

- F2 – портальный фиброз с редкими септами;
- F3 – множество септ без цирроза;
- F4 – цирроз.

В настоящее время в Европе большинство клиницистов и морфологов пользуется системой METAVIR.

### Фиброз печени как зависимый от времени конечный результат

Большинство авторитетных гепатологов отмечает, что степень выраженности фиброза (стадия процесса) коррелирует с активностью воспалительных изменений в печени. Однако они же считают, что это не абсолютная закономерность.

Так, Т. Роупард и соавт. [18] установили, что у 35,6% больных ХВГ С (178 из 500), по данным результатов пункционной биопсии печени (ПБП), степень активности гепатита не соответствовала выраженности фиб-

роза. И если бы рекомендации по лечению основывались на степени активности гепатита, то 55,6% больных не лечились бы, несмотря на значительно выраженный фиброз (119 пациентов с выраженным фиброзом из 214 с незначительной активностью гепатита).

В то же время у 59 (11,8%) пациентов из 500 с минимальным фиб-

розом зарегистрирована значительная активность воспаления в печени. Учитывая, что в исследуемую группу вошли пациенты с давностью инфицирования не менее 10 лет, становится понятным, что в патофизиологии фиброза остается много «белых пятен».

Изучение скорости развития фиброза при ХВГ С является главным вопросом для клиницистов. По данным Т. Роупард и соавт. [18], можно предполагать, что условно существуют три варианта прогрессии фиброза печени (рис. 3): *быстрый* – 10 и менее лет, *средний* – около 30 лет и *медленный* – более 50 лет.

Полученные ими результаты говорят о том, что у нелеченных пациентов в среднем от момента инфицирования до развития цирроза проходит 30 лет жизни. При этом у 33% больных ожидаемое время развития цирроза составляет менее 20 лет, а у 31% можно ожидать развитие цирроза через 50 лет и более.

Эти 3 варианта прогрессии удалось установить у пациентов с известной длительностью инфицирования ( $n=1157$ ) благодаря изучению парных биоптатов, взятых с разным временным интервалом.

Скорость развития фиброза Т. Роупард и соавт. предлагают определять как отношение разницы стадий фиброза, выраженной по

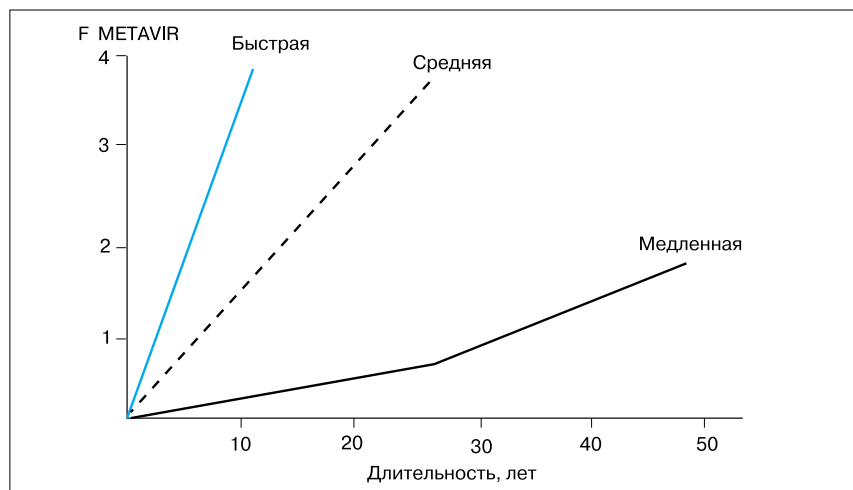


Рис. 3. Скорость прогрессии фиброза печени при хроническом гепатите С (по Т. Роупард и соавт., 2000)

шкале METAVIR, к интервалу между ПБП (в годах). Например, если у больного при 1-й биопсии установлена II стадия фиброза, а через 2 года при повторной биопсии – III стадия, то скорость фиброза составляет 0,500 условных фиброзных единиц в год.

Авторы указывают на то, что такой метод можно считать достоверным только в случае, если продолжительность инфицирования точно известна, а скорость развития фиброза постоянна. Однако большинство исследователей указывает на то, что темп развития фиброза не является постоянной величиной. С возрастом больного он увеличивается, а если возраст в момент инфицирования был старше 45 лет, то скорость развития фиброза до III–IV стадии может возрасти в несколько раз [7, 13].

В настоящее время большинство исследователей считает, что основными факторами прогрессии фиброза являются: возраст в момент инфицирования, злоупотребление алкоголем (50–80 г/сут и более в пересчете на чистый этанол), мужской пол. Обсуждается влияние таких факторов, как способ инфицирования (гемотрансфузии), генотип HCV (1b), длительность болезни, вирусная нагрузка, нагрузка железом и др. [7, 13].

### Пункционная биопсия печени

ПБП считается «золотым стандартом» для постановки точного диагноза пациенту с ХВГ С. ПБП с последующим морфологическим исследованием пунктата проводится для определения степени активности гепатита, стадии процесса (степени выраженности фиброза), исключения альтернативных диагнозов или выявления дополнительной патологии и оценки эффективности противовирусной терапии.

Более чем в 50% случаев во всем мире показанием к ПБП является ХВГ С [5, 19]. К сожалению, ПБП, оставаясь «золотым стандар-

том» определения стадии фиброза, все-таки является инвазивным методом с определенным процентом осложнений вплоть до летальных исходов. По данным 9 исследований, количество летальных случаев варьирует от 0 до 3,3 на 1000 ПБП [18]. По мнению ряда авторов, результаты исследования биоптатов дают сомнительную информацию для определения показаний к противовирусной терапии.

### Риск, связанный с пункционной биопсией печени

В работе J.-F. Gadranel и соавт. «Практика биопсии печени во Франции: результаты проспективного общенационального обследования» [5] приводятся данные анализа 2084 биопсии печени, проведенных в 89 французских медицинских центрах в 1997 г. У 54% обследованных поводом для ПБП служил ХВГ С. В 91% случаев проведена чрескожная биопсия печени, в 9% – трансвенозная.

*В 1,5% случаев полученный биологический материал оказался непригодным для диагностики.*

У 20% пациентов регистрировались умеренно выраженные боли после процедуры, у 3% боли были значительными, и потребовалась внутривенная анальгезия с последующей госпитализацией в случаях, когда биопсия проводилась амбулаторно.

Среди осложнений преобладали вазовагусные эпизоды (39 пациентов – 1,9%) с 4 коллапсами, потребовавшими применения атропина. Серьезные осложнения возникли у 12 (0,58%) пациентов, но без летальных исходов. К серьезным осложнениям были отнесены: гемоперитонеум (1), билиарный перитонит (3), включая 1 случай при трансвенозной биопсии, пневмоторакс (1); у 3 больных были пунктированы другие органы.

Пневмоторакс и прокол других органов имели место при слепой ПБП без ультразвукового контроля. Частота осложнений возраста-

ла с количеством пассивов биопсийной иглой: 26,6% – при одном пассиве, 68% – при 2 и более. Дополнительные пассивы проводились из-за того, что не был получен пригодный для исследования материал. С другой стороны, частота осложнений зависела от опыта врача, проводившего биопсию: 34,4% осложнений – у менее опытных, и 27,4% – у более опытных.

При опросе после процедуры 9% пациентов заявили, что больше никогда не согласятся на ПБП. При обсуждении результатов авторы приводят данные аналогичного исследования, проведенного в Швейцарии в 1992 г., и приходят к выводу, что частота осложнений сопоставима в двух исследованиях, правда, в Швейцарии 0,3% серьезных осложнений включали летальные исходы.

На публикацию французских авторов откликнулись американские исследователи (Yngve Falk-Ytter, Arthur J. McCullough «The Risk of Percutaneous Liver Biopsy» / To the Editors, Lancet, 2000, p. 764), выразившие обеспокоенность гепатологов вероятностью развития серьезных осложнений при ПБП, особенно при необходимости 2 или даже 3 пассивов иглой в ткань печени. В то же время и в той, и в другой публикациях высказывается мнение, что при ПБП под ультразвуковым контролем и при правильной премедикации атропином, а также при соблюдении правил предварительного обследования для исключения риска кровотечения вследствие гипокоагуляции можно резко снизить частоту осложнений при этой процедуре.

Необходимо отметить, что стоимость ПБП в США составляет 1500–2000 \$ [19], в то время как в Европе она значительно варьирует в зависимости от того, в каком медицинском центре ее проводят.

Так, по мнению французских авторов, количество осложнений, вероятно, связано с недостаточной оснащенностью некоторых центров (невозможность проведения процедуры под контролем

Таблица 1. Классификационная (дискриминантная) счетная шкала М. Bonacini

Лабораторный параметр	Счет						
	0	1	2	3	4	5	6
Протромбиновое время, мин	< 1,1	1,1–1,4	>1,4	–	–	–	–
Соотношение активности АлАТ/АсАТ	>1,7	1,2–1,7	0,60–1,19	< 0,6	–	–	–
Тромбоциты, 1000/мм <sup>3</sup>	>340	280–340	220–279	160–219	100–159	40–99	< 40

УЗИ) или неполным или несвоевременным обследованием (в ряде центров перед ПБП определяли только протромбиновое время, а время свертывания и кровотечения – ретроспективно).

В США S. Saaden и соавт. [19] оценивали диагностические возможности пункционной ПБП и ее осложнения у 122 пациентов с ХВГ С. По их данным, значительных осложнений при ПБП не получено.

Осложнения в виде незначительной боли, при которой не показано назначение лекарств, зарегистрированы у 12 (9,8%) пациентов, боль, потребовавшая медикаментозного вмешательства, – у 19 (15,6%), гипотензия (вазовагусная реакция) – у 2 (1,6%); 4 (3,3%) пациентов были направлены в кабинет неотложной помощи или госпитализированы.

Как считают авторы статьи, отсутствие серьезных осложнений в этом исследовании можно объяснить тем, что все ПБП проведены в одном центре по стандартным правилам, или тем, что группа больных была относительно малочисленна.

В данной работе наибольший практический интерес представляет анализ клинико-лабораторных показателей у больных ХВГ С, позволивший авторам предположить или отвергнуть цирроз печени еще до получения результатов морфо-

логического исследования ее пунктата. В классификационной (дискриминантной) счетной шкале М. Bonacini [3, 19] использовались 3 параметра: количество тромбоцитов, протромбиновое время и соотношение активности АлАТ/АсАТ. Диапазон оценки – 0–11 баллов (табл. 1).

Нужно отметить, что разработанная М. Bonacini [3] шкала показала специфичность 98% и чувствительность – 46%. Средний счет у больных с гистологически выявленным фиброзом 0–2 составлял  $4,3 \pm 2,0$ , в то время как с фиброзом 3–4 существенно больше –  $7,9 \pm 1,4$  ( $p < 0,0001$ ).

Таким образом, у пациентов с количеством баллов 7 и более можно с большой вероятностью предполагать фиброз 3–4 без ПБП. На серьезную прогностическую значимость соотношения активности АлАТ/АсАТ указывают и другие исследователи [9].

В исследовании S. Saaden и соавт. помимо шкалы М. Bonacini было введено несколько дополнительных параметров, из которых наиболее информативными оказались возраст, активность  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и количество альбумина в сыворотке крови. Среднее значение оценки по шкале М. Bonacini для пациентов с гистологически подтвержденным циррозом печени составило  $5,5 \pm 1,9$ , а

для пациентов без цирроза –  $3,4 \pm 1,5$ . Ни один пациент без цирроза печени не имел более 7 баллов по шкале М. Bonacini.

Авторы делают вывод о том, что оценка 3 балла и менее позволяет с большой долей вероятности предположить, что у пациента нет цирроза печени, а при оценке 7 баллов и более с высокой вероятностью можно предположить наличие цирроза. В исследовании S. Saaden и соавт. у большинства пациентов (85 человек) оценка по шкале М. Bonacini варьировала от 3 до 7 баллов, и благодаря ПБП в этой группе был уточнен диагноз. В целом количество ожидаемых и окончательных диагнозов представлено в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, у 20,5% пациентов цирроз печени явился неожиданной гистологической находкой. По данным авторов, это как раз та группа больных, у которых диапазон оценки по классификационной шкале варьировал в пределах 3–7 баллов.

Таким образом, у большинства пациентов точный диагноз можно установить только с помощью ПБП. В то же время приблизительно в 30% случаев можно достаточно точно исключить или поставить диагноз цирроза печени без ПБП.

Таблица 2. Клинический и гистологический диагнозы цирроза печени (n=122)

Цирроз печени, установленный гистологически	Клинически ожидаемый цирроз	Частота совпадения результата, абс. число (%)	Частота в изучаемой группе, абс. число (%)
Да	Да	12/37 (32,4%)	12/122 (9,8%)
Да	Нет	25/37 (67,6%)	25/122 (20,5%)
Нет	Да	3/85 (3,5%)	3/122 (2,5%)
Нет	Нет	82/87 (94,2%)	82/122 (67,2%)

## Информативность результатов пункционной биопсии печени

К сожалению, тот факт, что ПБП проводится тонкой иглой, не гарантирует подтверждения диагноза макронодулярного цирроза (узлы диаметром более 3 мм и неравномерное распределение регенеративных узлов). В этом случае в биоптате могут обнаружиться незначительные фиброзные изменения и нормальные печеночные дольки.

Известно, что фиброзная ткань труднее втягивается в иглу, и в биоптате она может быть представлена в недостаточном количестве. Кроме того, возможны так называемые «ошибки попадания», когда биопсийная игла попадает в участок ткани с менее или, наоборот, с более выраженными изменениями, чем в целом в печени.

По данным некоторых авторов, лапароскопическое исследование органов брюшной полости с целенаправленной биопсией предпочтительнее ПБП под ультразвуковым контролем, так как позволяет провести дополнительную макроскопическую оценку органа. Эта позиция обусловлена результатами сравнительного исследования, показавшего, что при гистологическом анализе 3 биоптатов, взятых при слепой биопсии у одного и того же больного, цирроз печени удалось подтвердить лишь в 50% случаев. Только у 36% больных из 75, которым проводилась ПБП, гистологическое исследование 3 биоптатов дало идентичный результат (Maeyer K.-P., 1995).

Ценность биопсии также ограничивается вариабельностью получаемого образца ткани печени. Для того чтобы точно определить степень выраженности фиброза, необходим биоптат длиной не менее 10 мм [18].

Итак, основным преимуществом метода ПБП является возможность точной диагностики стадии процесса в печени при ХВГ С. В то же вре-

мя возможности ПБП ограничены, с одной стороны, погрешностями в получении материала и в трактовании результатов, а с другой, вероятностью серьезных осложнений вплоть до летальных исходов.

Кроме того, у ряда пациентов ПБП невозможно выполнить, поскольку имеются такие противопоказания, как гемофилия, гемангиома, тромбоцитопения, психическая неустойчивость с фобиями, и др.

Существенными проблемами являются также необходимость выполнять несколько биопсий в течение жизни одному пациенту, значительная стоимость этой процедуры и невозможность во всех случаях предупредить осложнения. Приблизительно у 30% больных, используя клинично-лабораторные параметры, можно избежать ПБП и с большой долей вероятности исключить III и IV стадии фиброза или предположить их наличие.

Тем не менее для большинства пациентов уточнить диагноз можно лишь с помощью биопсии печени. Все изложенное обосновывает необходимость разработки и внедрения в практику неинвазивных маркеров фиброза с применением тестов, в которых бы использовалась периферическая кровь.

## Неинвазивный мониторинг фиброза печени

В последние 10 лет опубликовано много работ, в которых приводятся данные о диагностической значимости сывороточных маркеров фиброза. В основу диагностических тестов определения степени выраженности фиброза включены методы выявления молекулярных соединений, участвующих в патофизиологии процесса образования внеклеточного матрикса или являющихся активаторами фиброгенеза. Наиболее изученными являются росттрасформирующий фактор  $\beta$ , коллаген IV типа (IV-C), аминотерминальный пропептид III проколлаген (P III P), гиалуроновая кислота (ГК), MMP и TIMP.

Особенно активно обсуждается значение повышенного содержания ГК в диагностике фиброза, что продемонстрировано на примере как алкогольной болезни печени, так и ХВГ С [21, 22, 24].

ГК является полисахаридом с большой молекулярной массой и широко представлена в экстрацеллюлярном пространстве. Часть продуцируемой ГК поставляется лимфатической системой в венозную кровь и может определяться в крови иммуноферментным методом.

В печени ГК синтезируется звездчатыми клетками и считается фактором, содействующим фиброгенезу. Повышение продукции ГК может отражать индукцию пролиферации звездчатых клеток и синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса, вызванных воспалением.

Японские исследователи M. Yamada и соавт. [24] изучали диагностическую значимость определения стадий фиброза у 36 больных гемофилией и ХВГ С (средний возраст –  $31 \pm 9$  лет), используя сывороточное содержание P III P, коллагена IV типа и ГК как индикаторы фиброза печени. Результаты сравнивали с заключениями, полученными при исследовании биоптатов печени.

По результатам морфологии печени были диагностированы следующие стадии фиброза: F0 – у 5 больных, F1 – у 9, F2 – у 9, F3 – у 9, F4 – у 4. Средний возраст больных группы F0 был достоверно меньше, чем в группах F3 и F4. В результате установлена значительная корреляционная связь III и IV стадий фиброза с уровнем ГК и IV-C и не выявлено корреляции сывороточного содержания P III P и стадий выраженного фиброза.

Всех 36 пациентов лечили интерфероном в стандартных дозах в течение 12 мес. Через 6 мес после отмены терапии оценены ее эффективность и уровень изучаемых маркеров. У пациентов с устойчивым ответом ( $n=8$ ) содержание всех трех сывороточных маркеров фиброза достоверно оказалось

ниже, чем у больных, не ответивших на лечение.

Авторы пришли к выводу, что маркеры IV-C и ГК можно использовать для диагностики фиброза III–IV стадии и оценки эффекта терапии. P III P, по мнению авторов, является маркером активного фиброобразования и отражает активность воспаления и фиброгенеза, но не выраженность фиброза.

J. Li и соавт. [12] изучали содержание P III P и TIMP у 60 больных с алкогольным и вирусным поражением печени. Ими выявлена значительная корреляционная связь изучаемых маркеров со степенью выраженности фиброза. Содержание TIMP достоверно повышалось уже на ранних стадиях фиброза, в то время как содержание P III P достоверно было повышено на стадии септального фиброза. У больных алкогольной болезнью печени на стадии стеатоза и без выраженного фиброза содержание маркеров достоверно не повышалось по сравнению с таковым у здоровых (контроль). Это обстоятельство

позволило авторам предложить использовать TIMP для дифференциальной диагностики стеатоза и фиброза при алкогольном поражении печени.

Однако E. Giannini et al. [8] показали, что уровень P III P коррелирует с некрозовоспалительными процессами в печени и отражает больше степень воспаления, чем стадию фиброза.

Высокая диагностическая значимость концентрации MMP, ГК, P III P, IV-C и TIMP в дифференцировании фиброза I–II стадии от III–IV стадии (169 больных ХВГ С) продемонстрирована в исследовании Y. Murawaki (2001).

I. Shimizu и соавт. [20] показали, что уровни P III P и IV-C коррелируют с концентрацией железа в печени. У пациентов с устойчивым ответом на терапию интерфероном достоверно снижаются как показатели маркеров фиброгенеза, так и концентрация железа в печени.

S.L. Fridmann и соавт. [6] в обзоре новых достижений в диагности-

ке и лечении фиброза (AASLD Single Topic Basic Research Conference) указывают на реальность разработки тестов, представляющих нечто вроде генетического «отпечатка пальцев». Это дает возможность предсказать генетическую предрасположенность и риск прогрессирования фиброза, индивидуально подобрать терапию конкретному пациенту, как антибиотики подбираются с учетом индивидуальной чувствительности.

Антифиброзные методы лечения приблизились к порогу их клинического применения. Существует множество вариантов лечения, хорошо обоснованных на теоретическом и биологическом уровнях. Следующий шаг – проверка их безопасности и клинической эффективности.

Все изложенное демонстрирует значительный прогресс в области изучения фиброза печени и позволяет надеяться на использование методов диагностики, альтернативных инвазивным, а также на разработку методов его терапии.

## Список литературы

1. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 318 с.
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – С. 12–14, 425–426.
3. Bonacini M., Hadi G., Govindarajan S., Lindsay K.L. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection // Amer. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 99, N 4. – P. 1302–1304.
4. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group // Hepatology. – 1996. – Vol. 24, N 2. – P. 289–293.
5. Cadranet J.-F., Pierre Rufat, Françoise Degos. Practices of Liver Biopsy in France: Results of a Prospective Nationwide Survey // Hepatology. – 2000. – Vol. 32, N 3. – P. 477–481.
6. Friedman S.L., Jacquelyn J. Maher, Montgomery Bissell. Mechanisms and Therapy of Hepatic Fibrosis: Report of the AASLD Single Topic Basic Research Conference // Hepatology. – 2000. – Vol. 32, N 6. – P. 1403–1408.
7. Gish Robert G. Epidemiology and natural history of hepatitis C // Liver Disease. –

Vol. 2: Digest. – March, 1998. – P. 3–21.

8. Giannini E., Caglieris S., Ceppa P. et al. Serum pro-collagen III peptide levels are related to lobular necrosis in untreated patients with chronic hepatitis C // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol. 13, N 2. – P. 137–141.
9. Imperiale T.F., Said A.T., Cummings O.W., Born L.J. Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C // Amer. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95, N 9. – P. 2328–2332.
10. Kenneth P. Batts, Jurgen Ludwig. Chronic Hepatitis An Update on Terminology and Reporting // Amer. J. Surg. Pathol. – 1995. – Vol. 19, N 12. – P. 1409–1417.
11. Kojima H., Hongo Y., Harada H. et al. Long-term histological prognosis and serum fibrosis markers in chronic hepatitis C patients treated with interferon // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol. 1, N 9. – P. 1015–1021.
12. Li J., Alan S. Rosman, Maria A. Leo et al. Lieber Tissue Inhibitor of Metalloproteinase is Increased in the Serum of Precirrhotic and Cirrhotic Alcoholic Patients and Can Serve as a Marker of Fibrosis // Hepatology. – 1994. – Vol. N 6.
13. Marco M. Natural History, Clinical Manifestations, and Prognostic Indicators of Disease Progression & Survival of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. The Hepatitis Report. A Critical Review of the Research and Treatment

of Hepatitis C Virus (HCV) and Hepatitis & HIV Coinfection. – 2000. – P. 33–47.

14. Plevris J.N., Haydon G.H., Simpson K.J. et al. Serum hyaluronan- $\alpha$  non-invasive test for diagnosing liver cirrhosis // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – Vol. 12, N 10. – P. 1121–1127.
16. Pohl A., Behling C., Oliver D. et al. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection // Amer. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, N 11. – P. 3142–3146.
17. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups // Lancet. – 1997. – Vol. 349, N 9055. – P. 825–832.
18. Poynard T., Vlad Ratziv, Yves Benmanov et al. Fibrosis in patients with Chronic Hepatitis C: Deletion and Significance // Seminars in liver Disease. – 2000. – Vol. 20, N 1. – P. 47–54.
19. Saaden Sherif, Greg Cammel, William D. Carey et al. The Role of Liver Biopsy in Chronic Hepatitis C // Hepatology. – 2001. – Vol. 33, N 1. – P. 196–200.
20. Shimizu I., Omoia T., Takaoka T. et al. Ito Serum amino-terminal propeptide of type III procollagen and 7S domain of type IV collagen correlate with hepatic iron concentration in patients with chronic hepatitis C following alpha-interferon therapy // J. Gastro-

enterol. Hepatol. – 2001. – Vol. 16, N 2. – P. 196–201.

21. *Tran A., Hastier P., Barjoan E.M. et al.* Non invasive prediction of severe fibrosis in patients alcoholic liver disease // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2000. – Vol. 24. – P. 626–630.

22. *Ueno T., Ide T., Hashimoto O. et al.* Long-term follow-up of interferon-treated chronic hepatitis C and serum hepatic fibrosis markers // *Hepatogastroenterology.* – 2001. – Vol. 48, N 40. – P. 1124–1128.

23. *Wang V.S., Hughes V., Trull A. et al.* Serum hyaluronic acid is a useful marker of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infec-

tion // *J. Viral. Hepat.* – 1998. – Vol. 11, N 3. – P. 187–192.

24. *Yamada M., Yoshihide Fukuda., Isao Nakano. et al.* Serum Hyaluronan as a Marker of Liver Fibrosis in Hemophiliacs with Hepatitis C Virus-Associated Chronic Liver Disease // *Acta Haematol.* – 1998. – Vol. 99. – P. 212–216.

УДК 616.33-002.44-005.1-089

## Кровотечения из хронических гастродуоденальных язв: диагностика, тактика и хирургическое лечение

В.Л. Асташов, А.В. Калинин

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

Основными критериями при выборе тактики ведения больных с острыми язвенными желудочно-кишечными кровотечениями являются тяжесть кровопотери, эндоскопические признаки устойчивости гемостаза, локализация язвы и определение риска анестезии и операции. Эти принципы были использованы при лечении 123 больных. Установлено, что основными направлениями в улучшении результатов лечения при язвенных кровотечениях являются совершенствование методов временного неоперативного (эндоскопического) гемостаза, обеспечение адекватной интенсивной терапии и профилактики рецидива кровотечения на всех этапах лечения.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, кровотечение, лечебная тактика.

### Введение

Данные литературы свидетельствуют о том, что благодаря применению новых лекарственных препаратов проблема хирургического лечения язвенной болезни и ее осложнений в развитых странах несколько потеряла свою актуальность [12].

Больные с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки лечатся в основном у терапевтов-гастроэнтерологов [6, 14]. В то же время при значительном уменьшении числа плановых операций при язвенной болезни количество неотложных вмешательств в связи с

кровотечением из язвы стабильно остается на одном уровне и даже возрастает [5, 8]. Данные статистики отечественных хирургов подтверждают неуклонный ежегодный рост числа осложнений гастродуоденальных язв [2, 3].

Кровотечения из желудочных и дуоденальных язв как непосредственная причина смерти занимают первое место в структуре летальности при язвенной болезни и намного обгоняют по этому показателю язвенные перфорации [4, 9].

С 1985 по 1990 г. на 20% увеличилось число больных с неосложненной язвой желудка. В то же время

число пациентов с язвенными желудочными кровотечениями увеличилось на 100% [11]. В 1978 г. в США регистрировалось 50 кровоточащих пептических язв на 100 тыс. населения. По данным департамента медицины Сан-Диего, число госпитализированных больных с острыми язвенными кровотечениями с 1981 по 1991 г. увеличилось вдвое [15].

По данным управления медицинской статистики Комитета здравоохранения Москвы, в 1987–1991 гг. в стационарах города лечились 113 000 больных язвенной болезнью, в последующие 5 лет (1992–1996) их число сократилось до 106 000. За это же время число



плановых операций уменьшилось на 40%.

Казалось бы, достигнут положительный эффект, но парадоксальность ситуации состоит в том, что амбулаторное лечение неосложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки при отсутствии адекватного контроля за его эффективностью привели к тому, что число экстренных и срочных оперативных вмешательств при кровоточащих язвах возросло почти в 2 раза. Соответственно общая летальность при язвенной болезни увеличилась до 2,8%, то есть фактически на 25% (по сравнению с 2,2% в предыдущем 5-лети) [3].

Весьма показательна динамика летальности в Москве от язвенных гастродуоденальных кровотечений (ЯГДК). В 1991–1993 гг., по данным 7 крупных стационаров города, общая летальность составила 12,8–13,5%, а послеоперационная – 15,7–19,3% [7].

### Современные принципы лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений

Большинство хирургов не противопоставляет консервативный и хирургический способы борьбы с ЯГДК. Опыт показал, что

даже при настойчивом желании отдать предпочтение только одному виду лечения не удастся никому: сторонники консервативной терапии вынуждены прибегать к хирургическим вмешательствам так же, как и самые активные сторонники методов хирургического вмешательства не могут обойтись без консервативных способов лечения, тем более что последние служат подготовкой к операции.

Отсутствие общепринятой концепции лечения острых ЯГДК, разногласия в обосновании показаний и оптимальных сроков операции, объема оперативного вмешательства, роли методов временной остановки кровотечения через эндоскоп во многом определяют высокий уровень послеоперационных осложнений и летальности и подчеркивают важность обсуждаемой темы.

В успешном лечении кровотечений в желудочно-кишечный тракт основное значение имеет ранняя и точная диагностика их причин. Диагностика ЯГДК складывается из трех основных компонентов:

- 1) оценки степени тяжести кровопотери;
- 2) верификации источника кровотечения;
- 3) определения устойчивости гемостаза.

На кафедре общей хирургии

Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ были предложены показатели [1], в основу которых положен дефицит *глобулярного объема* (ГО). Данные показатели являются определяющими в оценке степени тяжести кровопотери и применяются практическими хирургами в повседневной практике (табл. 1).

Важное значение в диагностике причин ЯГДК имеет организация эндоскопической службы, обеспечивающей своевременное выполнение исследования, которое значительно расширяет возможности установления топического и этиологического диагнозов.

На результатах лечения острых ЯГДК отрицательно сказывается отсутствие в широкой клинической практике четкого определения эндоскопических признаков устойчивости гемостаза. Сотрудники кафедры общей хирургии ГИУВ МО РФ придерживаются классификации J.A.N. Forrest и соавт. [10], которые описали и систематизировали эндоскопические признаки кровотечения из пептической язвы.

#### Классификация язвенных кровотечений по J.A.N. Forrest

Тип I – активное кровотечение:

Ia – пульсирующей струей;

Ib – потоком.

Таблица 1. Характеристика кровопотери по степени тяжести

Показатель кровопотери	Степень кровопотери			
	легкая	средняя	тяжелая	крайне тяжелая
Артериальное давление, мм рт. ст.	Нормальное или понижено	90	90–60	Ниже 60
Частота пульса в минуту	100	120	Свыше 120	Свыше 120
Гемоглобин, г/л	100–120	80–100	Ниже 80	Ниже 80
Число эритроцитов, $\times 10^{12}$ /л крови	3,5	2,5	Менее 1,5	Менее 1,5
Венозный гематокрит	0,35	0,25–0,30	Менее 0,25	Менее 0,25
Относительная плотность крови	1,053–1,050	1,050–1,045	Ниже 1,044	Ниже 1,044
Центральное венозное давление, мм рт. ст.	50–160	Ниже 50	Около 0	Около 0
Дефицит ОЦК %	До 20	21–30	31–40	Более 40
Дефицит ГО, %	До 30	31–45	46–60	Более 60
Кислотно-основное состояние	Норма	Компенсированный метаболический ацидоз	Метаболический и дыхательный ацидоз	Метаболический и дыхательный ацидоз
Приблизительная величина кровопотери, мл	500	1000	Более 1500	Около 2000 и более

*Тип II – признаки недавнего кровотечения:*

*II a – видимый (некровоточащий) сосуд;*

*II b – фиксированный тромб-сгусток;*

*II c – плоское черное пятно (черное дно язвы).*

*Тип III – язва с чистым (белым) дном.*

При сравнительном изучении эндоскопической картины и морфологических исследований установлено, что если при *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) в дне язвы обнаружен жемчужного цвета бугорок или красный бугорок с жемчужным ободком (*FII a v-*), то при морфологическом исследовании сосудистая стенка выступает над дном язвы и имеется более тяжелое повреждение сосудистой стенки, чем в тех случаях, когда при ЭГДС выявляется «часовой» тромб без жемчужного ободка (*FII a v-*).

В исследованиях J.W. Law [13] показано, что у большинства больных фиксированный тромб-сгусток прикрывает аррозированный сосуд. При эндоскопической картине, соответствующей типу *F II c* (плоское черное пятно), риск рецидива кровотечения считается невысоким.

После визуальной оценки источника кровотечения решается вопрос о дальнейшей тактике ведения больного. У 80% больных кровотечение из пептических язв останавливается спонтанно. Использование эндоскопических методов лечения, кроме клипирования, может вызвать повреждение ткани и ряд осложнений. Поэтому они должны применяться строго по показаниям.

**Показаниями к применению эндоскопических методов гемостаза служат:**

1) активное, продолжающееся в момент осмотра, кровотечение типов *F I a* и *F I b*.

2) высокий риск рецидива кровотечения – типы *F II a* и *F II b*.

Выбор метода эндоскопического гемостаза зависит от интенсивности кровотечения, имеющихся в распоряжении эндоскописта аппа-

ратов и инструментов и от его навыков и опыта.

Если кровотечение остановлено эндоскопическим способом, эндоскопист определяет степень риска рецидива кровотечения. Следует отметить, что на сегодняшний день все методы эндоскопического гемостаза, исключая гемоклипирование, не являются достаточно надежными. Поэтому эндоскопический гемостаз инъекционными и коагуляционными способами при кровотечении *F I a* и *F I b* из глубокой большой язвы, особенно задней стенки луковицы *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) и малой кривизны желудка, не является надежным. В таких случаях риск рецидива кровотечения следует признать высоким, что является показанием к срочной операции.

Если риск оперативного лечения очень велик, рекомендуется повторная ЭГДС с целью контроля за признаками возможного рецидива кровотечения 1 раз в сутки в течение 3 дней. Если эти признаки сохраняются, эндоскопическое лечение может быть повторено.

Степень риска рецидива кровотечения зависит также от величины и глубины язвы. Считается, что кровотечение чаще рецидивирует при диаметре дуоденальной язвы более 0,8 см, а желудочной – более 1,3 см и при глубине дуоденальной язвы свыше 4 мм, а желудочной – свыше 6 мм. Локализация язвы также влияет на вероятность рецидива. Отмечено, что чаще кровотечение рецидивирует при локализации язв на задней стенке луковицы ДПК и малой кривизне желудка.

У больных, подвергшихся эндоскопическому исследованию по поводу ЯГДК, высокий риск рецидива выявляется в 37% случаев. Рецидив кровотечения у 97% пациентов развивается в течение 72 ч после его первого эпизода (Чернусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С., 1996).

Параллельно с определением тяжести кровопотери и диагностической ЭГДС необходимо выяснить степень риска анестезии и опера-

ции. Их риск следует определять с учетом возраста больного, тяжести кровопотери, органических и функциональных нарушений органов и систем, объема и характера хирургического вмешательства.

Мы используем общепринятую классификацию *Американского общества анестезиологов* (ASA). К группе «риска операции» относим пациентов с IV–V степенью тяжести соматического состояния и риском радикального хирургического вмешательства – III степени (резекция желудка или ваготомия с пилоропластикой). Иными словами, это пациенты с тяжелыми системными расстройствами, создающими серьезную опасность для жизни и могущими привести к нетрудоспособности или смерти в течение 24 ч (табл. 2).

Анализ данных литературы свидетельствует, что пока отсутствует единое мнение о хирургической тактике при ЯГДК. По нашим данным, **основными критериями** в выборе тактики при ЯГДК являются *тяжесть кровопотери, эндоскопические признаки устойчивости гемостаза, локализация язвы, определение риска анестезии и операции.*

Обращает на себя внимание терминологическая путаница в названиях операций в зависимости от сроков их выполнения с момента поступления больного в лечебное учреждение. Можно встретить такие сходные названия оперативных вмешательств ЯГДК, как *экстренные, неотложные, срочные, немедленные*. Однако, как оказывается, разные авторы вкладывают в эти слова неодинаковый практический смысл (Братусь В.Д., 1972; Крук И.Н., 1987; Панцырев Ю.М., 2000).

В связи с тем, что данные определения срочности оперативного вмешательства имеют одинаковый смысл, их целесообразно трактовать применительно к хирургическим вмешательствам как **неотложная операция** (Курыгин А.А., Румянцев В.В., 1992). По нашему мнению, такой операции должны подвер-

Таблица 2. Классификация Американского общества анестезиологов (ASA, 1961) объективного статуса больного

Класс	Определение
I	Системные расстройства отсутствуют ( $r = 0,06-0,08\%$ )
II	Легкие системные расстройства без нарушения функции ( $r = 0,27-0,40\%$ )
III	Среднетяжелые и тяжелые системные заболевания с нарушением функции ( $r = 1,8-4,3\%$ )
IV	Тяжелое системное заболевание, которое постоянно представляет угрозу для жизни и приводит к несостоятельности функции ( $r = 7,80-23\%$ )
V	Терминальное состояние, высок риск летального исхода в течение суток вне зависимости от операции ( $r = 9,4-51,0\%$ )
VI	Смерть головного мозга

гаться больные с продолжающимся кровотечением (*Forrest 1a – 1b*), представляющим непосредственную угрозу жизни.

Эти больные направляются сразу в операционную, где им одновременно с анестезиологическим пособием проводятся восполнение кровопотери и эндоскопическая диагностика. При невозможности остановки кровотечения через эндоскоп, а иногда и после успешной такой манипуляции при кровопотере тяжелой и крайне тяжелой степени выполняется неотложное хирургическое вмешательство.

Второй вид хирургического вмешательства по поводу острого ЯГДК целесообразно называть **отсроченной операцией** и выполнять ее в первые 24 ч момента поступления больного. К этой группе относятся:

а) больные с остановившимся кровотечением, но с кровопотерей тяжелой и крайне тяжелой степени или с признаками неустойчивого гемостаза;

б) больные, у которых кровотечение возобновилось;

в) больные с небольшой кровопотерей, но с неустойчивыми гемодинамическими показателями.

Всем этим больным с момента поступления до операции проводится интенсивная трансфузионная терапия. Среди больных данных групп могут быть такие, у которых тяжелое сопутствующее заболевание представляет не меньшую угрозу для жизни, чем риск рецидива кровотечения. Поэтому их следует оперировать только лишь

при явном возобновлении кровотечения.

Наконец, третья группа больных с остановившимся кровотечением, кровопотерей легкой и средней степени и признаками устойчивого гемостаза подвергается **плановой операции**, обычно через 3 нед после тщательного обследования. Показания к оперативному лечению у них определяются на основании данных клинического обследования и в зависимости от основного и сопутствующего заболеваний.

Основная задача оперативного вмешательства при ЯГДК – спасение жизни пациента путем выполнения адекватного его состоянию объема операции, позволяющего устранить источник кровотечения, обеспечить надежный гемостаз и по возможности излечить от язвы желудка или двенадцатиперстной кишки.

По нашему мнению, **основные принципы оперативного лечения гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии** сводятся к следующему:

1) выбор хирургической тактики лечения больных с ЯГДК должен быть направлен на выполнение (по возможности) радикальной операции; операцией выбора при язве желудка является его резекция, а при язвах ДПК и препилорического отдела желудка – ваготомия с дренирующими желудок вмешательствами;

2) объем операции и исход лечения при массивных ЯГДК, особенно в «группе риска», определяются эффективностью комплексной

консервативной терапии, направленной на коррекцию постгеморрагической гипоксии, нарушений функции жизненно важных органов и систем и профилактику рецидива кровотечения;

3) при залуковичных язвах двенадцатиперстной кишки, осложненных кровотечением, резекция желудка на выключение нецелесообразна; в этих случаях следует применять дренирующие желудок операции с прошиванием кровоточащей язвы, дополненные стволовой ваготомией;

4) допустима ваготомия с пилоропластикой при кровоточащей дуоденальной язве, сочетающейся с неосложненной язвой желудка;

5) оптимальным вмешательством при кровоточащих пептических язвах желудочно-кишечных соустьев следует считать стволовую ваготомию с прошиванием язвы;

6) паллиативные вмешательства в виде перевязки сосудов на протяжении, одного только прошивания или иссечения язвы допустимы у больных, находящихся по разным причинам в крайне тяжелом состоянии

Основные принципы выбора тактики, комплексной консервативной терапии и оперативных вмешательств мы применили при лечении 123 пациентов пожилого и старческого возраста. Локализация язв представлена на рис. 1.

Тяжелую степень кровопотери у больных с залуковичной язвой ДПК наблюдали у 2 из 5 больных и у 23 – из 61 с локализацией язвы в луковиче ДПК, тяжелую кровопотерю при язвенных желудочных кровоте-

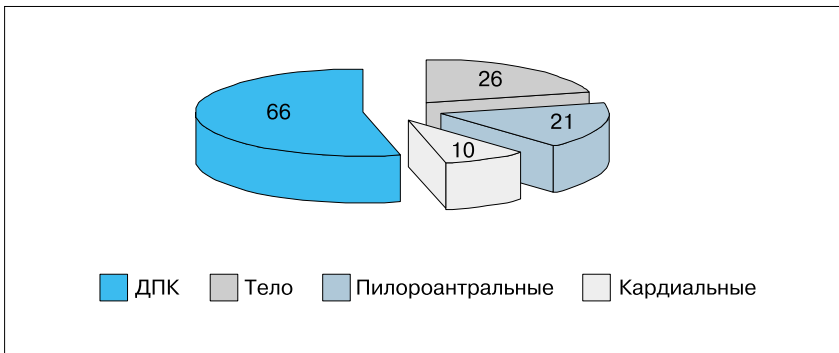


Рис. 1. Распределение пациентов по локализации язв, абс. число

чениях – у 6 из 10 с локализацией язвы в кардиальном отделе, у 13 из 26 – с язвами тела желудка и у 9 из 21 – при пилороантральных язвах.

Ваготомию с дренирующими желудок операциями при ЯГДК применили у 65 больных преклонного возраста, в том числе у 33 женщин и 32 мужчин. У 6 пациентов имелось кровотечение из хронических пилороантральных язв желудка, у 59 операцию выполнили по поводу кровотечения из хронических язв ДПК.

Сочетание кровоточащих хронических язв ДПК со стенозом и пенетрацией диагностировали у 14 больных. Всем им выполнили двухстороннюю стволовую поддиафрагмальную ваготомию. В качестве дренирующих операций в 51 случае применили пилоропластику по Финнею, в 11 – по Гейнеке – Микуличу. У одного больного наложили гастродуоденоанастомоз по Жабале, у двух – позадибодочный гастроэнтероанастомоз на короткой петле.

Резекцию желудка выполнили 38 больным пожилого и старческого возраста: у 4 источником кровотечения была язва двенадцатиперстной кишки, у 34 – хроническая язва желудка.

У 32 больных желудок резецировали по Бильрот-II в модификации Гофмейстера-Финстерера, у 4 из них язва локализовалась в ДПК. Резекцию желудка по методу Бильрот-I выполнили у 6 больных по поводу кровоточащей язвы желудка. В плановом порядке оперировали 21 больного, по неотлож-

ным показаниям – 9, в отсроченном порядке – 8, из них 4 – по поводу рецидива кровотечения из язв малой кривизны желудка.

Паллиативные операции выполнили у 20 больных пожилого возраста: прошивание язвы желудка – у 8, иссечение желудочной язвы – у 9, иссечение язв ДПК – у 3 больных.

В большинстве случаев паллиативные операции выполняли при кровотечении тяжелой и крайне тяжелой степени (у 14 из 20). Кровотечению средней степени тяжести диагностировали у 4 больных. Лишь по одному больному каждой группы поступили с легкой крово-

потерей, но тяжесть сопутствующих заболеваний не позволила выполнить им радикальную операцию. Распределение пациентов по видам операции и локализации язвы представлены на рис. 2.

Ранние послеоперационные осложнения в этой группе больных условно разделили на пять групп (табл. 3):

- I – осложнения, связанные непосредственно с операцией (перитонит, абсцессы брюшной полости, несостоятельность швов, послеоперационный панкреатит);
  - II и III – осложнения со стороны легких и сердечно-сосудистой системы (послеоперационная пневмония, отек легких, легочно-сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда);
  - IV – осложнения, связанные с рецидивом кровотечения (кровотечение из ушитой язвы и из острых язв желудка);
  - V – прочие осложнения (нагноение послеоперационной раны, печеночная недостаточность, острый медиастинит в результате повреждения пищевода).
- Обращала на себя внимание общая частота осложнений –

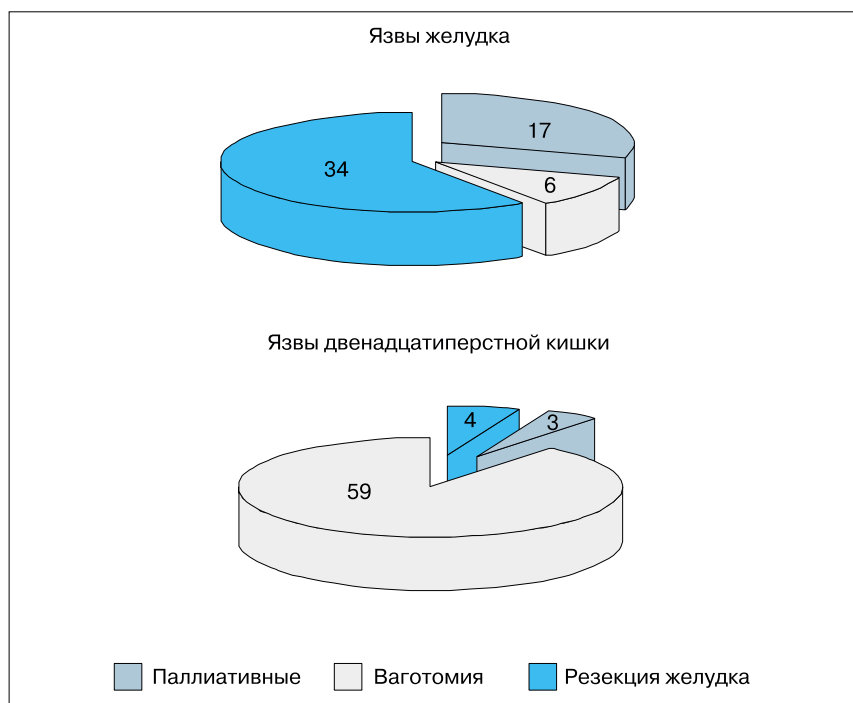


Рис. 2. Распределение пациентов по видам операции и локализации язв, абс. число

Таблица 3. Ранние послеоперационные осложнения при острых гастродуоденальных кровотечениях

Послеоперационное осложнение	Операция и частота ее осложнений				Итого (n=123)
	Прошивание язвы (n=11)	Иссечение язвы (n=9)	Ваготомия (n=65)	Резекция желудка (n=38)	
<i>I группа</i>					
Перитонит	2	5	–	5	12
Абсцесс брюшной полости	–	1	1	1	3
Несостоятельность:					
швов двенадцатиперстной кишки	2	–	–	2	4
швов желудка	–	3	–	1	4
пилоропластики	–	–	1	–	1
гастроэнтероанастомоза	–	–	–	2	2
Послеоперационный панкреатит	–	2	1	3	6
Тромбоз сосудов брыжейки тонкой кишки	–	2	–	–	2
<i>II группа</i>					
Послеоперационная пневмония	2	–	2	2	6
Гнойный бронхит	1	–	–	–	1
Абсцесс легкого	–	–	–	1	1
Отек легкого	2	–	1	–	3
Легочно-сердечная недостаточность	3	1	3	3	10
<i>III группа</i>					
Тромбофлебит нижних конечностей	–	–	–	1	1
Острое нарушение мозгового кровообращения	–	–	2	–	2
Острый инфаркт миокарда	3	–	–	1	4
<i>IV группа</i>					
Повторное кровотечение из ушитой язвы	1	–	–	–	1
Кровотечение из острых язв желудка	2	–	–	–	2
<i>V группа</i>					
Нагноение послеоперационной раны	–	–	3	1	4
Острый медиастинит в результате повреждения пищевода	–	–	1	–	1
Печеночная недостаточность	–	–	–	1	1
В с е г о ...	18	14	15	24	71

57,7%, то есть практически у каждого второго больного в ранний послеоперационный период возникли те или иные осложнения. Максимальное число осложнений (24 из 71) наблюдали у больных, которым выполнили резекцию желудка, что составило одну треть от общего их числа. После ваготомии у 23,1(±4,9)% больных возникли осложнения. После резекции желудка в 5 случаях развились несостоятельность швов и перитонит.

Во всех случаях при прошивании и иссечении кровоточащей язвы несостоятельность швов желудка и ДПК развилась при тяжелой и крайне тяжелой степени кровопотери. При анализе осложнений II и

III групп обращала на себя внимание почти одинаковая частота легочных и сердечно-сосудистых осложнений после резекции желудка и после ваготомии.

С точки зрения опасности рецидива кровотечений в послеоперационный период показательны осложнения IV группы. Ни после иссечения язвы, ни после ваготомии или резекции желудка рецидива кровотечения не было. Среди осложнений V группы у одного пациента диагностирован медиастинит, развившийся в результате повреждения пищевода при ваготомии.

Группу риска в отношении осложнений в ближайший послеоперационный период составили

больные, которым операцию выполнили в отсроченном порядке независимо от степени тяжести кровотечения. Но и в данной группе после ваготомии наблюдалась меньшая частота осложнений. Протекали они в более легкой форме.

Органосохраняющие операции значительно изменили структуру послеоперационных осложнений и причин летальности в хирургии ЯГДК у лиц пожилого и старческого возраста. Перитонит не наблюдался после этих вмешательств. На первое место выступали так называемые общие осложнения, связанные в основном с исходным состоянием больных.

Таблица 4. Причины летальных исходов, абс. число

Причина смерти	Операция				Итого (n=123)
	Прошивание язвы (n=11)	Иссечение язвы (n=9)	Ваготомия (n=65)	Резекция желудка (n=38)	
Прогрессирующий перитонит	2	5	-	5	12
Острый медиастинит	-	-	1	-	1
Острая постгеморрагическая анемия	2	-	1	-	3
Легочно-сердечная недостаточность	3	1	3	3	10
Острый инфаркт миокарда	3	-	-	1	4
Острое нарушение мозгового кровообращения	-	-	1	-	1

Таблица 5. Результаты лечения острых гастродуоденальных кровотечений в зависимости от вида оперативного лечения в отдаленный период, абс. число

Результаты	Вид операции				Итого
	Прошивание язвы	Иссечение язвы	Ваготомия	Резекция желудка	
Хорошие	-	-	59	8	67
Удовлетворительные	-	-	-	7	7
Неудовлетворительные	1	3	-	14	18
Всего ...	1	3	59	29	92

При сравнительном анализе отмечено наибольшее количество летальных исходов после отсроченных операций: 4 из 14 при дуоденальных язвах и 11 из 16 при желудочных, что подтверждало плохую переносимость и сниженные компенсаторные возможности у больных пожилого и старческого возраста. Общая летальность составила 24,4% (табл. 4).

Все оперированные больные оставались под наблюдением. Из 115 больных лишь у 9 судили о результатах операции на основании анкетных данных. При обследовании выяснялись жалобы, работоспособность, особенности питания и переносимость различных видов пищи, характер стула, колебания массы тела, наличие болей в животе, диспепсических явлений и т. д. Большое значение придавали исследованию желудочной секреции, так как именно она во многом определяет исход операции при излечении язвы.

Особое внимание уделяли эндоскопическому исследованию. Выполняли ЭГДС для визуальной оценки состояния слизистой оболочки, оценивали тонус желудка и

ДПК, кардиального и пилорического жомов, наличие и выраженность дуоденогастрального рефлюкса. Рентгенологически изучали морфологические и двигательные особенности пищеварительного тракта.

**Общую оценку отдаленных результатов операций проводили на основании классификации Visic:**

– **хорошие результаты** – нет жалоб и симптомов болезни, человек практически здоров, трудоспособность его полностью сохранена;

– **удовлетворительные результаты** – легкие или умеренно выраженные расстройства пищеварения, не снижающие трудоспособность, больные нуждаются в периодическом лечении;

– **неудовлетворительные результаты** – определяются нарушения, инвалидизирующие больных и нарушающие их трудоспособность; сюда же относятся все случаи рецидивов язвы и некоторые другие расстройства, требующие повторной операции.

В отдаленный период *неудовлетворительные результаты* выявлены у всех больных после иссечения и прошивания кровоточащих язв же-

лудка. Симптомы язвенной болезни сохранялись практически полностью, хотя с момента операции прошло от 3 до 5 лет. При внутрижелудочной рН-метрии показатели кислотообразующей функции желудка колебались от 1,4 до 1,8, что свидетельствовало о высокой продукции соляной кислоты.

Кроме того, у 2 больных имелись рентгенологические признаки компенсированного стеноза пилородуоденальной зоны.

После ваготомии у всех пациентов в отдаленные сроки достигнуты *хорошие результаты* (табл. 5). Показатели кислотообразующей функции желудка при рН-метрии варьировали от 4,7 до 6,8.

При обследовании больных были выявлены пострезекционные болезни: щелочной гастрит – у 7, демпинг-синдром различной степени выраженности – у 6, сочетание демпинг-синдрома и щелочного гастрита – у 7, демпинг-синдром и синдром приводящей петли – у 1.

Таким образом, из 29 больных после резекции желудка у 21 развились различные пострезекционные заболевания, повлиявшие на качество их жизни. Из них у 8 опе-

рацию выполнили по поводу кровоточащих пилороантральных язв.

## Заключение

Представленные материалы свидетельствуют о том, что разработанная в клинике тактика позволяет значительно улучшить результаты лечения ЯГДК и принципиально по-новому решить многие частные, но очень важные вопросы этой сложной медицинской и социальной проблемы. Эта тактика, конечно, наиболее эффективна в

крупных центрах по лечению больных с острыми ЯГДК, однако многие ее положения доступны и широкому кругу практических хирургов.

Анализ причин неблагоприятных исходов показывает, что основными направлениями в улучшении результатов лечения больных с ЯГДК являются:

- совершенствование методов временного неоперативного (эндоскопического) гемостаза;
- обеспечение адекватной интенсивной терапии и профилак-

ки рецидива кровотечения на всех этапах лечения;

- совершенствование хирургической тактики на основе объективизации прогнозирования риска рецидива кровотечения и оценки степени операционно-анестезиологического риска;
- совершенствование техники и методов неотложных хирургических вмешательств, в частности бурно прогрессирующих в последнее время мини-инвазивных (лапароскопических) операций.

## Список литературы

1. Брюсов П.Г. Массивная кровопотеря в хирургии: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1985. – 376 с.
2. Гринберг А.А., Ермолов А.С., Затевахин И.И. и др. Хирургическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях // Хирургия. – 1990. – № 2. – С. 81–84.
3. Затевахин И.И., Щеголев А.А., Титков Б.Е. и др. Язвенные гастродуоденальные кровотечения: состояние проблемы и реальные перспективы // Рус. мед. журн. – 1998. – № 2. – С. 3–6.
4. Луцевич Э.В., Ярема И.В., Бахшалиев Б.Р. Диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений // Хирургия. – 1991. – № 9. – С. 55–60.
5. Петров В.П. Выбор метода лечения неосложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 2001. – № 7. – С. 13–16.
6. Смаков Г.М. Гастродуоденальные кровотечения язвенного генеза и перспективы использования соматостатина (стипамина) // Вестн. хир. – 1995. – № 3. – С. 120–123.
7. Шорох Г.П., Климович В.В. Язвенные гастродуоденальные кровотечения. – Минск: Промпечать, 1998. – 156 с.
8. Andersen D., Wara P. Bleeding ulcer // Scand. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 216. – P. 20–26.
9. Blasco C., Petersen R., Cristaldo C. Value of emergency therapeutic endoscopy in gastrointestinal hemorrhage // Acta Gastroenterol. Latinoamer. – 1996. – Vol. 26, № 4. – P. 215–220.
10. Forrest J.A.N., Finlayson N.D.L., Shearman D.J.L. Endoscopy in gastrointestinal bleeding // Lancet. – 1974. – № 11. – P. 395–397.
11. Fridman L.S., Martin P. The problem of gastrointestinal bleeding // Gastroenterol. Clin. North. Amer. – 1993. – Vol. 22, № 4. – P. 717–721.
12. Kreiss C., Blum A.L. Epidemiologie und Risikofaktoren der gastroduodenalen Ulkuserkrankheit // Chirurg. – 1996. – Bd 67, № 1. – S. 7–13.
13. Law J.W. The evolution of stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: a sequential endoscopic study // Endoscopy. – 1998. – № 6. – P. 513–518.
14. Liach J., Bordas J.M., Salmeron J.M. et al. A prospective randomized trial of heater probe thermocoagulation versus injection therapy in peptic ulcer hemorrhage // Gastrointest. Endoscop. – 1996. – Vol. 43, № 2. – P. 117–120.
15. Lieberman D. Gastrointestinal bleeding: initial management // Gastroenterol. Clin. North. Amer. – 1993. – Vol. 4, № 4. – P. 723–736.

УДК 616.36-004-06+616.34-008.87-085.24

## Дюфалак (лактолоза) в лечении дисбиоза кишечника при неалкогольном стеатогепатите

И.Г. Никитин, Г.И. Сторожаков, И.Г. Федоров, С.В. Лепков, Н.В. Петренко, В.М. Волынкина, Е.В. Модестова, О.А. Кондракова, М.П. Гусарова

(Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РГМУ, НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Г. Н. Габричевского, медсанчасть АМО завод им. Лихачева)

Анализ результатов исследования состояния кишечной микрофлоры у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом показал, что частота развития дисбиоза кишечника и эндотоксемии у этой категории больных выше, чем предполагалось ранее, особенно в группе исследованных, где неалкогольный стеатогепатит не ассоциирован с сахарным диабетом типа II и гиперлипидемией. Данное обстоятельство, по-видимому, позволит пересмотреть роль дисбиоза кишечника и эндотоксемии в основных этиопатогенетических звеньях неалкогольного стеатогепатита.

Оценена эффективность коммерческого препарата лактулозы «Дюфалака» на состояние кишечной микрофлоры и основные биохимические показатели активности неалкогольного стеатогепатита.

**Ключевые слова:** дисбиоз кишечника, препараты лактулозы, дюфалак, неалкогольный стеатогепатит.

**В** последнее время все более пристальный интерес гепатологов сконцентрирован на проблеме невирусных диффузных поражений печени, сопровождающихся прогрессивным течением с развитием классического цирроза, требующего в конечном итоге трансплантации органа.

Очевидно, что определенную часть у этих пациентов составляет алкогольное поражение печени. Однако нельзя отрицать и того факта, что существует значительная часть больных с клиническими и клинико-лабораторными проявлениями хронического диффузного поражения печени без наличия маркеров вирусной инфекции и ге-

нетических аномалий (болезнь Вильсона – Коновалова, идиопатический гемохроматоз, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина), у которых этанол не может быть признан этиологическим фактором.

В связи с этим обстоятельством и стало возможным очертить некую самостоятельную нозологическую форму хронического поражения печени, не связанную с употреблением этанола, вирусной инфекцией, генетическими дефектами, лекарственным повреждением и названную *неалкогольным стеатогепатитом* (НАСГ).

Впервые этот термин ввели в медицинскую лексику Ludwig и соавт. в 1980 г. Термином НАСГ принято называть хроническое пора-

жение печени, которое именно по морфологической картине исследуемых биоптатов в первую очередь чрезвычайно напоминает (практически идентично) алкогольное поражение печени. Термин НАСГ лишней раз подчеркивает обособленность этой нозологической формы прежде всего от алкогольного поражения печени.

С эпидемиологической точки зрения НАСГ, безусловно, выходит на передовые позиции гепатологии, существенно изменив современные представления об этиологической структуре хронических диффузных заболеваний: до 10% от общего числа ежегодно выявляемых хронических гепатитов в США ассоциировано с НАСГ,



30–40% невирусных циррозов печени также связаны с НАСГ, наконец, НАСГ является причиной 5–8% выполнения трансплантации печени в США и странах Европейского союза.

Вообще же, анализируя последние эпидемиологические данные по США и Канаде, следует подчеркнуть, что в иерархии причин, вызывающих развитие хронического прогрессирующего заболевания печени (гепатит), НАСГ стоит на 4-м месте после HCV-инфекции, значительно опережая HBV-инфекцию.

Широкое внедрение современных диагностических методов исследований в практику гепатологов (генетических, вирусологических, иммуноморфологических, гистохимических) позволило сделать вывод, что понятие НАСГ этиологически неоднородно. В качестве этиологических факторов НАСГ могут рассматриваться сахарный диабет II типа (в рамках метаболического синдрома с избыточной массой тела, гиперинсулинемией, гиперлипидемией), лекарственное поражение печени (амиодарон), генетические факторы (врожденные дефекты  $\beta$ -окисления, Болезнь Волмана).

Однако, очевидно, что существует определенная часть больных с клиническими и морфологическими проявлениями НАСГ, у которых современными диагностическими методами не удается выявить причины, приведшие к развитию болезни.

Последние представления о патогенезе НАСГ позволяют выделить, как минимум, два этапа его развития:

– I – собственно накопление липидов (триглицеридов) в гепатоцитах – формирование стеатоза (теория «первого толчка»);

– II – развитие воспаления – формирование стеатогепатита (теория «второго толчка»).

II этап болезни с клинической и прогностической точек зрения, по видимому, является наиболее важным. Именно интенсивность воспалительного компонента и степень

фиброза определяют при НАСГ характер его естественного течения и предстоящую продолжительность жизни.

Одной из возможных причин, способствующих развитию воспалительного компонента при НАСГ, является *эндотоксемия*, связанная, в частности, с *дисбиозом кишечника*. Предполагается, что развитие эндотоксемии при НАСГ, с одной стороны, характеризуется повышенной выработкой таких провоспалительных цитокинов, как *фактор развития некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )*, *интерлейкин-6 (IL-6)* и *IL-8*, а с другой, – повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам.

*Целью настоящего исследования* явилось изучение частоты развития кишечного дисбиоза как фактора эндотоксемии у пациентов с диагностированным НАСГ. Кроме того, оценивалась клиническая эффективность фармакологической коррекции дисбиоза кишечника у пациентов с НАСГ препаратом «Дюфалак» (фирмы «Solvey Pharma»).

*Объект и методы исследования:* 40 пациентов с диагностированным НАСГ.

Диагностика НАСГ базировалась на данных:

– физического обследования (оценка жалоб, гептомегалия, избыточный *индекс массы тела* – ИМТ), анамнеза (частота и доза употребления этанолового алкоголя, лекарств, наличие у родственников в анамнезе наследственных болезней печени и сахарного диабета II типа);

– иммуноферментного анализа («Humarider-2000» с использованием коммерческих реактивов «Human» и RDI) – маркеры HBV-, HDV- и HCV-инфекций, титры аутоантител к *печеночно-почечным микросомам* – (LKM-1), *антиядерных (ANA)*, *гладкомышечных (SMA)* и к *митохондриям (AMA)*;

– биохимического исследования крови – активность основных ферментов сыворотки крови, характеризующих функциональные

нарушения печени, – АсАТ, АлАТ, *гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)* и *щелочная фосфатаза (ЩФ)*, уровень билирубина, показатели коагулограммы, базальный уровень глюкозы и липидный спектр (триглицериды, общий холестерин,  $\beta$ -липопротеиды, липопротеиды высокой плотности);

– уровня церулоплазмينا и  $\alpha_1$ -антитрипсина в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом с использованием коммерческих наборов фирмы «IPSCO»;

– суточной экскреции меди с мочой;

– *полимеразной цепной реакции (ПЦР)* на детекцию DNA HBV, RNA HDV и RNA HCV в сыворотке крови с использованием комплексного лабораторного оборудования «Biometra»;

– пункционной биопсии печени по стандартной методике; при гистологическом исследовании оценивали степень стеатоза по Hornball, гистологическую активность гепатита и фиброза.

На основании комплексного исследования НАСГ диагностирован у 40 пациентов: у 26 женщин (средний возраст – 43,6 $\pm$ 8,4 года) и у 14 мужчин (средний возраст – 38,4 $\pm$ 7,2 года).

Структурное и метаболическое состояние биоценоза кишечника оценивали на основании комплексного исследования кала. Методом газожидкостной хроматографии определяли уровень и спектр основных *летучих жирных кислот (ЛЖК)* и *анаэробный индекс (АИ)*.

Кроме того, проводили традиционные бактериологическое и копрологическое исследования кала.

В табл. 1 приведены данные клинического и лабораторного исследований пациентов. Из ее данных видно, что большинство пациентов (60,0 $\pm$ 7,7%) не предъявляли никаких жалоб, а изменения биохимических показателей крови выявлены при случайном исследовании, не имевшем отношения к «основному» заболеванию. Характер остальных жалоб был неспеци-

Таблица 1. Результаты физикального и лабораторного исследований пациентов с морфологической картиной неалкогольного стеатогепатита,  $n=40$

Показатели	Число пациентов	
	абс.	% ( $p \pm m_p$ )
Жалобы:		
отсутствовали	24	60,0±7,7
болевого синдром в правом подреберье	16	40,0±7,7
диспепсический синдром	12	30,0±7,2
Физикальное исследование:		
ИМТ >23	19	47,5±7,9
гепатомегалия	28	70,0±7,2
Лабораторное исследование:		
сахарный диабет II типа	18	45,0±7,9
гиперлипидемия II b типа	16	40,0±7,7
повышение активности АлАТ	40	100,0
повышение активности АсАТ	30	75,0±6,8
повышение активности ГГТП	24	60,0±7,7
повышение активности ЩФ	0	0
изменение коагулограммы	0	0
изменение состава белковых фракций	0	0
гипербилирубинемия	0	0

чен: боли в правом подреберье (40,0±7,7%) и диспепсический синдром (30,0±7,2%).

При физикальном исследовании у 28 (70,0±7,2%) пациентов выявлена незначительная гепатомегалия, а повышение ИМТ – у 19 (47,5±7,9%).

Лабораторные показатели характеризовались *цитолитическим синдромом*, выразившемся преимущественно повышением активности АлАТ у всех пациентов. У 30 (75,0±6,8%) больных была повышена активность АсАТ, у 24 (60,0±7,7%) – ГГТП. Гиперлипидемия II b типа определялась у 16 (40,0±7,7%) пациентов, сахарный диабет II типа – у 18 (45,0±7,9%).

Таким образом, на основании данных физикального осмотра и лабораторных исследований мы выделили *две группы* пациентов:

– I (19) – имевшие сахарный диабет II типа, повышенный ИМТ, гиперлипидемию II b типа;

– II (21) – не имевшие патологических изменений при физикальном исследовании, а также явных признаков нарушения углеводного или липидного обмена.

Однако интересно отметить, что у 12 пациентов II группы был

отягощен семейный анамнез по сахарному диабету II типа и/или ишемической болезни сердца.

Учитывая эпидемиологию и генетику сахарного диабета II типа, можно с большой долей вероятности прогнозировать в дальнейшем развитие у них клинически развернутого заболевания, но в момент исследования каких-либо признаков нарушения толерантности к глюкозе у этих пациентов не выявлено.

Таким образом, в клинической практике часто возникает ситуация, когда НАСГ может быть диагностирован, как минимум, в *двух* популяционных категориях: *одна* категория – пациенты с избыточной массой тела, сахарным диабетом II типа и гиперлипидемией II b типа, *другая* – больные, не имеющие каких бы то ни было существенных отклонений при физикальном исследовании, анализе липидного и углеводного обмена. При этом у обеих категорий имеются биохимические нарушения, характеризующие цитолитиз.

Данные морфологического исследования в I и II группах пациентов представлены в табл. 2.

Из данных табл. 2 следует, что достоверных различий в степени

стеатоза, гистологической активности гепатита и степени фиброза не выявлено. В обеих группах на фоне минимально или умеренно выраженного стеатоза определялась в основном минимальная или умеренная выраженность воспалительного компонента. Степень фиброза также была практически одинаковой в обеих группах. Его отсутствие отмечалось лишь в единичных случаях. У большинства же больных выявлена минимальная и умеренная степень фиброза.

Таким образом, гистологическая картина гепатита у пациентов имела одинаковую выраженность стеатоза, степень активности и фиброза.

В связи с этим остается неясным, почему практически идентичные морфологические изменения печени выявляются у столь разнородных групп пациентов. Одним из факторов, способствующих как накоплению триглицеридов в гепатоцитах, так и поддержанию собственно воспалительного компонента у пациентов с НАСГ без выраженных признаков нарушения углеводного и липидного обмена, по данным некоторых авторов, считается эндотоксемия, ассоциированная с кишечным дисбиозом.

Известно, что около 90% микробиоценоза толстой кишки представлены индигенными сахаролитическими анаэробами, являющимися основными продуцентами ЛЖК. Нарушение системы «сахаролитические анаэробы – аэробы» ведет к снижению ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, повышению синтеза холестерина и триглицеридов в печени, усилению метаболизма холестерина, повышению содержания компонентов микробной клетки и токсических соединений, таких, как мурамилпептиды и зимозан. Данные изменения характеризуются повреждением клеток ретикулоэндоцитозной системы в виде повышенного синтеза липидов и снижением катаболических процессов.

Один из основных показателей, отражающих структурный и мета-

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от результатов морфологического исследования биоптатов печени в I и II группах пациентов

Морфологический феномен	Группа	
	I (n = 19)	II (n = 21)
Степень стеатоза по Hornball:		
I	6	5
II	10	9
III	3	7
Гистологическая активность:		
минимальная	8	9
умеренная	9	10
выраженная	2	2
Фиброз:		
отсутствие	1	2
минимальный	4	6
умеренный	9	10
выраженный	5	3

**Примечание:** достоверных различий в частоте выявления морфологических параметров среди пациентов выделенных групп не выявлено ( $p > 0,05$ ).

болический балланс микробиоценоза кишечника, является уровень ЛЖК, определяемый методом газожидкостной хроматографией.

Концентрация и профиль ЛЖК могут свидетельствовать:

- об инфраструктуре микробного ценоза;
- о гиперколонизации слизистой оболочки аэробами;
- о метаболической активности микрофлоры кишечника;
- о наличии агрессивных вариантов микрофлоры (по изокистам);
- о ферментопатии (нарушение «микробного пищеварения»);
- о дистрофии слизистой оболочки, воспалении и нарушенном всасывании;
- об эффективности лечения.

Следующий этап нашего исследования – комплексное изучение микробиоценоза кишечника у пациентов с диагностированным НАСГ. Данные этого этапа исследования представлены в табл. 3.

Как следует из данных табл. 3, во II группе отмечены достоверно более низкие уровни ЛЖК, чем в норме и у пациентов I группы.

Наиболее значимо снизился уровень уксусной кислоты, хотя профиль ЛЖК в обеих группах сохранялся как  $C2 > C3 > C4$ . Профиль ЛЖК при снижении их уровней имел обратное соотношение:  $C2 < C3 < C4$ .

При бактериологическом исследовании кала пациентов II группы выявилось недостоверное сни-

жение количества бифидо- и лактобактерий по сравнению с таковым у пациентов I группы. Копрологическое исследование кала пациентов II группы свидетельствовало о достоверно более частых признаках недостаточности тонкокишечного пищеварения (гнилостный запах, нейтральный жир, повышенное содержание лейкоцитов), чем у больных I группы.

Полученные результаты состояния микробиоценоза кишечника свидетельствовали о существенном его нарушении у большинства пациентов с НАСГ. Столь высокие показатели нарушений кишечного микробиоценоза дают основание пересмотреть место эндотоксемии в структуре общей концепции патогенеза НАСГ. Кишечная эндотоксемия, возможно, является одной из основных составляющих «второго толчка» в развитии воспалительного компонента и фиброза при морфологических проявлениях стеатоза, а у части пациентов, очевидно, и причиной «первого толчка».

Так или иначе, но кишечный дисбиоз у пациентов с НАСГ, не имеющих избыточной массы тела, сахарного диабета II типа и других факторов, обуславливающих развитие стеатогепатита, по-видимому, является одним из основных условий развития характерного поражения печени. Косвенно подтвердить данное положение могли бы результаты медикаментозной коррекции кишечного дисбиоза и динамической оценки основных показателей функциональной активности печени и морфологиче-

Таблица 3. Содержание летучих жирных кислот, определенных методом газожидкостной хроматографии, и анаэробный индекс в I и II группах пациентов,  $\bar{x} \pm m_x$

Параметр оценки	I группа (n = 19)	II группа (n = 21)	Нормальный показатель
C2 (уксусная кислота), мг/мл	4,90±0,52	2,10±0,34*, **	5,9±0,4
C3 (пропионовая кислота), мг/мл	1,2±0,2	0,60±0,03*, **	1,5±0,1
C4 (масляная кислота), мг/мл	0,9±0,2	0,50±0,14*, **	1,8±0,1
Анаэробный индекс (отношение суммы концентраций всех кислот, кроме уксусной, к концентрации уксусной кислоты)	0,95±0,20	1,42±0,14	0,9±0,3

\* Различия достоверны между группами ( $p < 0,01$ ).

\*\* Различия достоверны по сравнению с нормальными показателями ( $p < 0,01$ )

Таблица 4. Динамика уровня летучих жирных кислот, анаэробного индекса и биохимических показателей у пациентов II группы после 3-месячной терапии дюфалаком («Solvay Pharma»),  $\bar{x} \pm m_x$

Оцениваемый параметр	До начала лечения	После 3 мес лечения
C2 (уксусная кислота), мг/мл	2,10±0,34	4,7±0,6*
C3 (пропионовая кислота), мг/мл	0,60±0,03	1,30±0,12*
C4 (масляная кислота), мг/мл	0,50±0,02	1,40±0,14*
Анаэробный индекс	1,42±0,14	0,82±0,11*
АлАТ, ед./мл	91,40±12,6	54,2±9,4*
АсАТ, ед./мл	82,30±13,2	46,8±7,2*
ГПП, ед./мл	52,40±14,3	49,2±9,8

\* Различия достоверны ( $p < 0,01$ ).

ских проявлений (степень активности и фиброза).

Одним из наиболее эффективных средств коррекции эндотоксемии при хронических диффузных заболеваниях печени является *лактолоза* – коммерческий препарат «Дюфалак» (фирмы «Solvay Pharma»). По данным большинства исследователей, дюфалак является «золотым стандартом» слабительных средств с точки зрения соотношений «эффективность/токсичность/безопасность/стоимость». По сути он является пребиотиком, способным существенно улучшать состав кишечной микрофлоры.

Механизм действия дюфалака многогранен и может быть очерчен следующими параметрами:

- модифицирует бактериальный метаболизм;
- служит источником углеводов (энергии) для сахаролитических бактерий;
- растущая биомасса бактерий способна использовать аммиак и азот аминокислот для синтеза бактериальных белков;
- усиливает метаболизм углеводов;
- замедляет разложение белка;
- тормозит активность рН-зависимой 7- $\alpha$ -гидроксилазы;

– снижает количество желчных кислот в толстой кишке.

В табл. 4 представлены результаты динамической оценки уровня ЛЖК и показателей цитолиза у пациентов II группы после 3-месячной терапии дюфалаком. Препарат назначали пациентам от 20 до 50 мл дважды в сутки. Вообще же его доза отрабатывалась таким образом, чтобы у принимающего лекарство пациента обязательно был одно – двукратный (в сутки) стул с размягченными фекалиями.

Как следует из данных табл. 4, после 3-месячного курса лечения дюфалаком у пациентов с НАСГ II группы достоверно повышался уровень *уксусной кислоты* (C2) – 4,7±0,6 мг/мл против 2,10±0,34 мг/мл, *пропионовой кислоты* (C3) – 1,3±0,12 против 0,60±0,03, *масляной кислоты* (C4) – 1,40±0,14 против 0,50±0,02. Достоверное уменьшился также АИ – 0,82±0,11 против 1,42±0,14.

На фоне нормализации профилей ЛЖК отмечена достоверная положительная динамика активности сывороточных аминотрансфераз, в большей степени АлАТ, что могло характеризовать редукцию цитолитического синдрома.

В исследовании, на наш взгляд, следует остановиться на ряде важ-

ных и принципиальных положениях.

Во-первых, признаки кишечного дисбиоза при НАСГ отмечаются у более чем в 50–60% пациентов. В свою очередь это обстоятельство позволяет пересмотреть место эндотоксемии в этиопатогенетических звеньях поражения печени, особенно у тех пациентов, у которых отсутствуют признаки избыточной массы тела, сахарного диабета II типа, лекарственного повреждения, отягощенной наследственности и оперативных вмешательств.

Во-вторых, фармакологическая коррекция кишечного дисбиоза с использованием дюфалака (лактолозы), очевидно, ассоциирована с положительной динамикой биохимических показателей, характеризующих цитолитический синдром.

Полученные результаты должны интерпретироваться с учетом динамического исследования биоптата печени. Ибо только последнее исследование позволит корректно судить о степени стеатоза, гистологической активности и о фиброзе. Данная работа нами запланирована. Надеемся, что она будет проведена после более длительного срока наблюдения за пациентами.

## Список литературы

1. Angulo P., Keach J.C., Batts K.P. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatology. – 1999. – Vol. 30. – P. 1356–1362.

2. Basaranoglu M., Sonsuz A., Senturk P. et al. The low incidence of primary liver disease in patients with nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatology. – 2001. – Vol. 35, N 5. – P. 684–685.

3. Bianchi L. Liver biopsy in elevated liver function tests? An old question revisited // J.

Hepatology. – 2001. – Vol. 35, N 2. – P. 290–295.

4. Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives // Med. Sci. Mon. – 2000. – Vol. 6, N 3. – P. 618–628.

5. Mensenkamp A. R., Havekes L.M., Romijn F. et al. Hepatic steatosis and very low

density lipoprotein secretion: the involvement of apolipoprotein E // J. Hepatology. – 2001. – Vol. 35, N 6. – P. 816–823.

6. Nazim M., Stamp G., Hodgson H.J.F. Nonalcoholic steatohepatitis associated with small intestinal diverticulosis and bacterial overgrowth // J. Hepatology. – 1989. – Vol. 36. – P. 349–351.

7. Parolla M., Robino G. Oxidative stress – related molecules and liver fibrosis // J. Hepatology. – 2001. – Vol. 35, N 2. – P. 297–307.

8. Pinto H.C., Baptista A., Camilo M.E. Nonalcoholic steatohepatitis: clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients // Dig. Dis. Sci. – 1996. – Vol. 41. – P. 172–179.

9. Wigg A.J., Robert-Thompson J.G., Dymock R.B. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor- $\alpha$  in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Gut. – 2001. – Vol. 48. – P. 206–211.

УДК 616.34-008.6:577.114

## Синдром мальабсорбции углеводов в клинической практике

М.И. Секачева

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

Мальабсорбция углеводов относится к частым, но плохо диагностируемым на практике заболеваниям желудочно-кишечного тракта. Мальабсорбция углеводов может быть врожденной (редкая, обычно наследственная аномалия) и приобретенной (мальабсорбция лактозы, фруктозы, сорбита). Клиническая картина при синдроме мальабсорбции углеводов характеризуется чувством переполнения после еды, метеоризмом, диареей. Правильно проведенная диагностика патологии (тест на толерантность, водородный дыхательный тест) позволяет назначить высокоэффективную диету с ограничением мальабсорбируемого сахара.

**Ключевые слова:** мальабсорбция, желудочно-кишечный тракт, диспепсия.

**У**глеводный рацион человека состоит из перевариваемых моно-, ди-, олиго- и полисахаридов и неперевариваемых углеводов, таких, как целлюлоза, гемицеллюлоза или пектин. Углеводы являются важнейшим источником энергии для человека, но также могут стать причиной развития клинической картины, характерной для функциональных заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ).

### Физиология углеводного обмена

Пищеварение поступивших углеводов начинается в ротовой

полости под воздействием амилазы слюны (птиалина). При этом крахмалы расщепляются с образованием декстрозы (D-глюкозы) и мальтозы (дисахарида, состоящего из остатков D-глюкозы). Но основной процесс расщепления и всасывания углеводов происходит в тонкой кишке под воздействием амилазы поджелудочного сока, которая расщепляет крахмалы с образованием декстрина (полисахарида, состоящего из олиго- и полимеров глюкозы) и мальтозы.

Мальтаза, производное клеток слизистого эпителия кишки, расщепляет мальтозу до глюкозы. К другим важным ферментам относятся суказа, лактаза и изомальтаза.

Всасывание молекул глюкозы обеспечивается специальным  $\text{Na}^+$ -энергозависимым переносчиком ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазой). Этот же переносчик отвечает за всасывание молекул галактозы. Помимо этого для глюкозы, галактозы и особенно для фруктозы важна энергонезависимая транспортная система, которая обеспечивает более высокую скорость всасывания, чем простая диффузия, – так называемый транспорт путем облегченной диффузии (рис. 1)

Сорбит, являясь сахароспиртом, медленно ферментируется в тонкой кишке и всасывается благодаря простой диффузии за счет градиента концентрации.

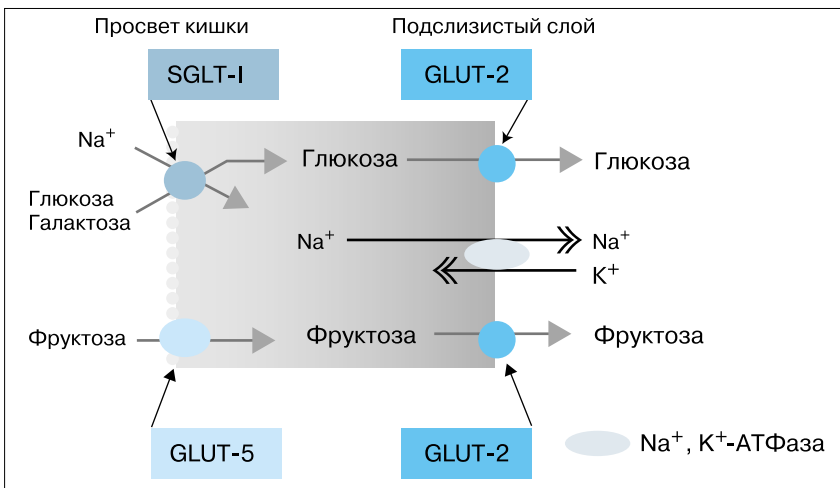


Рис. 1. Транспорт моносахаридов в энтероцитах. Глюкоза и галактоза вместе с двумя молекулами  $\text{Na}^+$  переносятся по градиенту концентрации  $\text{Na}^+$  SGLT-1-переносчиком в клетку. Градиент  $\text{Na}^+$  поддерживается благодаря расположенному на латерально-базальной стороне мембраны энтероцита АТФ-зависимому натриевому насосу. В кровеносное русло глюкоза выходит с помощью GLUT-2-переносчика. Фруктоза захватывается энтероцитами GLUT-5-переносчиком независимо от  $\text{Na}^+$ . Выход из клетки также осуществляется при участии GLUT-2-переносчика

Несмотря на перечисленные варианты всасывания, около 70 г углеводов ежедневно попадает в толстую кишку, где быстро расщепляется под воздействием бактерий с образованием короткоцепочечных жирных кислот,  $\text{CO}_2$  и водорода. Эта «физиологическая мальабсорбция» имеет большое значение, так как короткоцепочечные свободные жирные кислоты являются важным источником энергии для клеток эпителия толстой кишки.

### Патологическая физиология

Различают первичные и вторичные формы мальабсорбции углеводов. Вторичные формы возникают вследствие органического поражения тонкой кишки. Среди первичных форм выделяют врожденные и приобретенные (взрослые) виды мальабсорбции углеводов.

### Лактоза

Лактоза – дисахарид, состоящий из остатков молекул глюкозы и галактозы. Расщепление лактозы происходит в тонкой кишке под воздействием фермента ще-

точной каемки – лактазы. Если объем поступившей лактозы превышает уровень активности лактазы, возникает мальабсорбция данного углевода.

При первичной мальабсорбции лактозы не обнаруживается каких-либо изменений слизистой оболочки тонкой кишки. Вторичная форма мальабсорбции лактозы возникает на фоне морфологических изменений слизистой оболочки (целиакия, болезнь Уиппла и т. д.). После успешного лечения основного заболевания симптоматика вторичной мальабсорбции лактозы также исчезает.

Первичную мальабсорбцию лактозы принято разделять на две подгруппы: врожденную и приобретенную.

Крайне редкая первичная врожденная форма мальабсорбции лактозы наследуется аутосомно-рецессивно. Отсутствие лактазы в кишке новорожденного приводит к развитию водной диареи сразу после первого кормления молоком. Лишь соблюдение строгой диеты с исключением лактозы может предотвратить фатальный исход.

В противоположность этому редкому врожденному дефекту приобретенная форма лактазной

недостаточности – чрезвычайно частая патология. Она является, возможно, самым частым вариантом мальабсорбции углеводов. Эта форма мальабсорбции лактозы впервые описана в 60-е годы прошлого века. Ее развитие обуславливается генетически детерминированным снижением активности лактазы в течение жизни. Активность лактазы крайне высока в перинатальный период. С течением времени она постепенно снижается, и к 20-му году жизни у большинства людей уже может быть зарегистрирована ее недостаточность.

Частота лактазной недостаточности значительно варьирует в зависимости от влияния географических факторов и расовой принадлежности больного. Известно, что ее частота возрастает с севера на юг земного шара. Так, в Германии частота мальабсорбции лактозы у немцев составляет около 20%, а у лиц турецкого происхождения – около 90%. Эти данные подтверждают генетическую детерминированность снижения активности лактазы в течение жизни.

### Другие виды врожденной дисахаридазной недостаточности

Другие виды врожденной дисахаридазной недостаточности встречаются очень редко. Частота недостаточности изомальтазы – сахаразы составляет менее 0,3%. Недостаточность трегалазы описана только в двух семьях, хотя в Гренландии она встречается немного чаще. Недостаточность мальтазы благодаря наличию множественных изоферментных форм вообще не встречается.

Тип наследования врожденной дисахаридазной недостаточности всегда аутосомно-рецессивный.

### Фруктоза

*Патологическая физиология.* Нарушения резорбции моносахаридов изучены намного меньше.

Фруктоза является гексозным углеводом. В питании человека она имеет большое значение как составляющая часть сахарозы или сахарозы, домашнего сахара, дисахарида, состоящего из остатков глюкозы и фруктозы.

Как моносахарид фруктоза в различном количестве находится практически во всех фруктах и в меде. Большая часть продуктов содержит в качестве моносахаридов как фруктозу, так и глюкозу в различных пропорциях.

Установлено, что при употреблении фруктозы меньше возрастает концентрация глюкозы в периферической крови, чем при употреблении обычного сахара. Поэтому данный моносахарид предложен в качестве заменителя сахара при лечении больных сахарным диабетом.

Кроме того, фруктоза обладает более сладким вкусом по сравнению с сахарозой, что находит все большее распространение при изготовлении лимонадов и сладостей. Наряду с сорбитом фруктоза также используется при изготовлении сухофруктов.

Распространяющийся в настоящее время способ питания постепенно увеличивает употребление моносахаридов, в том числе фруктозы, что может приводить к мальабсорбции и быть причиной возникновения симптомов.

В отличие от глюкозы резорбционный механизм у фруктозы изучен гораздо меньше. Установлено, что фруктоза в тонкой кишке человека резорбируется без вовлечения транспортной системы глюкозы. В исследованиях на морских свинках было показано превращение фруктозы в глюкозу в тонкой кишке животных. Этот феномен, однако, не наблюдался в тонкой кишке крыс и человека. Хотя ранее предполагалось наличие механизма облегченной диффузии для переноса фруктозы, позже стали говорить об участии специфического натрий- и энергезависимого переносчика.

Всасывание фруктозы облегчается в присутствии глюкозы. Высказана идея о наличии двух независи-

мых механизмов транспорта: глюкозозависимого и глюкозозависимого всасывания.

Так как водородный дыхательный тест позволяет использовать различные углеводы, этот метод, хотя и разработанный первоначально для диагностики мальабсорбции лактозы, принят как стандарт клинической диагностики мальабсорбции фруктозы.

Введение водородных дыхательных тестов привело к значительному облегчению диагностики мальабсорбции данного углевода как раз тогда, когда потребление фруктозы как во фруктах, так и в промышленно приготовленных фруктовых соках и концентратах резко возросло.

**Мальабсорбция фруктозы.** В первых перфузионных исследованиях *in vitro* объем всасывания в тонкой кишке для фруктозы составил 4837 г/сут, то есть значительная, даже избыточная резорбционная способность. Только введение водородного дыхательного теста позволило оценить реальную резорбтивную способность в физиологических условиях. Эти исследования коренным образом изменили представления о резорбтивной способности кишки для фруктозы.

Ravich и соавт. установили, что 37,5% пробандов не способны резорбировать 50 г фруктозы в виде 10% раствора. При возрастании концентрации до 20% частота мальабсорбции составила 71,4%.

В исследовании Кнееркенса (1984) частота мальабсорбции у детей при использовании дозы 25 г/кг в виде 20% раствора составила 71%. При добавлении глюкозы и галактозы к раствору фруктозы мальабсорбция не выявлена ни у одного ребенка. К сказанному необходимо добавить, что сорбит ухудшает всасывание фруктозы. Так как эти углеводы часто сочетаются в овощах и фруктах, по всей видимости, употребление смеси фруктозы и сорбита может влиять на тяжесть клинической картины (см. таблицу).

По данным Rumessen, менее 50% пробандов могут полностью резорбировать 25 г фруктозы в виде 10% раствора.

## Сорбит

**Патологическая физиология.** Сорбит – шестиуглеродный сахароспирт, содержащийся во многих фруктах. Особенно много его во фруктах семейства *Rosaceae* –

Содержание сорбита и избыток фруктозы в продуктах и медикаментах, 1 г на 100 г/100 мл продукта

Продукт, медикаменты	Сорбит	Избыток фруктозы*
Яблоки	0,2–1,0	2–7
Вишни	1,4–2,1	–
Персики	0,2–1,3	–
Груши	1,2–3,5	3–8
Сливы	0,3–2,8	–
Черносливы	9,4–18,8	–
Смородина	–	0-2
Дыня	–	0-3
Фасоль	–	0-1
Мед	–	7
Диетические продукты	–	–
Мармелад	До 60,0	До 4,5
Шоколад	До 33,0	До 42,4
Жевательная резинка	–	До 30,3
Лимонад	–	До 5,6
Кока-кола	–	До 6,0
Сладкие сиропы медицинских препаратов, г/5 мл	2,5–3,5	

\* Избыток фруктозы относительно глюкозы.

яблоках, грушах, вишнях, абрикосах, сливах (см. таблицу).

В настоящее время нет точных данных относительно распространенности употребления сорбита, однако если учесть, что сорбит используется как заменитель сахара в жевательных резинках, леденцах и диетических продуктах, а также как загуститель, можно предположить значительный рост его потребления.

Тонкокишечное всасывание сорбита происходит путем пассивной диффузии в тонкой кишке по концентрационному градиенту. Как уже сказано, добавление сорбита замедляет всасывание фруктозы. Предполагается, что причиной этого является использование и фруктозой, и сорбитом одной транспортной системы, за которую они конкурируют между собой. Однако в этом случае добавление глюкозы должно было бы влиять и на всасывание сорбита.

Исследования *in vivo* с помощью водородного дыхательного теста эту теорию не подтверждают. Таким образом, возможно, этот феномен может быть объяснен осмотической активностью сорбита с последующим эффектом разведения и ускорением времени кишечного транзита.

Давно известно послабляющее действие высоких доз сорбита. По данным Olefsky, прием уже 30–50 г сорбита вызывает диарею. Так как диарея появляется лишь при крайней степени мальабсорбции углеводов, логично было бы предположить возникновение неспецифических абдоминальных симптомов, связанных с мальабсорбцией более низких доз этого углевода.

Открытие водородного теста позволило исследовать реальную частоту мальабсорбции сорбита и клинического значения мальабсорбции в повседневной практике.

### Клиническая картина и патогенез

Клиническая картина при мальабсорбции углеводов представлена широким спектром сим-

томов. Чаще всего больные жалуются на тошноту, чувство абдоминального дискомфорта, переполнения желудка после еды, метеоризм, схваткообразные боли и диарею. Специфичного для какого-либо сахара «набора» симптомов не существует. Следует отметить, что около 50% лиц с документированной мальабсорбцией не испытывают никаких симптомов, даже если они употребляют значительное количество неполностью резорбируемого углевода.

Вероятно, возникновение симптомов обусловлено множеством причин. Снижение интестинального всасывания углевода вызывает уже в двенадцатиперстной кишке осмотически обусловленный приток воды и молекул натрия в ее просвет. Это увеличение объема содержимого ускоряет его пассаж по кишке.

Уже установлена связь между жалобами и внутрисполостным перемещением жидкости, а также изменениями моторики. Чувство переполнения или абдоминального

дискомфорта могут быть следствием описанных процессов. Однако не удалось установить достоверной корреляционной связи между выраженностью симптомов и объемом притока жидкости (рис. 2).

Как уже говорилось, углеводы, достигшие толстой кишки, быстро расщепляются до короткоцепочечных жирных кислот, углекислого газа, метана и водорода. Часть кишечных газов резорбируется в кровь (основа дыхательного водородного теста), но большая часть остается в просвете кишки, с чем может быть связано появление метеоризма и болей в животе.

Диарея развивается лишь в случае, если бактерии не способны расщепить поступившие сахара. Благодаря высокой всасывающей способности толстой кишки для воды, электролитов и свободных жирных кислот, снижение pH содержимого кишки и диарея возникают лишь при высокой степени мальабсорбции. Поэтому диарея при мальабсорбции углеводов является непостоянным симптомом.

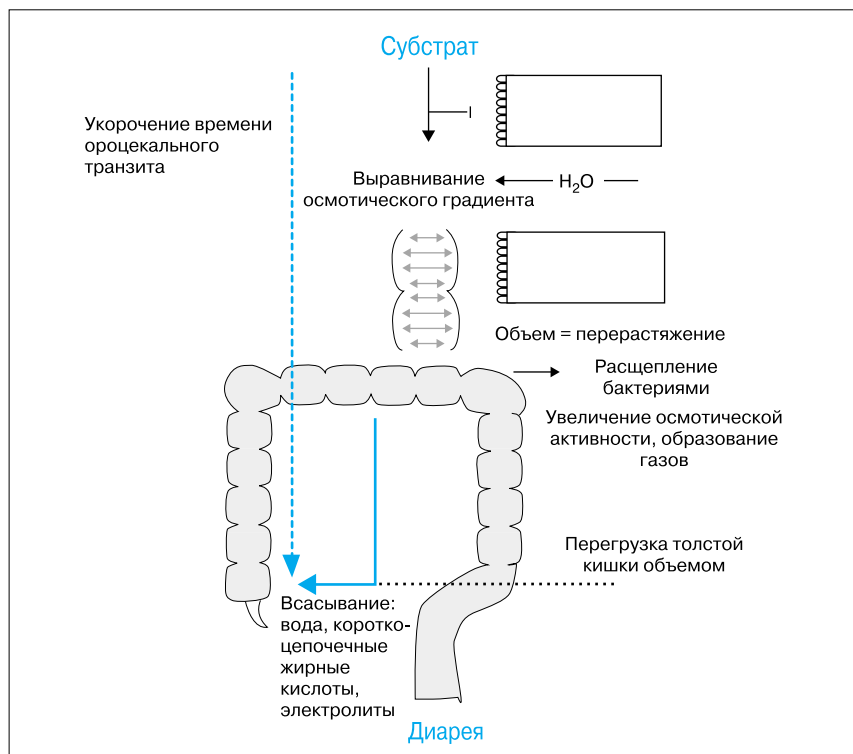


Рис. 2. Модель возникновения симптомов при мальабсорбции углеводов



## Диагностика

Для диагностики мальабсорбции углеводов используются клинические и лабораторные методы исследования. К клиническим методам относятся нагрузочный тест и подсчет симптомов по балльной шкале. В качестве лабораторных методов предложены различные тесты, из которых наиболее часто используются определение активности ферментов щеточной каемки энтероцитов, тест с углеводной нагрузкой и дыхательный водородный тест.

Для клинических методов с верификацией симптоматики после употребления углеводов были доказаны низкая чувствительность и специфичность. Поэтому при клиническом подозрении на мальабсорбцию углеводов необходимо проводить лабораторную диагностику.

Прямое определение активности ферментов тонкой кишки осуществляется путем забора биоптата ее слизистой оболочки с дальнейшей обработкой материала по методу Dalquist [3] или его модификации.

Место забора пробы очень важно, так как активность ферментов колеблется в различных отделах кишки. Диагностически показательной считают лишь часть между связкой Трейтца и последующими 20 см проксимального отдела тощей кишки.

Основное преимущество этого метода – непосредственное определение ферментативной активности с одновременной возможностью гистологического исследования материала для исключения органической патологии, например целиакии. Однако инвазивный характер метода и необходимость использования рентгенологического исследования осложняют повседневное его применение.

Внутриполостные зондовые тесты также позволяют непосредственно определить мальабсорбцию углевода с помощью инвазивного метода. Однако этот важный метод исследования из-за крайней слож-

ности его проведения не имеет клинического значения.

Определение pH фекалий и хроматография углевода на бумаге в пробе кала особенно часто используются в педиатрической практике, так как эти методы просты в использовании и удобны для пациента. К сожалению, их чувствительность слишком низка и не позволяет выставить или отвергнуть диагноз мальабсорбции углевода с достоверной долей вероятности.

Тест с нагрузкой углеводом и последующим определением концентрации глюкозы в плазме используется исключительно для диагностики мальабсорбции лактозы. Исходя из того что в норме лактоза расщепляется ферментом щеточной каемки лактазой и образующиеся при этом моносахара – глюкоза и галактоза – резорбируются с последующим подъемом концентрации глюкозы в крови, исследуемому дается лактоза в дозе 2 г/кг (максимально до 50 г) в 400 мл воды, а затем в течение 2 ч несколько раз измеряется концентрация глюкозы в плазме. Ее подъем более 20 мг/дл относительно начального значения считается признаком полной резорбции.

Сложность интерпретации результатов при использовании данного метода объясняется зависимостью подъема концентрации глюкозы от скорости опорожнения желудка и инсулинового ответа организма.

Благодаря высокой чувствительности и специфичности даже в сравнении с инвазивными методами, неинвазивный дыхательный водородный тест является стандартом диагностики мальабсорбции углеводов. В организме человека практически весь водород (99%) производится анаэробами толстой кишки из нерезорбированных в тонкой кишке углеводов под действием фермента формиагидрогеназы (рис. 3).

Часть образующегося водорода, около 15%, диффундирует через слизистую оболочку кишки в

кровь. Вместе с током крови водород достигает легочных сосудов, где в связи с низкой растворимостью в крови полностью переходит в выдыхаемый воздух.

## Лечение

*Мальабсорбция лактозы.* Единственно эффективной терапией остается диета с ограничением продуктов, содержащих лактозу. В некоторых случаях может потребоваться полное исключение этих продуктов из рациона.

Степень ограничения во многом зависит от индивидуальной переносимости. При назначении диеты в случае мальабсорбции лактозы необходимо рекомендовать употребление малых порций лактозосодержащих продуктов в течение дня. Поскольку не все виды молочных продуктов имеют одинаковое содержание лактозы, необходимо разъяснить пациенту, какие

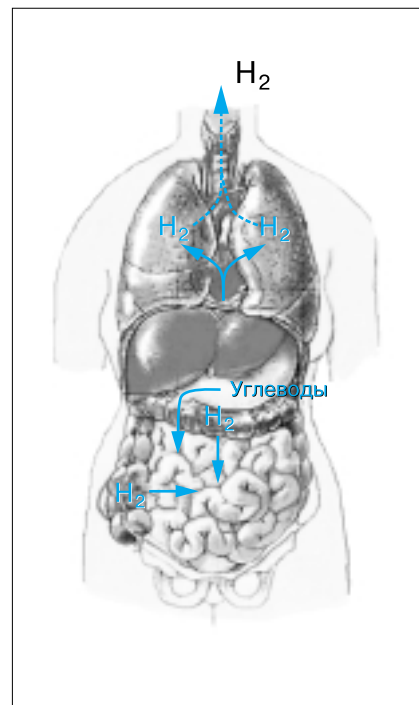


Рис. 3. Основной принцип водородного дыхательного теста: неполностью резорбированные в тонкой кишке углеводы достигают толстой кишки, где расщепляются анаэробами; часть образовавшегося водорода переходит в кровь, из легочного русла переходит в альвеолярный, а затем в выдыхаемый воздух, где и может быть зарегистрирована

из них содержат наибольшее количество этого углевода.

Значение мальабсорбции лактозы у больных с функциональными заболеваниями ЖКТ показано в исследовании, проводившемся на протяжении 5 лет в Голландии. Больным с первичным диагнозом синдрома раздраженной кишки были проведены дыхательный водородный тест с лактозой и тест с нагрузкой лактозой и последующим определением подъема концентрации глюкозы в периферической крови. У 17 (24,3%) из 70 пациентов с диагнозом синдрома раздраженной кишки была выявлена мальабсорбция лактозы.

Уже через 6 нед после назначения диеты с исключением лактозы самочувствие пациентов с диагностированной мальабсорбцией лактозы значительно улучшилось. У 88% пациентов улучшение состояния при соблюдении диеты сохранялось до конца исследования, то есть на протяжении 5 лет после выявления диагноза мальабсорбции лактозы. Посещаемость врачей в этой группе пациентов после назначения диеты уменьшилась в 4 раза.

Результаты голландского исследования также подтверждают данные наших исследований, при которых самочувствие улучшилось у 87% пациентов с мальабсорбцией лактозы, придерживавшихся диетических предписаний. Высокая частота мальабсорбции лактозы в популяции и эффективность диеты с ограничением мальабсорбируемого углевода обуславливают необходимость исключения диагноза мальабсорбции лактозы у больных с неспецифическими абдоминальными симптомами.

Молочные продукты являются важнейшими источниками кальция в «западном» рационе. Поэтому длительное исключение молочных про-

дуктов может стать причиной остеопороза, особенно в постменопаузальный период. В связи с этим крайне важно, чтобы в рацион были включены небольшое количество лактозосодержащих продуктов, еще переносимые пациентом.

Одну из возможных альтернатив представляет йогурт. Хотя после его тепловой обработки активность лактазы и число микроорганизмов снижается в 10 и 100 раз соответственно. Симптомы после употребления йогурта не возникают. Теоретически этот феномен может быть объяснен наличием бактерий (стрептококков), обладающих собственной лактазной активностью.

Эффективность бактерий рода *Lactobacillus* в лечении мальабсорбции лактозы до настоящего времени в научных исследованиях не подтверждена.

В последние годы в качестве терапии предложено добавление лактазы к лактозосодержащим продуктам.

*Мальабсорбция фруктозы и сорбита.* В то время как эффективность диетических предписаний при мальабсорбции лактозы уже давно признана, клиническое значение мальабсорбции фруктозы и сорбита остается еще темой для обсуждения. Эффективность диетических мероприятий с исключением фруктозы и сорбита достигнута лишь в единичных наблюдениях.

В педиатрической практике уже с 1992 г. рекомендовано ограничение употребления фруктовых соков у детей с неспецифическими абдоминальными жалобами.

В нашем исследовании эффективность назначения элиминационной диеты при мальабсорбции фруктозы составила 82%, у пациентов с диагностированной мальабсорбцией сорбита – 81%. Данные об эффективности диеты при

мальабсорбции фруктозы и сорбита вполне сопоставимы с эффективностью диетических мероприятий при мальабсорбции лактозы.

Многие авторы указывают на влияние психических особенностей пациентов на возникновение неспецифических абдоминальных жалоб. Следует отметить, что, согласно недавно опубликованным данным, мальабсорбция фруктозы может быть причиной снижения всасывания триптофана (предшественника серотонина), и при соблюдении диеты с уменьшением употребления фруктозы не только прекращаются жалобы на дисфункцию ЖКТ, но и уменьшается проявление депрессивной симптоматики.

Хотя при функциональных заболеваниях ЖКТ и зарегистрирована высокая эффективность плацебо, по этическим и объективным причинам не представляется возможным проведение плацебоконтролируемого исследования эффективности элиминационной диеты при мальабсорбции фруктозы и сорбита.

## Заключение

В связи с высокой частотой мальабсорбции углеводов в популяции, возможностью эффективной диагностики и назначением не требующей материальных затрат терапии целесообразно включить синдром мальабсорбции углеводов в список дифференциальных диагнозов у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ. Даже сбор диетологического анамнеза в некоторых случаях позволяет заподозрить синдром мальабсорбции углеводов, а назначение пробной диеты с исключением предполагаемого мальабсорбируемого углевода решает вопрос о влиянии мальабсорбции на клиническую картину и степень выраженности симптомов.

## Список литературы

1. Born P. Kohlenhydratmalabsorption – Symptomatik, Diagnostik, Therapie // Biol. Med. – 1990. – Bd 19. – S. 356–361.

2. Bohmer C.J., Tuynman H.A., Meuwissen S.G. The effect of a lactose restricted diet, a 5 year follow-up study, in patients earlier diagnosed as irritable bowel syndrome patients with a pathological lactose tolerance test // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 458.

3. Dalquist A. Assay of Intestinal Disaccharidases // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1984. – Vol. 44. – P. 169–172.

4. Jones J., Boorman J., Cann P. et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of the irritable bowel syndrome // Gut. – 2000. – Vol. 47, suppl 2. – ii1–ii9.

5. Ledowski M., Widner B., Sperner-Unterweger B. et al. Carbohydrate malabsorption syndromes and early signs of mental depression in females // Dig. Dis. Sci. – 2000. – Vol. 45. – P. 1255–1259.

6. Mishkin D., Sablauskas L., Yalovsky M., Mishkin S. Fructose and sorbitol malabsorption in ambulatory patients with functional dyspepsia // Dig. Dis. Sci. – 1997. – Vol. 42. – P. 2591–2598.

УДК 616.34-009.11-07

## Запор: диагностика и тактика ведения больных

Ф. Дюкро  
(Франция)

Запор представляет собой затрудненную дефекацию с редким и напряженным стулом. Если органическая патология исключена, с клинической точки зрения следует различать функциональный запор и синдром раздраженной кишки с запорами. Среди причин запора важное место занимают разнообразные тазовые дисфункции, при диагностике которых используются специальные методы исследования. Основу лечения функционального запора составляют слабительные препараты, из которых эффективны производные макроголя.

**Ключевые слова:** запор, слабительные средства, производные макроголя.

### Что такое запор?

Представление о запоре у разных людей различное. Ряд симптомов связывают с таким понятием, как запор. Тем не менее затрудненная дефекация с напряженным и редким стулом являются симптомами, наиболее часто ассоциирующимися с запором.

Международное определение (Римские критерии II, табл. 1) было подготовлено экспертами с целью стандартизации понятий для практических врачей. Оно различает функциональный запор, когда кишечные расстройства являются первопричиной обращения пациента за медицинской помощью, и синдром раздраженной кишки с запорами (С-IBS), когда абдоминальная боль становится основным симптомом, но в большинстве случаев сочетается с кишечными расстройствами.

### Первая ступень для практического применения

Перед назначением больному какого-либо симптоматического лечения следует исключить вторичный запор, чаще опухоль кишечника (табл. 2).

После этого первичное лечение предусматривает диетическую коррекцию и назначение слабительных препаратов, применяемых *per os*, сроком на 1 или 2 мес.

**Неэффективность лечения первой ступени: необходимо определить механизм развития запора (недостаточность продвижения содержимого кишечника, плохая эвакуация из прямой кишки или оба механизма).**

Если при первичном лечении состояние не улучшается, показано обследование для выяснения причины запора с целью назначе-

ния адекватного лечения. Действительно, *симптомы мало отражают механизм развития процесса.*

Запор может быть следствием замедления транзита содержимого кишечника. Существуют два варианта причины замедления кишечного транзита. У большинства пациентов оно обусловлено существенным снижением высокоамплитудных сокращений кишки, являющихся основой продвижения содержимого кишечника. В других случаях замедленный транзит связан с возрастающей и некоординированной моторикой дистального отдела толстой кишки, создающей функциональное сопротивление нормальному транзиту.

Дисфункция тазовых органов – второе важное патофизиологическое условие развития запоров: время кишечного транзита обычно нормальное. Однако больные не могут адекватно эвакуировать со-

держимое прямой кишки. Оба механизма могут быть у одного пациента.

**Исследование времени кишечного транзита** обычно технически несложно и позволяет определить время прохождения масс по кишечнику и дифференцировать замедление моторики от запора при дисфункции органов таза.

При дисфункции органов таза возможны несколько механизмов, которые могут нарушать эвакуацию из прямой кишки.

**Ректоанальную манометрию и проктографию** можно использовать в качестве диагностических тестов для выявления причины дисфункции.

**Неспособность анального сфинктера расслабляться во время натуживания, или тазовая диссинергия.** В норме натуживание и прохождение фекалий через анальный канал ассоциируются с расслаблением анального сфинктера. В некоторых случаях при натуживании сокращение мускулатуры сфинктера происходит сильнее, чем расслабление.

**Ректоанальная манометрия** является методом выявления этой функциональной аномалии.

**Ректоцеле** чаще встречается у женщин. Заболевания тазовых ор-

ганов провоцируют развитие грыжи передней стенки прямой кишки, в мешке которой скапливаются фекалии. Можно предположить, что грыжа становится причиной запора в тех случаях, когда женщины говорят, что с помощью пальца наступает полная и быстрая дефекация.

**Проктография** также позволяет получить дополнительную информацию в случае задержки бария в том или ином месте в конце акта дефекации. В этом случае ситуация значительно облегчается благодаря хирургическому вмешательству.

**Заболевания тазового дна.** *Нисходящий перинеальный синдром (DPS).* У некоторых пациентов давление тазового дна более ощутимо, чем в норме при дефекации. DPS может быть одновременно результатом многократного и длительного натуживания во время дефекации или растяжения тазового дна во время родов.

DPS снижает эффективность натуживания при отсутствии сопротивления тазового дна, необходимого для движения фекалий через анальный канал. DPS также увеличивает риск возникновения ректоцеле и выпадения слизистой оболочки и является провоцирую-

щим фактором последующего истощения иннервации тазового дна и увеличения времени ректальной эвакуации.

**Сниженная ректальная чувствительность.** В норме необходимость дефекации инициируется изменением давления стенки прямой кишки при поступлении туда кала. У некоторых больных при запоре, чаще всего у пожилых, могут быть увеличены размеры прямой кишки (*мега-ректум*), и требуется очень большой объем каловых масс, чтобы вызвать необходимое ее напряжение.

В таких случаях прямая кишка часто наполнена мягкими фекалиями, что вызывает их недержание. У других больных размеры прямой кишки нормальные, но чувствительность ее снижена, что дает основание заподозрить неврологическое заболевание.

**Выпадение слизистой оболочки прямой кишки.** Во время натуживания слизистая оболочка прямой кишки может выпадать через анальное отверстие, перемещаясь туда и обратно и являться анатомической помехой для нормальной эвакуации кала. Пациенты описывают ощущение незавершенной эвакуации, несмотря на большие усилия. Такой слизистый пролапс может быть обнаружен как при ректоскопии, так и при динамической проктографии.

**Психические нарушения и запор.** Следует также учитывать соотношение между психологическими расстройствами и запором. Психотропные препараты, такие, как трициклические антидепрессанты, замедляют время кишечного транзита. У некоторых пациентов запор является соматической манифестацией аффективных расстройств.

У женщин с нарушением функции тазовых органов очень часто в анамнезе были стрессовые ситуации, в частности сексуальные расстройства (30–40% всех случаев). Пациенты, жалующиеся на нарушения дефекации, несмотря на нормальное время транзита и полное выве-

Таблица 1. Римские критерии II (W.G. Thommpson et al. // Gut. – 1999. – Vol. 45, suppl. 2. – P. 1143–1147)

**Функциональные запоры**

По крайней мере в течение 12 нед (непрерывно или нет) в сочетании с двумя или более симптомами, приведенными в следующем списке:

- 1) затруднения при >1/4 дефекаций;
- 2) вздутие живота или твердый кал при >1/4 дефекаций;
- 3) чувство незавершенной эвакуации при >1/4 дефекаций;
- 4) чувство аноректальной обструкции/ блокады при >1/4 дефекаций;
- 5) мануальная помощь при осуществлении >1/4 дефекаций (например, «пальцевая» эвакуация, поддержка тазового дна и др.);
- 6) менее 3 дефекаций в неделю.

**Синдром раздраженной кишки с запором**

По крайней мере в течение 12 нед (непрерывно или нет) абдоминальные боли или дискомфорт в сочетании с двумя или более симптомами, приведенными в следующем списке:

- 1) облегчение после дефекации; и /или
- 2) приступы, сочетающиеся с изменением частоты стула; и /или
- 3) приступы, сочетающиеся с изменением формы кала

**Дополнительные симптомы при СРК с запорами:**

- 1) менее 3 дефекаций в неделю;
- 2) твердый кал;
- 3) усилия при дефекации;
- 4) ощущение незавершенной дефекации;
- 5) абдоминальное переполнение, метеоризм и вздутие

Таблица 2. Вторичные запоры

<p><b>Органические расстройства (толстая кишка, прямая кишка, анус):</b> опухоли, внешнее сдавление, дивертикулы, постишемические стриктуры</p> <p><b>Системные расстройства:</b> гипотиреоз, диабетические осложнения, гиперкалиемия, уремия</p> <p><b>Нейропатии:</b> болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, цереброваскулярная патология, повреждение спинного мозга</p> <p><b>Миопатии:</b> склеродермия, амилоидоз</p> <p><b>Воздействие медикаментов:</b> анальгетики, спазмолитики, трициклические антидепрессанты, длительно применяющиеся нейролептики, кальций- или алюминийсодержащие антациды</p>
--

дение радиомаркеров, подлежат обследованию психиатром.

### Основы терапии

Основу терапии составляют слабительные препараты. Пероральные слабительные средства назначаются при запорах, обусловленных медленным продвижением содержимого кишечника, а также при дистальных запорах с мягким калом и замедленной ректальной эвакуацией. Свечи и/или клизмы назначаются при дистальных запорах.

Существует несколько типов слабительных средств. Слабительные, увеличивающие объем каловых масс, имеют несущественное значение в лечении хронических запоров. Они часто неэффективны

в случае необходимости быстрого устранения симптомов.

Лактулоза и другие неадсорбируемые сахара улучшают осмотические параметры, но индуцируют газообразование и вздутие кишечника. Более того, кишечная микрофлора адаптируется к ежедневному приему неадсорбируемых сахаров. Это обстоятельство снижает эффективность препаратов при длительном лечении и приводит к постоянному увеличению их дозы для достижения эффекта.

Препараты, содержащие соли, в основном соли магния, действуют как осмотические слабительные, но провоцируют развитие абдоминальных колик и электролитных расстройств из-за снижения осмотического давления в кишечнике.

Последнее поколение слабительных средств – производное полиэтиленгликоля (PEG) – макроголя. Эти слабительные эффективны, безопасны и являются основными пероральными препаратами для лечения тяжелых нарушений транзита содержимого кишечника. Обладая мощным осмотическим эффектом, молекула макроголя оказывает более выраженное слабительное действие, чем лактулоза и другие сахара.

Прокинетики, в основном агонисты 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов серотонина, теоретически более перспективны в стимуляции перистальтики кишечника. Их эффективность изучается в клинических экспериментах.

Иногда используются хирургические методы лечения. Рефрактерный замедленный кишечный транзит вследствие инертности кишки корректируется с помощью илеоцекального анастомоза. Хирургическая репарация переднего ректоцеле проводится при выраженной симптоматике. Пищевая и релаксационная коррекция показана при дисфункции некоторых тазовых органов.

Регулярные тренировки по специальной методике показаны при ряде тазовых дисфункций. Тренировка повышает сопротивление мышц тазового дна и уменьшает проявления расстройств акта дефекации.

## Волокна злаков уменьшают риск развития рака кардии желудка

Имеются данные, свидетельствующие о роли нитрозаминов в патогенезе рака желудка. Недавно появились сведения о пониженном риске развития рака кардии у лиц, употребляющих в пищу большое количество злаковых волокон. В качестве возможного механизма рассматривается связывание канцерогенов.

В Швеции проведено развернутое популяционное исследование «случай – контроль» с целью установления эпидемиологических ас-

социаций между богатой злаками диетой и раком кардии.

В исследование включены больные: 189 – аденокарциномой пищевода, 167 – плоскоклеточным раком пищевода, 262 – раком кардии желудка. В качестве контроля исследованы 815 здоровых лиц. Все исследуемые подвергнуты компьютерному опросу с целью выявления диетических предпочтений.

В результате логистического регрессионного анализа выявлена дозозависимая обратная корреляци-

онная связь между частотой развития рака кардии и общим содержанием пищевых волокон в рационе, преимущественно волокон злаков. Четкой ассоциации между диетой и плоскоклеточным раком пищевода не установлено, однако имелась тенденция к снижению риска аденокарциномы пищевода ( $p=0,05$ ).

Полученные результаты согласуются с биологической теорией канцерогенеза, однако требуют подтверждения в проспективных исследованиях.

Terry P. et al. Inverse association between intake of cereal fiber and risk of gastric cardia cancer // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120. – P. 387–391.

## Интерферонотерапия при остром гепатите С

До 59% больных, находящихся на хроническом гемодиализе, инфицируются вирусом гепатита С (НСV), что, с одной стороны, снижает общую их выживаемость, а с другой, повышает риск отторжения донорской почки после трансплантации.

Целью проведенного исследования явилось изучение эффективности монотерапии  $\alpha$ -интерфероном ( $\alpha$ -ИФН) острой НCV-инфекции и анализ факторов благоприятного ответа на лечение.

Из 53 больных острым гепатитом С у 16 применялся  $\alpha$ -ИФН в низкой (3 МЕ) дозе, а у 20 – в высокой (6 МЕ) трижды в неделю на про-

тяжении 12 нед; 17 пациентов контрольной группы не лечили. После окончания курса лечения всех больных наблюдали в течение 18 мес.

Как первичный, так и отсроченный вирусологический ответ был существенно выше у леченных больных, чем в контроле: соответственно 56,5 и 26,1% в «низкодозовой» группе, 65,4 и 50% – в «высокодозовой», 5,6 и 5,6% – в контрольной.

При мультивариантном анализе в качестве фактора благоприятного ответа на лечение установлено только низкая степень вирусного полиморфизма ( $p=0,02$ ). На фо-

не терапии  $\alpha$ -ИФН стойкий биохимический ответ достигнут у 48% пациентов «низкодозовой» группы и у 77% – «высокодозовой».

Результаты исследования указывают на необходимость лечения острого гепатита С у больных с хронической почечной недостаточностью, инфицированных во время гемодиализа. Монотерапия  $\alpha$ -ИФН позволяет достичь достаточно высокой частоты стойкого вирусологического ответа (от 25 до 50%).

Следует помнить, что назначение рибавирина больным с почечной недостаточностью противопоказано.

Gursoy M. et al. Interferon therapy in haemodialysis patients with acute hepatitis C virus infection and factors that predict response to treatment // J. viral Hepatitis. – 2001. – № 8. – P. 70–77.

# Школа клинициста

## Задача

Мужчина в возрасте 39 лет на протяжении нескольких лет отмечает тупые боли и тяжесть в эпигастрии, несвязанные четко с приемом пищи. Неоднократно проводилась *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС), при которой изменения слизистой оболочки описывались как поверхностный гастрит.

Во время последней ЭГДС исследованы биоптаты. Результат анализа на *Helicobacter pylori* отрицательный. Гистологическая картина слизистой оболочки желудка представлена на микрофотографии (1-я сторона обложки).

## Ответы

1. Микрофотография демонстрирует картину хронического гранулематозного гастрита. На фоне хронической воспалительной инфильтрации собственной пластинки видны две гранулемы различного размера, состоящие преимущественно из гистиоцитов (макрофагов).

Выявление гранулематозного гастрита диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики между нозологическими формами, сопровождающимися формированием гранулем: болезнью Крона, туберкулезом,

## Вопросы

1. Какие гистологические особенности гастрита видны на микрофотографии и насколько они специфичны?

2. При подробном расспросе больного выявлены дополнительные анамнестические сведения. На какие из них следует обратить особое внимание?

А. Эпизодические подъемы температуры тела до субфебрильного уровня и дискомфорт в околопупочной области.

Б. По поводу головной боли 2–3 раза в неделю принимает парацетамол.

сифилисом желудка и др. Установление точного диагноза только по гистологической картине желудка затруднительно.

2. Дискомfort в мезогастррии в сочетании с субфебрилитетом требует проведения рентгенологического и эндоскопического исследований кишечника, в первую очередь с целью поиска проявлений болезни Крона или туберкулеза (последний менее вероятен).

### Ответ А.

3. Повышение активности ферментов холестаза у пациента с подозрением на болезнь Крона за-

В. Курит с 17 лет по 10–15 сигарет в день.

Г. Родственники по материнской линии страдают желчнокаменной болезнью.

Д. В 10-летнем возрасте перенес аппендэктомию.

3. Через 2 года при очередном обследовании обращено внимание на повышение активности щелочной фосфатазы – до 4,5 норм,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы – до 2 норм, АсАТ – до 1,5 норм.

Как следует интерпретировать выявленные изменения?

Какое исследование показано для верификации диагноза?

ставляет в первую очередь думать о дебюте первичного склерозирующего холангита.

Хотя первичный склерозирующий холангит чаще развивается у больных неспецифическим язвенным колитом, сочетание с болезнью Крона также наблюдается в 13% случаев.

Верификация диагноза требует проведения эндоскопической ретроградной или чрескожной чреспеченочной холангиографии, а при необходимости – пункционной биопсии печени.

Подготовил кандидат  
медицинских наук  
А.О. Буеверов

## Правила для авторов

Редакция журнала «Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна иметь препроводительное направление, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение или рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или удостоверения.

3. В редакцию направляются:

а) отпечатанные первый и второй экземпляры текста статьи на листах формата А4 (210×297 мм) через два интервала (оригинальные исследования – до 12 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы, лекции и обзоры – до 15 страниц, опыт клинической работы – до 5 страниц);

б) резюме на русском языке объемом не более  $\frac{1}{3}$  страницы с указанием 3–5 ключевых слов;

в) один экземпляр препроводительной;

г) при возможности – дискету 3,5" с текстом, рисунками и таблицами в формате Word 6 или Word 7, или Word 97.

4. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения. Второй экземпляр статьи подписывается всеми авторами с указанием фамилии, имени, отчества и почтового адреса автора для переписки, а также номера контактных телефонов. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений. Цитаты, формулы, дозы лекарственных средств визируют на полях. В формулах необходимо размечать:

а) строчные «а» и прописные «А» буквы (прописные обозначают двумя черточками снизу, строчные – сверху);

б) латинские (подчеркивают синим карандашом) и греческие (красным) буквы;

в) подстрочные ( $p_1$ ) и надстрочные ( $10^9$ ) буквы и цифры.

5. Иллюстрации (фотографии, графики, схемы, карты и др.) представляют в черно-белом варианте в двух экземплярах. Фотографии должны иметь контрастное изображение на плотной глянцевой бумаге, без изгибов и повреждений. Рисунки, схемы и карты исполняются черной тушью на плотной бумаге или при помощи компьютерной графики. На

обороте каждой иллюстрации простым карандашом указывают ее номер, название статьи, фамилию первого автора, верх и низ. Подрисовочные подписи печатают на отдельном листе с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

6. Таблицы представляются на отдельных листах, отпечатанные через два интервала. Они должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы – точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным. Фототаблицы не принимаются.

7. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны-производителя. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах *Международной системы* (СИ).

8. Пристатейный библиографический список печатают на отдельном листе через два интервала. Представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках. Список должен быть оформлен в соответствии с ГОСТом 7.1–84 «Библиографическое описание документа». Все источники должны быть пронумерованы и соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные материалы не принимаются. Объем библиографического списка не должен превышать 25 источников.

9. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

10. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать поступившие материалы. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется.

11. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей, резюме в массовых электронных базах данных и электронных WWW-страницах Интернет.

12. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Адрес редакции: 125284, Москва, а/я 74.  
E-mail: rm-vesti@mtu-net.ru