

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 1, 2003

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-2003», том I)

82127 – для индивидуальных подписчиков
и для предприятий и организаций
(каталог «Газеты Журналы» 2003
Второе полугодие Агентство «Роспечать»)

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
Электронная версия журнала находится
в Интернете на вэб-сайте
<http://www.m-vesti.ru>

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>Широкова Е.Н.</i> Первичный склерозирующий холангит: этиология, диагноз, прогноз и лечение	2
<i>Логинов А.Ф.</i> Особенности использования международной классификации опухолей в гастроэнтерологии	9
<i>Ивашкин В.Т., Буеверов А.О.</i> Перекрестные синдромы как атипичные проявления аутоиммунного гепатита	20
<i>Рощина Т.В.</i> Супраэзофагеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	27
<i>Ханевич М.Д., Зубрицкий В.Ф., Грабовый А.М.</i> Лечение механической желтухи неопухолевого генеза	31
<i>Сторожаков Г.И., Байкова И.Е., Никитин И.Г., Арчаков А.И., Ипатова О.М.</i> Теоретические и практические аспекты применения глицирризина	35
Школа клинициста	40

УДК 616.361-002.27-021.3

Первичный склерозирующий холангит: этиология, диагноз, прогноз и лечение

Е.Н. Широкова

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

В статье рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и прогноза первичного склерозирующего холангита. Обсуждаются тактика медикаментозного лечения ПСХ и показания к трансплантации печени.

Ключевые слова: первичный склерозирующий холангит, холангиография, перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела, урсодезоксихолевая кислота.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – довольно редкое хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением, облитерацией и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков, развитием билиарного цирроза, портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

Этиология

Причины склерозирующего холангита многочисленны, но гипотезы, которая объясняла бы все клинические симптомы и гистологические черты ПСХ, не существует. ПСХ тесно связан с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК): у 65–86% больных ПСХ имеется язвенный колит, однако среди лиц, страдающих язвенным колитом, ПСХ развивается лишь в 2–6% случаев и, как правило, дебютирует повышением уровня щелочной фосфатазы. Золотым диагностическим стандартом заболевания остается эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). Тесная взаимосвязь ПСХ и ВЗК способствовала

возникновению ряда гипотез патогенеза ПСХ, рассматривавших энтерогепатическую циркуляцию возбудителя. Предполагалось, что потенциальными возбудителями являются бактерии и их продукты, эндотоксины, токсичные желчные кислоты и другие пептиды. Считалось, что при язвенном колите проницаемость кишечного эпителия увеличивается, ускоряя абсорбцию бактериальных продуктов и токсинов и облегчая их проникновение в порталный кровоток. Если эти субстанции обладают прямой гепатотоксичностью, метаболизируются в печени с образованием токсичных производных либо активируют моноциты или другие иммунные клетки с освобождением провоспалительных цитокинов, они могут индуцировать повреждение печени. Главное доказательство гипотез было получено при сборе образцов воротной крови у больных язвенным колитом, перенесших колэктомию, но в большинстве исследований контрольные образцы у пациентов после других абдоминальных операций не были собраны. Эти гипотезы не смогли уточнить патогенез ПСХ у небольшого числа больных без ВЗК.

Определение портальной бактериемии или эндотоксемии *per se* при тяжелом колите после колэктомии не служит доказательством того, что хроническая портальная бактериемия ведет к развитию ПСХ. Для подтверждения этой гипотезы необходимы выявление портальной бактериемии до ПСХ или, по крайней мере, в его дебюте, а также корреляция между бактериемией и тяжестью заболевания. Но это невозможно, так как колэктомия или другие операции на брюшной полости выполняют лишь небольшому числу больных ПСХ, при этом отсутствует ранний маркер ПСХ.

Другой подход к проблеме заключался в сравнительном анализе распространенности и течения ПСХ в разных этнических группах, что позволило бы выявить различия возможных факторов риска и распространенности ПСХ. В Индии и Африке, где перинатальный пупочный сепсис и последующая портальная бактериемия развиваются чаще, чем в западных странах, отмечается низкая распространенность ПСХ. В то же время при оценке данных следует учитывать не истинную распространенность ПСХ, а различие диагностических подходов.

Необходимо, чтобы в окончательном эксперименте, который мог бы подтвердить роль предполагаемого фактора в развитии ПСХ, участвовали две группы, одна из которых подвергалась бы воздействию этого фактора, а другая – нет, однако по этическим соображениям такой эксперимент невозможен. Поэтому значительный интерес представляют эксперименты на животных.

Крысам, у которых колит был вызван уксусной кислотой, в слизистую оболочку вводили провоспалительный бактериальный пептид, что вызывало воспалительные изменения в печени, которые больше напоминали острое повреждение органа, чем медленно прогрессирующие хронические симптомы при ПСХ. Новый взгляд на проблему мо-

гут дать эксперименты на мышах с колитом, обусловленным определенными генами.

Проведенные в последнее время исследования сконцентрированы на изучении возможной роли генетических и иммунных факторов. После открытия в начале 1980-х годов в Великобритании и Скандинавских странах связи между ПСХ и определенными человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA) – HLA B8, HLA DR3 многочисленными исследованиями велись в этом направлении. В связи с тем что ряд аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный гепатит, сахарный диабет I типа) связан с HLA B8/DR3, возникло предположение о ПСХ как аутоиммунном заболевании. Выяснилось, что существует тесная взаимосвязь между ПСХ и гаплоти-

пами A1, B8, DR3, DRw52a, однако необходима определенная осторожность в ее интерпретации, поскольку на самом деле такая взаимосвязь возможна с другими аллелями, связанными с типичными аллелями и наследуемыми вместе с ними. Имеет значение тот факт, что ранние исследования базировались на серологическом анализе, а не на более точном молекулярном. Так, не подтвердились первоначальные данные о том, что DR4 может иметь некоторое защитное действие против развития ПСХ, а также что HLADrw52a является основным аллелем для ПСХ.

Кроме взаимосвязи с HLA A1, B8, DR3, Overlap и соавт. обнаружили достоверную связь с аллелем DRB1*1301 и гаплотипами DRB1*1301, DQA1*0103 и

Таблица 1. Возможные механизмы патогенеза ПСХ

Патогенетические механизмы	Доказательство	Исследование
Неиммунные механизмы		
Портальная бактериемия		Boden, 1959; Warren, 1966, Eade, 1969 Jacob, 1977
Портальная эндотоксемия		
Абсорбция кишечных токсинов		Hobson, 1988; Kono, 1988
Токсичные желчные кислоты		Carey, 1964; Siegel, 1977
Накопление и токсическое воздействие меди		Gross, 1985; Kowdley, 1994
Вирусная инфекция	Реовирус 3-го типа Цитомегаловирус Ретровирусы	Minuk, 1987 Mason, 1991; Mehal, 1992 Dowsett, 1988; Mason, 1998 Terblanche, 1983
Ишемическое повреждение		
Иммунные механизмы		
Гуморальный иммунитет	Увеличение циркулирующих иммунных комплексов Увеличение уровня иммуноглобулинов и низкие титры ANA/SMA, ANCA	Bodenheimer, 1983; Minuk, 1985; Garred, 1993 Chapman, 1980;
Клеточный иммунитет	Уменьшение циркулирующих периферических CD8+Т-клеток Портальный Т-клеточный инфильтрат Увеличение числа активированных и Т-клеток памяти Увеличение числа γδТ-клеток Ограниченный Т-клеточный репертуар Абerrантная экспрессия HLA DR на клетках билиарного эпителия Кокспрессия CD80 и HLA DR на клетках билиарного эпителия Увеличение циркулирующих и тканевосвязанных адгезивных молекул	Duer, 1991; Lo, 1992; Bansi, 1996 Whiteside, 1985; Lindor, 1987; Snook, 1989 Whiteside, 1985; Snook, 1989; Si, 1984 Lindor, 1987; Martins, 1994 Martins, 1996, 1994 Broome, 1997 Chapman, 1988 Martins, 1995 Adams, 1991 Mitchell, 1997
Иммунные эффекторный механизмы	Увеличение экспрессии цитокинов в печени	
Имуногенетические механизмы	HLA взаимосвязи	Chapman, 1983; Olerup, 1995; Moloney, 1996; Bernal, 1997 и др.

DQB1*0603. Недавние работы показали, что связи с антигенами HLA классов I и III могут быть такими же сильными, как и с антигенами II класса HLA. В одном исследовании было показано, что наибольший риск развития ПСХ имеют люди с гаплотипом Cw*0701-B8-DRB1*0301. Считается, что основной чувствительный аллель при ПСХ находится ближе к B8, чем к локусу DR3, но окончательно это не установлено.

В регуляцию иммунного ответа вовлечены молекулы HLA. В табл. 1 представлены нарушения клеточного иммунитета, обнаруженные при ПСХ. Ранее предполагалось, что количество циркулирующих Т-клеток при ПСХ снижено в связи с непропорциональным уменьшением подтипа CD4+. Сейчас признано, что на ранних стадиях болезни популяции Т- и В-клеток периферической крови соответствуют норме. По мере прогрессирования заболевания уменьшается количество CD8+. Поскольку билиарный эпителий, возможно, является первичным звеном воспаления и повреждения при ПСХ, значение этих находок на периферии остается неясным.

Из-за трудностей получения ткани печени, особенно на ранних стадиях заболевания, лишь в небольшом числе исследований была предпринята попытка подсчета числа лимфоцитов и их различных подтипов в печени. Все исследователи едины в том, что портальные инфильтраты состоят преимущественно из CD4+Т-клеток, а В-клеточные инфильтраты встречаются редко. Функциональное значение этих инфильтратов все еще обсуждается. Иммуногистохимические исследования указывают на активацию Т-клеток, портальный инфильтрат состоит преимущественно из клеток HLA DR+ и CD45RO+ (Т-клеток памяти). Эффекторная фаза клеточного ответа также усиливается, о чем говорит расширение популяции внутрипеченочных цитокинов. Учитывая, что Т-клетки тесно связаны с билиарным эпите-

лием, который может аберрантно экспрессировать HLA DR, ряд исследователей считают, что билиарный эпителий может содержать антиген для CD4+Т-клеток и таким образом инициировать иммунный ответ. Leon с соавт. обнаружили, что клетки HLA DR+ билиарного эпителия при культивировании с аллогенными лимфоцитами не экспрессируют лиганды В1 (CD80) или В7 (CD86) ни на уровне РНК, ни на белковом уровне и не влияют на лимфолиферацию и на продукцию интерлейкина-2. Более того, они не способны индуцировать экспрессию этих лиганд на культивируемом с ТНФ-альфа, интерфероном гаммабилиарном эпителии. Используя иммуногистохимические методы анализа, Martin и соавт. определили коэкспрессию CD80 и HLA DR в 100% случаев на пролиферирующих желчных протоках и в 25% – на междольковых протоках у больных ПСХ, в то время как у больных ПБЦ экспрессии обнаружено не было. Исследователи расходятся во мнении, являются ли клетки билиарного эпителия при ПСХ антигенсодержащими и активирующими CD4+ Т клетки *in vivo* или *in vitro*.

Описан ряд нарушений гуморального иммунитета при ПСХ, хотя многие из них не связаны непосредственно с ПСХ, а обусловлены холестазом или циррозом. Выявляемое при ПСХ повышенное содержание циркулирующих иммунных комплексов определяется и при других болезнях печени. Нет доказательств активации системы комплемента в печени. У 26–85% больных ПСХ как с ВЗК так и без ВЗК в сыворотке обнаруживают перинуклеарные антинейтрофильные антитела (pANCA), которые вряд ли играют роль в патогенезе ПСХ. Все исследователи едины во мнении, что связь между антителами и клиникой или ответом на терапию отсутствует. Антиген, связанный с pANCA, вероятно, имеет ядерное происхождение, но еще не определен.

Имеются убедительные доказательства того, что иммунные меха-

низмы вовлечены в патогенез ПСХ, но все же невозможно сказать, что запускает эти механизмы – нарушения ли внутри иммунной системы или экзогенные агенты. При дальнейшем изучении роли вирусов, бактерий или токсинов в качестве этиологических факторов могут быть использованы животные модели с экспериментально вызванными колитами.

Диагноз

Оставаясь золотым стандартом в диагностике ПСХ, ЭРХПГ является инвазивной методикой с риском развития осложнений и возможной летальностью. Для диагностики и скрининга бессимптомных больных с целью выявления ПСХ на ранней стадии необходима недорогая и неинвазивная методика, по информативности не уступающая ЭРХПГ и применимая к больным как с ПСХ, так и без него. Данные компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и исследования pANCA сопоставимы с данными ЭРХПГ у больных ПСХ, однако в качестве теста у больных без ПСХ возможно лишь исследование pANCA. Определение pANCA в качестве диагностического теста имеет ряд ограничений. В меньших титрах, чем при ПСХ, эти антитела обнаруживают у половины больных аутоиммунным гепатитом. Даже определение титра антител и подтипа иммуноглобулина G не позволяет отличить пациентов с ПСХ и язвенным колитом от больных только язвенным колитом.

Исследования, в которых проводилось сравнение КТ или спиральной КТ с ЭРХПГ, не были достаточно представительными для определения чувствительности и специфичности этих методов. При сравнении КТ и ЭРХПГ у 20 больных Teehey и соавт. установили, что КТ более информативна, чем холангиография, для оценки состояния внутрипеченочного билиарного тракта и развития осложнений ПСХ. Магнитно-

Таблица 2. Исследования прогноза при ПСХ методом многофакторного анализа

Автор и год исследования	Число больных	Больные с бессимптомным течением, %	Средняя выживаемость, годы	Независимые прогностические факторы
Helzberg, 1987	53	25	у 75% больных=9 лет	Гепатомегалия Билирубин >1,5 мг/дл в дебюте болезни
Wiesner, 1989	174	21	11,9	Возраст Билирубин Гемоглобин Наличие ВЗК Гистологическая стадия
Farrant, 1991	126	16	12,0	Гепатомегалия Спленомегалия Щелочная фосфатаза Гистологическая стадия Возраст Наличие симптомов (незначительный прогностический фактор)
Broome, 1996	305	44	12,0	Возраст Билирубин Гистологическая стадия
Kim, 1997	437	—	—	Возраст Билирубин Наличие ВЗК Спленомегалия Асцит

резонансная холангиография (МРХ) является новым неинвазивным методом диагностики ПСХ. Результаты сравнения этого метода с ЭРХПГ практически отсутствуют. В недавно проведенном исследовании было показано, что МРХ обладает меньшей чувствительностью и специфичностью по сравнению с ЭРХПГ, особенно у больных с последними стадиями ПСХ и циррозом. Очевидно, что ни КТ, ни МРХ не способны заменить ЭРХПГ в диагностике ПСХ, хотя эти методики могут дать дополнительную информацию о размерах поражения и развитии злокачественных новообразований.

Прогноз

Течение заболевания отличается вариабельностью. Средняя продолжительность жизни при ПСХ с момента постановки диагноза до наступления смерти или до трансплантации печени, по данным различных исследователей, составляет от 12 лет до 21 года. Различия в сроках могут быть обусловлены разным подходом к определению дебюта болезни и ее исхода. В связи с отсутствием надежных маркеров ранних ста-

дий ПСХ установить начало заболевания нелегко. Дебют болезни можно определять по появлению первых клинических симптомов, первых изменений печеночных проб либо данных ЭРХПГ. В ретроспективных исследованиях будут доминировать больные с поздними стадиями болезни, в то время как пациенты, умершие от стремительно прогрессирующего ПСХ, могут быть упущены. Идеальным было бы проспективное исследование, когда больных наблюдают с определенного момента болезни, обычно после установления диагноза. Такие исследования отсутствуют, так как заболевание встречается редко и медленно прогрессирует. В большом ретроспективном исследовании, проведенном Broome с соавт., 46% больных страдали ПСХ I и II стадии. У 44% пациентов с бессимптомным течением ПСХ продолжительность жизни была больше, чем у больных с яркой клиникой. Средняя продолжительность жизни для всех больных составила 144 мес, для больных с клиническими симптомами – 112 мес. Более чем у 1/5 больных с бессимптомным течением болез-

ни срок появления клинических признаков заболевания в среднем составил 63 мес.

На основании проведенных исследований были разработаны прогностические модели, основанные главным образом на параметрах, используемых при постановке диагноза (табл. 2 и 3). Наибольшие противоречия как прогностический фактор вызывает HLA DR4. Исследователи из Оксфорда и клиники Мейо считают, что он связан с плохим прогнозом, в то время как работы, выполненные в Лондоне и Швеции, не подтверждают этого предположения. Значение моделей для отдельных больных невелико. Непредсказуемым является развитие гепатобилиарного рака или рака толстой кишки.

Холангиокарциному трудно диагностировать, она ассоциируется с плохим прогнозом, выполнение трансплантации печени при развитии холангиокарциномы проблематично. По данным Broome и соавт., холангиокарцинома развилась у 8% больных с ПСХ, но в 30% летальных исходов или после трансплантации печени. Клинико-лабораторные параметры риска развития холангиокарциномы отсутствуют, хотя

Таблица 3. Исследования прогноза при ПСХ методом монофакторного анализа

Автор и год исследования	Число больных	Прогностический фактор	Комментарии
Craig, 1991	129	Данные холангиографии	Внутрипеченочные поражения протекают тяжелее внепеченочных
Mehal, 1994	83	HLA DR4	HLA DR4 ассоциируется с плохим прогнозом
Olsson, 1995	94	Данные холангиографии	Выраженные внутрипеченочные стриктуры указывают на раннее развитие желтухи и небольшой показатель выживаемости
Moloney, 1996	120	HLA DR4	HLA DR4 не ассоциируется с плохим прогнозом, предотвращает развитие ПСХ

известно, что у больных ПСХ с язвенным колитом этот риск в 3–4 раза выше. Высказано предположение, что длительное течение язвенного колита и курение являются независимыми факторами риска развития опухолей гепатобилиарной зоны при ПСХ.

Считают, что у больных ПСХ с ВЗК риск развития кишечной дисплазии и карциномы больше, чем у больных язвенным колитом. Чаше развивается рак правых отделов кишечника, что, возможно, связано с канцерогенным влиянием желчных кислот. Риск развития рака не снижается на фоне приема УДХК, а риск развития рака толстой кишки или дисплазии сохраняется даже после трансплантации печени.

Лечение

По мере прогрессирования заболевания число функционирующих желчных протоков уменьшается и развиваются повреждение паренхимы печени, фиброз и цирроз. В конечной стадии заболевания у больных ПСХ с билиарным циррозом и портальной гипертензией возникают такие же осложнения, как и при других холестатических заболеваниях печени. Специфических методов лечения кожного зуда, мальабсорбции жирорастворимых витаминов, асцита, варикозно-расширенных вен пищевода и портосистемной энцефалопатии у больных ПСХ не существует.

На протяжении последних 30 лет ведутся поиски препарата, замедляющего или останавливаю-

щего прогрессирование заболевания без развития серьезных побочных эффектов. Результаты контролируемых и неконтролируемых испытаний ряда этих препаратов представлены в табл. 4 и 5. Во многих неконтролируемых исследованиях получены данные о высокой эффективности какого-либо средства, что не подтверждалось в дальнейшем в ходе контролируемых исследований. Например, открытое пилотное изучение пульс-терапии небольшими дозами метотрексата 10 больных без признаков портальной гипертензии продемонстрировало обнадеживающие результаты. Последующее рандомизированное плацебоконтролируемое исследование не обнаружило никаких преимуществ метотрексата, хотя в связи с небольшой группой больных возможна ошибка второго типа.

В большинстве рандомизированных контролируемых исследований были использованы такие параметры, как печеночные пробы и гистологическая картина печени, а не клинические признаки – смерть или выживаемость без трансплантации печени. Это обусловлено небольшой продолжительностью исследования и/или небольшим числом больных. Вариативность гистологической картины при ПСХ свидетельствует о том, что даже серийные биопсии печени не могут быть надежным критерием оценки эффективности медикаментозной терапии.

По данным относительно небольших рандомизированных исследований, купреретик D-пени-

цилламин, антифибротическое средство колхицин или метотрексат не оказывают значительного влияния на биохимические параметры или гистологическую картину печени при ПСХ. При этом существует возможность ошибки второго типа, но маловероятно, что будут предприняты большие исследования в связи с довольно выраженной токсичностью препаратов. Лечение пеницилламином было прекращено у 21% больных в связи с развитием панцитопении и протеинурии. У больных, получавших метотрексат, развились алоpecia и легочные осложнения.

Несмотря на то что ПСХ является иммунным заболеванием, эффективность пероральных кортикостероидов не изучалась. При местном применении стероидов путем назобилиарного лаважа часто возникал бактериальный холангит. Вследствие побочных эффектов кортикостероидов, в частности развития остеопороза, большие контролируемые испытания были остановлены. Остеопороз может прогрессировать даже у мужчин с ПСХ, хотя бифосфаты способны его тормозить. Циклоспорин смягчает симптомы язвенного колита, но не влияет на течение или прогноз ПСХ.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – единственный препарат, который в низких (10 мг/кг) и средних (13–15 мг/кг) дозах улучшает биохимические показатели, но не влияет на клиническую картину заболевания. Довольно большое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование средних доз УДХК свидетельствует о

Таблица 4. Контролируемые исследования препаратов, используемых для лечения ПСХ

Автор и год исследования	Препарат	Число больных	Вид исследования	Контроль	Продолжительность, мес	Влияние терапии			Побочные эффекты, %
						симптомы	печеночные пробы	гистологическая картина	
LaRusso, 1988	Пеницилламин per os	70	РКИ, ДС	Плацебо	36	Нет	Нет	Нет	21
Клох, 1994	Метотрекат per os	24	РКИ, ДС	Плацебо	24	Нет	Нет	Нет	4
Lindor, 1996	Метотрекат per os	19	ККИ	УДЖК	24	Нет	Нет	Нет	26
Lindor, 1991	Кортикостероиды per os	12	ККИ	Плацебо	24	Нет	Нет	д/н	0
Allison, 1986	Кортикостероиды местно	13	РКИ	Плацебо	0,5	Нет	Нет	Нет	15
Wiesner, 1991	Циклоспорин per os	34	РКИ	Плацебо	24	Нет	Нет	Да	д/н
Olsson, 1995	Колхицин per os	84	РКИ, ДС	Плацебо	36	Нет	Нет	Нет	<5
Lo, 1992	УДЖК (<12 мг/кг)	23	РКИ, ДС	Плацебо	24	Нет	Тенденция	Нет	0
Stiehl, 1994	УДЖК (<12 мг/кг)	20	РКИ, ДС	Плацебо	3 (открытое до 48)	Нет	Да	Да	д/н
Van Thiel, 1992	УДЖК (<12 мг/кг)	48	ККИ	Плацебо	18 (среднее)	Нет	д/н	д/н	д/н
Beuers, 1992	УДЖК (13–15 мг/кг)	14	РКИ, ДС	Плацебо	12	Нет	Да	Да	14
Lindor, 1997	УДЖК (13–15 мг/кг)	105	РКИ, ДС	Плацебо	До 72 (в среднем 26)	Нет	Да	Нет	0
Mitchell, 1997	УДЖК (20 мг/кг)	26	РКИ, ДС	Плацебо	24	Нет	Да	Да	0

Условные обозначения: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ДС – двойное слепое; ККИ – контролируемое клиническое испытание; д/н – данные недоступны

Таблица 5. Неконтролируемые исследования препаратов, используемых для лечения ПСХ

Автор и год исследования	Препарат	Число больных	Продолжительность, мес	Влияние терапии			побочные эффекты, %
				симптомы	печеночные пробы	гистологическая картина	
Клох, 1991	Метотрекат	10	12	Да	Да	Да	0
Burgert, 1984	Пероральные кортикостероиды	10	д/н	д/н	Да	д/н	д/н
Van Thiel, 1995	Перорально FK506	10	12	Нет	Да	Нет	0
Angulo, 1998	Перорально никотин	8	12	Нет	Нет	Нет	37,5
Bharucha, 1997	Перорально пентоксифиллин	20	12	Нет	Нет	Нет	10
Rockros, 1996	2-Хлордеоксиденозин	4	12	Нет	Нет	Да	0
Stiel, 1989	УДЖК (<12мг/кг)	10	12	д/н	Да	д/н	0
O'Brien, 1993	УДЖК	14	2–53 (24)	Да	Да	д/н	0

Условные обозначения: д/н – данные недоступны

том, что УДХК значительно улучшает биохимические показатели, но не тормозит гистологическое прогрессирование ПСХ и не влияет на сроки выживаемости. На результаты мог повлиять тот факт, что 45% больных, включенных в исследование, имели далеко зашедшие стадии ПСХ. Недавно было проведено исследование эффективности более высокой дозы УДХК (20 мг/кг). Препарат хорошо переносился и не имел значительных побочных эффектов. Отмечено снижение уровня щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Уровень билирубина и трансаминаз существенно не изменился по сравнению с их уровнем в контрольной группе. Препарат тормозил гистологическую прогрессию, так как гистологический индекс либо не менялся, либо улучшался. Для выяснения влияния препарата на клиническую картину ПСХ необходимы дальнейшие большие рандомизированные исследования высоких доз УДХК.

Развитие стриктур внепеченочного отдела билиарного тракта может вызывать резкое ухудшение

функции печени и ускорять развитие билиарного цирроза. По данным холангиографии иногда трудно отличить стриктуры от холангиокарциномы. Эксфолиативная щеточная цитология при проведении ЭРХПГ имеет высокую специфичность, но низкую чувствительность. Заподозрить холангиокарциному позволяет исследование сывороточных онкомаркеров СА 19-9 и СЕА. Более точная диагностика возможна при проведении биопсии под контролем ультразвука или компьютерной томографии. При протяженных стриктурах применяют эндоскопическое (баллонная дилатация или установка стентов) либо хирургическое лечение. К сожалению, отсутствуют рандомизированные исследования, доказывающие, что эндоскопическое воздействие значительно влияет на развитие стриктур. Неизвестно, какая методика имеет наибольший отдаленный эффект с минимальным риском осложнений. После хирургического вмешательства возрастает риск восходящего холангита, а смертность при проведении в будущем трансплантации печени может быть выше.

В настоящее время трансплантация печени считается средством выбора для больных с конечной стадией ПСХ. Аргументами в пользу выполнения трансплантации в ранние сроки служат риск развития холангиокарциномы и хорошие результаты 5-летней выживаемости после операции, аргументом против – данные ЭРХПГ и биопсии печени, свидетельствующие о том, что у 20% больных после трансплантации в течение 5 лет ПСХ рецидивирует в виде неанастомозирующих внутри- и внепеченочных стриктур. Более того, после трансплантации печени самой частой причиной смерти является рак толстой кишки.

Заключение

Ни один вид терапии не улучшает показатели выживаемости и не останавливает развитие заболевания. Проведение новых относительно длительных исследований с большим числом больных позволит решить вопрос – приносят ли проводимые мероприятия больше пользы, чем вреда.

Список литературы

1. Rasmussen H.H., Fallingborg J.F., Mortensen P.B. et al. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 32 (6). – P. 604–610.
2. Donaldson P.T., Farrant J.M., Wilkinson M.L. et al. Dual association of HLA DR2 and DR3 with primary sclerosing cholangitis // *Hepatology.* – 1991. – Vol. 13(1). – P. 129–133.
3. Underhill J.A., Donaldson P.T., Doherty D.G. HLA DP8-Polymorphism in primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 21 (4). – P. 959–962.
4. Moloney M.M., Donaldson P.T., Tompson L.J. et al. HLA DR4 and DR4 subtypes confer resistance to primary sclerosing cholangitis and are not associated with poor prognosis. – *Hepatology.* – 1996. – Vol. 24 (4). – P. 169A.
5. Lindor K.D., Jorgensen R.A., Andersen M.L. et al. Ursodeoxycholic acid and methotrexate for primary sclerosing cholangitis: a pilot study // *Am. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 91 (3). – P. 511–515.
6. Mitchell S.A., Bansi D., Hunt N. et al. High dose ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary sclerosing cholangitis (PSC): results after two years of a randomized double-blind placebo-controlled trial (Abstract) // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 112 (Suppl. 4). – P. A757.

УДК (616.3-006).001.33

Особенности использования международной классификации опухолей в гастроэнтерологии

А.Ф. Логинов

(Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва)

Унификация описания опухолей вызвана необходимостью преемственности работы врачей различных специальностей, максимально точного ведения онкологических регистров, учета заболеваемости, прогнозирования выживаемости и оценки качества проводимого лечения. Приведено описание только эпителиальных опухолей (раки) как наиболее часто встречающихся в пищеварительном тракте.

Ключевые слова: опухоли, классификация, гастроэнтерология.

Основные понятия и определения при описании злокачественных опухолей

МКБ-О – Международная классификация онкологических болезней (МКБ-О, или ICD-O) – представляет собой расширенное описание класса II «Новообразования» Международной классификации болезней (МКБ-10). МКБ-О позволяет кодировать все новообразования по топографии, гистологии (морфологии) и характеру поведения, т.е. выделяя доброкачественность, злокачественность или неуточненную злокачественность, а также метастатическое поражение. Выделен отдельный код для обозначения гистологической градации и степени дифференцировки опухоли. Кодированная номенклатура МКБ-О предназначена для обозначения локализации и гистологического типа новообразования. Степень детализации описания опухоли в МКБ-О более по-

дробная, чем в классе «Новообразования» в МКБ-10, за счет описания стадий, распространенности процесса, методов диагностики и лечения.

TNM (ТНМ) – Классификация злокачественных опухолей. Содержит правила классификации и стадирования раковых опухолей различных локализаций. В настоящее время принято 5-е издание TNM, полностью соответствующее 5-му изданию Руководства по стадированию рака Американского объединенного комитета по раку (1997) и одобренное национальными комитетами, в том числе Комитетом по изучению рака Российской Федерации.

Канцероген (по определению ВОЗ, 1979) – это агент, который в силу своих физических или химических свойств может вызвать необратимые изменения и повреждение в тех частях генетического аппарата, которые осуществляют контроль над соматическими клетками.

Облигатное предраковое заболевание – заболевание, при котором рак возникает всегда или в большинстве случаев.

Факультативное предраковое заболевание – хроническое заболевание, при котором рак развивается реже, чем при облигатном, но безусловно чаще, чем у здоровых.

Атрофия применительно к слизистым оболочкам характеризуется уменьшением числа нормальных желез. В связи с тем что ряд патологических процессов в слизистых оболочках может «имитировать» атрофический процесс, морфологами до настоящего времени делаются попытки конкретизировать формулировку этого понятия. Так, R. Genta (1997) предложил считать атрофией необратимую утрату желез желудка с замещением их метаплазированным эпителием или фиброзной тканью. Наблюдаемое при атрофии истончение слизистой оболочки – не обязательный признак. Главное, что характеризует атрофию в функционально-

морфологическом отношении, – это уменьшение количества специализированных glanduloцитов, обеспечивающих секреторную функцию. По мнению Л.И. Аруина, в основе атрофических процессов в слизистых оболочках лежат нарушения пролиферации и апоптоза, т. е. «количественные» дисрегуляторные изменения.

Метаплазия – замещение специализированных эпителиальных клеток нехарактерными для всего органа или для различных функционально-морфологических структур (тканей, органов) клетками. Для желудка описана так называемая *кишечная метаплазия*, когда речь идет о замещении желудочного эпителия кишечным. Ранее использовался термин «*энтероли-зация*», так как предполагалось, что происходит замещение желудочного эпителия тонкокишечным эпителием. В настоящее время выделяют 2 типа метаплазии: *полную (зрелую, тонкокишечную, метаплазию I типа)*, при которой клеточный состав и внешний вид слизистой оболочки подобны строению слизистой оболочки тонкой кишки, и *неполную (незрелую, толстокишечную, метаплазию II типа)*, когда слизистая оболочка подобна слизистой оболочке толстой кишки. Л.И. Аруин и соавт. (1986) описали пилорическую метаплазию слизистой оболочки желудка, при которой на месте главных желез образуются железистые структуры, по внешнему виду напоминающие пилорические железы. *Панкреатическая метаплазия* – возникновение в слизистой оболочке (чаще желудка) отдельных клеток или их комплексов, по внешнему виду и энзиматической активности подобных ацинарным клеткам поджелудочной железы. В отличие от *гетеротопии* (развитие островков зрелой ткани вне своей типичной локализации) при панкреатической метаплазии ацинарные клетки располагаются у дна желудочных желез и лишены соседства островковых нейроэндокринных клеток.

Дисплазия – процесс, при котором путем микроскопии удается обнаружить атипическую (патологическую) пролиферацию, т. е. клетки с незавершенными митозами, признаками структурного атипизма, и стратификацию (наслоение, погружение) клеточных слоев. В зависимости от выраженности ядерной и клеточной атипии различают 3 степени дисплазии (слабо, умеренно и резко выраженную), что позволяет достоверно и конкретно оценить степень риска и выбрать адекватную лечебную тактику.

Преинвазивный рак (carcinoma in situ) – начальная стадия рака, при которой в патологически измененном участке ткани имеются изолированные раковые клетки или их скопления, не проросшие базальную мембрану. В дальнейшем, по мере развития опухоли, происходит прорыв базальной мембраны и возникает микроинвазивный рак, затем – **инвазивные** формы рака (I, II, III и IV стадии). Определение этих понятий приведено в разделе «Правила описания опухолей».

Ранний (начальный) рак – злокачественная опухоль на начальных этапах развития. Она состоит из ограниченного числа (от сотен до нескольких тысяч) опухолевых клеток, проросших базальную мембрану, но не распространяющихся за пределы слизистой оболочки или другой ткани, из которой она возникла (например, эпидермиса кожи и т.д.). В этот период размеры опухолевого очага невелики (не более 1,0–1,5 см), метастазы отсутствуют. Термин «ранний рак» чаще употребляют применительно к опухолям внутренних органов.

Инвазивный рак – злокачественная опухоль, проросшая базальную мембрану, вызывающая деструкцию окружающих тканей, обладающая способностью к нерегулируемому росту и метастазированию.

Паранеопластический синдром – патологический процесс и/или клинические признаки, которые возникают, как правило, вдали от

основного процесса и которые нельзя объяснить прямым влиянием злокачественной опухоли или ее метастазов. В одних случаях паранеопластические синдромы чаще обусловлены глубокими биохимическими сдвигами, свойственными злокачественным новообразованиям большой массы. В других случаях они являются следствием аутоиммунных реакций. Проявления паранеопластического процесса могут возникать на ранних стадиях развития опухоли, до появления клинической картины опухолевого поражения органа.

Оценка этапов диагностики рака:

- *ранняя* – на уровне преклинических форм (стадии 0, Ia);
- *своевременная* – на уровне Ib, II стадий;
- *поздняя* – на уровне III и IV стадий.

Клинико-морфологическая (TNM) классификация опухолей

Опухоли описывают согласно классификации TNM 5-го издания, которое включает положения по клиническому стадированию большинства эпителиальных форм злокачественных опухолей, а также новообразований кроветворной системы. Дополнительно используют деление опухолей на группы по стадиям процесса. Это деление основано на том, что при локализованных опухолях процент выживаемости выше, чем при поражениях, распространяющихся за пределы органа. Стадии часто относят к ранним или поздним, подразумевая под этим последовательное развитие опухолей во времени. На самом деле стадия заболевания в момент постановки диагноза может отражать не только темп роста и распространенность опухоли, но и ее тип, а также взаимоотношение опухоли и организма.

Основная цель, достигнутая созданием Международной классификации злокачественных образо-

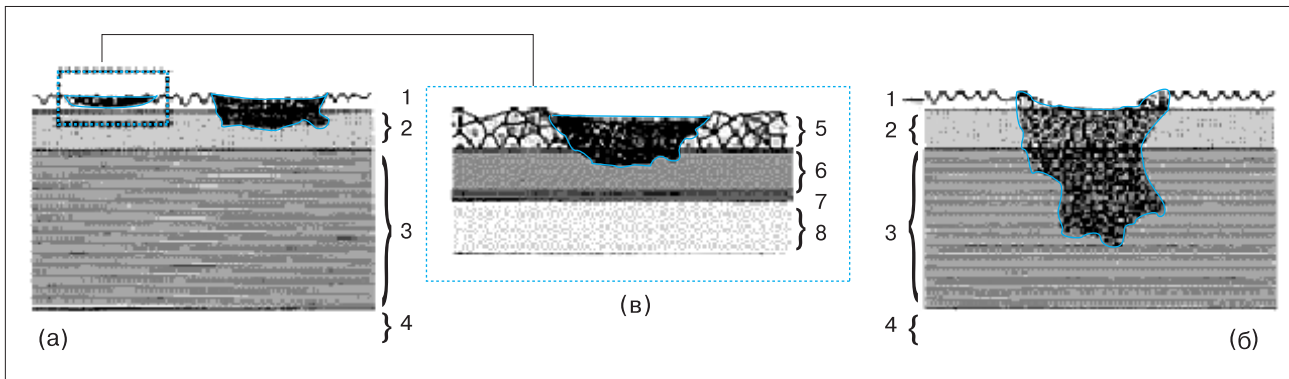


Рис. 1. Категории T1 (а) и T2 (б) опухолевого поражения и увеличенный фрагмент T1 (в).
1 – слизистая оболочка; 2, 8 – подслизистая основа; 3 – собственно мышечный слой; 4 – адвентициальная оболочка; 5 – эпителий; 6 – собственная пластинка слизистой оболочки; 7 – мышечная пластинка слизистой оболочки

ваний, – разработка единой методики представления клинических данных о распространенности опухолевого процесса, что позволяет в достаточно полном объеме решить задачи, стоящие перед клиницистами-онкологами всех стран, – прежде всего однотипно описывать и оценивать одинаковые формы опухолей.

Правила описания опухолей в системе TNM

Система TNM, принятая для описания анатомического распространения опухоли, содержит 3 компонента. В основе описания – «кратность» распространения злокачественной опухоли: по распространению первичного очага опухоли (символ T – tumor); по отсутствию или наличию поражения (метастазов) в регионарных лимфатических узлах и степени их поражения (символ N – nodulus); по

отсутствию или наличию отдаленных метастазов в нерегионарные лимфатические узлы или иные органы (символ M – metastasis). Эти 3 компонента имеют более подробную трактовку, которая при описании отображается путем добавления к буквенному символу цифры, указывающей на распространенность злокачественного процесса. В общем случае необходимо использовать следующие положения.

Для описания размеров и распространения первичной опухоли (символ T):

TX – оценить размеры и местное распространение первичной опухоли не представляется возможным;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ) (см. раздел «Основные понятия и определения при описании злокачественных опухолей»);

T1, T2, T3, T4 – категории, отражающие нарастание размера и/или местного распространения первичного очага опухоли (рис. 1, 2).

Для описания поражения регионарных лимфатических узлов (символ N):

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет метастазов в регионарные лимфатические узлы;

N1, N2, N3 – категории, отра-

жающие различную степень поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.

Необходимо особо отметить два положения, специально оговоренные в Классификации:

а) *прямое распространение (прорастание) первичной опухоли в лимфатические узлы необходимо классифицировать как метастатическое поражение;*

б) *метастазы в любые нерегионарные лимфатические узлы классифицируют как отдаленные метастазы (символом M, а не символом N).*

Каждую область (орган) описывают с учетом следующих требований:

- максимально отражать в клиническом диагнозе морфологическую структуру и распространенность поражения;

- подробно описывать с учетом классификации TNM результаты дополнительных методов, позволяющих уточнить стадии;

- максимально полно указывать пораженные анатомические области или части органа;

- проводить группировку по стадиям.

Для описания отдаленных метастазов (символ M) – при поражении других органов и/или нерегионарных лимфатических узлов:

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

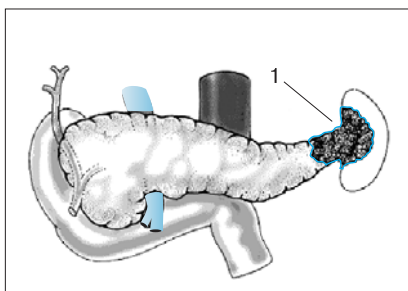


Рис. 2. Категория T4 опухоли хвоста поджелудочной железы с поражением селезенки (1)

M1 – имеются отдаленные метастазы.

Международная классификация TNM может быть дополнена рядом других уточняющих критериев. К ним относят *патогистологические критерии* прорастания полого органа (P1, P2, P3, P4), *степень дифференцировки* опухолевых клеток (G1, G2, G3) и некоторые другие, которыми дополняется основная классификация по мере получения уточняющей информации об опухоли.

Классификация TNM позволяет достаточно полно описать анатомическое распространение болезни. Четыре степени для T, три степени для N, две степени для M составляют 24 возможные комбинации для описания распространения злокачественной опухоли. Для анализа (необходимо врачам-клиницистам), а также для практического использования все возможные комбинации TNM сведены в более крупные группы, отражающие течение опухолевого процесса, называемые стадиями. Международным противораковым комитетом предложены критерии, по которым при определении стадии каждая группа (по стадии) оказывается примерно однородной по продолжительности жизни.

В общем случае описание опу-

холей по стадиям можно представить следующим образом:

стадия 0 соответствует Tis (см. ранее);

стадия I – опухоль небольших размеров, обычно до 2 см, ограниченная одним или двумя слоями стенок органа (например, слизистой оболочкой и подслизистой основой), без метастазов в лимфатические узлы (N0 и M0);

стадия II – опухоль несколько больших размеров (2–5 см), без метастазов или с одиночными метастазами в регионарные лимфатические узлы;

стадия III – опухоль может достигать значительных размеров, прорастает все слои органа, может прорасти в окружающие ткани или опухоль с множественными метастазами в регионарные лимфатические узлы;

стадия IV – опухоль больших размеров, прорастающая на значительном протяжении окружающие органы и ткани, полностью не удаляемая хирургическим путем, или опухоль любых размеров с неудаляемыми метастазами в лимфатических узлах или отдаленных органах.

В дополнение к основным характеристикам стадий вводятся индексы поражения лимфатических узлов:

– индекс «а» при отсутствии ме-

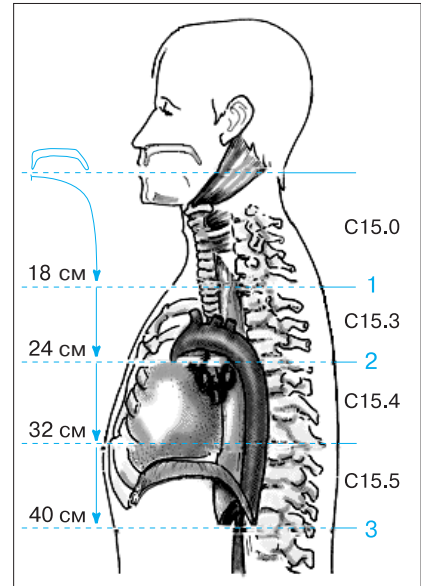


Рис. 3. Анатомическое деление пищевода на отделы и соответствие их классификации МКБ-О.

1 – надгрудная вырезка; 2 – бифуркация трахеи; 3 – пищеводно-желудочное соединение.

(C15.0, C15.3, C15.4, C15.5 – шифры отделов пищевода по классификации МКБ-О)

тастазов в регионарные лимфатические узлы;

– индекс «б» при поражении одиночных (менее трех) лимфатических узлов;

– индекс «в» при наличии множественных поражений лимфатических узлов.

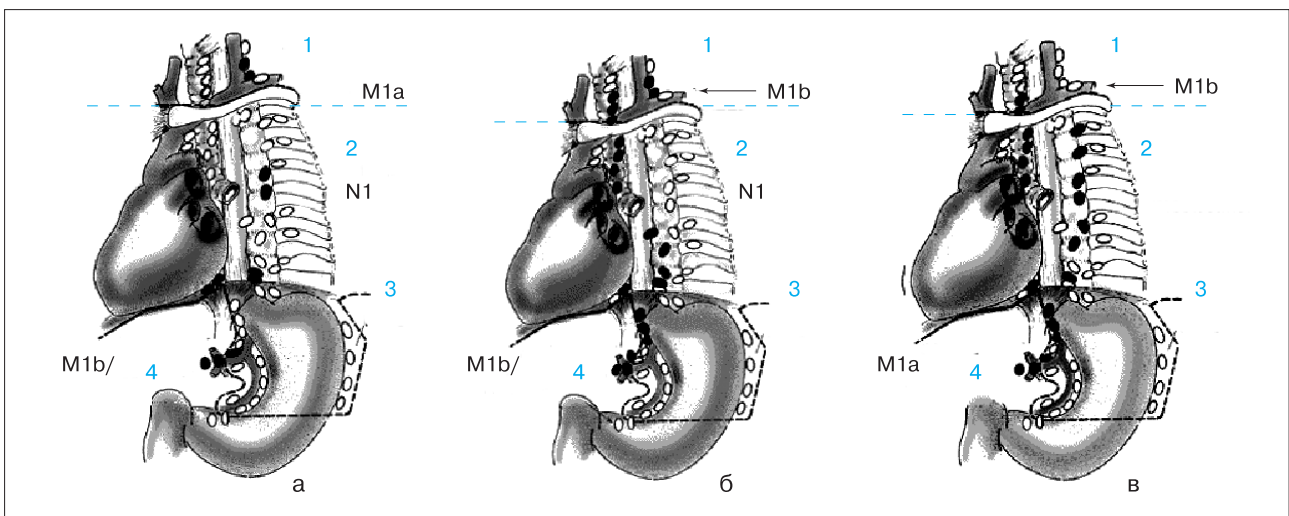


Рис. 4. Особенности стадирования по категории M опухолей внутригрудного отдела пищевода: а – верхнегрудной отдел; б – среднегрудной отдел; в – нижнегрудной отдел.

Лимфатические узлы: 1 – шейные, включая надключичные; 2 – средостение; 3 – околожелудочные; 4 – чревные

Таблица 1. Группировка рака пищевода по стадиям

Стадия	Категории		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
III	T3	N1	M0
	T4	Любая N	M0
IV	Любая T	Любая N	M1
IVA	Любая T	Любая N	M1a
IVB	Любая T	Любая N	M1b

Индексы указываются после цифрового обозначения стадии опухолевого процесса (например, Ia, IIb). Эти дополняющие индексы имеют большое значение при определении прогноза, так как 2- и 5-летняя выживаемость даже при своевременном лечении прямо зависит от основных характеристик опухолевого процесса, в котором важную роль играет состояние лимфатических узлов.

Особенности применения классификации TNM для описания злокачественных опухолей органов пищеварения

Несмотря на снижение частоты раков отдельных локализаций

(в частности, карциномы желудка), показатели 5-летней выживаемости при поражении злокачественными опухолями органов пищеварения не улучшаются. Своевременная диагностика, выявление распространенности опухолевого поражения (описания по критериям TNM) определяют выбор правильной тактики лечения, а значит, способствуют улучшению отдаленных результатов лечения и прогноза жизни пациентов.

Общие положения использования TNM при описании злокачественных опухолей органов пищеварения:

– для большинства локализаций злокачественных опухолей органов пищеварения описание по системе TNM применимо только к эпителиальным опухолям, т.е. ракам (карциномам), и, таким образом, охва-

тывает наиболее частые морфологические виды новообразований. Злокачественные опухоли других морфологических типов не подлежат описанию по TNM, их стадии определяют по клиническому диагнозу и шифруют по МКБ-10;

– в классификации TNM после указания локализации опухоли приводится буквенно-цифровое обозначение (в скобках) согласно анатомической классификации опухолей МКБ-О (ICD-O), позволяющее более точно определить уровень поражения анатомической области (части органа, если анатомическая структура предусматривает такое выделение);

– в 5-м издании TNM обращается внимание на особенности описания опухолей, отмеченных жирной черной чертой слева от текста. Таким способом выделены вновь включенные или измененные положения описания опухоли по сравнению с 4-м изданием TNM.

Особенности описания опухолей пищевода

Анатомически выделяют два отдела пищевода:

- **шейный отдел** (по МКБ-О имеет обозначение C15.0) — от нижней границы перстневидного хряща до входа в грудную полость (надгрудинная вырезка), длина около 18 см от верхних резцов;

- **внутригрудной отдел**, в котором выделяются 3 части:

- **верхняя грудная часть** (C15.3) — от входа в грудную полость до бифуркации трахеи, длина около 24 см от верхних резцов;

- **средняя грудная часть** (C15.4) — проксимальная часть пищеводной трубки между бифуркацией трахеи и пищеводно-желудочным соединением, нижняя граница — около 32 см от верхних резцов;

- **нижняя грудная часть** (C15.5) — дистальная часть пищеводной трубки между бифуркацией трахеи и пищеводно-желудочным соединением, включает и абдоминальную часть пищевода, длина около

Таблица 2. Группировка рака желудка по стадиям

Стадия	Категория		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
	Любая T	N2, N3	M0
IV	Любая T	Любая N	M1

8 см, нижняя граница – около 40 см от верхних резцов (рис. 3).

Учитывают также регионарные пути лимфооттока от пищевода. В 5-м издании TNM в связи с выделением стадий M1a и M1b описание поражения лимфатических коллекторов играет важную роль. Регионарными лимфатическими узлами для шейного отдела пищевода являются шейные лимфатические узлы, включая надключичные; для внутригрудного – лимфатические узлы средостения, перигастральные, исключая чревные.

С учетом особенностей лимфооттока принято указывать следующие стадии при отдаленном метастазировании для частей внутригрудного отдела пищевода:

– для опухолей верхнегрудного отдела: M1a – метастазы в шейные лимфатические узлы, M1b – в другие отдаленные лимфатические узлы (рис. 4, а);

– для опухолей среднегрудного отдела: категория M1a отсутствует, M1b – в любые отдаленные лимфатические узлы (рис. 4, б);

– для опухолей нижнегрудного отдела: M1a – метастазы в чревные лимфатические узлы, M1b – в другие отдаленные лимфатические узлы (рис. 4, в).

Группировка по стадиям опухолей пищевода в 5-м издании TNM с учетом характера метастазирования (M1a и M1b) дополнена выделением стадий IVA и IVB (табл. 1).

Особенности описания опухолей желудка

Выделены следующие анатомические области и части, имеющие значение при описании метастазирования: кардиальный отдел, дно желудка, тело желудка, антральный отдел, пилорический отдел.

Регионарными лимфатическими коллекторами для желудка являются перигастральные лимфатические узлы, расположенные вдоль малой и большой кривизны, а также вдоль левой желудочной, общей печеноч-

Таблица 3. Группировка опухолей тонкой кишки по стадиям

Стадия	Категория		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
III	Любая T	N1	M0
IV	Любая T	Любая N	M1

Таблица 4. Группировка рака ободочной и прямой кишки по стадиям

Стадия	Категория		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
III	Любая T	N1	M0
	Любая T	N2	M0
IV	Любая T	Любая N	M1

Таблица 5. Группировка рака анального канала по стадиям

Стадия	Категория		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	Любая T	N2, N3	M0
IV	Любая T	Любая N	M1

Таблица 6. Группировка рака печени по стадиям

Стадия	Категория		
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IVA	T4	Любая N	M0
IVB	Любая T	Любая N	M1

ной, гепатодуоденальной, селезеночной и чревной артерий.

В случае прорастания опухолью мышечного слоя с вовлечением желудочно-толстокишечной и желудочно-печеночной связок либо большого или малого сальника без перфорации висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры, опухоль классифицируется как T2. В случае прорастания висцеральной брюшины, покрывающей связки желудка или сальника, опухоль классифицируется как T3. При определении категорий T3 или T4 с учетом прорастания в соседние органы и структуры учитывают, что соседними для желудка являются селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, брюшная стенка, надпочечники, почки, тонкая кишка, забрюшинное пространство.

В отличие от других локализаций опухолей органов пищеварения стадию регионарного метастазирования (категория N) указывают с учетом количества пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов: N1 – метастазы в 1–6 регионарных лимфатических узлах, N2 – метастазы в 7–15 регионарных лимфатических узлах, N3 – метастазы более чем в 15 регионарных лимфатических узлах.

Группировка по стадиям с учетом характера поражения регионарных лимфатических узлов (N1, N2, N3) в 5-м издании TNM дополнена расширенным описанием стадии IV (табл. 2).

Особенности описания опухолей тонкой кишки

Классификация опухолей тонкой кишки впервые введена в 5-м издании TNM.

Выделены следующие анатомические области и части, имеющие значение при описании метастазирования: двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка. В этот раздел включены раки илеоцекального клапана и не включены карциномы большого со-

сочка двенадцатиперстной кишки (фатеров сосок).

Регионарными лимфатическими узлами для двенадцатиперстной кишки являются панкреатодуоденальные, пилорические, печеночные (узлы около общего желчного протока, желчного пузыря и ворот печени) и верхние брыжеечные узлы.

Для тощей и подвздошной кишки регионарными лимфатическими узлами являются брыжеечные, включая верхние брыжеечные, а для терминального отдела – подвздошно-ободочно-кишечные, включая задние в клетчатке около слепой кишки.

При указании стадии по критерию T учитывают, что при инфильтрации подсерозного слоя или ткани неперитонизированных участков тканей кишки (брыжейка или забрюшинное пространство) на протяжении не более 2 см опухоль относят к категории T3. Неперитонизированными тканями для двенадцатиперстной кишки являются зоны, в которых отсутствует серозная оболочка, для тощей и подвздошной кишки – линия фиксации брыжейки. При прорастании висцеральной брюшины или распространении опухолевого процесса на соседние органы указывают стадию опухоли T4.

Группировка по стадиям опухолей тонкой кишки приведена в табл. 3.

Особенности описания опухолей ободочной и прямой кишки

Выделены следующие анатомические области:

– **ободочная кишка:** червеобразный отросток, слепая кишка, восходящий отдел, печеночный изгиб, поперечная ободочная кишка, селезеночный изгиб, нисходящий отдел, сигмовидная кишка;

– **прямая кишка:** ректосигмоидный отдел, прямая кишка.

Регионарными лимфатическими коллекторами являются околоободочные и околопрямокишечные, а

также расположенные вдоль артерий: подздошной, правой толстокишечной, средней толстокишечной, левой толстокишечной, нижней брыжеечной, верхней прямокишечной (геморроидальной) и внутренней подвздошной.

При классификации по критерию N учитывают, что к категории N1 относят метастазы в 1–3 регионарных лимфатических узла, к категории N2 – метастазы в 4 регионарных лимфатических узла и более.

При определении стадии по критерию T учитывают, что опухолевые узлы размером более 3 мм в околоободочной и околопрямокишечной жировой клетчатке с гистологическим обнаружением остатков лимфоидной ткани узла расцениваются как регионарные метастазы (N1–N2); узлы размером до 3 мм – как распространение T (T3). Прямое распространение при T4 – это распространение на другие сегменты ободочной и прямой кишки путем прорастания серозной оболочки, например прорастание опухоли слепой кишки в сигмовидную ободочную.

Группировка по стадиям опухолей ободочной и прямой кишки в 5-м издании TNM изменилась в трактовке стадии III в связи с исключением из категории N критерия N3 (табл. 4).

Особенности описания опухолей заднепроходного (анального) канала

Границы *анального канала* – от прямой кишки до перианальной кожи (в месте соединения с участком кожи, покрытым волосным покровом) – представлены с внутренней стороны участком слизистой оболочки, покрывающей внутренний сфинктер, включая участок переходного эпителия и зубчатую линию.

Опухоли *анального кольца* классифицируются как опухоли кожи.

Регионарными лимфатическими коллекторами являются околопря-

мокишечные, внутренние под-
вздошные и паховые.

При классификации по критерию N учитывают, что к категории N1 относится метастазирование только в околопрямокишечные лимфатические узлы, к категории N2 – метастазы в подвздошных или паховых лимфатических узлах с одной стороны, к категории N3 – двустороннее метастазирование в любые регионарные лимфатические узлы.

При классификации по критерию T имеются отличия от других форм опухолей желудочно-кишечного тракта: категории T1–T3 определяются в зависимости от размеров основного опухолевого очага (в наибольшем измерении). Так, к категории T1 относят опухоли размером до 2 см, к T2 – до 5 см, к T3 – более 5 см. Категория T4 – прорастание опухоли в соседние анатомические образования.

Группировка по стадиям опухолей анального канала в 5-м издании TNM не изменилась (табл. 5).

Особенности описания опухолей печени

Выделены следующие анатомические области: печень, внутрипеченочные желчные протоки.

Наличие цирроза печени является важным прогностическим фактором для развития рака печени, но при классифицировании по TNM не учитывается.

Классификация используется только для первичного гепатоцеллюлярного рака и опухолей внутрипеченочных желчных протоков (*холангиокарциномы*).

Регионарным лимфатическим коллектором являются лимфатические узлы ворот печени, расположенные в печеночно-дуоденальной связке.

При классификации по критерию T имеются отличия от опухолей других локализаций: категория Tis выделяется некоторыми клиницистами, но в 5-е издание TNM для опухолей печени не включена (как следствие нет стадии 0); категории

Таблица 7. Группировка рака желчного пузыря по стадиям

Стадия	Категория		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
IVA	T3	N0, N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IVB	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любая N	M1

Таблица 8. Группировка рака внепеченочных желчных протоков по стадиям

Стадия	Категория		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1, N2	M0
	T2	N1, N2	M0
IVA	T3	Любая N	M0
IVB	Любая T	Любая N	M1

Таблица 9. Группировка рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки по стадиям

Стадия	Категория		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
III	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	Любая N	M0
IV	Любая T	Любая N	M1

Таблица 10. Группировка рака поджелудочной железы по стадиям

Стадия	Категория		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
III	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	Любая N	M0
IVB	Любая T	Любая N	M1

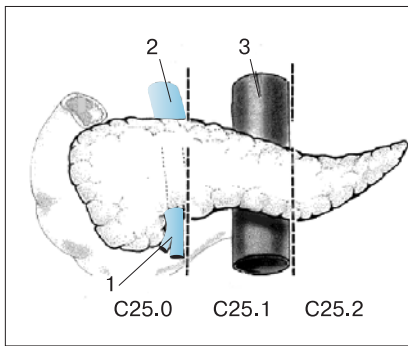


Рис. 5. Анатомическое деление поджелудочной железы.
1 – верхняя брыжеечная вена; 2 – воротная вена; 3 – аорта. Шифры отделов поджелудочной железы по МКБ-О: C25.0 – головка; C25.1 – тело; C25.2 – хвост

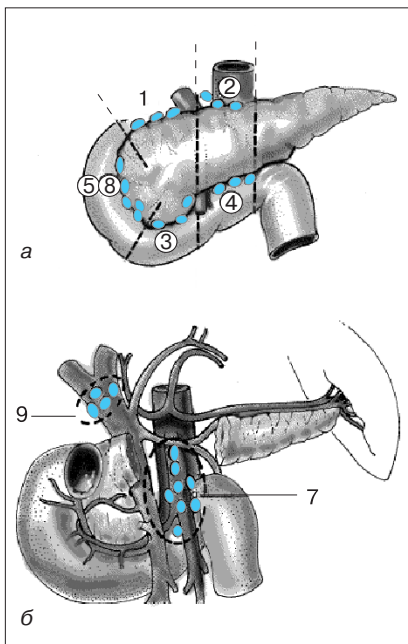


Рис. 6. Блоки регионарных лимфатических узлов поджелудочной железы. 1 и 2 – верхний; 3 и 4 – нижний; 5 и 8 – передний; 7 и 9 – задний блок

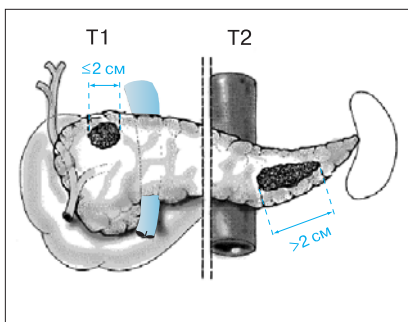


Рис. 7. Стадии T1 и T2 опухоли поджелудочной железы

T1–T3 определяются в зависимости от размеров основного опухолевого очага (в наибольшем измерении), их числа и инвазии сосудов. Так, к категории T1 относят солитарные опухоли размером до 2 см без инвазии сосудов; к T2 – солитарные опухоли до 2 см с инвазией сосудов, или множественные опухоли размером до 2 см без инвазии сосудов, расположенные в одной доле, или солитарные опухоли размером более 2 см без инвазии сосудов; к T3 – солитарные опухоли размером более 2 см с инвазией сосудов, расположенные в одной доле, множественные опухоли размером не более 2 см с инвазией сосудов или множественные опухоли любых размеров более 2 см в одной доле печени с инвазией или без инвазии сосудов.

Группировка по стадиям опухолей печени в 5-м издании TNM изменилась в трактовке стадии III в связи с выделением стадий IIIA и IIIB (табл. 6).

Особенности описания опухолей желчного пузыря

Регионарными являются лимфатические узлы, расположенные около пузырного и общего желчного протоков, ворот печени (в печеночно-дуоденальной связке), головки поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, воротных, чревных и верхних брыжеечных сосудов.

При классификации по критерию T имеются отличия от опухолей других локализаций: категория T1A – прорастание слизистой оболочки стенки пузыря, T1B – прорастание мышечной оболочки стенки пузыря, T3 – возможно прорастание до 2 см в печень.

При классификации по критерию N: N1 – метастазы в лимфатических узлах около пузырного и общего желчного протоков и/или ворот печени; N2 – в других регионарных лимфатических узлах.

Группировка по стадиям опухолей желчного пузыря в 5-м издании

TNM изменилась в трактовке стадии IV в связи с выделением стадий IVA и IVB (табл. 7).

Особенности описания опухолей внепеченочных желчных протоков

Регионарными являются лимфатические узлы, расположенные около пузырного и общего желчного протоков, ворот печени (в печеночно-дуоденальной связке), головки поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, воротной, чревной и верхней брыжеечной артерий.

При классификации по критерию T имеются отличия от опухолей других локализаций: категория T1A – прорастание субэпителиальной соединительной ткани, T1B – прорастание мышечно-соединительнотканного слоя, T2 – прорастание околмышечной соединительной ткани, T3 – распространение на соседние структуры.

При классификации по критерию N: N1 – метастазы в лимфатических узлах около пузырного и общего желчного протоков и/или ворот печени; N2 – в других регионарных лимфатических узлах.

Группировка по стадиям опухолей внепеченочных желчных протоков в 5-м издании TNM не изменилась (табл. 8).

Особенности описания опухолей большого сосочка двенадцатиперстной кишки (фатерова соска)

Блоками регионарных лимфатических узлов являются: *верхний* – кверху от головки и тела поджелудочной железы; *нижний* – книзу от головки и тела поджелудочной железы; *передний* – передние панкреатодуоденальные, пилорические, проксимальные брыжеечные; *задний* – задние панкреатодуоденальные, вокруг общего желч-

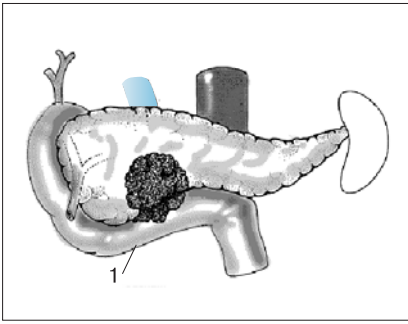


Рис. 8. Стадия Т3 опухоли поджелудочной железы. 1 – двенадцатиперстная кишка

ного протока и проксимальные брыжеечные.

При классификации по критерию Т имеются отличия от опухолей других локализаций: категория Т1 – опухоль ограничена фатеровым соском или сфинктером Одди, Т2 – распространение на стенку двенадцатиперстной кишки, Т3 – распространение на поджелудочную железу не более 2 см.

Группировка по стадиям опухо-

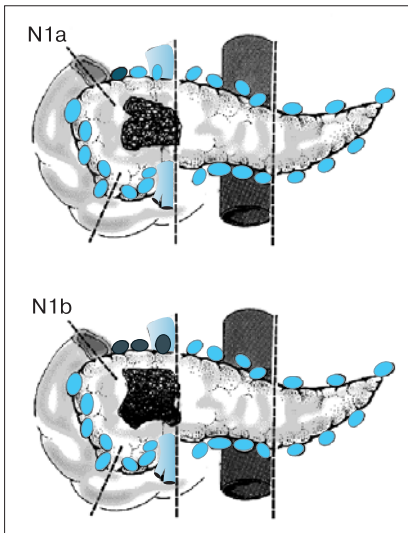


Рис. 9. Стадирование по категории N опухоли головки поджелудочной железы: а – пример поражения лимфоузлов степени N1a; б – пример поражения лимфоузлов степени N1b

лей большого сосочка двенадцатиперстной кишки в 5-м издании TNM не изменилась (табл. 9).

Особенности описания опухолей поджелудочной железы

Классификация используется для *неэндокринного рака*.

Выделены следующие анатомические области поджелудочной железы (рис. 5): *головка* (справа от левой границы верхней брыжеечной вены, включая крючковидный отросток); *тело* (между головкой и левой границей аорты); *хвост* (между левой границей аорты и воротами селезенки); *вся поджелудочная железа*.

Блоками регионарных лимфатических узлов являются (рис. 6): *верхний* – кверху от головки и тела; *нижний* – книзу от головки и тела; *передний* – передние панкреатодуоденальные, пилорические (только для опухолей головки), проксимальные брыжеечные; *задний* – задние панкреатодуоденальные, около общего желчного протока и проксимальные брыжеечные; *селезеночный* – в воротах селезенки и около хвоста (только для опухолей тела и хвоста); *чревный* – чревные лимфатические узлы (только для опухолей головки).

При классификации по критерию Т имеются значительные изменения по сравнению с ранними классификациями: введено понятие карциномы *in situ*; категория Т1 – опухоль размером до 2 см, ограничена тканью железы; Т2 – опухоль размером более 2 см, ограничена тканью железы (рис. 7); Т3 – опухоль распространилась на любую из следующих структур: двенадцатиперстную кишку (включая фатеров сосок), желчный проток,

ткани вокруг поджелудочной железы (ретроперитонеальные мягкие ткани), включая жировую ткань брыжейки, брыжейку толстой кишки, большой и малый сальники, брюшину (рис. 8); Т4 – опухоль распространилась на желудок, селезенку, ободочную кишку, прилежащие крупные сосуды: воротную вену, чревную артерию, верхнюю брыжеечную и общие печеночные артерии и вены (см. рис. 2).

При классификации по критерию N введено следующее деление: N1a – поражен один регионарный лимфатический узел; N1b – множественное поражение регионарных лимфатических узлов (рис. 9).

Группировка по стадиям опухолей поджелудочной железы в 5-м издании TNM подверглась самым значительным изменениям в связи с выделением Т4 и M1 (табл. 10).

Знание основ классификации опухолей органов системы пищеварения позволяет гастроэнтерологам проводить однозначную оценку распространенности опухолевого поражения. Используя рекомендованные критерии описания опухолей, онкологи, терапевты, хирурги, врачи диагностических специальностей имеют возможность профессионально общаться на общепонятном языке. Формулировка диагноза, учитывающая особенности стадийности процесса, размеры и местное распространение первичной опухоли (Т), поражение регионарных лимфатических узлов (N), а также формирование отдаленных метастазов (M), дает возможность единообразно оценить оптимальную тактику лечения конкретного больного, а также уточнить качество диагностики на всех этапах, в значительной степени определить краткосрочный и долговременный прогноз.

Список литературы

1. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. – Т. 1. – М.: Медицина, 1995.
2. TNM Классификация злокачественных опухолей. 5-е изд.: пер. и ред. Н.Н. Блинова. – 1998. – 190 с.

УДК 616.36-002-092:612.017.1

Перекрестные синдромы как атипичные проявления аутоиммунного гепатита

В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов

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

Помимо традиционных типов аутоиммунных гепатитов (АИГ), в клинической практике нередко встречаются нозологические формы, имеющие наряду с признаками АИГ черты ПБЦ, ПСХ или хронического вирусного гепатита. Данные формы обозначают как overlap-синдромы, или перекрестные аутоиммунные синдромы. В статье с учетом литературных данных и собственного опыта авторов описаны основные формы атипичных проявлений АИГ и предложены подходы к их лечению.

Ключевые слова: перекрестный аутоиммунный гепатит, overlap-синдром, криптогенный гепатит, хронический гепатит С, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз, лечение.

Начиная с 1985 г. к аутоиммунным заболеваниям печени традиционно относят аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Вместе с тем АИГ, являясь классическим аутоиммунным заболеванием, в то же время характеризуется значительной гетерогенностью клинико-серологических проявлений. Различают два типа АИГ, каждый из которых имеет не только своеобразный серологический профиль, но и особенности естественного течения, а также ответа на иммуносупрессивную терапию и прогноз.

АИГ 1-го типа (АИГ-1) характеризуется циркуляцией антинуклеарных аутоантител (ANA) у 70–80% больных и/или антигладкомышечных аутоантител (SMA) у 50–70% больных нередко в сочетании с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами р-типа (p-ANCA). Может развиваться в любом возрасте, однако типично

бимодальное распределение (10–20 лет и постменопауза). У 43% нелеченых пациентов цирроз формируется в течение 3 лет. У большинства больных АИГ-1 отмечается хороший ответ на кортикостероидную терапию, при этом у 20% сохраняется стойкая ремиссия после отмены иммуносупрессоров.

АИГ 2-го типа (АИГ-2) диагностируют по наличию сывороточных антител к микросомам печени и почек (анти-LKM-1) иногда в сочетании с анти-LKM-3 и антителами к печеночно-цитозольному антигену (анти-LC-1). Наблюдается существенно реже (10–15% больных АИГ) и преимущественно у детей. Течение заболевания характеризуется более высокой биохимической и гистологической активностью. Цирроз за 3-летний период формируется в 2 раза чаще, чем при АИГ-1, что определяет худший прогноз. АИГ-2 более резистентен к медикаментозной иммуносупрессии; отмена препаратов обычно ведет к рецидиву.

Помимо традиционных типов АИГ, в клинической практике нередко встречаются нозологические формы, имеющие наряду с признаками АИГ черты ПБЦ, ПСХ или хронического вирусного гепатита. Данные формы обозначаются как overlap-синдромы, или перекрестные аутоиммунные синдромы. Сталкиваясь с такими заболеваниями, врач должен принять ответственное решение о выборе метода лечения. Имеющиеся в литературе (как отечественной, так и зарубежной) сведения о перекрестных аутоиммунных синдромах зачастую отрывочны и противоречивы. Более того, в ряде случаев выбор терапевтической тактики осложняется атипичными симптомами непосредственно в процессе лечения. В связи с этим мы поставили перед собой задачу осветить основные формы атипичных проявлений АИГ и предложить подходы к их лечению, базируясь на литературных данных и собственном опыте.

Спектр атипичных признаков АИГ представлен в табл. 1. Наряду

Таблица 1. Варианты атипичных проявлений аутоиммунного гепатита

<p>Перекрестные синдромы</p> <ul style="list-style-type: none"> • АИГ/ПБЦ • АИГ/ПСХ • АИГ/АИХ
<p>Неклассифицируемые заболевания</p> <ul style="list-style-type: none"> • АИХ (АМА-негативный ПБЦ) • Криптогенный гепатит
<p>Изменение диагноза</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПБЦ → АИГ • АИГ → ПСХ

с достаточно четко очерченными синдромами АИГ/ПБЦ и АИГ/ПСХ некоторые авторы относят к этой группе аутоиммунный холангит и криптогенный гепатит. Остается спорным вопрос – правомочно ли обозначать хронический гепатит С с выраженным аутоиммунным компонентом как атипичное проявление АИГ. Кроме того, в литературе описаны случаи, когда через несколько лет классического течения ПБЦ без явных провоцирующих факторов наблюдались подъем трансаминаз, исчезновение антимитохондриальных антител (АМА) и появление ANA в высоком титре. Известны также описания изменения диагноза с АИГ на ПСХ у детей.

Частота различных перекрестных синдромов схематично представлена на рис. 1.

Патогенез. Этиология перекрестных синдромов, как и других аутоиммунных заболеваний, остается неизвестной. Предполагается, что у лиц с генетической предрасположенностью под воздействием триггерных (разрешающих) факторов нарушается иммунологическая толерантность к аутоантигенам. Применительно к перекрестным синдромам могут рассматриваться две патогенетические гипотезы. Согласно первой один или несколько триггеров индуцируют самостоятельные аутоиммунные заболевания, которые затем вследствие общности некоторых патогенетических звеньев приобретают черты перекрестного синдрома (рис. 2, а). Другая гипотеза предполагает развитие перекрестного синдрома а priori под влиянием

разрешающего фактора на соответствующем генетическом фоне (рис. 2, б).

Аутоиммунный гепатит + первичный билиарный цирроз. АМА, обнаруживаемые при использовании иммуноферментного анализа или иммуноблоттинга с очищенными антигенами у 95% больных, представляют главный серологический диагностический маркер ПБЦ. У остальной части больных ПБЦ АМА не выявляются, хотя имеются характерные клинко-биохимические и гистологические признаки ПБЦ, при этом нередко обнаруживаются ANA (71%), SMA (37%) и другие аутоантитела (данные подтверждаются не всеми авторами). До настоящего времени не сформировалось единого мнения, которое позволило бы отнести эту патологию к той или иной нозологической форме. Наиболее часто данный синдром обозначают как *аутоиммунный холангит*. Как правило, течение аутоиммунного холангита лишено специфических черт, что дает основания

для предположения о возможности секреции АМА в подпороговой концентрации.

Истинный перекрестный синдром АИГ/ПБЦ характеризуется смешанной картиной обоих заболеваний и наблюдается у 9% общего числа больных ПБЦ. У больного с доказанным ПБЦ диагноз перекрестного синдрома устанавливают при наличии не менее 2 из 4 следующих критериев:

- 1) АлАТ не менее 5 норм;
- 2) IgG не менее 2 норм;
- 3) SMA в диагностическом титре ($\geq 1:40$);
- 4) перипортальные ступенчатые некрозы в биоптате.

Имеется четкая ассоциация синдрома АИГ/ПБЦ с HLA B8, DR3 и DR4. В сыворотке определяются разнообразные аутоантитела, при этом наиболее типична комбинация АМА, ANA и SMA. Частота выявления АМА у больных АИГ, по данным некоторых авторов, составляет 25%, однако их титр обычно не достигает значения диагностического. Кроме того, АМА при АИГ, как правило, не обладают специфичностью для ПБЦ, хотя в 8% случаев наблюдается выработка типичных антител к антигену внутренней мембраны митохондрий M2. Следует также отметить возможность ложнопозитивного результата анализа на АМА при применении метода непрямой иммунофлюоресценции ввиду сходной флюоресцентной картины с анти-ЛКМ-1.

Гистологически выявляют ступенчатые некрозы в сочетании с

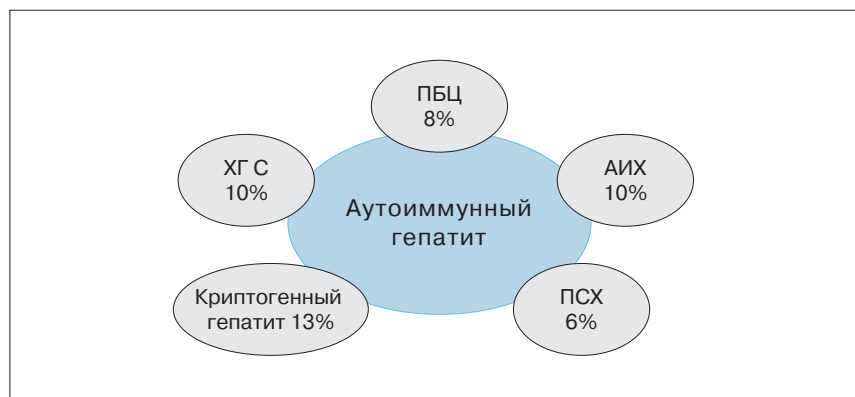


Рис. 1. Частота перекрестных синдромов

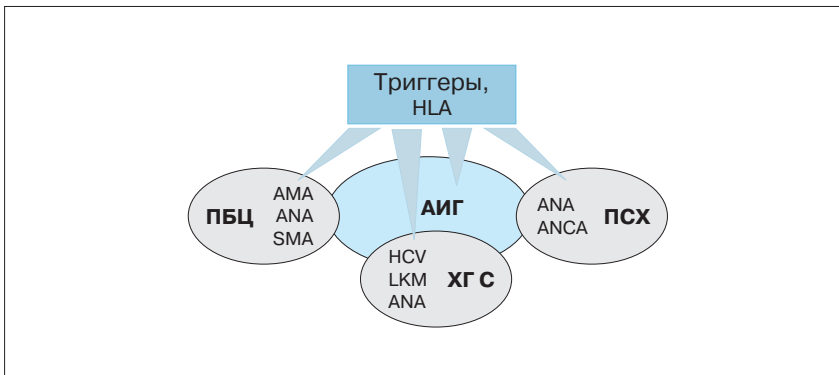


Рис. 2, а. Патогенез перекрестных синдромов (гипотеза 1)

перидуктулярной инфильтрацией портальных трактов и деструкцией желчных протоков. Синдром АИГ/ПБЦ прогрессирует быстрее, чем типичный ПБЦ, при этом скорость прогрессирования коррелирует с выраженностью воспалительно-некротических изменений паренхимы печени.

Иногда в качестве отдельного перекрестного синдрома выделяют также сочетание АИГ с аутоиммунным холангитом, протекающее аналогично синдрому АИГ/ПБЦ, но в отсутствие сывороточных АМА.

Лечение. Больным аутоиммунным холангитом (АМА-негативным ПБЦ) лечение проводят по общим правилам ведения больных ПБЦ: назначают урсодезоксихолевую кислоту (УДХК, урсосан) в дозе 12–15 мг/кг в сутки. Среди многочисленных патогенетических механизмов действия УДХК наиболее важными представляются холеретический, иммуномодулирующий и недавно открытый антиапоптотический эффекты. Если терапия УДХК на протяжении нескольких месяцев не приводит к заметному улучшению клинико-лабораторных показателей, предпринимают попытку подключения иммуносупрессоров.

У многих больных с истинным перекрестным синдромом АИГ/ПБЦ эффективны кортикостероиды, что при неясности диагноза позволяет рекомендовать пробное назначение преднизолона в дозах, применяемых для лечения АИГ, на срок 3–6 мес. Большинство авторов ука-

зывает на высокую эффективность комбинации преднизолона с УДХК, использование которой приводит к полной ремиссии у большинства пациентов. После индукции ремиссии пациенты должны получать поддерживающую терапию преднизолоном (10–15 мг) и УДХК (10–15 мг/кг в сутки) неопределенно длительное время. Вопрос об отмене препаратов, как и в случае изолированного АИГ, можно ставить при полном исчезновении биохимических, серологических и гистологических признаков заболевания.

Недостаточная эффективность преднизолона или тяжелые побочные эффекты при его назначении служат основанием для подключения к терапии азатиоприна в дозе 50–100 мг в сутки (УДХК + преднизолон + азатиоприн или УДХК + азатиоприн).

Аутоиммунный гепатит + первичный склерозирующий холангит. В то время как комбинация АИГ и ПБЦ встречается в основном у

взрослых пациентов, этот перекрестный синдром наблюдается преимущественно в педиатрической практике, хотя описаны также случаи заболевания взрослых. В дебюте АИГ/ПСХ обычно проявляется клинико-биохимическими признаками АИГ с последующим присоединением симптомов ПСХ. Спектр сывороточных аутоантител отражает сенсibilизацию к антигенам, как правило, аналогичную АИГ-1.

В развернутой стадии наряду с серологическими и гистологическими признаками АИГ выявляют биохимический синдром холестаза и фиброзные изменения желчных протоков в биоптате печени. Ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника характерна, однако к моменту установления диагноза обнаруживается относительно редко. Как и в случае «чистого» ПСХ, важнейшим методом диагностики служит холангиография (эндоскопическая ретроградная, чрескожная чреспеченочная или магнитно-резонансная), позволяющая обнаружить мультифокальные кольцевидные стриктуры внутри- и внепеченочных желчных протоков. В то же время нормальная холангиографическая картина возможна в случае изолированного поражения мелких протоков. В этой ситуации решающее диагностическое значение принадлежит биопсии печени. Изменения мелких внутриспеченочных протоков на ранней стадии представлены пролиферацией и отеком в одних портальных трактах и исчезно-

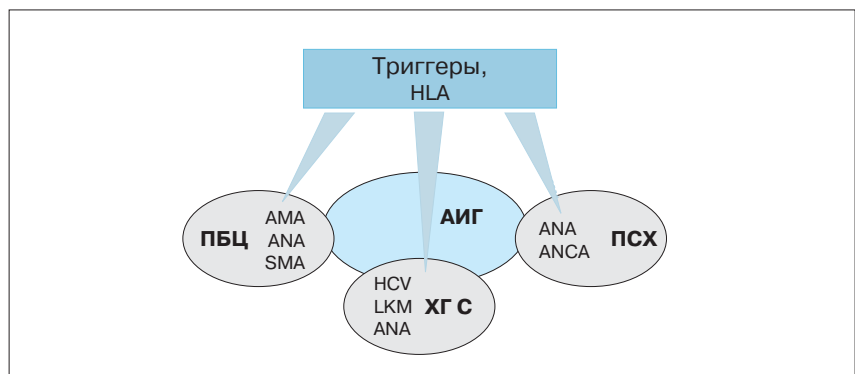


Рис. 2, б. Патогенез перекрестных синдромов (гипотеза 2)

Таблица 2. Диагностические критерии перекрестного синдрома аутоиммунный гепатит + первичный склерозирующий холангит

- Ассоциация с язвенным колитом реже, чем при ПСХ
- Ассоциация с болезнью Крона очень редка
- Повышение ЩФ, γ -ГТ, АлАТ, АсАТ
- ЩФ у 50% в пределах нормы
- Высокая концентрация IgG
- Выявление ANA, SMA, p-ANCA в сыворотке
- Холангиографическая картина ПСХ
- Гистологическая картина ПСХ, АИГ (реже) или комбинация признаков

вением в других часто в сочетании с фиброзирующим перихолангитом. Наряду с этим выявляется картина перипортального гепатита со ступенчатыми или мостовидными некрозами и массивной лимфомакрофагальной инфильтрацией портальной и перипортальной областей. Диагностические критерии перекрестного синдрома АИГ/ПСХ представлены в табл. 2.

Лечение. Литературные сведения об эффективности иммуносупрессоров при синдроме АИГ/ПСХ противоречивы. В то время как одни исследователи указывают на резистентность к кортикостероидной терапии большинства больных, другие приводят противоположные данные о хорошем ответе на монотерапию преднизолоном или его комбинацию с азатиоприном. Недавно опубликованные статистические данные свидетельствуют о том, что на фоне лечения иммуносупрессорами умирают или подвергаются трансплантации печени более 30% пациентов (при изолированном АИГ только 8%). Следует принимать во внимание, что больные ПСХ относятся к категории лиц с повышенным риском остеопороза и билиарного сепсиса, что существенно ограничивает возможности применения у них кортикостероидов и азатиоприна.

УДХК (урсосан) в дозе не менее 15–20 мг/кг, по-видимому, может рассматриваться в качестве препарата выбора при синдроме АИГ/ПСХ. Представляется целесообразным проведение пробной терапии УДХК в комбинации с преднизолоном, учитывая предвари-

тельные положительные результаты клинических исследований. При отсутствии значимого эффекта преднизолон следует отменить во избежание развития побочного действия и продолжить лечение повышенными дозами УДХК.

Аутоиммунный гепатит + хронический гепатит С. Ассоциация хронического гепатита С с различными внепеченочными проявлениями хорошо известна. Наиболее вероятным для большинства заболеваний и синдромов, наблюдаемых при HCV-инфекции, представляется иммунный патогенез, хотя конкретные механизмы во многом еще не выяснены.

Доказанные и предполагаемые иммунные механизмы включают:

- моноклональную или поликлональную пролиферацию лимфоцитов;
- образование аутоантител;
- отложение иммунных комплексов;
- секрецию цитокинов.

Частота иммуноопосредованных заболеваний и синдромов у больных хроническим гепатитом С достигает 23%. Наиболее характерны аутоиммунные проявления для больных с гаплотипом HLA DR4, который ассоциирован с внепеченочными проявлениями также при АИГ. Этот факт подтверждает точку зрения о триггерной роли вируса в инициации аутоиммунных процессов у генетически предрасположенного индивидуума. Связи между частотой аутоиммунных проявлений и генотипом вируса не установлено.

Выявление сывороточных аутоантител отражает наиболее час-

тый феномен аутоиммунизации при HCV-инфекции и наблюдается у 40–65% больных. Спектр аутоантител достаточно широк и включает ANA (до 28%), SMA (до 11%), анти-LKM-1 (до 7%), антифосфолипидные (до 25%), анти tireоидные (до 12,5%), p-ANCA (5–12%), ревматоидный фактор, AMA, антитела к асиалогликопротеиновому рецептору (анти-ASGP-R) и др. Чаще всего титры этих антител не достигают диагностических значений, показательных для той или иной аутоиммунной патологии. У 89% больных титры ANA и SMA не превышают 1:80. Серопозитивность одновременно по ANA и SMA отмечается не более чем в 4% случаев. Кроме того, нередко аутоантитела при HCV-инфекции оказываются поликлональными, в то время как при аутоиммунных заболеваниях они реагируют со строго определенными эпитопами.

Исследование антител к HCV должно осуществляться с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) как минимум 2-го поколения, желательнее с последующим подтверждением результатов рекомбинантным иммуноблоттингом. В начале 90-х годов, на заре изучения гепатита С, в литературе появились сообщения о том, что до 40% больных АИГ-1 и до 80% больных АИГ-2 позитивны по анти-HCV. Впоследствии, однако, выяснилось, что применение ИФА 1-го поколения у большинства больных дало ложноположительный результат, обусловленный неспецифической реакцией на фоне выраженной гипергаммаглобулинемии. Вместе с тем у 11% больных, которые соответствуют критериям Международной группы по изучению АИГ и не отвечают на иммуносупрессивную терапию или у которых развивается рецидив после отмены кортикостероидов, наблюдается положительный результат полимеразной цепной реакции на HCV РНК, что дает основание рассматривать их как больных вирусным гепатитом С с аутоиммунными проявлениями.

Спектр внепеченочных прояв-

Таблица 3. Заболевания, ассоциированные с HCV-инфекцией

Заболевания, ассоциированные с продукцией аутоантител или отложением иммунных комплексов

Криоглобулинемия
Лейкоцитокластический васкулит
Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит
В-клеточная лимфома
Плазмоцитома
MALToma

Аутоиммунные заболевания

Тиреоидит
Синдром Шегрена
Гемолитическая анемия
Тромбоцитопения
Красный плоский лишай

Заболевания с неизвестным механизмом

Поздняя кожная порфирия

лений HCV-инфекции достаточно широк (табл. 3).

Поражение щитовидной железы представляет собой один из наиболее частых аутоиммунных синдромов, ассоциированных с HCV-инфекцией. Аутоантитела выявляют у 5,2–12,5% больных, нарушение функции железы (преимущественно в форме гипотиреоза) – у 3,1–5,5%. Образование антител и клинико-биохимические признаки заболевания щитовидной железы чаще наблюдаются у пожилых женщин. Нередко образование антитиреоидных антител индуцируется терапией α -ИФН.

Синдром Шегрена, характеризующийся поражением экзокринных желез глаз и ротовой полости, у больных хроническим гепатитом С проявляется лимфоцитарным сиалоаденитом, ведущим в некоторых случаях к ксеростомии, но практически никогда – к ксерофтальмии. Частота бессимптомного сиалоаденита достигает 57%. Кроме избирательного поражения слюнных желез, при ассоциированном с HCV-инфекцией синдроме Шегрена в отличие от первичного синдрома отсутствуют характерные Ro/SS-A антиядерные антитела и инфильтраты представлены преимущественно CD8⁺-лимфоцитами.

Идиопатическая тромбоцитопения наблюдается почти у 4%

больных ХГ С и сопровождается образованием антитромбоцитарных антител.

Красный плоский лишай проявляется генерализованным образованием плоских зудящих папул красно-фиолетового цвета с нередким вовлечением слизистых оболочек, волос и ногтей. Анти-HCV выявляются у 10–38% больных. В пользу аутоиммунного патогенеза плоского лишая свидетельствует, как и в случае с тиреоидной дисфункцией, нередкое его обострение на фоне интерферонотерапии.

Важность дифференциальной диагностики вирусного и аутоиммунного гепатита определяется в первую очередь принципиально различными подходами к лечению – противовирусной терапией при гепатите С и иммуносупрессивной – при АИГ.

Лечение верифицированной HCV-инфекции с выраженным аутоиммунным компонентом представляет особые трудности. Назначение α -ИФН, который сам по себе является индуктором аутоиммунных процессов, может привести к ухудшению клинического течения заболевания вплоть до развития прогрессирующей печеночной недостаточности. Описаны случаи фульминантной печеночной недостаточности на фоне применения α -ИФН у больных ХГ С с наличием

маркеров аутоиммунизации, при этом важным серологическим признаком было нарастание титра антител к ASGP-R. Анти-ASGP-R не только характерны для АИГ-1, но и, вероятно, играют роль в патогенезе повреждения печени при этом заболевании. В то же время кортикостероиды при вирусном гепатите способствуют усилению репликации вируса за счет подавления механизмов естественной противовирусной резистентности.

А. Czaja (1998), ссылаясь на опыт клиники Мейо, предлагает применение кортикостероидов при титрах ANA или SMA более 1:320, в случае же меньшей выраженности аутоиммунного компонента и выявления сывороточной HCV РНК рекомендует назначение α -ИФН. Другие авторы предпочитают не придерживаться столь строгих критериев, указывая на хороший эффект иммуносупрессоров (преднизолона и азатиоприна) при HCV-инфекции с выраженным аутоиммунным компонентом.

Таким образом, возможные варианты тактики лечения больных HCV-инфекцией с аутоиммунным компонентом предусматривают:

- 1) ориентацию на титры аутоантител;
- 2) проведение иммуносупрессивной терапии;
- 3) подавление иммуносупрессорами аутоиммунного компонента с последующим применением α -ИФН.

Если принято решение о начале интерферонотерапии, больные из групп риска подлежат тщательному мониторингу на протяжении всего курса лечения. Следует отметить, что терапия α -ИФН даже у больных без исходного аутоиммунного компонента может приводить к появлению разнообразных аутоиммунных синдромов. Их выраженность варьирует от бессимптомного образования аутоантител до развернутой клинической картины классического аутоиммунного заболевания. По крайней мере один вид аутоантител появляется на фоне интерферонотерапии у 33–87%

больных хроническим гепатитом С. Наиболее частым из аутоиммунных синдромов является нарушение функции щитовидной железы в форме гипо- или гипертиреозидизма, развивающееся у 2,5–20% пациентов с возможной персистенцией после отмены α -ИФН.

К другим аутоиммунным синдромам и заболеваниям, возникающим или манифестирующим на фоне α -ИФН, относятся сахарный диабет, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, псориаз, ревматоидный артрит, СКВ-подобный синдром, саркоидоз, ПБЦ. Прогнозировать возникновение подобных осложнений затруднительно. До начала ИФН-терапии представляются необходимыми, во-первых, тщательная верификация диагноза гепатита С и, во-вторых, определение максимально возможного исходного спектра аутоантител. Помимо этого, следует учитывать повышенную частоту развития ауто-

иммунных осложнений у больных с гаплотипами HLA DR3, DR4, DR52 и DQ2, т.е. с гаплотипами, ассоциированными с АИГ и другими аутоиммунными заболеваниями.

Хронический криптогенный гепатит. Однозначное толкование термина «хронический криптогенный гепатит» на сегодняшний день отсутствует. Обычно под этим понятием подразумевают любое хроническое воспаление печени, которому невозможно дать этиопатогенетическую характеристику вследствие отсутствия специфических сывороточных и гистологических диагностических маркеров. Вместе с тем U. Leuschner указывает, что в большинстве случаев криптогенный гепатит по клиническим, иммуногенетическим и гистологическим параметрам практически идентичен АИГ, отличаясь от него лишь отсутствием сывороточных аутоантител. Как и АИГ, криптогенный гепатит характери-

зуется ассоциацией с HLA B8 и DR3, сопутствующими иммуноопосредованными заболеваниями, гистологической картиной хронического активного гепатита и хорошим ответом на терапию кортикостероидами.

Лечение криптогенного гепатита при высокой биохимической и гистологической активности предусматривает назначение монотерапии преднизолоном (60 мг в сутки с постепенным снижением до поддерживающей дозы 10–15 мг) или комбинации 30 мг преднизолона и 50–100 мг азатиоприна. По данным U. Leuschner, применение одной из данных схем позволяет индуцировать ремиссию у 82% больных. С учетом вышесказанного нельзя исключить, что многие случаи так называемого криптогенного гепатита представляют собой разновидность АИГ, протекающего без выработки аутоантител или с их секрецией в подпороговом титре.

Список литературы

1. *Boberg K.M., Fausa O., Haaland T.* et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 PSC patients according to a scoring system for the diagnosis of AIH // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P. 1369–1373.
2. *Chazouilleres O.* The variant forms of cholestatic diseases involving small bile ducts in adults // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32 (suppl. 2). – P. 16–18.
3. *Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty C.* et al. Primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – P. 296–301.
4. *Clifford B.D., Donahue D., Smith L.* et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 21. – P. 613–619.
5. *Czaja A.J.* Autoimmune hepatitis //

- Handbook of Liver Disease*. – 1998. – P. 63–83.
6. *Davis G.L.* Hepatitis C // *Schiff's diseases of the liver*. – 8th ed. – Lippincott-Raven, 1999. – P. 793–836.
7. *El-Shabrawi M., Wilkinson M.L., Portmann B.* et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood // *Gastroenterology*. – 1987. – Vol. 92. – P. 1226–1235.
8. *Gohlke F., Lohse A.W., Dienes H.P.* et al. Evidence of an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis // *J. Hepatol.* – 1996. – Vol. 24. – P. 699–705.
9. *Leuschner U.* Overlap syndromes. Atypical manifestations of autoimmune hepatitis // *Dr. Falk Pharma GmbH*, 2001.
10. *Li C.-P., Tong M.J., Hwang S.-J.* et al. Autoimmune cholangitis with features of autoimmune hepatitis: successful treatment with immunosuppressive agents and ursodeoxycholic acid // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 95–98.
11. *Manns M.P.* Viral induction of autoim-

- community: mechanisms and examples in hepatology // *J. Viral Hepatitis*. – 1996. – Vol. 4 (suppl. 2). – P. 42–47.
12. *Manns M.P.* Autoimmune hepatitis // In: *Schiff's diseases of the liver*. – 8th ed. – Lippincott-Raven, 1999. – P. 919–935.
13. *McFarlane I.G., Smith H.M., Johnson P. F.* et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis: pathogenic factor or false-positive result // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335. – P. 754–757.
14. *Meyer zum B schenfelde K.-H., Hoofnagle J., Manns M.P.* Immunology and liver // Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1993. – P. 277–283.
15. *Mieli-Vergani G.* Autoimmune sclerosing cholangitis: a distinct clinical entity? // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32 (suppl. 2). – P. 7–8.
16. *Pawlotsky J.M., Ben Yahia M., Andre C.* et al. Immunologic disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 19. – P. 841–848.

УДК (616.33-008.17-031:611.329)-036.1

Супраэзофагеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Т.В. Рощина

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

Патология бронхов и легких, связанная с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР), занимает значительное место в структуре болезней внутренних органов. В настоящее время доказана роль ГЭР в возникновении обструктивных болезней легких, в частности бронхиальной астмы (БА). Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у больных БА характеризуются типичными симптомами (изжога, кислая регургитация, отрыжка), однако в 30% случаев отмечаются только приступообразный кашель и экспираторное удушье. Правильно выполненные диагностические методы позволяют назначить адекватное лечение, включающее современные прокинетики (мотилиум), ингибиторы протонной помпы (рабепразол), что приводит к исчезновению симптомов ГЭР, улучшает течение БА, позволяет снизить дозу базисных противоастматических препаратов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, мотилиум, прокинетики, рабепразол.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, причиной которого является патологический заброс (рефлюкс) желудочного и/или дуоденального содержимого в пищевод.

В нормальных условиях рН в нижней трети пищевода составляет 6,0. Пищеводный рефлюкс считается патологическим, если время, в течение которого рН снижается до 4,0 и ниже (кислотный рефлюкс) или превышает 7,0 (щелочной рефлюкс), превышает 4,2% записи при суточном мониторинге.

Причинами ГЭРБ служат:

- снижение функции антирефлюксного барьера вследствие падения давления в нижнем пищеводном сфинктере, увеличение числа эпизодов его преходящего расслабления;
- уменьшение клиренса пище-

вода, как химического, так и объемного, что приводит к замедлению желудочной эвакуации, ослаблению защитного барьера пищевода;

- снижение тканевой резистентности пищевода (нарушение его функциональной и структурной целостности);
- агрессивные свойства рефлюктата (желудочный сок, желчь, панкреатический сок).

Среди механизмов защиты слизистой оболочки пищевода выделяют предэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный уровни. Предэпителиальный уровень состоит из водного слоя, слоя слизи, бикарбонатных ионов повышенной концентрации. Эпителиальный уровень включает клеточные мембраны, межклеточные соединения, внутриклеточный и межклеточный транспорт, создающий оптимальный рН (7,3–7,4). Пост-

эпителиальный уровень защиты определяется адекватным кровоснабжением и оптимальным тканевым рН.

Факторами, предрасполагающими к развитию ГЭРБ, являются стресс, ожирение, курение, беременность, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, факторы питания (жир, шоколад, кофе, алкоголь, фруктовые соки, острая пища и др.), прием лекарств (теофиллины, глюкокортикостероиды, антагонисты кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, нитраты, седативные, снотворные препараты и др.), ограничение экскурсии диафрагмы.

Достоверными критериями диагностики рефлюксной болезни служат: клинический – диспепсия с доминированием изжоги и регургитации; рентгенологический – заброс контрастного вещества из желудка в просвет пищевода; эндоскопический – наличие эзофагита; патомор-

Классификация ГЭРБ (по Ивашкину В. Т., Трухманову А. С., 2000)

Данные эндоскопического исследования	
<p>Есть эзофагит</p> <p>Эндоскопически позитивная ГЭРБ</p> <p>Степень А: изолированные эрозии < 5 мм</p> <p>Степень В: изолированные эрозии > 5 мм</p> <p>Степень С: сливные эрозии между 2 складками слизистой оболочки</p> <p>Степень D: эрозии по всей окружности слизистой оболочки (> 75%)</p> <p>Осложнения: язва, стриктура, пищевод Баррета</p>	<p>Нет эзофагита</p> <p>Эндоскопически негативная ГЭРБ</p>

фологический – воспаление, эрозии, изменение цилиндрического эпителия; суточный мониторинг pH.

Клинические проявления ГЭРБ зависят от концентрации кислоты в рефлюктате, частоты и длительности его контакта со слизистой оболочкой пищевода.

Клиническая картина включает как типичные симптомы (изжога, отрыжка, срыгивание, одинофагия), так и нетипичные (хронический кашель, приступы удушья, боль в грудной клетке, осиплость голоса, рецидивирующий ларингит, функциональная дисфагия, подглоточный стеноз, фиброз).

Эндоскопическая классификация изменений слизистой оболочки пищевода предусматривает 4 степени тяжести:

I степень – линейные эрозии, захватывающие менее 10% поверхности оболочки дистальной части пищевода;

II степень – сливные эрозии, затрагивающие 10–50% поверхности дистальной части пищевода;

III степень – эрозии или язвы на всей (более 50%) поверхности дистальной части пищевода;

IV степень – формирование глубоких язв и пептических стриктур пищевода, развитие цилиндрической метаплазии эпителия слизистой оболочки пищевода [Savary-Miller, 1993].

В настоящее время пользуются усовершенствованной классификацией, в которой выделяют эндоскопически позитивную и эндоскопически негативную ГЭРБ [Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., 2000].

Морфологические критерии эзофагита включают утолщение базального слоя эпителия, увели-

чение количества сосочков и клеточную инфильтрацию эпителия. Иногда при наличии клинической симптоматики эндоскопически видимых изменений не обнаруживается (эндоскопически негативная рефлюксная болезнь), хотя в других случаях эзофагит можно диагностировать при визуальной оценке (эндоскопически позитивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь). При очевидной клинической картине рефлюксную болезнь пищевода удается подтвердить эндоскопически только в 66% случаев.

Первое описание приступа удушья, вызванного переполнением желудка, представил W.B. Osler в 1892 г. в учебнике «Принципы и практика медицины», положив тем самым начало изучению взаимосвязи между приступами бронхиальной обструкции и изменениями в пищеводе.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой распространенности ГЭРБ у больных БА. По статистическим данным, представленным S.J. Sontag (1997), ГЭРБ выявляется у 47–64% детей и 33–90% взрослых, страдающих БА. 40% больных БА имеют эрозивный эзофагит, 58% – грыжу пищеводного отверстия диафрагмы. По данным клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова, ГЭРБ обнаружена у 41,9% больных БА, обследованных в специализированном пульмонологическом отделении.

Гастроэзофагеальный рефлюкс может провоцировать кашель, диспноэ, свистящее дыхание у больных БА; в это время они могут исполь-

зовать ингаляции бета-2-агонистов короткого действия с целью купирования симптомов бронхиальной обструкции.

У пациентов с ГЭРБ наблюдается тяжелое, прогрессирующее и инвалидизирующее течение БА, что заставляет уже на ранних этапах заболевания применять системные глюкокортикостероиды.

ГЭРБ у больных БА клинически может протекать как с типичными симптомами (изжога, кислая отрыжка, ощущение жжения в эпигастрии и за грудиной, чаще возникающие после еды, при наклоне туловища вперед), так и атипично, когда «легочные проявления» выступают единственным клиническим признаком желудочно-пищеводного рефлюкса. Кашлевые, гло-

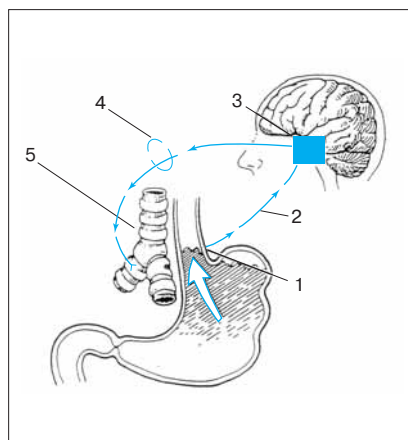


Рис. 1. Предположительный механизм развития рефлюкс-индуцированного бронхоспазма [по Бейтугановой И.М., Чучалину А.Г., 1998].

Эзофагеальные рецепторы (1), реагируя на заброс желудочного содержимого, активируют рефлекторную дугу – вагусные афферентные волокна (2), ядро вагуса (3), эфферентные волокна (4). Влияние на бронхиальное дерево (5) проявляется рефлекторным кашлем, бронхоспазмом

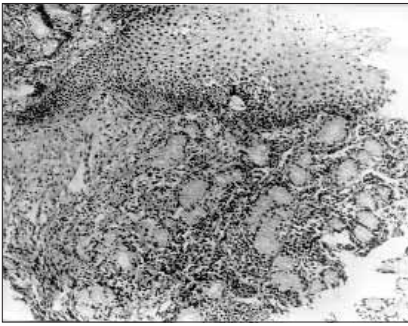


Рис. 2. Биоптат слизистой оболочки пищевода. Катаральный эзофагит. Эпителий дистрофичен с выраженным лейкопедезом. В собственной пластинке слизистой оболочки между кардиальными железами – диффузная нейтрофильная инфильтрация. Микрофотография. Окраска гематоксилином и эозином. × 100

тательные, рвотные, небные рефлексы и мукоцилиарный клиренс служат предохранительными факторами, защищающими воздухоносные пути, поэтому большинство аспирационных осложнений при ГЭРБ развивается ночью, когда больной спит.

Клинически бронхолегочные проявления при ГЭРБ зависят от частоты аспирации, количества и состава рефлюктата. Наиболее опасно попадание в дыхательные пути соляной кислоты, ферментов поджелудочной железы, желчных кислот, что может вызвать повреждение стенок бронхов, истончение альвеолярных перегородок, нарушение продукции сурфактанта и как следствие – значительное снижение диффузионной способности легких.

Патогенез бронхиальной обструкции у больных ГЭРБ. В настоящее время существуют две точки зрения на механизм развития БА у больных ГЭРБ: стимуляция парасимпатических рецепторов дистальной части пищевода с развитием бронхokonстрикции (рефлекторная теория) и микроаспирация желудочного содержимого в легкие (рефлюксная теория).

Пищевод и бронхиальное дерево имеют общее эмбриональное происхождение, общую регуляцию. Во время акта глотания глотательные, небные рефлексы защи-

щают респираторный тракт от аспирации. Диафрагма участвует в работе нижнего пищеводного сфинктера как непосредственно, так и опосредованно, т.е. рефлекторно через блуждающий нерв, вызывая расслабление ножек диафрагмы и способствуя продвижению пищи в желудок (рис. 1).

Отмечено увеличение числа патологических рефлюксов на фоне повышения интрагастральной секреции соляной кислоты, что происходит преимущественно в период с 0 до 4 ч утра. Забрасываемое агрессивное содержимое вызывает стимуляцию вагусных рецепторов дистальной части пищевода рефлекторно, индуцируя бронхokonстрикторный эффект.

Диагностика ГЭРБ у больных БА. Наиболее старым методом обследования является *рентгенологический метод*, позволяющий выявить недостаточность кардии, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, наличие заброса сульфата бария из проксимального отдела желудка в дистальные отделы пищевода.

Эндоскопическое исследование дает возможность диагностировать эндоскопически позитивные формы ГЭРБ (эзофагиты), а в ряде случаев оценить замыкательную функцию кардии.

Морфологическое исследование. При анализе гистологической картины биоптатов слизистой оболочки в случае катарального эзофагита выявлялись изменения слизистой оболочки пищевода, представленные на рис. 2.

Слизистая оболочка пищевода покрыта дистрофически измененным многослойным плоским эпителием. Под эпителием – густая воспалительная инфильтрация из лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов и большого количества полиморфно-ядерных лейкоцитов, последние проникают внутрь покровного эпителия пищевода (лейкопедез). Инфильтрат густой, массивный, располагается в сосочковом слое многослойного плоского эпителия, а также между карди-

альными железами, в отдельных местах вытесняя их. Сосуды всех калибров резко полнокровны, встречаются диапедезные кровоизлияния.

При длительном течении в собственной пластинке слизистой оболочки пищевода воспаление приобретает хронический характер и завершается разрастанием сначала грануляционной, а затем плотной или рыхлой волокнистой соединительной ткани. В период обострения эзофагит может приобретать характер как катарального, так и эрозивно-язвенного. В финале хронический эзофагит становится атрофическим (рис. 3).

Слизистая оболочка резко истончена. Эпителий уплощен нередко с явлениями паракератоза. Под эпителием кардиальные железы становятся единичными или полностью исчезают за счет разрастания соединительной ткани.

Золотым стандартом диагностики ГЭРБ у больных БА остается суточный pH-мониторинг, позволяющий не только установить наличие патологического рефлюкса, но и оценить его характер (кислотный, щелочной), продолжительность,

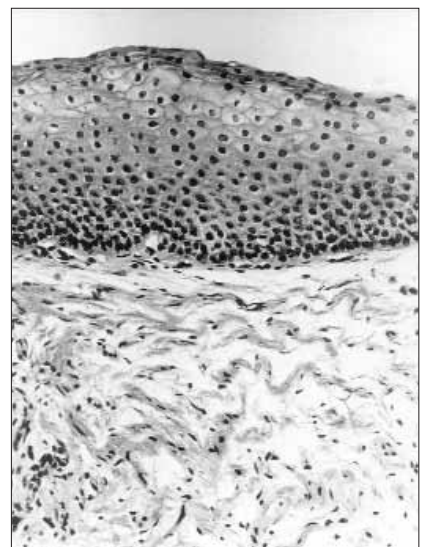


Рис. 3. Биоптат слизистой оболочки пищевода. Хронический атрофический эзофагит. Эпителий атрофичен, под ним – выраженное разрастание соединительной ткани, вытесняющее кардиальные железы. Микрофотография. Окраска гематоксилином и эозином. × 200

взаимосвязь с клинической симптоматикой.

В работах S.J. Sontag и соавт. (1997) определена роль рН-метрии в диагностике ГЭРБ у больных БА, показаны четкие корреляции между респираторными симптомами и рефлюксом кислоты: 90,5% пациентов отмечали появление кашля в момент проникновения кислоты в пищевод. Предпринимались попытки использования других методов для диагностики ГЭРБ у больных БА, например исследование в мокроте альвеолярных макрофагов, содержащих липидные включения, сцинтиграфию пищевода, однако их чувствительность и специфичность оказались очень низкими.

Лечение супраэзофагеальных проявлений ГЭРБ. Лечение должно быть направлено на уменьшение выраженности рефлюкса, снижение повреждающих свойств рефлюктата, повышение пищеводного клиренса, защиту слизистой оболочки пищевода. Изменение образа жизни, нормализация массы тела, прекращение курения способствуют устранению патологического заброса желудочного содержимого в пищевод.

Медикаментозное лечение включает следующие группы лекарственных препаратов:

- антациды и альгинаты;
- прокинетики;
- ингибиторы протонной помпы.

Антациды и альгинаты эффективны в случае редких симптомов ГЭР,

возникающих обычно при нарушении рекомендаций, связанных с образом жизни. Антациды необходимо применять часто – через 1,5–2 ч после еды и на ночь в зависимости от выраженности симптомов.

Прокинетики приводят к восстановлению физиологического состояния пищевода, усиливают его сократительную способность, повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера.

Одним из наиболее эффективных препаратов является мотилимум (фирмы «Janssen-Cilag», Бельгия-Швейцария), который хорошо переносится пациентами, быстро восстанавливает нормальное состояние желудка и пищевода, не подавляя продукцию кислоты, редко вызывает побочные эффекты. При лечении супраэзофагеальных проявлений ГЭРБ мотилимум в дозе 10 мг 4 раза в день после 6 мес лечения позволяет ликвидировать клинические симптомы ГЭРБ и избежать рецидивов заболевания.

При наличии эрозивного эзофагита показано назначение ингибиторов протонной помпы, являющихся сильными антисекреторными средствами. Рабепразол – коммерческий препарат париет (фирмы «Janssen-Cilag», Бельгия-Швейцария) является мощным ингибитором протонной помпы, блокирующим образование соляной кислоты в париетальных клетках желудка. Париет (рабепразол) применяют в дозе 20 мг однократ-

но, общий курс лечения – 8 нед. На фоне терапии париетом (рабепразолом) исчезает изжога у 100% больных ГЭРБ, ассоциированных с БА. Эрозии заживают через 4 нед наблюдения у 62,5% и через 8 нед – у 92,3% больных. У 100% пациентов, страдающих БА, ассоциированной с ГЭРБ, уменьшилась потребность в бронходилататорах короткого действия, улучшились показатели вентилиционной способности легких, уменьшилась доза базисных противоастматических препаратов. Существенным преимуществом париета является возможность его использования pro re nata (по мере необходимости).

Заключение

У больных ГЭРБ, страдающих бронхиальной астмой, необходимо включить ГЭРБ в список дифференциальных диагнозов. Дополнительно проведенное эндоскопическое исследование и суточный рН-мониторинг позволяют уточнить наличие и степень воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода, а назначение современных прокинетиков (мотилиум) и ингибиторов протонной помпы (париет) дают возможность уменьшить клинические симптомы, добиться заживления слизистой оболочки пищевода, а также улучшить течение бронхиальной обструкции и уменьшить дозу базисных противоастматических препаратов.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезнь пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. – М.: Трида-Х, 2000. – 178 с.
2. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Баррета // Русский мед. журн. – 1999. – Т. 1, № 1. – С. 3–8.
3. Field S.K. A critical review of the studies of the effects of stimulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults // Chest. – 1999. – Vol. 115. – P. 848–856.

4. Field S.K., Sutherland L.R. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with Gastroesophageal Reflux? // Chest. – 1998. – Vol. 7, № 114. – P. 275–283.
5. Field S.K., Underwood K., Brant R., Cowie R.L. Prevalence of Gastroesophageal reflux Symptoms in Asthma // Chest. – 1999. – Vol. 109. – P. 316–322.
6. Harding S.M., Guzzo M.R., Richter J.E. 24-h Esophageal pH Testing in Asthmatics. Respiratory Symptoms Correlation with Esophageal Acid Events // Chest. – 1999. – Vol. 115. – P. 654–659.

7. Reese S., Owen P. et al. Self-Reported Asthma Prevalence Among Adults- United States, 2000 // MMWR Weekly August 17, 2001 / 50 (32); 682–686.
8. Richter J.E. Asthma and Gastroesophageal Reflux Disease. The Truth Is Difficult to Define // Chest. – 1999. – Vol. 11, N 116/5. – P. 1150–1152.
9. Sontag S.J. Gastroesophageal Reflux and Asthma // Am. J. Med. – 1997. – Vol. 11, N 103. – P. 84–90.
10. Wright R.A., Snider H.L. Gastro-esophageal Reflux Disease and Asthma. Reflux or Reflex? // Chest. – 1999. – Vol. 115. – P. 1186–1188.

УДК 616.36-008.51-08

Лечение механической желтухи неопухолевого генеза

(Обзор литературы)

М.Д. Ханевич, В.Ф. Зубрицкий, А.М. Грабовый

(Кафедра военно-полевой (военно-морской) хирургии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, Городская клиническая больница № 29, Москва)

В настоящее время в лечении механической желтухи неопухолевого генеза отдают предпочтение принципу двухэтапности. На первом этапе производят декомпрессию желчеотводящих протоков. В качестве дренирующих операций обычно используют варианты наружной, внутренней и наружновнутренней декомпрессии желчных протоков. На втором этапе лечения выполняют открытую или лапароскопическую холецистэктомию и при необходимости накладывают холедоходуоденоанастомоз, производят холедохолитотомию или трансдуоденальную папиллосфинктеротомию. Применение малоинвазивной хирургии, включая эндоскопическую папиллосфинктеротомию, позволяет избежать продолжительных манипуляций на печеночно-двенадцатиперстной связке.

Ключевые слова: механическая желтуха, желчнокаменная болезнь, опухоль.

Хирургическая коррекция механических желтух осуществляется в течение не одного десятилетия. В разных научных школах сформировались принципиально отличные подходы к диагностике и лечению данной группы больных. Выполняемые операции существенно различаются по сложности, степени радикализма и их переносимости пациентами. Новые технологии в хирургии произвели переворот в принципах ведения больных, разнообразили диагностический алгоритм и лечебную практику [26, 24].

Среди больных механической желтухой пациенты с неопухолевым генезом обтурационного холестаза составляют 30–70%, с онкопатологией – 15–30%. К основным причинам механической желтухи неопухолевого генеза относят холедохолитиаз, стеноз большого дуоденального сосочка, панкреатит,

стриктуры желчных протоков, перихоледохолиальные воспалительные процессы, сопровождающиеся сдавлением желчного протока (камень желчного пузыря, инфильтрат, лимфаденит и др.) [27]. Наиболее часто встречается холедохолитиаз – до 85%, причем первое место занимают конкременты преампулярного отдела общего желчного протока. Камни супрадуоденального и ампулярного отделов холедоха встречаются реже [15].

Стеноз терминального отдела холедоха является причиной обтурационного холестаза в 5–30% случаев [17]. Э.И. Гальперин и соавт. (1998) отмечают, что подходы к решению вопросов, связанных с разработкой концепции лечения больных с рубцовой стриктурой печеночных протоков, на протяжении последних 25 лет претерпели определенные изменения. В 60-х годах были предпочтительными восстано-

вительные операции, а при билиодигестивных анастомозах использовали сегмент тонкой кишки, выключенный по Брауну. С начала 70-х годов для длительного каркасного дренирования желчеотводящего анастомоза стали применять сменный транспеченочный дренаж. При восстановительных и реконструктивных операциях с оставлением рубцовой ткани в зоне желчеотводящего анастомоза сменный транспеченочный дренаж позволял значительно снизить риск рецидива стриктуры. Такой метод дренажа не имел недостатков «потерянных дренажей», но вместе с тем сопровождался развитием специфических осложнений (гемобилия, затек желчи в поддиафрагмальное пространство, образование билиодуоденальной фистулы при восстановительных операциях и др.).

Следующий этап в хирургии рубцовых стриктур печеночных

протоков связан с внедрением в практику атравматических игл и инертного монофиламентного шовного материала, а также рассасывающихся шовных нитей, в результате чего репаративный процесс в зоне билиодигестивного анастомоза протекал с минимальной воспалительной реакцией и заживление происходило по типу первичного [13].

Как известно, вероятность развития послеоперационных осложнений зависит от степени и глубины нарушения функциональной деятельности печени, ее морфологических изменений [23]. Хирургическая тактика во многом зависит от принятых в клинике операционных подходов и методик. Один из основных факторов успешного лечения больного – предоперационная подготовка. По мнению некоторых исследователей, чем тяжелее больной, тем в более длительной подготовке (консервативная терапия и различные методы детоксикации) он нуждается [9]. И все же одни авторы рекомендуют проводить интенсивную терапию в течение 3–5 дней [19, 9], другие доказывают необходимость длительной (3–4 нед) предоперационной подготовки [11].

Задача хирурга на всех этапах лечения больного с желтухой – поддержание адаптационных реакций, повышающих возможность детоксикации организма, в том числе проведения разгрузки желчного дерева [9]. Среди способов профилактики печеночной недостаточности предлагаются различные эндобилиарные вмешательства в качестве малоинвазивных методов для дозированной декомпрессии. Декомпрессия билиарного тракта – ответственный этап лечения больных с механической желтухой [10]. Э.И. Гальперин (1997) считает, что декомпрессия приводит к быстрой, в течение 1–2 ч, разгрузке желчных путей, т.е. обеспечивает лишь относительно дозированную билиарную декомпрессию, снижая давление в желчной системе за короткое время, тогда как по данным реогепа-

тографии для реадaptации печени необходимо не менее 3 сут [2].

В настоящее время предпочтение отдают двухэтапному лечению механической желтухи [24, 25]. На первом этапе выполняют декомпрессию желчевыводящих протоков различными малоинвазивными способами [18, 21], а после регрессии желтухи и снятия печеночной недостаточности производят реконструктивные вмешательства. В качестве дренирующих операций обычно используют варианты наружной, внутренней и наружно-внутренней декомпрессии желчных протоков [21, 10]. К ним относятся лапароскопическая холецистостомия и чрескожная чреспеченочная холангиостомия [14], а также эндоскопическая папиллосфинктеротомия, транспапиллярное стентирование, назобилиарное дренирование [19, 14, 22].

Операции внутреннего желчеотведения осуществляют имплантацией эндопротезов, установкой металлических стентов, созданием магнитных билиодигестивных анастомозов [10]. Эндопротезирование имеет ряд преимуществ перед наружно-внутренним дренированием, причем основное преимущество состоит в отсутствии осложнений, обусловленных выведением одного конца трубки наружу (случайная экстубация, инфицирование желчи, ежедневный уход за катетером). Билиодигестивные анастомозы формируют чрескожным чреспеченочным доступом с целью восстановления внутреннего желчеотведения у больных, которым не удалось преодолеть обструкцию желчных протоков обычным способом [10]. При высокой локализации обструкции гепатикохоледоха накладывают гепатикогастроанастомоз [15], при низкой локализации – магнитный холедоходуоденоанастомоз [10].

Вместе с тем до настоящего времени не разработана система показаний к наружному или внутреннему методу декомпрессии в зависимости от установленной при обследовании клинической ситуа-

ции [25]. Одним из показаний к предварительной декомпрессии является длительность обтурации. Уже через 10–14 дней после обтурации функциональное состояние печени в большинстве случаев делает полостное вмешательство рискованным. Наибольший эффект от разгрузочных операций наблюдается при длительности желтухи до 2 нед [3, 5]. У пациентов с более длительным сроком желтухи даже наложение лапароскопической холецистостомии не всегда приводит к улучшению состояния [12].

На втором этапе лечения механической желтухи в качестве реконструктивных операций служат открытая или лапароскопическая холецистэктомия, а при необходимости холедохолитотомия, холедоходуоденоанастомоз или трансдуоденальная папиллосфинктеротомия [17]. С появлением современных малоинвазивных технологий в большинстве хирургических центров перешли на этапный метод лечения [24]. Считается, что такую последовательность больные переносят лучше, чем радикальную операцию на фоне желтухи [16]. Применение малоинвазивной хирургии в ряде случаев позволяет избежать продолжительных манипуляций на печеночно-двенадцатиперстной связке, наложения билиодигестивного анастомоза, выполнения трансдуоденальной папиллосфинктеротомии [21]. Ее преимуществом по сравнению с трансдуоденальной папиллосфинктеротомией является меньшая травматичность за счет эндоскопического доступа, однако существует и отрицательная сторона, состоящая в ликвидации сфинктерного аппарата большого дуоденального сосочка и возникновении постпапиллотомического синдрома [8]. К числу проблем послеоперационного периода при выполнении эндоскопической папиллосфинктеротомии относятся острый панкреатит (1,7–13%), кровотечения (17,2%), перфорация задней стенки двенадцатиперстной кишки (0,8–1,6%); в случае экс-

тракции конкрементов возможен отрыв корзинки Dormia [1].

Появились сообщения о возможности лечения холедохолитиаза без манипуляций на протоке и большом дуоденальном сосочке. Задача решается активным вымыванием конкрементов из холедоха через папиллу на фоне медикаментозного паралича ее сфинктерного аппарата после сеанса дистанционной литотрипсии [8].

Для реализации последнего этапа хирургического лечения при механических желтухах имеется три основных способа:

- традиционная холецистэктомия;
- видеолaparоскопическая холецистэктомия;
- открытая лапароскопическая холецистэктомия из мини-доступа.

С момента первого применения в 1882 г. С. Langenbuch вплоть до 1987 г. традиционная холецистэктомия оставалась единственным эффективным методом хирургического лечения желчнокаменная болезнь. Техника операции за эти годы достигла своего совершенства и, несмотря на относительно большую травматичность, имеет ряд преимуществ перед новыми способами хирургии на желчных путях [7]. В настоящее время в связи с внедрением метода видеолaparоскопической холецистэктомии частота ятрогенных повреждений желчных протоков увеличилась в 3–6 раз [6].

Из всего многообразия известных нам билиодигестивных анастомозов в хирургическом лечении механических желтух неопухолевого этиологии наибольшую популярность завоевала холедоходуоденостомия [28]. При первичных эндобилиарных операциях этот метод позволяет применить глухой шов – наиболее физиологичный способ восстановления анатомии и функции желчных протоков – и значительно сократить показания к их наружному дренированию [13].

Различают наружный (супрадуоденальный) и внутренний (трансдуоденальный) холедоходуоденостомоз. Последний не имеет большого числа сторонников среди хи-

рургов главным образом из-за длительности его наложения и отсутствия особых преимуществ, первый же является одним из основных путей восстановления нормальной проходимости желчных путей. Применяют два основных варианта супрадуоденального холедоходуоденостомоза – боковой, или латеролатеральной, и термилатеральной [20]. Анастомоз создает условия для беспрепятственного пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку, предупреждает рецидивирование холедохолитиаза, быстро ликвидирует явление острого холангита и желтухи.

Применение максона и пролена в прецизионной хирургической технике при формировании различных билиодигестивных анастомозов позволяет пересмотреть распространенное представление о том, что сформированные анастомозы с течением времени обязательно суживаются [5, 13]. Однако способы внутреннего дренирования желчных путей не лишены общего недостатка – возможности развития холангита вследствие дуоденобилиарного рефлюкса. Этому способствует наличие дуоденостаза, усугубляемого весьма часто встречающимся при вмешательствах на гепатодуоденальной связке парезом двенадцатиперстной кишки после мобилизации ее по Кохеру.

Гепатикоюностомия, чаще применяемая при высоких рубцовых стриктурах протока, больше отвечает требованиям профилактики холангита [4]. При выполнении гепатикоюностомии важное значение имеет способ выключения тонкой кишки. Межкишечное соустье по Брауну не исключает возможности рефлюкса в желчные протоки кишечного содержимого из приводящего и отводящего колена кишки. Этого можно избежать, как считает А.А. Шалимов (1993), формированием клапанов, заслонок или полным прошиванием просвета приводящей кишки [28]. В современных условиях к оперативной холедохотомии прибегают реже, главным образом в случаях интраоперацион-

ной диагностики холедохолитиаза, а также после неудачных попыток произвести эндоскопическую папиллосфинктеротомию и извлечь конкременты размером 2 см и более. В качестве метода окончания холедохолитотомии предлагается термилатеральный холедоходуоденостомоз, преимуществами которого являются, во-первых, отсутствие остаточного мешка с камнями и замазкой; во-вторых, заброса и продолжительного стаза дуоденального содержимого в вышележащих отделах желчевыводящих путей с развитием рефлюкс-холангита; в-третьих, – натяжения и деформации двенадцатиперстной кишки, неизменно возникающих при наложении традиционного супрадуоденального соустья [20].

Из всех видов дренажей для устранения камней наиболее удобен Т-образный со срезанной в виде желобка внутрипротоковой частью [15]. Имеются многочисленные сообщения об утечке желчи после удаления Т-образного дренажа, что может привести к абсцедированию или желчному перитониту [15]. Э.И. Гальперин, Н.Ф. Кузовлев (1998) в свою очередь сообщают, что у всех больных после восстановительной операции на Т-образном дренаже в отдаленном периоде образуется рубцовая стриктура гепатикохоледоха. Авторы одновременно указывают на хороший результат восстановительных операций на сменном транспеченочном дренаже.

Несмотря на совершенствование оперативной техники и тактики, успехи анестезиологии и интенсивной терапии, уровень летальности при операциях по поводу механической желтухи неопухолевого генеза остаётся высоким, особенно при развитии печеночной недостаточности у пожилых больных. Многие вопросы хирургического лечения механической желтухи остаются дискуссионными. Дальнейшее совершенствование лечебно-диагностического алгоритма у этой категории больных представляет актуальную задачу гепатобилиарной хирургии.

Список литературы

1. *Артемова Н.Н., Пузанов М.В.* Осложнения после эндоскопических вмешательств на большом дуоденальном сосочке // *Вестн. хир.* – 1996. – Т. 155, № 6. – С. 72–75.
2. *Борисов А.Е., Борисова Н.А., Березникова Е.А.* Использование эндобилиарных методов для проведения дозированной декомпрессии // *Актуальные вопросы хирургии, травматологии и ортопедии: Сб. науч. трудов.* – Владикавказ, 1999. – С. 45–47.
3. *Всемиров А.В.* Выбор метода билиарной декомпрессии у больных механической желтухой неопухолевого происхождения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 1997. – 20 с.
4. *Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Зубарев П.Н.* Роль эндоскопической хирургии в лечении осложнений ЖКБ // *Науч.-практич. конференция: Методы малоинвазивной хирургии в лечении заболеваний органов грудной и брюшной полости.* – Тез. докл. – М., 1995. – С. 6–7.
5. *Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Чевочкин А.Ю.* Лечение рубцовых стриктур печеночных протоков // *Хирургия.* – 1998. – № 9. – С. 26–30.
6. *Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Чевочкин А.Ю.* Ятрогенные повреждения желчных протоков при холецистэктомии // *Хирургия.* – 1998. – № 1. – С. 5–8.
7. *Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуто А.М., Прудков М.И.* Желчнокаменная болезнь. – М.: Издательский дом Видар, 2000. – 144 с.
8. *Егиев Е.Н., Валетов А.И.* Новые технологии в лечении холедохолитиаза // *Анналы хирургической гепатологии.* – 1998. – Т. 3, № 1. – С. 83–87.
9. *Евтихов Р.М., Баранов С.В., Демина Е.Ю., Чугуевский В.М.* // *Хирургическая тактика при механической желтухе: Сб. науч. трудов.* – Владикавказ, 1999. – С. 49–51.
10. *Ившин В.Г., Якунин А.Ю., Лукичев О.Д.* Чрескожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой. – Тула, 2000. – 312 с.
11. *Короткевич А.Г., Меньшиков В.Ф., Крылов Ю.М.* К выбору тактики лечения осложненных форм ЖКБ // *Вестник хирургии.* – 1997. – Т. 156, № 5. – С. 32–35.
12. *Кузин Н.М., Дадвани С.С., Вешнив П.С.* И др. Лапароскопическая традиционная холецистэктомия, сравнение непосредственных результатов // *Хирургия.* – 2000. – № 2. – С. 23–25.
13. *Лапкин К.В.* Прецизионная хирургическая техника и современные шовные материалы в хирургии желчных путей // *Анналы хирургической гепатологии.* – 1998. – Т. 3, № 1. – С. 62–71.
14. *Лотов А.Н., Дадвани С.А., Шкроб О.С.* и др. Малоинвазивные технологии при синдроме механической желтухи // *Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 1998. – Т. 8, № 2. – С. 44–49.
15. *Майстренко Н.А., Нечай А.И.* Гепатобилиарная хирургия: Руководство для врачей. – СПб.: Специальная Литература, 1999. – 268 с.
16. *Привалов В.А., Шрамченко В.А., Губницкий А.Е., Привалов А.В.* Хирургическая тактика при остром холецистите у больных пожилого и старческого возраста // *Хирургия.* – 1998. – № 7. – С. 28–30.
17. *Савельев В.С., Филимонов В.И.* и др. Тактика лечения больных калькулезным холециститом, осложненным механической желтухой // *Хирургия.* – 1995. – № 1. – С. 23–25.
18. *Сажин В.П., Чадов М.И., Сажин А.В.* Лапароскопические операции при механической желтухе // *2-й Московский Международный Конгресс по эндоскопической хирургии.* – М., 1997. – С. 97–98.
19. *Струцкий Л.П., Садиков Х.Т.* Эндоскопические вмешательства в лечении механической желтухи // *Новые технологии в хирургической гепатологии: Материалы 3-й конференции хирургов-гепатологов.* – СПб – Киров, 1995. – С. 286–287.
20. *Теремов С.А.* Терминолатеральный холедоходуоденоанастомоз как метод окончания холедохотомии // *Анналы хирургической гепатологии.* – 1998. – Т. 3, № 1. – С. 81–83.
21. *Тимошин А.Д., Ерамишанцев А.К., Шестаков А.Л.* и др. Малоинвазивные вмешательства на желчных путях // *Анн. хирургии.* – 1997. – № 1. – С. 63–66.
22. *Хрусталева М.В.* Эндоскопическое дуоденобилиарное дренирование в лечении механической желтухи // *Хирургия.* – 1998. – № 6. – С. 85–87.
23. *Юхтин В.И., Хрипун А.И.* и др. Значение морфологических изменений печени при остром обтурационном холецистите в определении хирургической тактики // *Хирургия.* – 1996. – № 3. – С. 53–56.
24. *Чжао А.В., Вишневский В.А.* Современные принципы лечения больных с механической желтухой // *Рос. гастроэнтерол. журн.* – 1997. – № 3. – С. 23–30.
25. *Contini S., Dala Valle R., Campanella G.* Reliability of ultrasounds in detecting common bile duct stones before biliary surgery. A retrospective analysis // *Panminerva med.* – 1997. – Vol. 39, № 2. – P. 106–110.
26. *Kala Z., Hemmelov B., Hanke J.* et al. Cholestasis – an indication for surgical treatment // *Rozhl. Chir.* – Vol. 77, № 7. – P. 306–309.
27. *Miller R.E.* Management of common bile duct stones in the era of laparoscopic cholecystectomy // *Am. J. Surg.* – 1995. – Vol. 169, № 2. – P. 273–276.
28. *Parks R.W., Jonston G.W., Rowlands B.I.* Surgical biliary bypass for benign and malignant extrahepatic biliary tract disease // *Brit. J. Surg.* – 1997. – Vol. 84, № 4. – P. 488–492.
29. *Yoon H.K.* Benign biliary strictures associated with recurrent piogenic cholangitis: treatment with expandable metallic stents // *Am. J. Roentgenol.* – 1997. – Vol. 169, № 6. – P. 1523–1527.

УДК (615.24:547.474.3).035

Теоретические и практические аспекты применения глицирризина

Г.И. Сторожаков¹, И.Е. Байкова¹, И.Г. Никитин¹, А.И. Арчаков², О.М. Ипатова²

¹ Кафедра Госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского государственного медицинского университета,

² Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН)

Анализ литературных данных показал, что глицирризиновая кислота (глицирризин) обладает противовирусной активностью в отношении ряда вирусов, в том числе вируса гепатита С. Результаты клинических исследований подтверждают положительное влияние препарата на динамику трансаминаз, однако опубликованные данные остаются противоречивыми, в связи с чем представляется целесообразным дальнейшее изучение действия глицирризина.

Оценена предварительная эффективность препарата фосфоглив, в состав которого входит глицирризиновая кислота: динамика трансаминаз и влияние препарата на вирусную нагрузку у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

Ключевые слова: глицирризиновая кислота, фосфоглив, хронический вирусный гепатит С.

Солодка, или лакричник (*Glycyrrhiza glabra*), – одно из самых древних лекарственных растений. Корень солодки (*Radices glycyrrhizae* – от греческого *glykys* – сладкий и *Rhiza* – корень) часто упоминается в древнейшей медицинской энциклопедии – папирусе Эберса, а его следы обнаружены в египетских гробницах. Лакричник применяли для лечебных целей шумеры и народы, населявшие в древние времена территории Индии и Китая. Китайские врачи полагали, что солодковый корень омолаживает организм. И в древнем мире, и в средние века солодка была излюбленным лекарственным средством. Такие авторитеты медицины, как Гиппократ и Гален, включали корни солодки в свои лекарственные композиции.

Традиционно солодку использовали в качестве отхаркивающего, слабительного, противовоспалительного и спазмолитического средства. Она в 50 раз слаще са-

харозы (тростниковый сахар), поэтому находила применение как сладкий компонент в пище или лекарственных препаратах.

Интерес к солодке в медицинских кругах вновь стал возрастать после того, как в конце 30-х годов XX века были установлены состав и строение сладкого вещества солодкового корня – глицирризина.

Глицирризин представляет собой кальциевую и калиевую соли трехосновной глицирризиновой кислоты, агликоном которой является глицирритиновая (глицирретовая) кислота, а углеводная часть глицирризина представлена двумя молекулами глюконовой кислоты. Описаны разнообразные биологические свойства этого вещества, в том числе противовоспалительное, антиаллергическое, противовирусное, гепатотропное, иммуномодулирующее и противоязвенное действие.

Впервые об антивирусном эффекте глицирризина сообщили Rompe и др. Это касалось вируса

простого герпеса, *varicella zoster* и ряда других; исследования проводились *in vitro* [9], а впоследствии эти данные были подтверждены другими исследователями на лабораторных животных и касались других вирусов, в частности вируса гепатита А и вируса гепатита В уток (Kobayashi, Utsunomia и др.). Т. Takahara и др. выполнили интересные исследования о влиянии глицирризина на вирус гепатита В. Было установлено, что глицирризин модифицирует гликозилирование и сialiрование поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), приводя к его задержке в аппарате Гольджи, чем, по всей видимости, и объясняется его положительное влияние при лечении инфекции HBV [7]. Механизмы же антивирусного действия глицирризина при инфекции HCV до настоящего времени остаются неизвестными. Однако стимуляция глицирризином синтеза γ -интерферона с последующей активацией макро-

фагов и В-лимфоцитов, усилением фагоцитоза и продукцией антител, активацией NK-клеток, несомненно, вносит свой вклад в течение хронического гепатита С. В то же время ингибирование глицирризином киназы Р, влекущее за собой угнетение фосфорилирования кодируемых вирусом белков в инфицированных клетках, вызывает цитотоксичность, опосредованную CD4+ Т-клетками и ФНО- α , ингибирование проникновения вируса в клетку за счет блокирования углеводных фрагментов глицирризином рецепторных участков мембраны указывают на возможное подавляющее действие непосредственно на HCV RNA. Кроме того, Y. Abe и др. сообщают, что в отличие от интерферона α , ингибирующего позднюю стадию цикла репликации вируса, глицирризиновая кислота активна на ранней его стадии. Это позволяет предположить, что комбинация глицирризина с интерфероном α позволила бы добиться положительного результата в лечении хронического вирусного гепатита [1, 2, 4, 9, 10, 14].

Результаты клинических исследований эффективности глицирризина у больных хроническими гепатитами весьма противоречивы. Во-первых, отсутствуют рандомизированные плацебо-контролируемые исследования. Во-вторых, в большинстве работ не учитывается влияние глицирризина на вирусную нагрузку и гистологическую картину печени. В-третьих, не отмечен стойкий ответ на применение глицирризина и отсутствуют данные об его эффективности по сравнению с интерфероном α и комбинированным лечением (интерферон α и рибавирин). Существует также проблема, касающаяся подбора дозы и кратности назначения препарата. Наибольший опыт его применения (более 20 лет) имеют японские врачи. Именно они впервые сообщили о положительном действии экстракта лакричника на снижение трансаминаз. Ими был создан препарат нео-минофаген С (stronger neo-minophagen C),

который, помимо глицирризина, содержит аминокислоту глицин и стабилизирующие глицирризин субстанции. В 1994 г. Y. Abe и соавт. опубликовали данные своего малого рандомизированного исследования, включавшего 28 пациентов с хроническим гепатитом С, у которых отсутствовал ответ на монотерапию интерфероном α . После монотерапии интерфероном РНК ВГС не обнаруживалась только у 13,3% больных, в то время как после комбинированной терапии интерфероном и глицирризином она не определялась через 3 мес у 33,3% пациентов [1].

Результаты одного из наиболее значимых исследований приведены Y. Arase и др. В это исследование было включено 193 больных гепатитом С. Из них 84 пациента (группа А) получали глицирризин (нео-минофаген) внутривенно от 2 до 7 раз в неделю в среднем в течение 10,1 года, и 109 больных хроническим гепатитом С, составлявшие группу В, не получали лечения. В обе группы входили пациенты обоих полов, разного возраста, с различным уровнем печеночных ферментов, разной давностью и степенью заболевания. После проведенного лечения уровень печеночных ферментов в группе А нормализовался у 36% пациентов, а в группе В – только у 6%. Через 15 лет гепатоцеллюлярная карцинома развилась у 12% больных группы А и у 25% – группы В. Однако при сравнении пациентов группы А с такими же пациентами, получавшими интерферон α , у них отмечено более частое развитие карциномы [2].

Китайские врачи используют глицирризин для лечения хронических HBV- и HCV-инфекций в сочетании с другими растительными препаратами, такими, как *ligustrin* и *Schizandrae Fructus*. В 80% случаев уровень ферментов печени снижался или нормализовался в течение 3 мес, при наличии желтухи ее разрешение наступало через 3 нед лечения; отмечалось улучшение субъективного состояния: уменьшались слабость и тошнота, улучшался ап-

петит. После 2–3 мес лечения производили пункционную биопсию печени, результаты которой свидетельствовали об уменьшении воспаления. У многих пациентов вирусная нагрузка также уменьшалась и отмечалась ее стабилизация на низком уровне. Учитывая, что продолжительность жизни отдельной печеночной клетки составляет 18 мес, авторы рекомендуют проводить лечение в течение 2 лет. В клинике Zhang к 1998 г. по данной схеме лечились 300 человек, страдавших HCV-инфекцией, у 80% из которых биохимические и биологические показатели улучшились [9].

Способность внутривенной формы глицирризина нормализовать уровень трансаминаз и уменьшать прогрессирование заболевания в гепатоцеллюлярную карциному заинтересовала и европейских врачей. T. G. VanRossum и др. показали, что глицирризин, назначаемый внутривенно 3–6 раз в неделю, может индуцировать значительное снижение уровня АлАТ у пациентов с хроническим гепатитом С. Этот эффект исчезал после прекращения лечения; кроме того, глицирризин не оказывал влияния на HCV RNA [12, 13], однако общая продолжительность терапии составила всего 4 нед, что не может считаться приемлемым при лечении хронической HCV-инфекции.

Исходя из литературных данных, остается неясным вопрос о дозе, кратности и пути введения препарата. По всей видимости, более эффективной для лечения хронических вирусных гепатитов является парентеральная форма препарата. Ежедневная доза 80 мг в течение 2 нед способна нормализовать активность АлАТ и АсАТ у 60% больных, но эта доза явно недостаточна для поддержания устойчивого ответа.

В Японии при ВИЧ-инфекции глицирризин назначали от 200 до 800 мг/сут внутривенно в течение 3 мес. На фоне лечения, помимо нарастания количества Т₄-хелперов и соотношения CD4/CD8, у пациентов восстанавливалась или

значительно улучшалась функция печени [8].

Побочные эффекты при применении глицирризина по своей значимости и тяжести не сравнимы с таковыми у интерферона α и/или рибавирина, но их также необходимо учитывать. Глицирризин ингибирует 11β гидроксистероидгидрогеназу в почках, подавляя превращение кортизола в кортизон. В результате развивается псевдогиперальдостеронизм, ведущий к гипертензии, гипокалиемии, периферическим отекам, головной боли и метаболическому алкалозу. Это касается в основном высоких доз глицирризина, однако применение этого вещества у пациентов с портальной гипертензией должно быть очень осторожным, а в ряде случаев его применять нецелесообразно из-за возможного усиления портальной гипертензии. Кроме того, в единичных случаях глицирризин может вызывать так называемый синдром исчезновения желчных протоков, который характеризуется прогрессирующим разрушением внутрипеченочного желчного дерева, что приводит к исчезновению внутрипеченочных дуктулов с развитием холестаза. Даже при своевременной отмене препарата симптомы сохраняются в течение года [3, 5, 6, 7, 10].

Однако биологические свойства

препарата, данные о его положительном влиянии при хронических вирусных заболеваниях печени позволяют рассматривать глицирризин в качестве альтернативы в лечении вирусных гепатитов. В связи с этим новый отечественный препарат фосфоглив, в состав которого, помимо фосфатидилхолина, входит глицирризиновая кислота, вызвал пристальный интерес у гепатологов. Препарат фосфоглив был разработан в НИИ биомедицинской химии РАМН. Первый опыт клинического применения препарата при хронических вирусных гепатитах и циррозах печени показал его эффективность. Фосфоглив выпускают в форме капсул, содержащих 35 мг глицирризиновой кислоты, и в инъекционной форме по 2,5 г (содержание глицирризина в ней составляет приблизительно 0,19 г).

Благодаря тому что НИИ биомедицинской химии РАМН предоставил нам инъекционную форму препарата и возможность приобретения капсулированной формы, мы смогли оценить эффективность фосфоглива на собственном опыте.

Цель настоящего исследования – оценка клинической эффективности препарата фосфоглив (глицирризиновой кислоты) при лечении хронического гепатита С.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены пациенты:

- с исходно повышенным уровнем трансаминаз (АлАТ и АсАТ) в течение как минимум предшествующих 6 мес;
- с позитивными результатами на антитела к ВГС и РНК ВГС в сыворотке крови.

Всем пациентам проводили пункционную биопсию печени с последующим морфологическим исследованием пунктата для подтверждения активности гепатита, определения ее степени и стадии процесса. Признаки активности по данным гистологического исследования являлись необходимым условием включения в исследование. Для этого были использованы:

- иммуноферментный анализ (Humarider-20000 с применением коммерческих реактивов «Human» и RDI \pm маркеры HBV-, HDV- и HCV-инфекций), титры аутоантител к печеночно-почечным микросомам – LKM-1, антиядерных (ANA), гладкомышечных (SMA) и к митохондриям (AMA);
- биохимическое исследование крови: определение активности АсАТ и АлАТ, а также γ ГТП, щелочной фосфатазы, уровня билирубина, базального уровня глюкозы и липидного спектра (триглицериды,

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов до начала терапии

Характеристика	I группа	II группа	III группа
Путь передачи			
Внутривенное введение наркотиков	$n=5$ (50%)	$n=5$ (50%)	$n=5$ (41,7%)
Половой путь	$n=1$ (10%)		$n=1$ (8,3%)
Трансфузии препаратов крови	$n=1$ (10%)	$n=2$ (20%)	$n=1$ (8,3%)
Неизвестный	$n=3$ (30%)	$n=3$ (30%)	$n=5$ (41,7%)
АлАТ, ед/л	$110,1 \pm 27,4$	$152,1 \pm 82,5$	$180,1 \pm 121,1$
а/т к HCV	+ у всех пациентов	+ у всех пациентов	+ у всех пациентов
QPCR HCV RNA, Ig 10/ml	$6,2 \pm 1,3$	$5,6 \pm 1,1$	$5,6 \pm 1,4$
ИГА	$11,3 \pm 8,6$	$17,4 \pm 5,6$	$23,4 \pm 18,8$
Генотип	1b ($n=2$) 2 ($n=2$) 3a ($n=6$)	1b ($n=3$) 2 ($n=3$) 3a ($n=4$)	1b ($n=5$) 2 ($n=1$) 3a ($n=3$)

Таблица 2. Динамика АлАТ и вирусной нагрузки у пациентов I группы

Показатель	До лечения	После в/в введения (10-дневный курс)	После 24 нед лечения
АлАТ, ед/л	110,1±27,4	30,1±5,6*	42,6±17,3
Уровень вирусной нагрузки, lg 10/ml	6,2±1,3	3,4±1,1*	5,1±0,2

* Различия достоверны при P<0,05

общий холестерин, β-липопротеиды, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП) на многофункциональном биохимическом анализаторе «Labystem» (Финляндия) с использованием коммерческих наборов той же фирмы;

- определение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови иммунотурбометрическим методом с применением коммерческих наборов фирмы IPCO;

- полимеразная цепная реакция (ПЦР) на детекцию HBV DNA и HCV RNA в сыворотке крови с использованием комплексного лабораторного оборудования «Biometra». Количественное определение HCV RNA проводили с помощью компьютерной программы PCR – Arix – 2000;

- генетическое исследование HCV с помощью оборудования фирмы «Innogenetics» (Бельгия) и коммерческих наборов INNO – LiPA HCV II;

- пункционная биопсия печени с применением стандартных наборов одноразового использования фирмы «Braun» (Германия) с последующей традиционной световой микроскопией, оценкой индекса гистологической активности и оценкой индекса гистологической активности по Knodell (в модификации В.В. Серова и Л.О. Севергиной, 1996).

рые получали фосфоглив по стандартной схеме, рекомендованной НИИ биомедицинской химии. Эту группу составили 10 больных, которые в течение 10 дней получали 2,5 г фосфоглива в виде сухого лиофилизированного порошка, растворенного в 10 мл апиrogenной воды, внутривенно капельно 2 раза в день. По окончании парентерального курса терапия была продолжена препаратом в капсулах – 3 раза в день в течение 24 нед. Результаты терапии оценивали после 10-дневного парентерального курса лечения – на 12-й и 24-й неделе. Эффективность лечения при парентеральном и пероральном приеме препарата заметно различалась (табл. 2). После 10-дневного курса лечения фосфогливом внутривенно у всех пациентов нормализовался уровень АлАТ, отмечалось снижение вирусной нагрузки. Однако после 24-недельного

приема капсул фосфоглива количественное содержание вируса в крови практически соответствовало исходным значениям, у 40% пациентов уровень трансаминаз был в норме, а у 60% оставался повышенным.

Полученные результаты позволили предположить, что парентеральная форма препарата более эффективна по сравнению с капсулированной. Возможно, это связано с биодоступностью препарата и/или с однократно большей дозой при парентеральном введении. Учитывая литературные данные, касающиеся эффективности внутривенной формы глицирризина у больных хроническими вирусными гепатитами при кратности введения несколько раз в неделю, а также данные о фармакокинетике фосфоглива ($T_{1/2}=72$ ч) и собственный опыт, мы назначали лечение пациентам II группы по следующей схеме: фосфоглив – по 2,5 г

Таблица 3. Динамика уровня АлАТ на фоне лечения

Группа	Уровень АлАТ, ед/л	
	до лечения	после 24 нед лечения
I (n=10)	110,1±27,4	42,6±17,3
II (n=10)	152,1±82,5	27,0±8,5*
III (n=12)	180,1±121,1	23,2±3,4*

* Различия достоверны при P<0,05

Результаты и их обсуждение

В исследование было включено 32 пациента с диагностированным хроническим гепатитом С, из них мужчин было 25 и женщин – 7. Средний возраст – 35,2±11,5 года. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Для предварительной оценки эффективности препарата вначале была создана I группа пациентов, кото-

Таблица 4. Динамика вирусной нагрузки на фоне лечения

Группа	Уровень вирусной нагрузки, lg 10/ml	
	до лечения	после 24 нед лечения
I (n=10)	6,2±1,3	5,1±0,2
II (n=10)	5,6±1,1	Не определялся n=4 (40%) 2,0±0,4 n=6 (60%)
III (n=12)	5,6±1,4	Не определялся n=8 (66,7%) 3,2±0,7 n=4 (33,3%)

Таблица 5. Результаты проведенного лечения

Результат терапии	I группа (n=10)	II группа (n=10)	III группа (n=12)
Полный ответ	Не получен ни у одного пациента	n=4 (40%)	n=8 (66,7%)
Частичный ответ (+ PCR HCV RNA и нормальный уровень АлАТ)	n=4 (40%)	n=6 (60%)	n=4 (33,3)
Отсутствие ответа	n=6 (60%)	–	–

внутривенно капельно 2 раза в неделю в течение 24 нед вместе с капсулами фосфоглива по 2 капсулы 3 раза в день ежедневно. Принимая во внимание данные Y. Abe и др. о действии глицирризина на ранней стадии репликации вируса, а интерферона α – на поздних стадиях, мы считали целесообразным провести комбинированное лечение интерфероном α в сочетании с фосфогливом. Пациенты III группы получали фосфоглив по той же схеме, что и пациенты II группы, а интерферон α назначали в дозе 3 MIU 3 раза в неделю. Оценка лечения после 24 нед представлена в табл. 3 и 4. Активность АлАТ сыворотки крови у пациентов II и III групп нормализовалась через 24 нед лечения и составила соответственно $27,0 \pm 8,5$ и $23,2 \pm 4,5$. Генетический материал HCV определяли у всех пациентов I группы. Во II группе через 24 нед лечения положительные значения ПЦР на HCV RNA отмечены у 6 пациентов (60%), а в III группе – только у 4 (33,3%). Гистологическую активность (и индекс

фиброза) у этих больных предполагается оценивать после завершения годового курса терапии (см. табл. 4).

Переносимость терапии во всех трех группах была хорошая. Побочных действий при приеме фосфоглива не отмечено. У пациентов III группы побочные явления были связаны с применением интерферона α (умеренно выраженный гриппоподобный синдром и резко выраженная нейтропения, не потребовавшие отмены препарата или коррекции дозы).

Результаты выполненного исследования достаточно оптимистичны, однако мы не можем не учитывать малое число наблюдений, небольшую продолжительность лечения (24 нед), возможность отсутствия значимого клинического эффекта по сравнению с контрольными группами. Стало очевидным, что срок терапии недостаточен и не может считаться окончательным для доказательства ответа на проводимую терапию. Кроме того, мы учитываем тот факт, что фосфоглив является

комбинированным препаратом, в состав которого входит фосфатидилхолин, способный улучшать клинические и биохимические показатели, уменьшать некроз печеночных клеток и жировую инфильтрацию, но не обладающий противовирусной активностью.

В дальнейшем мы предполагаем оценить ответ на лечение после года терапии, отсроченный ответ (спустя 6 мес после ее окончания) и морфологическую картину биоптата.

Но тем не менее мы можем, во-первых, с большей долей вероятности говорить об эффективности препарата в отношении динамики биохимических показателей, при этом наиболее действенной является инъекционная форма. Во-вторых, несмотря на противоречивые данные литературы, в нашем исследовании отмечено снижение содержания вирус в крови при применении фосфоглива. В-третьих, сочетание инъекционной формы препарата с интерфероном α позволяет значительно повысить эффективность терапии.

Список литературы

1. Abe Y. et al. Effectiveness of interferon, glycyrrhizin combination therapy in patients with chronic hepatitis C // *Nippon Rinsho*. – 1994. – Vol. 52. – P. 1817–1818.
2. Arase U., Ikeda K., Murashima N. et al. The long-term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients // *Cancer*. – 1997. – Vol. 79. – P. 1494–1500.
3. Farese R. et al. Licorice – induced hypermineralcorticoidism // *New. Eng. J. Med.* – 1991. – Vol. 325, N 17. – P. 1223–1227.
4. Hino L. et al. Effect of large doses of SNMC on the liver histology of chronic active hepatitis // *Kan-Tan-sui*. – 1986. – Vol. 13. – P. 797.
5. Kageyama Y. et al. Renin-dependency of glycyrrhizin induced Pseudohyperaldosteronism // *Endocrinol. Jpn.* – 1991. – Vol. 38. – P. 103–110.

6. Koff R.S. et al. Chronic Viral Hepatitis: Diagnosis and Therapeutics // *Humana Press*. – 2001. – P. 145–162.
7. MacKenzie M. et al. The influence of glycyrrhetic acid on plasma cortisol and cortisone in healthy young volunteers // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. 70. – P. 1637–1643.
8. Mori K. et al. Effects of glycyrrhizin in Hemophilia patients with HIV infection // *J. Exp. Med.* – 1989. – Vol. 158. – P. 25–35.
9. Ohuchi K., Tsurufuji A. A study of the anti-inflammatory mechanisms of glycyrrhizin // *Mino Med Rev.* – 1982. – Vol. 27. – P. 188–193.
10. Schuppan D. et al. Herbal products for liver diseases: a therapeutic challenge for the new millennium // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 30. – P. 1099–1104.
11. Takahara T. et al. Effects of glycyrrhizin on hepatitis B surface antigen: a

biochemical and morphological study // *J. Hepatol.* – 1994. – Vol. 21. – P. 601–609.

12. Van Rossum T.G., Vulto A.G., Hop W. C. et al. Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase I/II trial // *J. Gastroenterol Hepatol.* – 1999. – Vol. 14. – P. 1093–1099.
13. Van Rossum T.G., Vulto A.G., Hop W. C., Schalm S.W. Glycyrrhizin-Induced reduction of ALT in European patient chronic hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – N. 8. – P. 2432–2437.
14. Yamamura Y. et al. The pharmacokinetics of glycyrrhizin and its restorative effect on hepatic function in patients with chronic hepatitis and in chronically carbon-tetrachloride intoxicated rats // *Biopharm drug Dispos.* – 1997. – Vol. 18. – P. 717–772.

Школа клинициста

Задача

Мужчина 52 лет ночью почувствовал интенсивную боль в окологривочной области, через несколько часов распространяющуюся на боковые отделы живота. Накануне вечером употреблял жирную пищу и алкоголь. В анамнезе – регулярный прием алкоголя (200–250 мл водки 5–6 раз в неделю на протяжении 30 лет). Через два часа после начала болевого приступа была однократная рвота съеденной пищей, не принесящая облегчения. Самостоятельно принимал анальгетики и спазмолитики (баралгин, но-шпа) без эффекта. Утром бригадой скорой помощи госпитализирован в хирургическое отделение городской больницы с направляющим диагнозом «острый панкреатит». При УЗИ выявлены увеличение и отек поджелудочной железы. Конкрементов в желчном пузыре и желчных протоках не обнаружено.

Вопрос 1

Какие из перечисленных показателей определяют прогноз у данного больного:

- 1) возраст;
- 2) лейкоцитоз – $18 \times 10^9/\text{л}$;

- 3) глюкоза крови – 160 мг/дл;
- 4) лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 460 ед/л (норма до 100 ед/л);
- 5) аспарагиновая аминотрансфераза (АсАТ) – 300 ед/л (норма до 40 ед/л).

- А) 1, 2, 3
- Б) 1, 3, 4
- В) 2, 4, 5
- Г) 2, 3, 4, 5
- Д) 1, 2, 3, 4, 5

Ответ

Ответ Д. Для панкреатита небилиарной (в том числе алкогольной) этиологии прогностическое значение по Рэнсону непосредственно после поступления пациента имеют следующие показатели: возраст >55 лет, лейкоцитоз $>16 \times 10^9/\text{л}$, глюкоза крови >200 мг/дл, ЛДГ >350 ед/л, АсАТ >250 ед/л. При сумме критериев Рэнсона, равной 3 и более, течение панкреатита рассматривается как тяжелое с высоким риском развития осложнений.

Вопрос 2

На 2-й день при компьютерной томографии поджелудочной железы в области хвоста выявлены пузырьки газа (см. фото на 1-й странице обложки). На развитие

какого осложнения панкреатита может указывать этот признак?

Ответ

Визуализация пузырьков газа обычно свидетельствует о формировании абсцесса поджелудочной железы, вызванного газообразующими микроорганизмами. Помимо этого, возможно развитие стерильного некроза железы и микроперфорации кишки.

Вопрос 3

С помощью какого исследования можно подтвердить наличие абсцесса поджелудочной железы?

Ответ

Единственный неоперативный метод, позволяющий провести дифференциальную диагностику между указанными выше осложнениями, – пункционная аспирация поджелудочной железы. Результаты исследования определяют тактику ведения пациента: наличие абсцесса служит показанием к оперативному вмешательству, тогда как при стерильном некрозе, по мнению ряда исследователей, может быть применена консервативная тактика.

Подготовил кандидат медицинских наук **А.О. Буверов**

Правила для авторов см. на сайте www.m-vesti.ru