

Научно-  
практический  
журнал для  
клиницистов

№ 1, 2004

**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:** 10 000 экз.

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

**Подписные индексы:**  
По объединенному каталогу  
«Подписка-2004», том I:  
**41727** – для индивидуальных подписчиков;  
**41728** – для предприятий и организаций  
**82127** – по каталогу «Газеты. Журналы»  
агентства «Роспечать» на 1-е полугодие 2004 г.

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 веб-сайте  
<http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного  
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций  
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы  
гастроэнтерологии, гепатологии», 2003

Российская гастроэнтерологическая ассоциация  
Российское общество по изучению печени

# Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

## Содержание

<i>Автандилов Г.Г., Байрамкулов М.Д.</i> Плоидометрическая диагностика функционального состояния гепатоцитов в области воздействия плазменного луча .....	2
<i>Борсуков А.В.</i> Методологические клиничко-экспериментальные аспекты применения малоинвазивных технологий в гастроэнтерологии .....	8
<i>Буеверов А.О.</i> Урсодезоксихолевая кислота при алкогольной болезни печени: патогенетическое и клиническое обоснование применения .....	15
<i>Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Шалаева Т.И., Бронтвейн А.Т., Сумеди И.Р., Мальгина Н.В.</i> Проблема прогнозирования тяжести клинического течения и исхода некротического панкреатита .....	21
<i>Иванченкова Р.А.</i> Принципы лечения диспепсии при дискинезиях желчевыводящих путей .....	26
<i>Шифрин О.С., Юрьева Е.Ю., Ивашкин В.Т.</i> Клиническое применение пензитала при хроническом панкреатите .....	32
Вести мировой гастроэнтерологии .....	35
Школа клинициста .....	36

УДК 616.36-085.849.19-07:616.36-091.8

# Плоидометрическая диагностика функционального состояния гепатоцитов в области воздействия плазменного луча

Г.Г. Автандилов, М.Д. Байрамкулов

(Кафедра патологической анатомии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва)

Для повышения качества дифференциально-диагностической работы при патогистологических исследованиях биоптатов печени использован анализатор изображения («Имаджер-ЦГ» с версией плоидометрической программы «Автан-Сан»). Результаты микроспектрофотометрического исследования биоптатов области, прилежащей к зоне воздействия плазменного луча после эхинококкэктомии, позволили проследить за динамикой изменения плоидности и площади ядер гепатоцитов, оценить их пролиферативную активность после физического воздействия луча на печень. Действие лазерного пучка приводило к усилению репаративной регенерации печеночной ткани.

**Ключевые слова:** эхинококк печени, гепатоциты, плазменный луч, плоидность ядер, микроспектрофотометрия.

**И**спользование «плазменного скальпеля» в хирургии расширило показания к закрытой и открытой эхинококкэктомии. Установлено, что глубина термического поражения ткани печени не превышает 1 мм. Восстановительные процессы в ней происходят асептично по типу первичного заживления без отторжения струпа, возникновения вторичных кровотечений и желчных свищей.

Благодаря использованию этого вида хирургического вмешательства при лечении эхинококкоза печени частота послеоперационных осложнений снизилась почти в 3 раза [3]. Однако характер начальных изменений в гепатоцитах после воздействия плазменного луча остается недостаточно изученным.

Как известно, физиологическая регенерация происходит за счет деления гепатоцитов. Скорость регенерации меняется в связи с различной функциональной нагрузкой на печень. Интенсивность пролиферативной активности в печени связана с компенсацией убыли клеток, происходящей за счет апоптоза и некроза. При непосредственном действии плазменного луча происходят некроз печеночной ткани, а в окружающей зоне – репаративная регенерация.

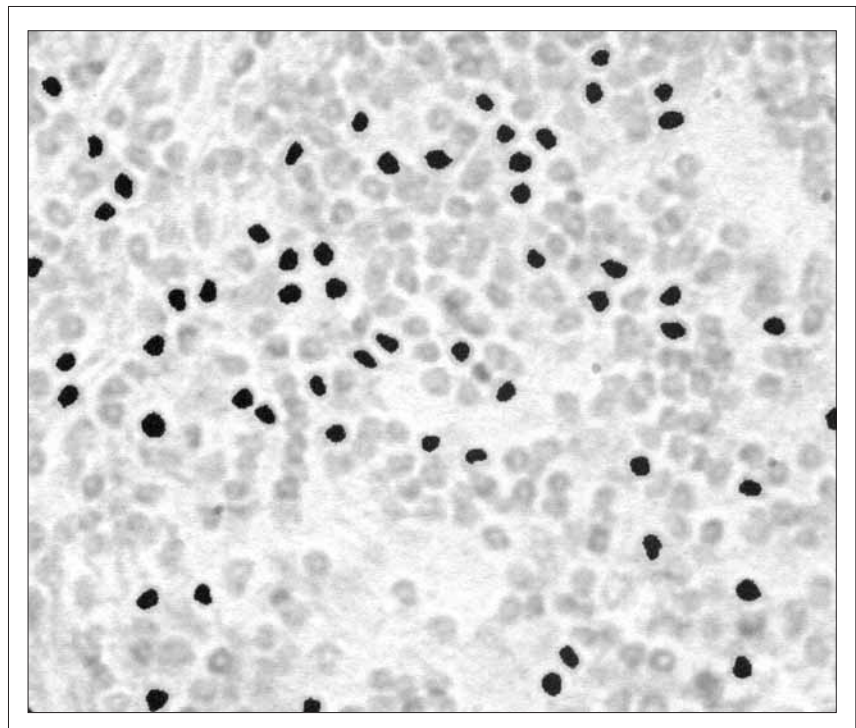
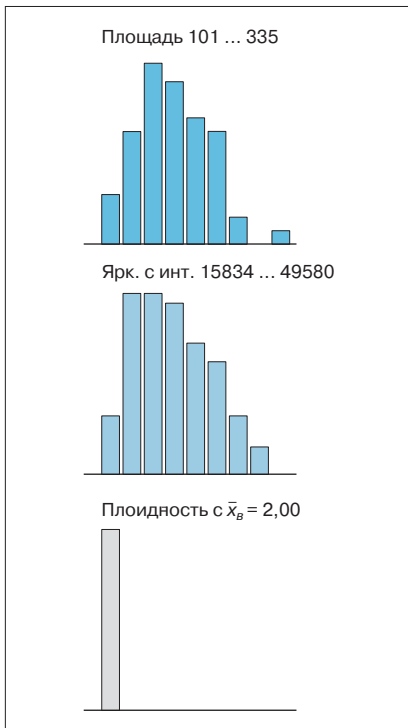
В процессе регенерации ткани печени человека учащается митоз, увеличивается средняя площадь оптического сечения ядер клеток в срезах, показателей плоидности ядер гепатоцитов [7]. Как известно, клетки делятся благодаря митотическому циклу, включающему фазы: *пресинтетическую* ( $G_1$ ), *синте-*

*тическую* (S), *постсинтетическую* ( $G_2$ ) и *митоза* (M).

В течение синтетической фазы количество ДНК с уровня 2 с удваивается и достигает значения тетраплоидного ядра (4c), после чего наступает митоз. При делении клеток на две дочерние каждая клетка получает равноценную информацию от материнской [4].

Указывается, что каждый митоз связан с утратой одной молекулы телемеразы. Это обстоятельство лимитирует число делений клеток одного клона. В печени всегда имеется резерв гепатоцитов с тетраплоидными ядрами, готовыми к митозу в любой момент, что связано с разным темпом и интенсивностью повреждающих печень факторов.

Несмотря на успехи молекулярной патологии, в патологоанатомической диагностике в качестве



Плоидность	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Показано	0	66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего ...	20	66	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Показатель	Плоидность 15 000			Площадь			Ярк. с инт.									
Минимум	2			145			22 750									
Максимум	2			275			37 361									
$\bar{x}$	2,00			210,00			30 055,50									
$\bar{x}_в$	2,00			192,50			29 363,21									
$\sigma$	0,00			24,85			3637,91									
$t$	0,00			3,06			447,80									

Рис. 1. Результаты микроспектрофотометрического исследования скопления малых лимфоцитов в гистологическом срезе печени для определения «тканевого стандарта плоидности»

базовых остаются традиционные светооптические способы исследования цитологических и гистологических препаратов, окрашенных основными (для выявления ядер) и кислыми (для окраски цитоплазмы) красителями. В связи с этим актуально изучение изменений содержания ДНК в ядрах клеток также с помощью светового микроскопа, не прибегая к использованию дорогостоящих расходных материалов.

Весьма важно выявить в обычных гистологических препаратах характер нарушений в интегральном содержании ДНК в ядрах клеток [1, 2]. С этой целью ядра клеток окрашивают по Фельгену. Этот метод обеспечивает полное соот-

ветствие количества сорбированного красителя количеству молекул ДНК в ядре клетки, что позволяет проводить микроспектрофотометрическое исследование.

Показано, что типичное удвоенное число хромосом – 2 с : 4 с : 8 с – точно соответствует увеличению количества связанного с ними красителя в таких же соотношениях [4].

Микроспектрофотометрические исследования содержания ДНК в ядрах клеток для решения вопросов патологоанатомической диагностики в нашей стране применяются с 1972 г. [1, 2, 5, 6].

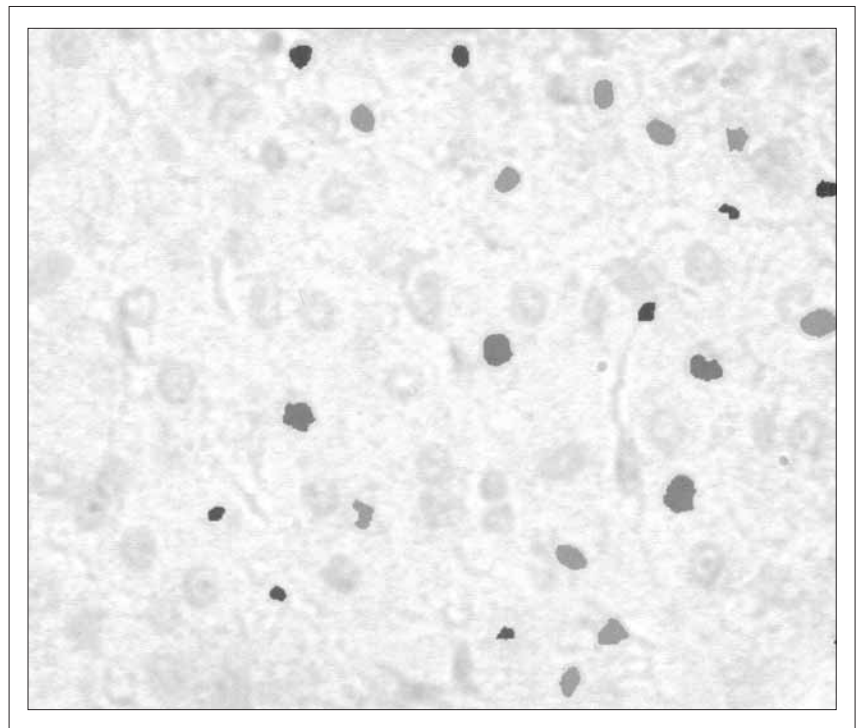
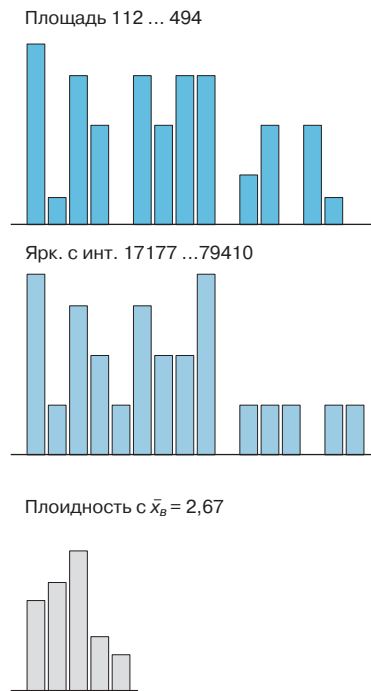
При воздействии на ткань печени различными физическими факторами следует ожидать измене-

ния в скорости апоптоза клеток и соответствующих им компенсационных пролиферативных процессов. Поэтому представляло интерес изучить особенности реакции печеночной ткани в области воздействия плазменного потока.

*Цель нашего исследования* – изучить характер реактивных изменений ткани печени человека в непосредственной близости от фиброзной капсулы паразита после воздействия на нее плазменного потока при эхинококкэктомии.

#### Материал и методы исследования

Исследованы гистологиче-



Плоидность	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Показано	5	6	11	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего ...	5	6	11	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Показатель	Плоидность 15 000					Площадь					Ярк. с инт.					
Минимум	1					112					17 177					
Максимум	5					494					79 410					
$\bar{x}$	3,00					303,00					48 293,50					
$\bar{x}_g$	2,67					265,15					40 982,93					
$\sigma$	1,12					107,78					16 331,03					
$t$	0,22					20,74					3142,91					

Рис. 2. Результаты микроспектрофотометрического исследования ядер гепатоцитов в гистологическом срезе неизменной печени

ские срезы печени в области действия плазменного потока у 40 больных непосредственно после операции. Дополнительно к обычному изучению препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, для спектрофотометрического анализа изготавливали гистологические срезы толщиной 8 мкм и окрашивали их по методу Фельгена (без докраски фона) [1, 2, 8, 9].

Анализ гистологических срезов проводили на компьютерном анализаторе изображения «Имаджер-ЦГ» с программой «Автан-Сан». Анализатор включал в себя микроскоп фирмы «Карл Цейс» с планом-объективом 40X/0,65 и светофильтром (570 нм), стандартную телека-

меру с разрешением не ниже 600×400 пикселей и компьютер.

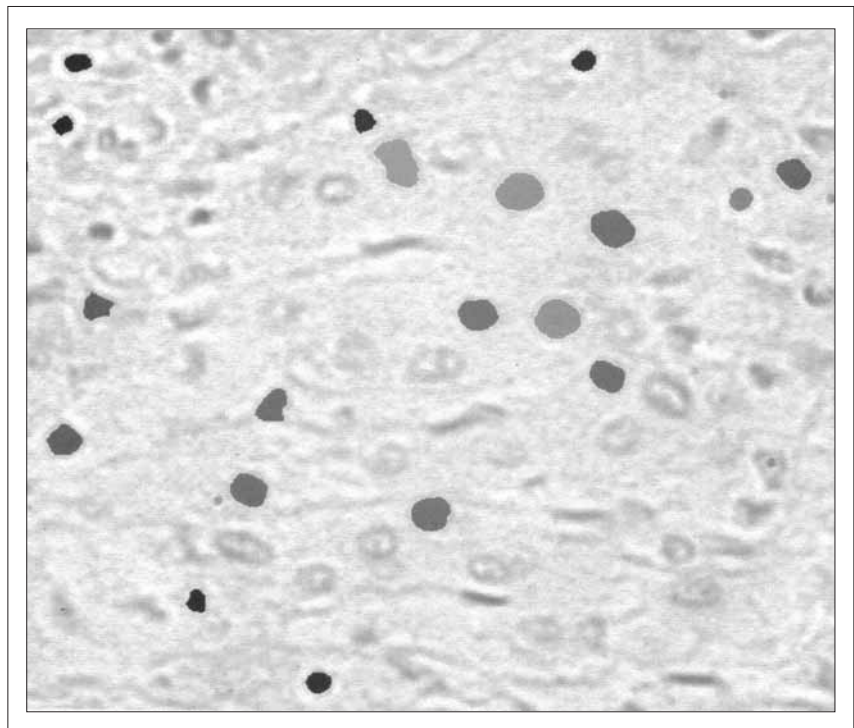
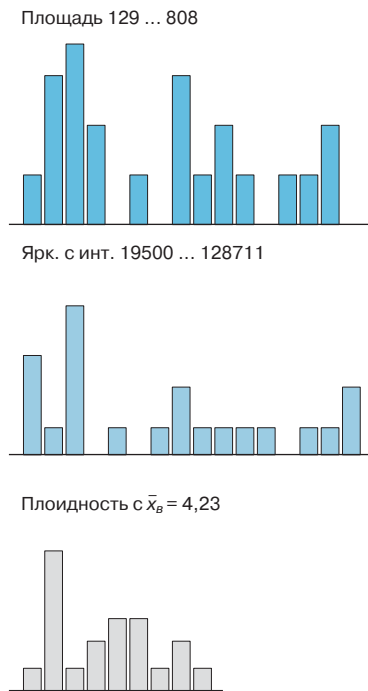
Условия освещения были одинаковы при всех измерениях. При увеличении микроскопа в 400 раз измеряли интегральную яркость окрашенных ядер гепатоцитов, представлявшей сумму яркости всех точек ядра, отражавших содержание в них Фельген-ДНК и площадь их оптического сечения.

Усреднение интегральных яркостей ядер по 10 выборкам на указанном анализаторе отличалось высокой точностью, так как коэффициент вариации, являющийся погрешностью определения эталона интегральной яркости, не превышал 2%.

Микроспектрофотометрически исследовано 35 полей зрения срезов биоптатов печени, полученных при удалении эхинококка.

Для получения значений «тканевого стандарта плоидности» измеряли интегральную оптическую яркость малых лимфоцитов в срезах и принимали ее соответствующей диплоидному набору хромосом.

При изучении гистологических срезов в отличие от использования цитологических препаратов следует учитывать особенности исследования содержащих как целые ядра, так и их фрагменты. В связи с этим исследование проводили в соответствии с требованиями метода сравнительной микроспектрофо-



Плоидность	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Показано	1	8	12	3	3	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего ...	1	8	12	3	3	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Показатель	Плоидность 15 000				Площадь				Ярк. с инт.							
Минимум	1				129				19 500							
Максимум	9				808				128 711							
$\bar{x}$	5,00				468,50				74 105,50							
$\bar{x}_e$	4,23				408,05				63 554,14							
$\sigma$	2,35				210,06				34 758,28							
$m$	0,50				44,78				7410,49							

Рис. 3. Результаты микроспектрофотометрического исследования ядер гепатоцитов в гистологическом срезе участка печени в зоне, прилежащей к действию лазерного луча

тометрии Г.Г. Автандилова [1, 2].

Данные измерений ядер гепатоцитов автоматически относились к тканевому стандарту ploидности, и получали сведения о ploидности ядер выделенных печеночных клеток и их средние значения. Пролиферативную активность, отражающую интенсивность восстановления печеночной ткани, определяли по превышению показателя средней арифметической ploидности ядер гепатоцитов диплоидного уровня (П-2 с). Данные измерений площади и ploидности ядер гепатоцитов обрабатывали статистически: получали пределы колебаний признака, среднюю арифметиче-

скую ( $\bar{x}$ ), среднюю взвешенную ( $\bar{x}_g$ ), среднее квадратическое отклонение ( $\sigma$ ) и ошибку выборки ( $m$ ). Различия между сравниваемыми группами принимали достоверными при 0,95 уровне вероятности безошибочного суждения.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Первый этап микроспектрофотометрического исследования срезов биоптатов печени – получение «тканевого стандарта ploидности» (рис. 1).

Для этого изучено скопление лимфоцитов около капсулы эхино-

кокка и выделены малые лимфоциты, имеющие среднюю площадь 210 пикселей, которой соответствовала интегральная яркость, равная 30 000 *относительных единиц* (ОЕ). Эта яркость всех пикселей ядра, соответствующая двойному набору хромосом, принята за диплоидное значение ядра. В дальнейших измерениях использовали половину этого показателя, то есть 15 000 ОЕ, соответствующую единице ploидности – 1 с.

При изучении ткани печени, не подвергавшейся воздействию лазерного луча, выявлен «ploидометрический профиль» клеток нормальной дольки печени человека,



который представлен двумя типами гепатоцитов с разными по объему ядрами (рис. 2).

На гистологическом срезе они различаются по площади оптического сечения. Отношение числа малых ядер к большим равнялось 1,5. Малые ядра имели в среднем площадь 183 пикселя, большие – 386 пикселей, то есть большие ядра были в 2 раза крупнее малых ядер гепатоцитов. Общая относительная площадь всех ядер клеток печени на срезах ткани достигала 2,4%.

Средняя плоидность всех ядер гепатоцитов равнялась 3 с. Средняя взвешенная – 2,7 с. Пролиферативная активность гепатоцитов достигала 1. Отношение ядер с плоидностью 2 с и 3 с к числу ядер с большей плоидностью равно 3,4.

Следует отметить, что среди малых ядер, кроме диплоидных, выявлялись ядра в синтетической фазе (3 с) – третий столбик гистограмм. Количество последних превышало число апоптозных ядер с содержанием ДНК ниже 1,5 с (первый столбик гистограмм). Все большие ядра гепатоцитов были тетра- и пентаплоидными.

Таким образом поддерживается баланс между числом убываю-

щих и прибывающих в ткани гепатоцитов. Появление клеток печени с пентаплоидными ядрами (5 с) свидетельствует об идущих в печени репаративных процессах, связанных с наличием в организме больших эндотоксинов эхинококка.

При изучении ткани печени в непосредственной близости от воздействия лазерного луча получены уже другие результаты (рис. 3).

Относительная площадь ядер в срезе увеличилась до 3,8%. Средняя площадь малых ядер гепатоцитов соответствовала 272 пикселям, больших – 603, то есть превышала их почти в 2,2 раза. Средняя плоидность всех выделенных ядер равнялась 5 с (средняя взвешенная – 4,3 с).

Пролиферативная активность гепатоцитов достигала 3 единиц. Следовательно, регенерация печеночных клеток по сравнению с неизменной печенью возрастала в 3 раза. Обращает на себя внимание сдвиг всех гистограмм (площади, интегральной яркости и плоидности ядер гепатоцитов) по оси абсцисс вправо. Эта асимметрия свидетельствует об увеличении значений всех изучаемых показателей.

В срезе определяются небольшое количество гепатоцитов с диплоидными и триплоидными ядрами, увеличивается число клеток с тетраплоидными (4-й столбик) и выше, до октаплоидных ядер (4–8 с). Соотношение между этими двумя группами видами ядер снизилось до 0,8, что указывает на активный регенерационный процесс, происходящий в области нарушенного гомеостаза ткани печени.

Результаты компьютерной микроскопии биоптатов печени позволили визуализировать и измерить комплекс морфометрических данных ядер гепатоцитов, характеризующих скрытые при обычном морфологическом исследовании функциональные параметры компенсаторного ответа на воздействие плазменного луча, которые выражаются в усилении репаративной регенерации печеночной ткани.

Предлагаемый высокочувствительный гистологический метод диагностики функционального состояния тканей печени позволяет судить о динамике начальных тканевых реакций при воздействии лазерного луча. Указанный метод может применяться и при исследовании функциональных диагностических биоптатов.

### Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Компьютерная микротелефотометрия в диагностической гистопатологии. – М.: Изд. РМАПО, 1996. – 256 с.
2. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики в аспектах морфометрии. – М.: Медицина, 1984. – 288 с.
3. Айдемиров А.Н. Применение плаз-

- менных технологий в хирургии эхинококкоза (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М.: 2002. – 29 с.
4. Введение в количественную цитохимию: Пер. с англ. – М.: Мир, 1969. – 439 с.
5. Диагностическая медицинская морфометрия. – М.: Изд. РМАПО, 2002. – 289 с.
6. Научные открытия / РАЕН. – М.; СПб, 2000. – С. 64–65.
7. Кочарян Е.З., Морозова М.М., Шере-

- метьева Г.Ф. Диагностическая медицинская морфометрия: Сб. науч. работ, посвященный 80-летию Георгия Герасимовича Автандилова. – М.: Изд. РМАПО, 2002. – С. 164–167.
8. Bacus J.W., Bacus J.V. // Modern. Pathol. – 1994. – Vol. 7. – P. 652–664.
9. Steinbeck R.G. Mitotic failure and genome stability in benign, premalignant and malignant human tissues / Karolinska Inst. Hospit. – Stockholm, 1998. – 180 p.

УДК 616.3-07+616.3-089

# Методологические клинико-экспериментальные аспекты применения малоинвазивных технологий в гастроэнтерологии

А.В. Борсуков

(Клиника факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии)

Развитие малоинвазивных манипуляций (МИМ) в гастроэнтерологии в конце XX – начале XXI в. приобретает все более широкий характер. При этом кардинально изменяются диагностические и лечебные алгоритмы при многих болезнях. Базисным методом скрининга при использовании этих алгоритмов является ультразвуковая томография. Ведется постоянный поиск оптимальных схем проведения МИМ, улучшения информативности вмешательств, уменьшения ятрогений, то есть развития общих методологических основ этого направления в гастроэнтерологии. В статье обсуждаются две проблемы: повышение информативности тонкоигольных биопсий паренхиматозных органов и профилактика появления имплантационных метастазов по ходу пункционного канала во время пункций злокачественных очаговых поражений внутренних органов.

**Ключевые слова:** биопсия, ультразвук, имплантационные метастазы, неинформативные тонкоигольные пункции.

По данным Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, количество малоинвазивных вмешательств в последние 10 лет возросло в 25–30 раз [12].

Таким образом, существовавшая ранее опасность диссеминации атипичных клеток злокачественного очага по биопсийным каналам из академической проблемы медицины перешла в практическую [12, 14].

В научных докладах на *Basel Liver Week* (1999) и на международных научных конференциях по развитию новых инструментальных методов в *Hannover* (2001) и *Leipzig* – 2002 [13, 18, 19] отмечалось, что имплантационные метастазы возникают в 0,054–0,086% случаев [13,

18, 19]. В России абсолютное число этого показателя может достигать 5000 случаев ежегодно [2, 6].

Поиск методологически обоснованных программ абластики при пункциях очагов злокачественного генеза паренхиматозных органов в медицине, основанной на доказательствах, – крайне актуальная задача онкогастроэнтерологии и лучевой диагностики [5, 9, 20].

Внедрение в клинику метода тонкоигольной пункционно-аспирационной биопсии под ультразвуковым (УЗ) контролем качественно улучшило точность метода ультразвуковой томографии (УЗТ). Однако с накоплением клинического опыта выявлены существенные недостатки метода: при использовании тонкоигольной биопсии (наружный диаметр иглы – до 0,8 мм)

у 25–30% больных пункция была неинформативна из-за отсутствия тканевого материала.

Решение этой проблемы идет двумя путями: увеличением диаметра иглы или кратности пунктирования с забором материала из различных зон очага [12]. Однако все это увеличивает потенциальную опасность осложнений после пункций (кровотечения, перфорации полых органов).

Наиболее реальным путем повышения диагностической эффективности тонкоигольных биопсий становится многократная пункция. При этом основным фактором, снижающим риск манипуляций, является длительность биопсии [5, 15]. Однако конечной целью любой биопсии является получение тканевого субстрата, достаточно-

Таблица 1. Типы изменений УЗ-изображения во время введения различных объемов 96% этанола в печень кролика

Объем введенного спирта	Эффект «двойной иглы»	Эффект «веретена», диаметр в мм					Эффект исчезновения, с
		Менее 2	От 2 до 3	От 3 до 4	От 4 до 5	Более 5	
0,1 мл/10 мм (min), n=72	72	–	–	–	–	–	12±4
0,3 мл/10 мм (min), n=72	9	11	49	12	–	–	17±4
0,5 мл/10 мм (min), n=72	–	–	–	7	56	9	40±4

**Примечание:** n – количество пункционных каналов.

го для информативного цитологического исследования.

*Цель работы* – совершенствование методологических подходов к профилактике имплантационных метастазов и повышение информативности пункций паренхиматозных органов.

*Задачи исследования:*

1) оценить распространенность некроза гепатоцитов, прилегающих к пункционному каналу, вызываемого различными объемами 96% этилового спирта в эксперименте во время пункции печени у лабораторных животных (кролики) под УЗ-контролем;

2) совершенствование методики тонкоигольной биопсии паренхиматозных органов брюшной полости под УЗ-контролем путем оценки процесса забора тканевого материала..

### Материал и методы исследования

Для решения 1-й задачи использовали 36 взрослых кроликов (самок – 28, самцов – 8) чистой линии массой от 3100 до 4500 г. За основу взяты положения модели работы с экспериментальными животными в физиологии, оформленные в виде протокола исследования [16].

Для оценки степени воздействия 96% этанолом на стенки пункционного хода использовали различные объемы вводимого спирта. Расстояние между каналами – не менее 10 мм для исключения взаимопроникновения спирта из других каналов. Насыщение проводили шприцем (1 см<sup>3</sup>) с равномерной по-

дачей. Спирт вводили в 2 доли (6 каналов) после срединной лапаротомии. Одну долю резецировали через 5 мин после введения.

Благодаря использованию совершенствованной методики выполнения серий пункций печени с введением различной концентрации этанола у животных не развивались ранние и поздние послеоперационные осложнения [1]. Анестезиологические мероприятия при операции проходили без особенностей.

Получено достаточно гистологического материала с дифференцированными по степени насыщения спиртом пункционными каналами и окружающими тканями печени. Весь процесс ввода иглы в ткань печени, введения спирта в пункционный канал с постепенным выведением иглы записывали видеокамерой и видеопринтером. Это уменьшало долю субъективных ошибок при визуальной оценке изображения на видеомониторе УЗ-прибора во время манипуляции.

Процесс введения различных объемов спирта был стандартизирован. Выявлялась достоверность корреляции степени насыщенности пункционного канала 96% этанолом с распространенностью некроза гепатоцитов вокруг канала и изменением УЗ-изображения во время введения спирта. Использовали двойной слепой метод оценки гистологических препаратов [9].

Для решения 2-й задачи в клинике факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии (СГМА) с 1992 по 2002 г. обследованы 497 пациен-

тов с очаговыми поражениями паренхиматозных органов брюшной полости: женщины – 364, мужчины – 133 в возрасте от 17 до 84 лет. При прицельном УЗ-исследовании и дальнейшем анализе клинко-лабораторных данных и результатов лапароскопии, компьютерной томографии и эндоскопии обоснованно провели биопсию под УЗ-контролем у 203 больных.

Биопсию очагов проводили с использованием электронных датчиков 3,5 и 5,0 МГц методом «свободной руки» с использованием съемного адаптера собственной конструкции (а. с. 1806611) или с применением пункционного датчика. Применяли иглы с обычными и режущими краями типа «Cook», «Chiba». Наружный диаметр – от 0,8 до 0,5 мм.

Методика пункций имела свои особенности: проводился постоянный УЗ-мониторинг с видеоархивацией процесса пунктирования, удаления мандрена из иглы, забора ткани во время аспирации и дальнейшего постепенного выведения иглы из очага и органа. В стандартизированной карте биопсии фиксировали точный угол наклона иглы, глубину пунктирования, плотность очага и количество пункций. В контрольной группе 138 больных со сходными характеристиками очагов проводили пункцию по стандартной методике [5, 12].

### Результаты исследования и их обсуждение

При суммировании сведений по решению 1-й задачи ис-



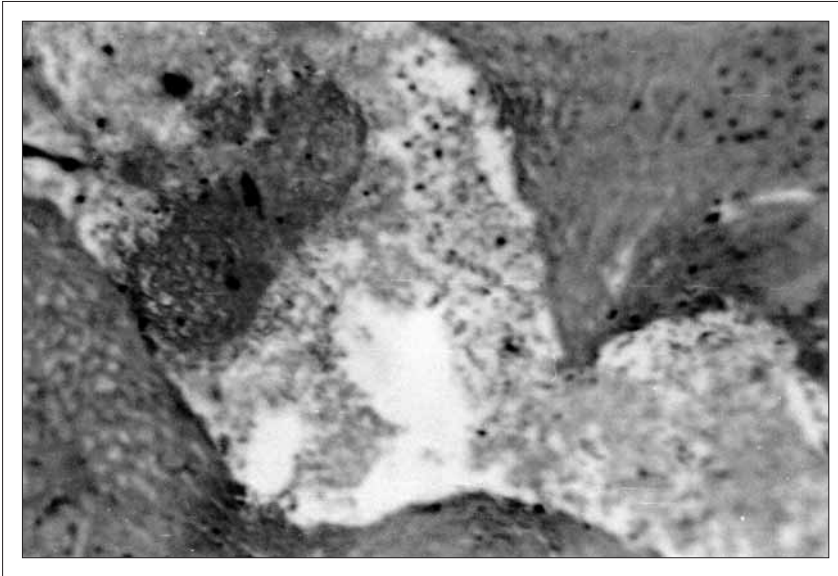


Рис. 1. Гистологический препарат печени кролика № 26: парез сосудов в зоне некроза, скопление эритроцитов, их лизис с формированием пристеночных тромбов; объем спирта – 0,5 мл; экспозиция – 24 ч; окраска – гематоксилином и эозином,  $\times 80$

пользовали комбинированную оценку визуального осмотра, УЗ-изображения, гистологического исследования по единой временной шкале. Всего оценены 3 группы пункционных ходов с различным насыщением 96% этанолом. Каждая группа содержала 72 канала.

Через 1–2 с после введения спирта ткань печени вокруг пункционного канала резко изменялась: появлялись облакообразные белые пятна по ходу пункционного канала (признаки коагуляции). При анализе УЗ-изображения во время введения 96% этилового спирта УЗ-картина пункционного канала изменялась в зависимости от объема вводимого этанола (табл. 1).

Гистологическую оценку проводили только тех фрагментов печени, в которые вводили спирт в объеме, приведенном в табл. 1. Это связано с тем, что мы искали корреляционную связь между объемом вводимого этанола, протяженностью некроза гепатоцитов вокруг пункционного канала и изменением УЗ-изображения. Эти данные подтверждают статистически достоверную связь между различным объемом вводимого спирта, распространенностью некроза и УЗ-изображением ( $p < 0,005$ ).

При малом введении спирта (0,1 мл на 10 мм канала) в зоне пункционного канала через 24 ч возникали дистрофия гепатоцитов и локальные участки некрозов. В зоне пункционного канала после введения 0,3 мл 96% этанола на 10 мм хода канала отмечались сливные некрозы в виде диффузного гомогенизированного субстрата. Контуры клеток не определя-

лись, были видны контуры балок, ядер гепатоцитов и фрагменты клеточных мембран. Это наблюдалось по всему ходу пункционного канала.

Вокруг зон некроза выявлялся парез сосудов со значительным скоплением эритроцитов, их лизисом и формированием пристеночных тромбов. При оценке зоны пункционного канала, обработанного спиртом (0,5 мл на 10 мм канала), диагностировались только зоны некроза. Участков целых клеток также не было по всему ходу пункционной иглы (рис. 1). Вокруг зон некроза отмечались скопления сегментоядерных лейкоцитов с большим содержанием эозинофилов, а в более удаленных участках – резкая степень дистрофии клеток, межблочный отек и участки периваскулярного некроза (у всех 5 кроликов).

При оценке состояния печени через 3 сут после воздействия этанола наблюдалось четкое отграничение зоны некроза с участками кровоизлияний вокруг. При объеме спирта 0,1 мл на 10 мм пункционного канала имелись участки некроза и группы сохранившихся гепатоцитов с выраженными дистрофическими изменени-

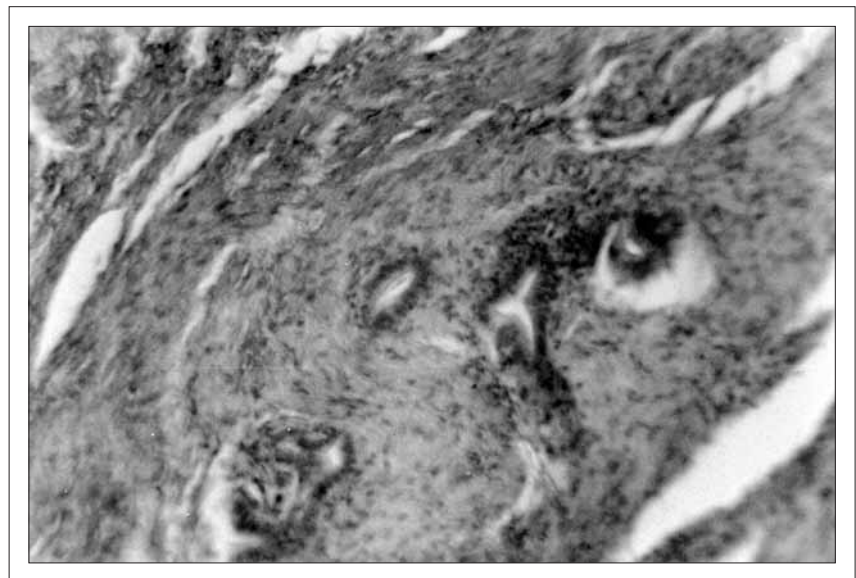


Рис. 2. Гистологический препарат печени кролика № 26: определяются грубоволокнистая соединительная ткань, деформация желчных протоков и сосудов; объем спирта – 0,3 мл; экспозиция – 6 мес; окраска – пикрофуксином по Ван Гизону,  $\times 90$

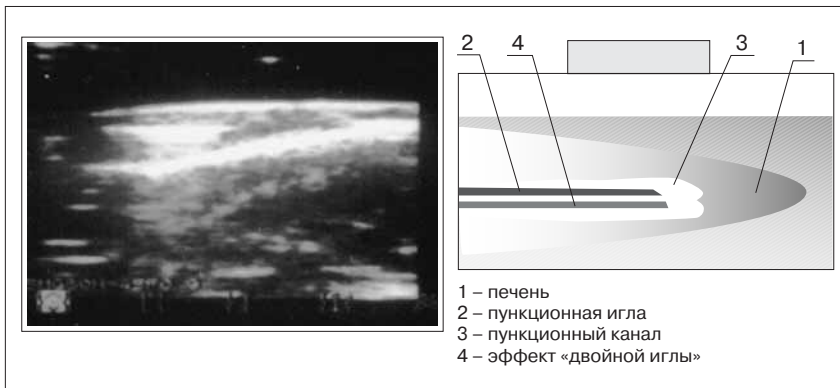


Рис. 3. УЗ-томограмма печени кролика: УЗ-изображение пункционного канала во время введения 96% этилового спирта (0,1 мл/10 мм)

ями. При объеме 0,3 мл или 0,5 мл некроз в пункционном канале сплошной. В зоне некроза и вокруг него проявлялись классические закономерности патоморфоза, описанные в фундаментальных научных исследованиях.

Через 7 сут после введения этанола при осмотре были видны явные признаки воспаления вокруг мест введения этанола, а на разрезе печеночной ткани – четкое отграничение некрозов. Размеры некрозов дозозависимы. При гистологическом исследовании наблюдалось также отграничение зон некрозов.

К 14-м суткам макроскопически в печени имелись местные признаки воспалительного процесса. Они проявлялись изменением цвета ее капсулы, массивным спаечным процессом в месте проекции пункционных каналов, плотной фиксацией сальника на капсуле.

Гистологическая картина в месте проекции пункционного канала была слоистой: в центре – бесструктурная гомогенизированная ткань (некроз), вдоль всего канала – выраженная соединительнотканная «прослойка» (рубец) с включением отдельных желчных протоков и мелких сосудов. В 60% пункционных каналов выявлен феномен «освежения» некрозов: в центре каналов выявлялись изменения, характерные для 3–7-го дня после введения спирта.

Визуальная картина печени через 30 сут изменялась карди-

нально. При микроскопическом исследовании наблюдалась дифференциация степени рубцовых изменений в зависимости от объема введенного спирта. При объеме 0,1 или 0,3 мл на 20 мм хода канала в месте проекции пункционного хода определялся грубоволокнистый рубец с включением расширенных и деформированных желчных протоков. Вокруг рубца – незначительно деформированные триады, в них – единичные лимфоциты.

Выявлялись полнокровие отдельных сосудов, умеренные дистрофические изменения гепатоцитов. Вблизи рубца – единичные ложнодольковые структуры, обусловленные распространением волокнистых соединительнотканых перегородок.

В отдаленный период, через 6 мес после введения этанола, наблюдались деформация края пече-

ни, неравномерное утолщение капсулы, ее различная прозрачность, участки видимых рубцовых изменений, умеренный спаечный процесс. В месте проекции пункционного канала (0,5 мл на 10 мм канала) – очаговые грубоволокнистые структуры с деформированными желчными протоками (рис. 2). Их слизистая оболочка неравномерно утолщена, в просвете некоторых желчных ходов слоистые конкременты.

По периферии зоны рубца дольковое строение сохранено, имеются междольковые утолщения соединительнотканых прослоек с их лимфоидной инфильтрацией. По сравнению с гистологической картиной на 30-е сутки значительно уменьшились соединительнотканые септы и признаки реактивного гепатита. Умеренная воспалительная реакция во всех случаях сохранялась в зоне насыщения тканей печени большими дозами этанола (0,5 мл/10 мл).

Итак, выявлена корреляционная связь между объемом вводимого спирта, распространенностью некроза вокруг пункционного канала и УЗ-изображением. При введении 0,1 мл 96% этилового спирта на 10 мм хода канала появляется УЗ-феномен (эффект «двойной иглы») (рис. 3). При этом ткани печени вокруг пункционного канала умеренно повреждены в виде единичных очагов некроза.

При введении больших доз спирта (0,3 мл и более на 10 мм хода канала) УЗ-изображение пред-

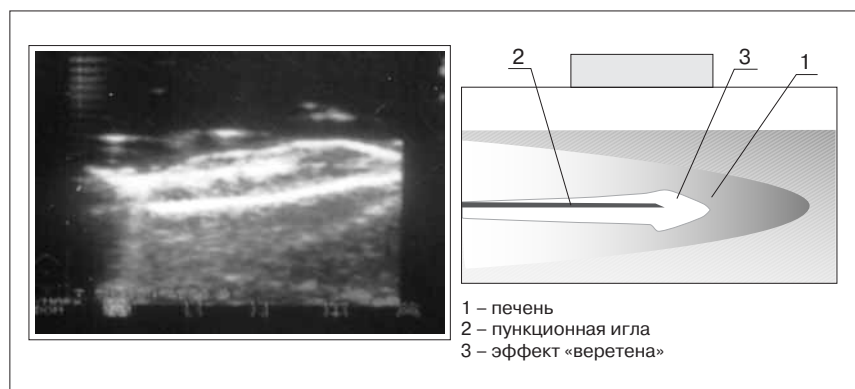


Рис. 4. УЗ-томограмма печени кролика: УЗ-изображение пункционного канала во время введения 96% этилового спирта (0,1 мл/10 мм)

ставляется в виде эхопозитивного веретенообразного образования различного диаметра в месте проекции канала (рис. 4).

При диаметре «веретена» 2–3 мм наблюдался некроз гепатоцитов на всем протяжении пункционного канала. При достижении диаметра «веретена» 4–5 мм и более возникали некроз близлежащих тканей печени, включая повреждение трубчатых структур и парез сосудов. Это, в свою очередь, в отсроченный период (14–30 сут) вызывало грубую деформацию долек и признаки реактивного воспаления гепатоцитов.

Возможен объективный критерий достаточности абластики пункционного канала по всей его длине: появление эффекта «веретена» во время насыщения 96% этанолом пункционного канала диаметром 3 мм. Эхопозитивное веретенообразное включение в месте проекции насыщения тканей вокруг пункционного канала соответствующего диаметра вызывает непрерывный некроз гепатоцитов, прилегающих к каналу, что является полной гарантией гибели имплантационных метастатических клеток при их диссеминации по каналу во время пункционно-аспирационной биопсии.

Критерий достаточности абластики – диаметр эхопозитивного образования в месте проекции пункционного канала. Чрезмерное увеличение дозы спирта также отрицательно, ибо вызывает большие по площади поражения с дальнейшими (на 30–180-е сутки) грубыми изменениями структуры здоровой печени и признаками реактивного гепатита (7–30 сут).

Используя полученные экспериментальные данные, можно внедрять в практику абластику пункционного канала 96% раствором этанола как достоверно объективный метод профилактики диссеминации злокачественных поражений печени.

Данная программа борьбы с имплантационными метастазами внедрена в клинике факультетской

Таблица 2. Значения плотности, скорости звука и импеданса в медицинской акустике (по К. Hille, 1989) [12]

Вещество, ткань	Плотность, кг/м <sup>3</sup>	Скорость звука, м/с	Импеданс, кг·м <sup>-2</sup> ·с <sup>-1</sup> ·10
Вода	993	1527	1,0
Печень	1060	1560	1,65
Кровь	1060	1530	1,62
Жир	950	1450	1,38
Сталь	7900	5800	45,80
Воздух	1,2	330	0,0004

терапии СГМА в 1995 г. При проведении более 1000 биопсий злокачественных очаговых поражений паренхиматозных органов брюшной полости ни одного случая диссеминации злокачественных клеток по пункционному ходу в течение 1–3 лет наблюдения не возникло. В 2000 г. на эту методику получен патент № 2158538.

Результаты решения 2-й задачи по совершенствованию тонкоигольной биопсии основывались на полученных данных во время видеомониторинга процесса пункционно-аспирационной биопсии очаговых поражений паренхиматозных органов у 203 больных. У 163 пациентов во время создания отрицательного давления в просвете пункционной иглы (при аспирационных движениях шприцем, плотно фиксированном к канюле иглы) наблюдался феномен «бегущих огней». При просмотре повторно видеоматериала подобный эффект выявлен еще у 20 больных.

Таким образом, у 183 (90,1±2,1%) пациентов из 203 во время забора тканевого материала в месте проекции просвета пункционной иглы возникали интенсивные эхопозитивные множественные линейные сигналы с упорядоченным движением от конца пункционной иглы к канюле на протяжении зоны визуализации иглы.

Полученный факт не согласовывался с общепринятым положением о полном отражении УЗ-волн от металлической поверхности пункционной иглы [8, 17], и мы попытались теоретически обосновать подобный феномен путем упорядочения и адаптации

физических законов распространения и отражения УЗ-волн к данной методике пункций. Коэффициенты отражения  $R$  и прохождения  $T$  для случая падения УЗ-волн на плоскую границу раздела 2 сред с индексами  $Z1$  и  $Z2$  соответственно составляют [10, 15]:

$$R = Z1 - Z2 / Z2 + Z1, \\ T = Z1 \cdot Z2 / Z2 + Z1.$$

Значения плотности, скорости звука и импеданса, соответствующие лекарственному веществу для медицинской акустики (при температуре 37 °С), показаны в табл. 2 [11].

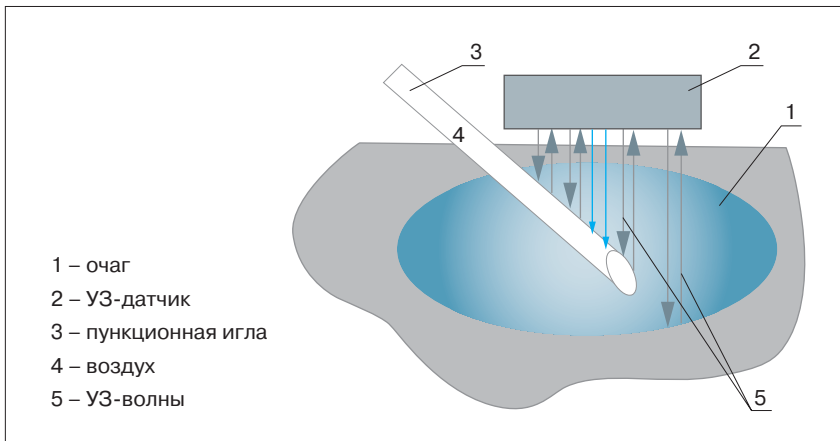
Можно подсчитать, что отражение в средах «печень–сталь» или «кровь–сталь» будет приближаться к 1,0. Однако положение иглы в нашем случае всегда находилось под определенным углом (от 30° до 85°). Соответственно формулы расчета изменились:

$$R0 = (Z2 \cos O - Z1 \cos \beta) / (Z2 \cos O + Z1 \cos \beta), \\ T0 = 4Z1Z2 \cos O \cos \beta / (Z2 \cos O + Z1 \cos \beta),$$

где  $O$  – угол между плоскостью иглы и УЗ-волной,  $\beta$  – угол между поверхностью раздела к фронту прошедшей УЗ-волны.

Введение коррекции числового выражения угла значительно усложняет расчет коэффициента отражения, однако показывает его снижение, особенно для угла наклона пункционной иглы к плоскости УЗ-изучения от 37° до 49°.

После удаления мандрена из иглы количество отраженных сред увеличивается. УЗ-луч «проходит» последовательно несколько сред



- 1 – очаг
- 2 – УЗ-датчик
- 3 – пункционная игла
- 4 – воздух
- 5 – УЗ-волны

Рис. 5. Схема отраженных сред при прохождении УЗ-волн во время пункции с удаленным мандреном из иглы: пункционно-аспирационная биопсия под УЗ-контролем (патент 2085121 С1)

с резкими качественными отличиями: «орган–сталь–воздух–сталь–орган» (рис. 5).

Если возьмем только первые три среды «орган–сталь–воздух» (в просвете иглы), то коэффициент отражения рассчитывается по формуле:

$$R = 4 Z_3 Z_1 / (Z_3 + Z_1)^2 \cos^2 K_2 + (Z_2 + Z_3 Z_1 / Z_2)^2 \sin^2 K_2,$$

где  $K_2 = 2 \pi L_2 / \lambda$ ,  $\pi = 3,14$ ;  $L_2$  – толщина слоя;  $\lambda$  – длина звуковой волны в среде 2.

Таким образом, все более усложняющиеся формулы вызывают последовательное снижение коэффициента отражения. Мы наблюдаем его уменьшение от 1,0 до 0,85–0,8.

При начале аспирации в среде 3 (воздух в просвете иглы) происходят кардинальные изменения: в ответ на присасывающее действие шприца в пункционный канал быстро поступает взвесь клеточных конгломератов, крови, жира. На фоне отрицательного давления эти фрагменты диспергируются, тем самым увеличивая количество эхо-препятствий для УЗ-луча. Из-за своей неоднородности эти эхо-препятствия дают интенсивный по видимости отраженный эхо-сигнал, визуализирующийся на экране УЗ-прибора в виде эффекта «бегущих огней» (рис. 6).

Приведенное теоретическое

обоснование нами дано в 1993 г. После соответствующего документального оформления в 1997 г. был получен патент № 2085121 С1. При дальнейшей проверке эффекта выявилась тесная корреляция между появлением «бегущих огней» и достаточностью тканевого материала для цитологического анализа.

По стандартной методике биопсии пункцию прекращают после появления тканевого содержимого в шприце или при прозрачной канюле иглы. Это значительно удлиняет процесс биопсии. Применение выявленного эффекта «бегущих огней» позволяет прекратить манипуляцию сразу же, так как материал для цитологического анализа находится уже в просвете иглы,

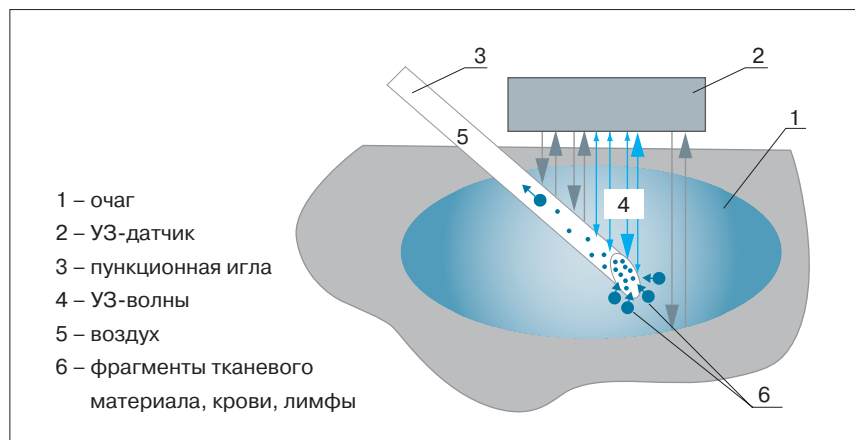
и продолжать аспирацию нецелесообразно. При отсутствии эффекта также пункцию надо прекратить, ибо забор тканевого материала в этой зоне невозможен и необходимо менять позицию иглы или глубину пунктирования.

Данная методика использована у 183 больных. Ее информативность варьировала в пределах 86–92% в зависимости от типа очагового поражения. В контрольной группе информативность пункций составила 73–79%. Наибольший позитивный результат выявлен при сравнительной оценке хронометража манипуляции в опытной и контрольной группах больных.

Длительность одной пункции в опытной группе –  $20 \pm 5$  с, в контрольной группе –  $41 \pm 8$  с. Уменьшение времени инвазивной манипуляции в 2 раза значительно снижает риск развития осложнений. У 20 пациентов эффекта «бегущих огней» не выявлено. Это связано с грубыми УЗ-диффузными изменениями органа в целом, резко выраженными процессами затухания УЗ-волны и отсутствия визуализации иглы.

Увеличение диаметра иглы до 1 мм и более не привело к появлению эффекта, хотя она фрагментарно определялась на видеомониторе УЗ-прибора.

Таким образом, предложенная методика тонкоигольной аспираци-



- 1 – очаг
- 2 – УЗ-датчик
- 3 – пункционная игла
- 4 – УЗ-волны
- 5 – воздух
- 6 – фрагменты тканевого материала, крови, лимфы

Рис. 6. Схема отраженных сред при прохождении УЗ-волн во время аспирации тканевого субстрата в просвет пункционной иглы: пункционно-аспирационная биопсия под УЗ-контролем (патент 2085121 С1)



онной биопсии под УЗ-контролем снижает частоту неэффективных биопсий за счет того, что врач получает информацию о поступлении достаточного тканевого материала для цитологического анализа в просвет пункционной иглы. Методика в 2 раза сокращает время проведения пункции, что, в свою очередь, снижает травматизацию органов и тканей больного, уменьшает риск возникновения осложнений.

### Список литературы

1. Борсуков А.В., Митурич И.В. Отработка методики проведения серий пункций печени с введением различных концентраций 96% этанола у кроликов // Материалы 4-й Гастроэнтерологической недели. – М., 1998. – С. 147.
2. Вишневецкий В.А. Обширные резекции при метастатическом поражении печени // Анналы хир. гепатол. [Минск: Наука]. – 1999. – Т. 4, № 2. – С. 185–186.
3. Ермолов И.Н. Теория и практика ультразвукового контроля. – М.: Машиностроение, 1981. – 265 с.
5. Комплексная лучевая диагностика заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства: Атлас / Ф.И. Комаров и др. / РАМН. – М.: Медицина, 1993. – С. 12–20.
6. Лотов А.Н. Малоинвазивные технологии при хирургических заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны:

### Выводы

1. Для абластики пункционных ходов во время биопсий очаговых поражений паренхиматозных органов при подозрении на их злокачественный характер может использоваться 96% этиловый спирт.

2. Повышение эффективности тонкоигольной пункции паренхиматозных органов возможно при постоянном УЗ-мониторинге за

процессом аспирации тканевого субстрата в просвет иглы и выявления специфических сигналов в проекции пункционной иглы.

3. Необходима четкая стандартизация контролируемых малоинвазивных манипуляций, включающая указание на тип пункционной иглы, ее диаметр, глубину биопсии, количество тканевого материала, кратность и длительность вмешательства.

- Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 37 с.
7. Материалы III съезда Ассоциации специалистов УЗД в медицине. – М., 1998. – 216 с.
8. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения метастазов колоректального рака // Анналы хир. гепатол. [Минск: Наука]. – 1999. – Т. 4, № 2. – С. 7–10.
9. Розенберг Л.Д. Визуализация ультразвуковых изображений // Вестн. АН СССР. – 1958, № 13. – С. 33–43.
10. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.: Медиа-сфера, 1998. – 369 с.
11. Эльпинер И.Е. Биофизика ультразвука. – М.: Наука, 1973. – С. 168.
12. Хилл К. Применение ультразвука в медицине (физические основы). – М.: Мир. – 1989. – 561 с.

13. Basel Liver Week.–Basel, 1999. – 209 p.
14. Bret P.M., Reinhold C. Magnetic resonance cholangiopancreatography // Endoscopy. – 1997. – Vol. 29. – P. 472–486.
15. Goobermann G.L. Ultrasonics: theory and applications. – London: English Universities Press, 1968. – 361 p.
16. International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animal / Geneva, 1995. – 207 p.
17. Kinsler L.E., Frey A.R. Fundamentals of acoustics. – Wiley; New York, 1962. – 528 p.
18. Malignant Liver Tumors: Basic Concepts and Clinical Management. – Leipzig, 2002. – 96 p.
19. Medical Imaging in Gastroenterology and Hepatology. – Hannover, 2001. – 123 p.
20. Nyborg W.L. Physical principles of ultrasound, in Ultrasound: its applications in medicine and biology [Chap. 1, p. 1–75] / F.J. Fry, ed. – Elsevier; Amsterdam, 1978. – 237 p.



УДК 616.36-004.4-085.244

# Урсодезоксихолевая кислота при алкогольной болезни печени: патогенетическое и клиническое обоснование применения

А.О. Буеверов

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

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – гидрофильная желчная кислота, обладающая множественными лечебными эффектами, среди которых наиболее важными представляются антихолестатический, цитопротективный и иммуномодулирующий. Данные эффекты служат основанием для назначения УДХК при различных формах *алкогольной болезни печени* (АБП). Результаты клинических испытаний эффективности УДХК при алкогольном поражении печени противоречивы, что может быть обусловлено гетерогенностью групп больных, недостаточным дозированием препарата и малым сроком наблюдения. Для определения места УДХК в лечении АБП требуются дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, алкогольная болезнь печени, алкогольный цирроз.

## Введение

Открытие новых этиологических факторов и расшифровка патогенеза болезней печени в последние два десятилетия не позволили уменьшить роль алкоголя как одного из основных причин развития печеночной недостаточности. Определить истинную распространенность *алкогольной болезни печени* (АБП) вряд ли когда-либо удастся по причине, по крайней мере, двух обстоятельств:

1) сообщаемое пациентом количество употребляемого алкоголя во многих случаях в несколько раз меньше реального;

2) в патогенез АБП нередко вовлечены дополнительные факторы (вирусная инфекция, ожирение, гиперлипидемия, трофологи-

ческая недостаточность, лекарственные препараты и т. д.).

Вместе с тем, по данным литературы, каждый четвертый больной с хроническим поражением печени страдает АБП. В США алкогольный цирроз служит причиной смерти 13 000 человек ежегодно.

Обоснование показаний к назначению патогенетических препаратов при алкогольном поражении печени требует краткого освещения механизмов повреждающего действия этанола и основных клинических форм АБП.

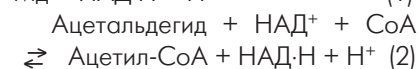
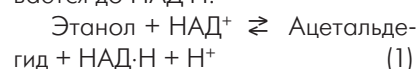
## Механизмы повреждения печени этанолом и его метаболитами

Цитозольным ферментом *алкогольдегидрогеназой* (АДГ) же-

лудка и печени окисляется 85% этанола до ацетальдегида (реакция 1).

Ацетальдегид, в свою очередь, при помощи печеночного митохондриального фермента *альдегиддегидрогеназы* (АлДГ) подвергается дальнейшему окислению до ацетата через стадию ацетил-СоА (реакция 2).

В обеих реакциях в качестве кофермента участвует *никотинамиддинуклеотид* (НАД), который, присоединяя протон, восстанавливается до НАД·Н:



В микросомах гладкого эндоплазматического ретикулума *микросомальной этанолаксиливающей системой* (МЭОС) этанол также окисляется до ацетальдегида. Основной компонент МЭОС – цито-

хром Р450 2Е1, участвующий в метаболизме не только алкоголя, но и ряда лекарственных препаратов, в том числе парацетамола (ацетаминофена). При повышенной нагрузке на МЭОС она проявляет свойства самоиндукции, что значительно обуславливает повышение толерантности к алкоголю на определенном этапе хронического злоупотребления спиртными напитками.

Усиленная работа МЭОС ведет к повышенному образованию токсичных метаболитов лекарств, что может явиться причиной поражения печени при применении даже терапевтических доз медикаментов. Так, под воздействием МЭОС около 1% парацетамола превращается в N-ацетил-парабензохинонимин, истощающий запасы клеточного глутатиона, что ведет к тяжелым поражениям печени вплоть до фульминантной печеночной недостаточности.

**Токсическое действие ацетальдегида.** Ацетальдегид, образующийся в печени под воздействием как АДГ, так и МЭОС, обуславливает значительную часть токсических эффектов этанола. Основными из этих эффектов являются:

- усиление *перекисного окисления липидов* (ПОЛ);
- нарушение электронно-транспортной цепи в митохондриях;
- подавление репарации ДНК;
- нарушение функции микротрубочек;
- образование комплексов с белками;
- стимуляция продукции активных форм кислорода;
- индукция иммунопатологических реакций;
- стимуляция синтеза коллагена.

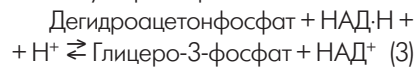
Один из важнейших гепатотоксических эффектов ацетальдегида, проявляющийся в результате усиления ПОЛ и формирования стойких комплексных соединений с белками, – нарушение функции фосфолипидов как важнейшего структурного компонента клеточных мембран. Это ведет к повышению проницаемости мембран, нарушению трансмембранного

транспорта, функции клеточных рецепторов и мембраносвязанных ферментов.

Образование ацетальдегид-белковых комплексов нарушает полимеризацию тубулина микротрубочек, что отражается в патоморфологическом феномене, носящем название алкогольного гиалина, или телец Мэллори. Ввиду того, что микротрубочки участвуют во внутриклеточном транспорте и секреции белков, нарушение их функции ведет к задержке белков и воды с формированием баллонной дистрофии гепатоцитов.

На экспериментальных моделях и при изучении биоптатов больных алкогольным гепатитом показано, что подавление репарации ДНК при хроническом употреблении этанола ведет к усилению апоптоза гепатоцитов.

**Нарушение липидного обмена.** Окисление этанола обуславливает повышенный расход кофермента НАД<sup>+</sup> и увеличение соотношения НАД:Н:НАД. Последнее приводит к сдвигу вправо реакции:



Последствие повышенного синтеза глицеро-3-фосфата – усиление эстерификации жирных кислот и синтеза триглицеридов, что служит начальным этапом развития гиперлипидемии и жировой дистрофии печени. Наряду с этим нарастание концентрации НАД:Н сопровождается снижением скорости  $\beta$ -окисления жирных кислот, что также способствует их отложению в печени.

**Нарушение функции митохондрий.** Хроническое употребление алкоголя способствует снижению активности митохондриальных ферментов и разобщению окисления и фосфорилирования в электронно-транспортной цепи, что, в свою очередь, уменьшает синтез АТФ. Непосредственными «виновниками» указанных нарушений являются ацетальдегид и жирные кислоты. Развитие микровезикулярного стеатоза печени, представляющего собой одно из наи-

более тяжелых осложнений АБП, связывают с повреждением ДНК митохондрий продуктами ПОЛ.

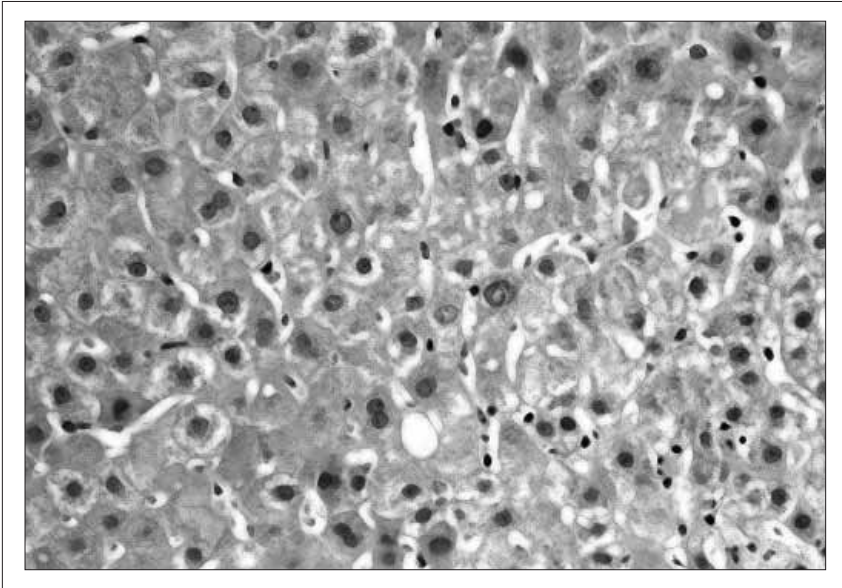
**Повышение клеточного редокс-потенциала.** Увеличение соотношения НАД:Н:НАД ведет к повышенному синтезу лактата из пирувата, обуславливающему развитие лактат-ацидоза, наиболее резко выраженного при тяжелых формах острого алкогольного гепатита.

**Гипоксия и фиброз.** Как известно, в классической печеночной дольке выделяют три зоны: к зоне 1 относятся клетки печени, окружающие портальную венулу и печеночную артериолу, к зоне 3 – клетки, окружающие печеночную или центральную венулу, зона 2 занимает промежуточное положение.

Высокая потребность гепатоцитов в кислороде обуславливает прогрессирующее уменьшение концентрации последнего в печеночной дольке от зоны 1 (окружение портального тракта) к зоне 3 (окружение центральной венулы). Следовательно, гепатоциты, локализованные в зоне 3, наиболее подвержены последствиям гипоксии – фиброзу и некрозу. Более того, максимальное количество цитохрома Р450 2Е1 в составе МЭОС, участвующего в метаболизме этанола, обнаруживается именно в зоне 3.

Механизмы этанолиндукцированного фиброгенеза до конца не расшифрованы, однако установлено, что при АБП формирование цирроза может происходить именно путем прогрессирования фиброза в отсутствие выраженного воспаления. Важное звено фиброгенеза – активация цитокинов, среди которых особое внимание уделяется *трансформирующему фактору роста  $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), под воздействием которого жиронакапливающие клетки Ито трансформируются в фибробласты, продуцирующие преимущественно коллаген 3-го типа. Другим стимулятором коллагенообразования служат продукты ПОЛ.

**Иммунные механизмы.** Реакции клеточного и гуморального иммунного ответа не только играют су-



Морфологическая картина печени при стеатогепатите

ществленную роль в повреждении печени при злоупотреблении алкоголем, но и в значительной степени могут объяснить случаи прогрессирования заболевания печени после прекращения употребления спиртных напитков. В то же время выраженные иммунологические сдвиги при АБП в большинстве случаев обусловлены иными причинами, чем непосредственным действием этанола, в частности инфекцией гепатотропными вирусами.

Участие гуморальных механизмов проявляется в первую очередь в повышении уровня сывороточных иммуноглобулинов, преимущественно за счет IgA, и отложение IgA в стенке печеночных синусоидов. Кроме того, в невысоком титре выявляются сывороточные антитела к компонентам ядра и гладкой мускулатуре, а также антитела к неоантигенам (алкогольному гиалину и ацетальдегидбелковым комплексам).

Отражением клеточных механизмов является циркуляция цитотоксических лимфоцитов у больных острым алкогольным гепатитом. CD4- и CD8-лимфоциты обнаруживаются также в воспалительных печеночных инфильтратах наряду с повышенной мембранной экспрессией молекул HLA I и II классов.

В роли антигенов-мишеней в

данном случае, по-видимому, также выступают продукты взаимодействия метаболитов этанола и клеточных структур. Это подтверждается корреляцией количества ацетальдегидбелковых комплексов в биоптатах печени с параметрами активности заболевания.

У больных АБП выявляется повышенная концентрация сывороточных провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, TNF- $\alpha$ , которые участвуют во взаимодействии иммунокомпетентных клеток. Кроме того, TNF- $\alpha$  и ИЛ-8 (фактор хемотаксиса нейтрофилов) через стимуляцию продукции активных форм кислорода и оксида азота повреждают клетки-мишени, обуславливая картину полиорганной недостаточности при остром алкогольном гепатите. На стадии цирроза в качестве мощного стимулятора перечисленных цитокинов присоединяется бактериальный эндотоксин, в избыточных количествах проникающий в системную циркуляцию вследствие повышенной проницаемости кишечной стенки.

Ускоренному прогрессированию патологических изменений печени способствуют:

1) генетические особенности метаболизирующих этанол фер-

ментов (низкая активность АДГ желудка, высокая активность АДГ печени, низкая активность АлДГ);

2) женский пол;

3) избыток жиров и недостаток белков, углеводов и витаминов в рационе;

4) инфекция гепатотропными вирусами (особенно HCV);

5) прием гепатотоксичных препаратов.

### Клинические формы АБП

**Стеатоз печени** у многих больных протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при обследовании. В других случаях пациенты указывают на анорексию, дискомфорт и тупую боль в правом подреберье или эпигастрии, тошноту.

При пальпации печень увеличенная, гладкая, с закругленным краем. Биохимические показатели без существенных отклонений от нормы, при ультразвуковом исследовании выявляется характерная гиперэхогенная структура паренхимы печени. В сложных случаях диагноз подтверждается гистологически.

В биоптате печени жировые включения локализуются преимущественно во 2-й и 3-й зонах печеночной дольки. В более тяжелых случаях жир распределяется диффузно. В большинстве случаев включения имеют крупные размеры (макровезикулярный стеатоз). Микровезикулярный стеатоз ассоциирован с повреждением митохондрий, поэтому при нем наблюдается уменьшение количества митохондриальной ДНК в гепатоцитах.

**Острый алкогольный гепатит.** Выделяют латентный, желтушный, холестатический и фульминантный варианты острого алкогольного гепатита. Необходимо помнить, что острый алкогольный гепатит нередко развивается после тяжелого запоя у больных с уже существующим циррозом печени, что обуславливает суммирование симптоматики и значительно ухудшает прогноз.

*Латентный вариант*, как следует из названия, не дает самостоятельной клинической картины и диагностируется по повышению активности аминотрансфераз у больного, злоупотребляющего алкоголем. Для подтверждения диагноза требуется биопсия печени.

*Желтушный вариант* встречается наиболее часто. У пациентов отмечаются выраженная слабость, анорексия, тупая боль в правом подреберье, тошнота, рвота, диарея, похудание, желтуха; последняя не сопровождается кожным зудом.

Приблизительно у половины больных наблюдается ремиттирующая или постоянная лихорадка, часто достигающая фебрильного уровня. Печень увеличена почти во всех случаях, уплотнена, с гладкой поверхностью (при циррозе бугристая), болезненна. Выявление выраженной спленомегалии, асцита, телеангиэктазий, пальмарной эритемы и астериксиса свидетельствует о наличии фонового цирроза.

Часто развиваются сопутствующие бактериальные инфекции: пневмония, мочевиная инфекция, спонтанный бактериальный перитонит, септицемия. Последние наряду с гепаторенальным синдромом часто бывают основной причиной смерти.

*Холестатический вариант* наблюдается в 5–13% случаев и сопровождается выраженным зудом, желтухой, обесцвечиванием кала, потемнением мочи. При лихорадке и боли в правом подреберье клиническую картину трудно отличить от острого холангита. Холестатический алкогольный гепатит характеризуется затяжным течением.

*Фульминантный гепатит* отличается быстрым прогрессированием симптоматики: желтухи, геморрагического синдрома, печеночной энцефалопатии и почечной недостаточности. К летальному исходу приводит обычно печеночная кома или гепаторенальный синдром.

*Лабораторные показатели.* Характерны нейтрофильный лейкоцитоз, достигающий  $(20-40) \cdot 10^9/\text{л}$ ,

повышение СОЭ до 40–50 мм/ч. Изменения красной крови обычно проявляются макроцитозом.

Уровень билирубина повышается преимущественно за счет прямой фракции, достигая особенно высоких показателей при холестатическом варианте.

Активность аминотрансфераз возрастает умеренно (обычно не более 10 норм). При этом соотношение активности АсАТ:АлАТ превышает 2. Многократно повышается активность  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (при холестатической форме вместе с щелочной фосфатазой).

Обычно значительно повышена концентрация IgA. При циррозе и тяжелом течении алкогольного гепатита нарастают биохимические признаки печеночной недостаточности.

Для определения степени тяжести течения гепатита чаще всего используется коэффициент Мэддрей, вычисляемый как  $4,6 \times (\text{разность между протромбиновым временем у больного и в контроле}) + \text{сывороточный билирубин в ммоль/л}$ . У больных со значением этого коэффициента более 32 вероятность летального исхода во время текущего госпитального лечения превышает 50%.

При развернутой картине острого алкогольного гепатита гепатоциты находятся в состоянии баллонной и жировой дистрофии; практически обязательное присутствие последней послужило поводом для введения термина «*алкогольный стеатогепатит*» (см. рисунок).

Иногда можно обнаружить тельца Мэллори, которые представляют собой при окраске гематоксилином и эозином пурпурно-красные цитоплазматические включения, состоящие из конденсированных промежуточных микрофиламентов цитоскелета. Имеется в той или иной степени выраженный фиброз с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон. Типичный признак – лобулярная инфильтрация с преобладанием полиморфно-ядерных лейкоцитов и участками фокального некроза.

В различной степени выражен внутриспеченочный холестаз.

*Мелкокапельная жировая дистрофия* мало отличается по клинической картине от тяжелого алкогольного гепатита. Кроме печеночной недостаточности, причинами смерти могут явиться жировая эмболия легких и гипогликемия.

**Хронический алкогольный гепатит** выделяется не всеми авторами, однако, на наш взгляд, диагностика этой клинической формы АБП целесообразна у больных с нерезко выраженным цитолитическим и иммуновоспалительным синдромами, а также гистологическими признаками гепатита при отсутствии признаков цирротической трансформации.

**Цирроз.** Как уже отмечалось, у больных АБП цирроз может формироваться без стадии выраженного воспаления. Нередко диагноз устанавливается только при появлении симптомов декомпенсации. Диспепсический синдром, появившийся на ранних стадиях, сохраняется и усиливается.

При объективном исследовании обращают внимание выраженная гепатомегалия при умеренном увеличении селезенки, яркие телеангиэктазии и гинекомастия. Асцит появляется в среднем раньше, чем при вирусном циррозе. Энцефалопатия может иметь смешанный характер. Правильной диагностике помогает мультиорганное поражение, свойственное хронической интоксикации этанолом.

Гистологически в начальной стадии цирроз обычно микронодулярный. Узлы формируются относительно медленно вследствие ингибирующего действия алкоголя на регенерацию печени. В ряде случаев признаков выраженного сопутствующего воспаления не наблюдается, что позволяет предположить возможность развития цирроза через стадию перивенулярного фиброза.

Характерно усиленное отложение железа в печени. Внутриспеченочный холестаз считается плохим прогностическим признаком. На



поздних стадиях нередко цирроз приобретает черты макронодулярного, что ассоциировано с повышением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

### Общие подходы к лечению больных АБП

Лечение АБП, естественно, предусматривает элиминацию этиологического фактора, то есть прекращение употребления алкоголя. На ранних стадиях выполнение только этого условия приводит к обратному развитию патологических изменений в печени.

Однако следует учитывать, что реально полностью отказываются от алкоголя после сообщения диагноза АБП не более одной трети пациентов, еще приблизительно столько же значительно сокращают количество употребляемых спиртных напитков, в то время как около 30% вообще игнорируют рекомендации врача. Последняя категория обычно представлена больными алкоголизмом, которые требуют совместной работы гепатолога и нарколога. Неблагоприятный прогноз у них определяется невозможностью убедить больного в необходимости абстиненции вследствие алкогольной зависимости, с одной стороны, и наличием противопоказаний к назначению рекомендованных наркологом нейрорепаративов вследствие печеночной недостаточности, с другой.

Учитывая нередко сниженный нутритивный статус злоупотребляющих алкоголем лиц, важным компонентом лечения является адекватное поступление питательных веществ. Энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 кал/сут с содержанием белка 1 г на 1 кг массы тела и достаточным количеством витаминов (в составе продуктов или мультивитаминных препаратов). При анорексии применяется энтеральное зондовое или парентеральное питание.

При тяжелых формах АБП с це-

лью снижения эндотоксинемии и профилактики бактериальной инфекции целесообразно назначение коротких курсов антибактериальной терапии.

### Урсодезоксихолевая кислота – препарат патогенетического действия

В качестве средств патогенетической терапии АБП предложено множество препаратов. К ним относятся *глюкокортикостероиды* (ГКС), инфликсимаб, пентоксифиллин, *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК), эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, силимарин, пропилиптоурацил,  $\alpha$ -токоферол, анаболические стероиды, колхицин и многие другие.

Хотя эффективность большинства препаратов продемонстрирована в ряде клинических испытаний, с точки зрения медицины, базирующейся на доказательствах, к классу А можно отнести (и то с некоторыми оговорками) только применение ГКС при тяжелом алкогольном гепатите. Недостаточность доказательной базы обусловлена как небольшим количеством, так и значительной разнородностью по ряду параметров групп пациентов, включаемых в исследования.

Вместе с тем патогенетическая терапия прогрессирующих форм АБП вполне оправдана, так как позволяет не только ускорить регресс изменений печени, но в ряде ситуаций прервать или приостановить каскад патологических реакций, которые создают угрозу жизни больного. Среди средств патогенетического лечения АБП значимое место занимает УДХК (*урсосан*).

УДХК представляет собой третичную желчную кислоту, образующуюся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-литолевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки. Интересно, что химические формулы УДХК и гидрофобной хенодесоксихоле-

вой кислоты идентичны ( $C_{24}H_{40}O_4$ ). Различаются они только позицией гидроксильной группы атома  $C_7$ :  $\beta$ -положение у первой и  $\alpha$ -положение у второй. Именно  $7\beta$ -позиция ОН-группы определяет гидрофильность и отсутствие токсичных свойств УДХК. Желчь человека содержит следовые количества УДХК – 0,5–1%.

Механизмы действия УДХК многообразны и окончательно не изучены. Накопленные данные позволяют сгруппировать их следующим образом:

#### Холеретический эффект:

1) вытеснение пула токсических гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;

2) стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой  $\alpha$ -протеинкиназы уменьшает концентрацию гидрофобных желчных кислот;

3) индукция бикарбонатного холереза усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

**Цитопротективный эффект:** встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны стабилизирует последнюю и повышает устойчивость к повреждающим факторам.

**Антиапоптотический эффект:** снижение концентрации ионизированного Са в клетках, ведущее к предотвращению выхода цитохрома с из митохондрий, блокирующее, в свою очередь, активацию каспаз и апоптоз гепатоцитов и холангиоцитов.

**Иммунomodулирующий эффект:** уменьшение экспрессии молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах, снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 4, 6, TNF- $\alpha$ , интерферона  $\gamma$ ).

**Гипохолестеринемический эффект:** снижение всасывания холестерина в кишечнике, синтеза его в печени и экскреции в желчь.

**Литолитический эффект:** снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и раство-



рение холестерина камнями.

Многообразие биохимических и иммунологических эффектов УДХК (урсосана) определяет возможность ее назначения практически при любой клинической форме АБП.

Безусловно, УДХК показана при холестатическом варианте острого алкогольного гепатита. Она существенно уменьшает зуд и улучшает биохимические показатели. Признаки внутрипеченочного холестаза при гистологическом исследовании печени, как известно, ассоциированы с плохим прогнозом АБП. В связи с этим биохимические или гистологические указания на холестаз при хроническом алкогольном гепатите, компенсированном и субкомпенсированном циррозе служат показанием для включения УДХК в схемы терапии.

Цитопротективный эффект УДХК позволяет назначать препарат также при выраженном стеатозе в отсутствие воспаления, особенно если пациент продолжает употреблять алкоголь.

Исследований, посвященных оценке эффективности УДХК при этанолиндукцированном поражении печени, выполнено пока недостаточно для окончательного определения места этого лекарст-

венного средства при различных формах АБП. По-видимому, данное обстоятельство во многом связано со значительной гетерогенностью клинических вариантов АБП и отсутствием общепринятых рекомендаций по дозированию препарата и длительности курса терапии при этой патологии.

В первом сообщении J.N. Plevris и соавт. [5] указывалось на улучшение клинико-биохимических показателей на фоне применения УДХК у больных алкогольным циррозом. В недавнем исследовании R. Bettini и M. Gorini [1] УДХК применялась в дозе 450 мг/сут на протяжении 6 мес, благодаря чему существенно улучшились показатели функции печени. Лучшие результаты продемонстрированы в группе больных, которым УДХК назначали в комбинации с силимарином.

Рандомизированное контролируемое исследование G. Pelletier и соавт. [4] не показало положительного влияния УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут в течение 6 мес на выживаемость больных алкогольным циррозом. Вместе с тем необходимо отметить, что в группе УДХК исходный уровень сывороточного билирубина был выше, чем в группе плацебо (163 и 145 мкмоль/л соответственно), что из-

начально определяло худший прогноз больных первой группы. Авторы пришли к выводу, что полученные результаты могут быть обусловлены недостаточным дозированием препарата.

Общепринятой дозой УДХК считается 13–15 мг на 1 кг массы тела в сутки, но результаты исследований как при АБП, так и при других болезнях печени, протекающих с холестазом, убедительно указывают на целесообразность во многих случаях назначения более высоких доз препарата.

УДХК – безопасное лекарственное средство, практически не имеющее побочного действия. Возможно некоторое послабление стула. При подозрении на острый холангит, который, как указывалось выше, иногда может напоминать по течению холестатический вариант алкогольного гепатита, назначение УДХК противопоказано.

Таким образом, УДХК (урсосан) представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия с хорошим профилем безопасности. Его эффективность при различных формах АБП обусловлена патогенетическими механизмами последней, однако требует подтверждения в дальнейших клинических испытаниях.

## Список литературы

1. Bettini R., Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyl-toxic hepatopathy // Clin. Ther. – 2002. – Vol. 153. – P. 305–307.
2. Lukivskaya O.Y., Maskevich A.A., Buko V.U. Effect of ursodeoxycholic acid on prostaglandin metabolism and microsomal membranes in alcoholic fatty liver // Alcohol. – 2001. – Vol. 25. – P. 99–105.
3. Neuman M.G., Cameron R.G., Shear N.H. et al. Effect of tauroursodeoxycholic and ursodeoxycholic acid on ethanol-induced cell injuries in the human Hep G2 cell line // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 109. – P. 555–563.
4. Pelletier G., Roulot D., Davion T. et al. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice // Hepatology. – 2003. – Vol. 37. – P. 887–892.
5. Plevris J.N., Hayes P.C., Bouchier I.A.D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1991. – Vol. 3. – P. 653–656.
6. Stiehl A. Bile acids in liver diseases – current indications // Ther. Umsch. – 1995. – Vol. 52. – P. 682–686.
7. Tilg H., Kaser A. Management of acute alcoholic hepatitis // Prevention and Intervention in Liver Disease. – IASL–EASL Postgraduate Course. – Madrid, 2002. – P. 28–37.

УДК 616.37-002.4-037

# Проблема прогнозирования тяжести клинического течения и исхода некротического панкреатита

Н.А. Кузнецов, Г.В. Родоман, Т.И. Шалаева, А.Т. Бронтвейн, И.Р. Сумеди, Н.В. Мальгина  
(Российский государственный медицинский университет, Городская клиническая больница № 13, Москва)

Предложен новый подход к выбору тактики лечения больных острым панкреатитом с учетом данных, полученных с помощью оригинального флюоресцентного метода определения количества и качественного состояния альбумина сыворотки. Совокупная оценка клинических, лабораторных и инструментальных данных с учетом оценки риска неблагоприятного течения некротического панкреатита по значениям альбуминовых показателей позволила значительно улучшить результаты лечения при всех вариантах течения заболевания. Отказ от необходимости использования сложных интегральных шкал и дорогостоящих показателей для уточнения прогноза позволил существенно упростить и ускорить этап обследования, необходимого для раннего выбора тактики лечения. Это привело к существенному снижению частоты тяжелых осложнений, летальности и сроков госпитального лечения при некротическом панкреатите.

**Ключевые слова:** панкреатит, прогнозирование, альбумин.

## Введение

Лечение больных острым некротическим панкреатитом по-прежнему остается актуальной проблемой urgentной хирургии. Из общего числа пациентов хирургических стационаров частота больных с данной патологией составляет 5–10% и продолжает увеличиваться [11]. Многие авторы констатируют неуклонно возрастающую заболеваемость *острым панкреатитом* (ОП), увеличение доли некротических форм и стабильно высокую летальность [2]. ОП присущи некротический характер и развитие тяжелых токсемических и септических осложнений у 15–20% больных [11].

Течение ОП многовариантно и часто труднопредсказуемо. Оно может быть abortивным или медленно прогрессирующим, или бы-

стро прогрессирующим, или молниеносным, когда до развития критического состояния и смерти больного проходит менее суток [13]. Возможны варианты течения ОП:

- с преимущественным полисерозитом и забрюшинным целлюлитом [4];
- без перехода в фазу гнойных осложнений даже при тяжелом течении в ранний период;
- с тяжелыми гнойными осложнениями и т. д.

Часто результаты обследования пациента при поступлении в стационар не позволяют правильно оценить вариант течения некротического панкреатита. Связано это не с ошибками в диагностике и интерпретации результатов, а с особенностями развития болезни. Нередко общее состояние больного при поступлении в стационар не соответствует

имеющейся в дальнейшем степени тяжести течения ОП.

Даже при достаточно тяжелом исходном состоянии пациента возможен вариант течения некротического панкреатита с развитием нетяжелых асептических осложнений и быстрым выздоровлением. И наоборот, удовлетворительное состояние при поступлении не гарантирует от прогрессирующего тяжелого течения некротического панкреатита с развитием гнойных осложнений и летальным исходом.

Результаты инструментальных исследований также не всегда дают возможность правильно оценить тяжесть клинического течения ОП в его ранние сроки. Нередко инструментальная картина при поступлении соответствует изменениям, характерным для острого отечного панкреатита, а уже через 1–2 сут выявляются деструк-

тивные изменения *поджелудочной железы* (ПЖ) и (или) забрюшинного пространства, ферментативный перитонит и пр. При этом время для раннего выбора адекватной тактики лечения оказывается упущенным. Часто при крайней тяжести течения ОП смерть наступает до развития обширных поражений ПЖ [6]. По мнению многих хирургов, ОП остается заболеванием с непредсказуемыми течением и прогнозом [13].

Поскольку тактика и методы комплексного лечения ОП зависят от тяжести его течения, много усилий было затрачено и продолжает тратиться на поиски методов раннего точного прогнозирования тяжести течения, конкретных осложнений и исхода болезни. Ведь чем тяжелее течение болезни, тем быстрее прогрессируют системные нарушения, интоксикация, некроз, и тем короче период, когда адекватное лечение может улучшить прогноз.

В настоящее время точность клинической оценки невысока и составляет всего 50%. Поэтому в большинстве лечебно-профилактических учреждений используется *трехэтапная оценка* тяжести течения ОП [12].

Первый этап – клиническая оценка.

Второй этап – анализ ряда клинико-лабораторных шкал (точность – до 70–80%). Наиболее распространенные системы интегральной оценки: шкалы В.С. Савельева и соавт. (1981), Ranson (1974) и модификация этой шкалы по Имрэ, Глазго (1984), APACHE II scores (1984).

На третьем этапе оценка тяжести клинического течения болезни основана на определении масштаба и характера поражения ПЖ и других органов брюшной полости, забрюшинного пространства с использованием инструментальных методов исследования, наиболее точным из которых является компьютерная томография [12].

Тем не менее многих исследователей и практических врачей не

удовлетворяет точность раннего прогноза даже при использовании трехэтапной оценки. Поэтому в целях раннего выбора адекватной тактики лечения и оценки ее эффективности продолжается поиск дополнительных методов прогнозирования. Многие авторы разрабатывают собственные интегральные шкалы, учитывающие результаты клинических, лабораторных и специальных методов исследования [3, 6, 9].

Например, для повышения точности прогноза предлагают учитывать: данные SOFA, Balthazar–Ranson, результаты компьютерной томографии и состояние перфузии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [5] или шкалы Ranson и APACHE II, уровни С-реактивного белка, интерлейкинов, трипсиногенактивирующего белка и прокальцитонина в динамике, или шкал Глазго, APACHE II и уровни С-реактивного белка и антитромбина [7]. В отдельных работах количество учитываемых признаков достигает 200 и более.

Трудоемкость и стоимость необходимых для подобных оценок методов ограничивает их внедрение в широкую клиническую практику. Одна лишь шкала APACHE II предусматривает определение значительного количества признаков, а рутинное измерение прокальцитонина и интерлейкинов у всех пациентов с ОП не представляется возможным вовсе. Кроме того, несмотря на повышение точности при увеличении числа оцениваемых показателей, 100% точность раннего прогноза, по-видимому, невозможна в принципе.

Стремление к повышению точности прогноза за счет одновременного учета нескольких балльных шкал и дополнительных дорогостоящих биохимических показателей, безусловно, имеет большое значение в научных исследованиях, когда оценивается «вклад» влияния различных факторов в патогенез болезни и ведется поиск новых методов воздействия на его звенья. Однако, по нашему мнению, в

практике оно не имеет принципиального значения.

В практике врачей значение раннего прогноза заключается в выборе соответствующей тактики лечения каждого конкретного пациента, но при оценке индивидуального риска неблагоприятного течения болезни (поскольку 100% точность прогноза все равно невозможна) нет существенной разницы, равен он 90 или 80%, или 50% и даже еще ниже.

В этом случае речь идет не о статистической достоверности прогноза, а о жизни каждого пациента. Поэтому даже 10% вероятность тяжелого течения некротического панкреатита, тем более летального исхода, требует включения пациента в группу риска, нуждающуюся в соответствующем упреждающем лечении. Низким может быть признан только риск, не превышающий 5%, то есть ситуация, когда вероятность благоприятного течения событий выше 95%.

Такой подход, когда часть пациентов получает терапию, интенсивность которой формально не соответствует имеющейся в данный момент клинике, представляется при современном неутешительном положении с лечением ОП полностью оправданным. Кроме того, этот подход позволяет существенно упростить этап ранней оценки предстоящей тяжести течения ОП, необходимой для выбора адекватной тактики лечения.

Имеется множество способов оценить, имеется ли у данного пациента риск неблагоприятного течения болезни. Это может быть сделано как с помощью различных мультипараметрических шкал, так и с помощью отдельных показателей [14–18], причем последнее более удобно в повседневной клинической практике.

*Цель настоящей работы* – обобщить результаты лечения больных некротическим панкреатитом с учетом оценки риска неблагоприятного его течения с помощью флюоресцентного метода определения количества и каче-

День поступления и 1-е сутки							
Выше 42							
От 20 до 42							
От 14 до 20							
Ниже 14							
ЭКА / ИТ	До 0,1	От 0,1 до 0,2	От 0,2 до 0,3	От 0,3 до 0,4	От 0,4 до 0,8	От 0,8 до 1	Выше 1,0

2–3-и сутки					
Выше 40					
От 20 до 40					
Ниже 20					
ЭКА / ИТ	До 0,1	От 0,1 до 0,3	От 0,3 до 0,8	От 0,8 до 1,1	Выше 1,1

4–5-е сутки						
Выше 32						
От 25 до 32						
От 20 до 25						
От 15 до 20						
Ниже 15						
ЭКА / ИТ	До 0,1	От 0,1 до 0,3	От 0,3 до 0,6	От 0,6 до 0,8	От 0,8 до 1,2	Выше 1,2

Схема 1. Выбор тактики лечения некротического панкреатита в ранние его сроки в зависимости от сочетания значений ЭКА (в г/л) и ИТ: при значениях в незаштрихованных (белых) областях практически отсутствует риск тяжелого течения болезни, при значениях в заштрихованных областях такой риск имеется, причем при значениях в областях, окрашенных красным цветом, высок риск летального исхода на стадии шока

ственного состояния альбумина сыворотки.

### Материал и методы исследования

Флюоресцентный метод определения количества и качественного состояния альбумина сыворотки [1], разработанный в НИИФХМ, является недорогим и удобным в клинической практике экспресс-методом. Он позволяет определить три показателя:

- ОКА – общую концентрацию альбумина сыворотки крови;
- ЭКА – эффективную концентрацию альбумина, зависящую от степени конформационных изменений молекул сывороточного альбумина, происходящих при развитии болезни (при некротическом панкреатите характерно значительное изменение ЭКА);
- ИТ – индекс токсичности, равный ОКА/ЭКА – 1.

Из трех альбуминовых показателей два являются независимыми

измеряемыми величинами, третий же рассчитывается по их значениям. Поэтому любые два показателя из трех несут в себе всю информацию, в том числе прогностическую. Это позволяет учитывать при оценке риска два показателя из трех, например ЭКА и ИТ.

Для того чтобы своевременно отнести любого больного к соответствующей группе пациентов, нуждающихся в конкретном лечении, используются таблицы схем оценки риска тяжелого течения и летального исхода некротического панкреатита (схемы 1, 2).

Таблицы схем оценки риска получены при ретроспективной оценке тяжести течения и исхода некротического панкреатита у больных, лечившихся в клинике в 1997–2002 гг. При разработке количественных критериев течение некротического панкреатита считали легким при благоприятном его исходе и сроке госпитального лечения пациента менее месяца. В противном случае течение не-

кротического панкреатита считали тяжелым.

Особенности «поведения» альбуминовых показателей при ОП таковы, что риск тяжелого течения болезни, как и риск летального исхода, изменяется при ухудшении показателей не монотонно, а возрастает скачкообразно при пересечении некоторой границы значений [8, 10]. Поэтому вся область возможных значений альбуминовых показателей разбивается на диапазоны «с высоким риском», как правило, превышающим 50%, и диапазоны значений, где риск действительно очень мал – чаще всего нулевой. Это обстоятельство и дает возможность использовать флюоресцентный тест в целях оценки риска.

Безусловно, предпочтительно определять альбуминовые показатели сразу при поступлении больного в стационар. Если по каким-то причинам (ошибки диагностики и пр.) этого не произошло, данные схемы 1 позволяют оценить группу

У пациентов моложе 60 лет				
Больше 25				
От 20 до 25	0%			
От 15 до 20	30%	5%		0%
До 15	100%	85%	25%	5%
ЭКА / ИТ	До 0,5	От 0,5 до 0,75	От 0,75 до 1,00	Больше 1,0

У пациентов 60 лет и старше			
Больше 18	20%	0%	
До 18	100%	90%	0%
ЭКА / ИТ	До 0,3	От 0,3 до 1,2	Больше 1,2

Схема 2. Оценка риска летального исхода некротического панкреатита на стадии гнойных осложнений, учитывающая худшие значения ЭКА (в г/л) и ИТ и возраст каждого пациента. Приведены значения вероятности летального исхода в различных диапазонах показателей (в %). Область высокого риска заштрихована, при попадании худших за время обследования пациента значений в эту область требуется соответствующая коррекция лечения

риска, к которой относится пациент, и выбрать соответствующую схему лечения до 5 сут пребывания в стационаре.

Альбуминовые показатели дают возможность очень рано оценить риск летального исхода болезни на стадии токсемии и шока, но не позволяют в ранние сроки оценить риск летального исхода на стадии гнойных осложнений, поэтому для дальнейшей коррекции лечения необходимо продолжить их измерение. Оказалось, что значение имеет, до каких величин за все время болезни ухудшались значения альбуминовых показателей. После достижения определенных величин даже значительная положительная динамика не снижает риск неблагоприятного исхода [8].

На схеме 2 приведена оценка риска летального исхода на стадии гнойных осложнений некротического панкреатита.

Схемы 1 и 2 оценки риска тяжелого течения и летального исхода некротического панкреатита позволяют включить любого пациента в группу, требующую определенного лечения. Если по таблицам схем выявляется, что, например, у больного высок риск тяжелого течения некротического панкреатита, то он получает соответствующую терапию даже

при отсутствии в данный момент клинических, лабораторных или инструментальных данных, подтверждающих тяжелое течение ОП. Приводим применяющиеся схемы лечения.

1 - я группа пациентов – в ранние сроки отсутствует риск тяжелого течения некротического панкреатита. При дальнейшем обследовании серьезного ухудшения альбуминовых показателей не происходит, риск летального исхода отсутствует и на стадии гнойных осложнений. Терапия проводится согласно стандартам лечения больных с данной патологией.

2 - я группа – в ранние сроки высок риск тяжелого течения некротического панкреатита, но риск летального исхода остается очень низким как на стадии шока, так и на стадии гнойных осложнений. В отличие от пациентов 1-й группы больных лечат в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Инфузионная терапия проводится всем в режиме форсированного диуреза, добавляются препараты для улучшения реологических свойств крови. Используется внутривенное введение H<sub>2</sub>-блокаторов III поколения. Обязательно назначаются октреотид (или другие аналоги соматостатина), антиоксиданты (мексидол, озонотерапия),

селективная деконтаминация кишечника, энтеросгель, орницитил. Более длительно проводится антибиотикопрофилактика.

3 - я группа – в ранние сроки высок риск тяжелого течения некротического панкреатита с низким риском летального исхода на стадии шока либо даже низок риск тяжелого течения.

Однако при дальнейшем обследовании выявляется серьезное ухудшение альбуминовых показателей, свидетельствующее о прогрессировании некротического панкреатита и высоком риске летального исхода на стадии гнойных осложнений. Доза антиоксидантов выше, чем у больных 2-й группы. В отдельных случаях применяется плазмаферез. При выявлении риска тяжелых гнойных осложнений антибиотики заменяют препаратами резерва (имипенем, тиенам, максипим, цефепим, цефотаксим), которые применяются не менее 14 дней.

4 - я группа – в ранние сроки высок риск тяжелого течения некротического панкреатита и летального исхода на стадии шока (самый неблагоприятный вариант течения некротического панкреатита). В целях предупреждения развития панкреатогенного шока у больных этой группы применяется пульс-терапия мексидолом. Вместо H<sub>2</sub>-блокаторов используется внутривенное введение блокаторов протонной помпы. Обязательна нормализация объема циркулирующей крови и ее гемореологических свойств (декстраны, плазма, альбумин).

Для повышения устойчивости клеток головного мозга к гипоксии используется семакс. Часто требуется экстракорпоральная детоксикация: плазмаферез, ультрафиолетовое облучение крови. Если тяжелые гемодинамические нарушения все-таки развиваются, используются адреномиметики, ингаляции увлажненного кислорода, вспомогательная и искусственная вентиляция легких и пр.

Относительно оперативных вмешательств при лечении боль-



ных ОП придерживались следующей тактики. Лапароскопию выполняли в первые сутки при любом варианте течения некротического панкреатита с целью оценки объема поражения, санации и дренирования брюшной полости, наружного дренирования желчного пузыря, дренирующие оперативные вмешательства и секвестрэктомии – только при развитии гнойных осложнений. При ограниченных скоплениях жидкости в брюшной полости и забрюшинном пространстве производились пункции под контролем ультразвукового исследования.

### Результаты исследования и их обсуждение

Применяемый подход к раннему выбору тактики лечения с учетом имеющегося риска неблагоприятного течения ОП позволил существенно улучшить результаты лечения. Даже у больных старше 60 лет летальность снизилась примерно в 1,5 раза, а у более молодых пациентов – почти в 8 раз.

У значительного числа больных 2-й группы удалось предотвратить тяжелое течение болезни (доля пациентов с легким течением некротического панкреатита возросла почти в 4 раза). Средний срок госпитального лечения снизился на 32 сут, уменьшилось среднее значение индекса поражения брюшной полости (ИПБП) на 3,8 балла, а число гнойных осложнений – более чем в 3 раза.

В 3-й группе оптимизация лечения не позволила уменьшить сроки пребывания выздоровевших пациентов в стационаре. Несмотря на это можно говорить о значительных положительных результатах. ИПБП снизился в среднем на 4,6 балла, частота гнойных осложнений – на 25%. Удалось свести к нулю частоту особо тяжелых осложнений некротического панкреатита, таких, например, как шок, за счет чего снизилась летальность почти в 3 раза.

По-видимому, данный вариант течения некротического панкреатита характеризуется крайне высоким риском развития гнойных осложнений даже при своевременно начатом адекватном лечении. Последнее, однако, способно существенно снизить риск неблагоприятного исхода даже у таких тяжелых больных.

В 4-й группе летальность снизилась на 48%, больше на стадии шока: с 53 до 19%, меньше на стадии гнойных осложнений: с 33 до 19%. Несмотря на достоверное снижение летальности, снижения масштабов поражения брюшной полости в результате лечения не дошло, вероятно, за счет снижения доли летальных исходов на стадии шока, до развития обширных поражений брюшной полости и забрюшинного пространства. Отмечено некоторое снижение частоты особо тяжелых осложнений (шок, аррозивные кровотечения, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и пр.).

Таким образом, данный вариант течения некротического панкреатита характеризуется крайне высоким риском развития тяжелых осложнений и летального исхода даже при своевременно начатом лечении, которое способно улучшить прогноз и у этой категории больных. Представленные результаты статистически достоверны.

Итак, предложенный подход к выбору тактики лечения с учетом не только имеющихся клинических, лабораторных и инструментальных данных, но и с учетом оценки риска неблагоприятного течения некротического панкреатита по значениям альбуминовых показателей позволил значительно улучшить результаты лечения при всех вариантах течения болезни. При данном подходе часть пациентов получает терапию, интенсивность которой формально не соответствует имеющемуся в данный момент клиническому течению некротического панкреатита, то есть лечение можно считать упреждающим.

Отказ от необходимости использования сложных интегральных шкал и дорогостоящих показателей для уточнения прогноза позволил существенно упростить и сократить время обследования больных, необходимое для раннего выбора тактики лечения. Благодаря этому можно существенно снизить частоту тяжелых осложнений, сроки госпитального лечения и летальность пациентов с некротическим панкреатитом.

### Список литературы

1. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. – М.: ГЭОТАР, 1998. – Кн. 2. – С. 440 с.
2. Бурневич С.З., Гельфанд Б.Р., Орлов Б.Б., Цыденжапов Е.Ц. Деструктивный панкреатит: современное состояние проблемы // Вестн. хир. – 2000. – Т. 159, № 2. – С. 116–123.
3. Гринберг А.А., Грызунов Ю.А., Черныш Т.И., Добрецов Г.Е. К вопросу о раннем прогнозе течения распространенного перитонита // Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю.А. Гры-

- зунова, Г.Е. Добрецова. – М.: ГЭОТАР, 1998. – Кн. 2. – С. 286–295.
4. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Будурова М.Д. Оценка объема органических и внеорганических поражений при остром деструктивном панкреатите и ее влияние на летальность // Анналы хир. – 2002. – № 1. – С. 35–42.
5. Кон Е.М., Черкасов В.А. Оценка тяжести заболевания при остром панкреатите // Материалы 9-го Всерос. съезда хирургов. Волгоград, 20–22 сент. 2000 г. – С. 62–63.
6. Краснорогов В.Б., Толстой А.Д., Веселов В.С. и др. Раннее выявление и упреждающее лечение тяжелого острого

- панкреатита // Материалы 9-го Всерос. съезда хирургов. Волгоград, 20–22 сент. 2000 г. – С. 57–58.
7. Криворучко И.А., Тищенко А.М., Смачило Р.М., Гусак И.В. Раннее энтеральное зондовое питание при тяжелом остром панкреатите // Материалы 9-го Всерос. съезда хирургов. Волгоград, 20–22 сент. 2000 г. – С. 64.
8. Кузнецов Н.А., Родман Г.В., Добрецов Г.Е., Шалаева Т.И. Прогнозирование тяжести течения и исхода острого панкреатита // Рос. мед. журн. – 2003. – № 5. – С. 20–25.
9. Материалы 9-го Всерос. съезда хирургов. Волгоград, 20–22 сент. 2000 г. –

С. 23–24, 28, 76, 79, 135.

10. Родоман Г.В., Шапаева Т.И., Добрецов Г.Е., Коротаев А.Л. Прогноз течения гнойно-воспалительных хирургических заболеваний брюшной полости с помощью флюоресцентного теста на альбумин // Вестн. хир. – 1999. – Т. 158, № 3. – С. 42–45.

11. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения // Проект 9-го Всерос. съезда хирургов. Волгоград, 20–22 сент. 2000 г. // Consilium medicum. – 2000. – Т. 3, № 6. – С. 1–15.

12. Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. и др. Острый панкреатит /

Под ред. В.С. Савельева. – М.: Изд. НЦССХ РАМН, 2000. – 60 с.

13. Филин В.И., Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология: Справочник для врачей. – СПб: Питер, 1994. – С. 32–33.

14. Chen C.C., Wang S.S., Lee F.Y., Chang F.Y. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis // Amer. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 94, N 1. – P. 213–218.

15. Heath D.I., Cruickshank A., Gudgeon A.M. et al. The relationship between pancreatic enzyme release and activation and the acute-phase protein response in patients with acute pancreatitis // Pancreas. – 1995. – Vol. 10, N 4. – P. 347–353.

16. Neoptolemos J.P., Kemppainen E.A., Mayer J.M. et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study // Lancet. – 2000. – Vol. 355, N 9219. – P. 1955–1960.

17. Nyman K.M., Uhl W., Forsstrom J. et al. Serum phospholipase A2 in patients with multiple organ failure // J. Surg. Res. – 1996. – Vol. 60, N 1. – P. 7–14.

18. Pezzilli R., Billi P., Miniero R. et al. Serum interleukin-6, interleukin-8, and beta-2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with serum C-reactive protein // Dig. Dis. Sci. – 1995. – Vol. 40, N 11. – P. 2341–2348.

УДК 616.361-009-08

## Принципы лечения диспепсии при дискинезиях желчевыводящих путей

Р.А. Иванченкова

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

Диспепсия характерна для всех форм дискинезии желчевыводящих путей. При дискинезиях нарушается полостное пищеварение, часто развивается недостаточность секреторной функции желудка, что в свою очередь влияет на состав микрофлоры кишечника. Общие принципы лечения включают нормализацию механизмов желчеобразования и желчевыделения, а также устранения диспептических проявлений.

**Ключевые слова:** диспепсия, дискинезия желчевыводящих путей, диарея.

**Д**испепсия, или диспептический синдром – проявление нарушения процессов переваривания и всасывания пищи в желудочно-кишечном тракте. Процесс переваривания и всасывания пищи – сложный механизм, включающий в себя:

- 1) полостное пищеварение;
- 2) мембранное пищеварение;
- 3) собственно всасывание и транспорт нутриентов через кишечную стенку.

Всасывание является конечной стадией пищеварения и происходит в основном в тонкой кишке, где сосредоточено наибольшее количество ферментов. В проксимальных отделах кишки обрабатываются и подготавливаются к всасыва-

нию питательные вещества при участии ферментов гидролаз.

Начальный этап пищеварения – разрушение полимеров белков, жиров и углеводов до олигомеров. Затем в области мембран энтероцитов завершается гидролиз олигомеров до мономеров (аминокислот, моносахаридов, жирных кислот, моноглицеридов), которые и абсорбируются микроворсинками.

Мембранное (пристеночное) пищеварение осуществляется на апикальной поверхности энтероцитов также с помощью гидролаз. Все вещества, не расщепленные ферментами (целлюлоза, пектины, декстрины, часто лактоза и др.), поступают в толстую кишку, где

подвергаются бактериальному гидролизу. Не абсорбированные продукты гидролиза эвакуируются из кишки в виде каловых масс.

Диспепсия характерна для всех форм дискинезий желчевыводящих путей. Выделяют две основные группы дискинезий внепеченочных желчных путей: *первичные* и *вторичные*. Существуют также *симптоматические* дискинезии.

Первичные и вторичные дискинезии разделяют:

1) на *гипертонически-гиперкинетическую форму* дискинезии желчного пузыря:

а) с дистонией сфинктера Одди (по гипертоническому типу, по гипотоническому типу), с гипертонусом сфинктера Люткенса, дис-



Нарушение желчеобразования и желчевыделения при гипомоторной дискинезии желчного пузыря

тонией обоих сфинктеров;

б) без дистонии сфинктеров (нормотония сфинктеров).

2) на гипотонически-гипокинетическую форму дискинезии желчного пузыря:

а) с дистонией сфинктера Одди (по гипертоническому типу, по гипотоническому типу), с гипертонусом сфинктера Люткенса, дистонией обоих сфинктеров;

б) без дистонии сфинктеров (нормотония сфинктеров).

При дискинезиях нарушается преимущественно полостное пищеварение, обусловленное:

- нарушением смешивания ферментов с химусом (дискинезия тонкой кишки), что ухудшает его подготовку к воздействию ферментов;

- снижением секреции панкреатических ферментов или их инактивацией (изменение рН в двенадцатиперстной кишке);

- снижением секреции гастроинтестинальных гормонов, вырабатываемых в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, в частности холецистокинина, влияющих на функциональное состояние желчевыводящих путей (снижение acidификации двенадцатиперстной кишки при недостаточности секреторной функции желудка);

- дефицитом желчных кислот в тонкой кишке (снижение общего

пула желчных кислот, ускорение деконъюгации желчных кислот при усилении микробной колонизации тонкой кишки), вследствие чего недостаточно эмульгируется жир.

Прогрессирование болезни приводит к нарушению пристеночного пищеварения, всасывания (см. рисунок).

При дискинезиях желчевыводящих путей часто развивается недостаточность секреторной функции желудка, являющаяся причиной:

- уменьшения продукции пепсина (нарушение расщепления белков);

- снижения бактерицидного действия желудочного сока (избыточная микробная колонизация тонкой кишки, воспалительные изменения слизистой оболочки проксимального отдела тонкой кишки, обуславливающие изменение чувствительности рецепторов, реагирующих на уровень объема и осмотического давления в тонкой кишке);

- снижения acidификации в двенадцатиперстной кишке.

Нарушение переваривания и всасывания приводит к появлению симптомов, называемых *диспепсией*. При усилении этих нарушений возможны снижение массы тела, развитие гиповитаминоза и белковой недостаточности.

Наблюдаются снижение аппетита, ощущение чувства горечи во рту, нарушения стула, метеоризм. Нередко у больных бывают запоры, но чаще – поносы или смена их запорами. Хотя поносы неупорные, однако причиняют больным беспокойство и заставляют их выборочно относиться к диете. Слабость, раздражительность и снижение работоспособности свидетельствуют о нарушениях метаболических процессов в организме (недостаток витаминов групп А, В, К).

Общий принцип лечения дискинезий желчевыводящих путей:

1) стремление нормализовать процессы нейрогуморальной регуляции механизмов желчевыделения;

2) лечение больного органа – источника патологических рефлексов на мускулатуру желчного пузыря и желчных протоков;

3) лечение дискинезии, характер которого определяется типом дискинетических расстройств;

4) устранение диспептических проявлений.

Одна из основных задач лечения – *устранение невротических расстройств*. Для успешного лечения применяют седативные препараты, особенно при гиперкинетических формах дискинезий. Целе-

сообразно применение легких (дневных) транквилизаторов: *беллатаминала, беллоида, рудотеля*.

Лечение начинают с небольших доз (например,  $1/2$  или  $1/3$  таблетки рудотеля 4 раза в сутки, 5-й прием – на ночь). При отсутствии седативного эффекта дозу увеличивают, но при условии сохранения работоспособности больного. Возможно применение препаратов, основанных на травах: *корень валерианы, ново-пассит* и другие седативные сборы.

**Диетотерапия** (5-й стол) предусматривает:

- исключение продуктов, способствующих обострению хронических болезней, провоцирующих болевой приступ (спазм сфинктеров);

- регулирующее влияние на желчеотделение, уменьшение литогенных свойств желчи;

- стимулирование обменных процессов в печени, улучшающих процессы желчеобразования;

- предотвращение развития или прогрессирования жировой дистрофии.

Кроме того, дробное питание в одни и те же часы является хорошим стимулятором желчеотделения.

**Лекарственная терапия** проводится в соответствии с характером поражения желчевыводящих путей. Используется следующая клиническая классификация препаратов, влияющих на процессы желчеобразования и желчевыделения.

#### **Лекарственные средства, стимулирующие желчеобразовательную функцию печени (холеретики)**

1. Препараты, стимулирующие образование желчных кислот и увеличивающие секрецию желчи, – кислотозависимую фракцию (*истинные холеретики*):

а) содержащие желчь, желчные кислоты – *аллохол, холензим, лиобил* имеют в своем составе сухую желчь животных; препараты *хенодесоксихолевой* и *урсодезоксихолевой кислот* увеличивают пул желчных кислот, объем секре-

тируемой желчи, тормозят синтез холестерина, изменяют соотношение содержания желчных кислот и холестерина с повышением уровня конъюгированных желчных кислот;

б) химического синтеза – *никодин, оксафенамид*; вызывают желчегонное и бактерицидное действие, усиливают образование и выделение желчи;

в) растительного происхождения – *фламин* – сухой концентрат бессмертника (цмина) песчаного, *холосас* – сироп из сгущенного экстракта плодов шиповника, *фехихол, холагол, холафлукс* – препараты, содержащие красящее вещество куркумы, стимулируют образование желчных кислот и секрецию желчи.

2. Препараты, увеличивающие секрецию желчи преимущественно за счет водного компонента (*гидрохолеретики*), влияющие на кислотонезависимую фракцию желчи, – производные *салициловой кислоты*, препараты *валерианы, минеральные воды*. К этой групп относится *одестон (гимекромон)*, обладающий желчегонным и одновременно спазмолитическим действием.

#### **Лекарственные средства, стимулирующие желчевыделительную функцию печени**

1. Препараты, повышающие тонус желчного пузыря и снижающие тонус желчных путей (*холекинетики*) – *холецистокинин, сульфат магния, питуитрин*; яичные желтки и некоторые травы и сборы, представленные выше.

2. Препараты, расслабляющие тонус желчных путей и сфинктеров (*холеспазмолитики*) – *сульфат атропина, платифиллин, эуфиллин, метацин, нитроглицерин, амилнитраты, экстракт белладонны сухой*, препараты *барбариса обыкновенного, но-шпа, бускопан*.

Хорошо себя зарекомендовал *дицетел (пинаверия бромид)* – высокоселективный спазмолитик, понижающий тонус гладкой мус-

кулатуры желудочно-кишечного тракта, не вызывает типичные для антагонистов кальция антихолинэргические и аритмогенные эффекты. Назначение этого препарата целесообразно при гиперкинетических формах дискинезии желчевыводящих путей и дискинезии кишечника. Одна таблетка *дицетела (пинаверия бромид)* содержит 50 мг активного вещества. Назначают его по 50 мг 3–4 раза в сутки, суточная доза – не более 300 мг.

Выделение подгруппы холеспазмолитиков, конечно, условно, так как включает препараты разного механизма действия, но объединенных способностью воздействовать на тонус и сократительную способность гладкой мускулатуры желчевыводящих путей.

**Заместительная терапия ферментами** направлена на улучшение полостного пищеварения. Подбирается индивидуально в зависимости от кислотообразующей функции желудка и внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Назначают препараты с достаточным содержанием *амилазы, липазы* и *протеаз*, имеющие в своем составе желчь (*фестал*) или пепсин (*панзинорм*), последние предпочтительнее при снижении кислотообразования.

Возможно применение микрогранулированных ферментов с кислотоустойчивым покрытием, обеспечивающим наибольшую активность препарата в двенадцатиперстной кишке (*панцитрат, креон*).

**Диарея при дискинезиях желчевыводящих путей** может быть разного генеза. Чаще развивается секреторная диарея вследствие нарушения переваривания жиров. Неподготовленные к всасыванию жиры (недостаточное эмульгирование) гидроксилируются в полости тонкой кишки бактериями. Образовавшиеся продукты гидроксирования, как и токсины бактерий, цитотоксины, стимулируют секреторную активность энтероцитов, увеличивая объем воды.

Диарея, обусловленная желчными кислотами (выброс большого объема желчи при гипермоторной дискинезии, стимулировании гипотоничного желчного пузыря, лечение препаратами желчных кислот), также является секреторной, поскольку они стимулируют секрецию в криптах кишки.

Секреторная диарея уменьшается при голодании. В результате нарушения процессов переваривания при погрешностях в диете могут образовываться осмотически активные вещества, не абсорбируемые в кишке (лактоза, белки и др.).

Кал при погрешностях в диете изменяется в зависимости от характера нарушения пищеварения и механизма развития диареи. Так как при дискинезиях желчевыводящих путей чаще всего страдает переваривание жиров, объем фекалий обычно увеличен (полифекалия). Экскременты кашицеобразной консистенции или жидкие (при значительном увеличении водной составляющей),

плохо смываемые с унитаза (стеаторея), с неприятным запахом.

Нарушение всасывания углеводов и белков (осмотический тип диареи) обуславливает усиление газообразования (метеоризм). Образуемый газ не всегда находит выход и скапливается в кишечнике, создавая тягостное ощущение вздутия живота. Больных беспокоит чувство переполнения в животе, урчание.

Продукты брожения (метан, водород, масляная кислота и др.) раздражают кишку и усиливают эти симптомы. Фекалии жидкие или кашицеобразные, светлые, легкие (из-за пузырьков газа в нем), плавающие на поверхности воды, без примесей слизи и крови.

***При развитии диареи показаны:***

1) строгая диета (или кратковременный голод);

2) адсорбирующие, вяжущие, обволакивающие средства (*белая глина, препараты висмута, растительные отвары черники, коры ду-*

*ба и др.*), *сметта*, которая помимо указанных качеств обладает стабилизирующим влиянием на слизистый барьер, способствуя таким образом восстановлению физиологии кишки и пристеночного пищеварения;

3) регуляторы кишечной моторики при гипермоторной дискинезии (*лоперамид* – по 2 мг 3–4 раза в сутки, длительность приема определяется частотой стула);

4) антисептики с широким спектром действия, не влияющие на лакто- и бифидофлору (*интестопан, интетрикс* – по 1 капсуле 3 раза в день в течение 5 дней).

В результате нарушения процессов пищеварения (преимущественно полостного) при дискинезиях желчевыводящих путей возможно изменение нормальной микрофлоры кишки – снижение частоты облигатных форм микроорганизмов (бифидобактерий, лактобацилл и др.) и повышение числа условно-патогенных видов. В этих случаях показаны микробные пробиотики (*препараты бифидо- и лактобактерий*).



УДК 616.37-002.2-085.245

## Клиническое применение пензитала при хроническом панкреатите

О.С. Шифрин, Е.Ю. Юрьева, В.Т. Ивашкин

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

Обсуждены вопросы лечения пациентов с болевой формой хронического панкреатита пензиталом. Сделан вывод о высокой эффективности применения данного ферментативного препарата у этой группы больных.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, хронический панкреатит, ферментативные препараты, пензитал.



Ферментативные препараты широко применяются при болезнях пищеварительной системы. Чрезвычайно важно назначение ферментативных средств лицам, страдающим различными формами хронического панкреатита (ХП) [1].

Выбор препарата для лечения больных ХП должен основываться прежде всего на абсолютном и относительном содержании ферментов в препарате. Так, высокое содержание протеаз показано при болевой форме панкреатита. Увеличенное содержание липазы необходимо для заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ).

Весомые обстоятельства, которые следует учитывать при выборе оптимальной для конкретного больного ферментативной терапии, – наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком, и величина таблеток или гранул, наполняющих капсулы. Наличие желчных кислот в составе препарата может усиливать величину панкреатической секреции, а это крайне нежелательно при воспалении ПЖ [2].

Из всех симптомов ХП наиболее сложно устранить боли, нередко инвалидизирующие пациентов и приводящих к частой повторной госпитализации. Первый этап терапевтического воздействия на боль при ХП – строгое соблюдение диеты, отказ от алкоголя, назначение антисекреторных и спазмолитических препаратов, анальгетиков, психотропных средств, а также, несомненно, подобранных индивидуально препаратов панкреатина.

Результаты современных исследований показывают, что пищеварительные панкреатические ферменты в традиционной таблетированной форме эффективно купируют боли в период обострения. Попадание ферментов ПЖ, прежде всего трипсина, в двенадцатиперстную кишку через рилизинг-систему секретина и холецистокинина уменьшает панкреатическую секрецию и обеспечивает функциональный покой органа.

Препараты панкреатина в энтеросолюбильной (кишечнорастворимой) оболочке показали высокую эффективность в лечении экзокринной недостаточности ПЖ [3]. Но недостаток подобного рода препара-

тов состоит в том, что ферменты не успевают активироваться в двенадцатиперстной кишке – основном месте выработки регуляторных пептидов ПЖ. В то же время низкая активность протеаз не позволяет прервать стимуляцию панкреатической секреции по механизму отрицательной обратной связи и не снижает давления в протоках железы. Механизм же развития болей при панкреатите тесно связан с фактором панкреатической гипертензии [4].

Таким образом, для купирования болевого синдрома лучше подходят не капсулированные ферменты, а традиционные таблетки или порошок панкреатина (рис. 1). С учетом изложенного появление нового таблетированного препарата «Пензитал», содержащего оптимально подобранный ферментативный комплекс, представляет несомненный интерес.

*Цель нашего клинического испытания* – оценка возможности применения препарата «Пензитал» в комплексной терапии ХП с болевым синдромом.

Пензитал назначали 30 больным с болевым синдромом в качестве единственного ферментативного

препарата, а 3 – на фоне применявшихся ранее препаратов в энтеросолюбильной оболочке. Характеристика основной группы представлена на рис. 2. Наблюдали больных: 11 – алкогольным панкреатитом, 12 – билиарным панкреатитом, 7 – криптогенным панкреатитом. Болевой синдром наблюдался у всех больных. Уровень болевого синдрома оценивался по балльной шкале (рис. 3). У 9 больных основной группы стул был учащен (рис. 3).

На фоне стандартной терапии назначали пензитал по 2 таблетки 3 раза в день во время еды. Исходную терапию на фоне лечения пензиталом не изменяли. Уменьшение или исчезновение болевого синдрома наблюдалось у 20 (66,7±8,6%) пациентов. Чаще всего боли уменьшались к 5–6-му дню приема препарата. Болевой синдром уменьшался после назначения пензитала также у пациентов, у которых ферментативные препараты в энтеросолюбильной оболочке оказались малоэффективными. Подобное наблюдение иллюстрирует следующий пример.

Больная С., 53 лет, обратилась в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко в августе 2003 г. с жалобами на боли в левом подреберье и эпигастрии, возникавшие после еды через 30–40 мин и иррадиировавшие в спину, учащенный кашицеобразный стул (3–4 раза в сутки), похудание за год на 3–4 кг.

Считает себя больной 3 года, в течение которых возникали периодические боли в правом подреберье и в эпигастриальной области. Через 9 мес после начала болезни выявлены камни в желчном пузыре. Вскоре присоединились боли в левом подреберье с иррадиацией в спину, учащенный стул. Проведена холецистэктомия. После операции боли уменьшились, затем усилились вновь. Бессистемно принимала различные ферментативные препараты без какого-либо положительного эффекта. Причем ферментативные препараты, содер-

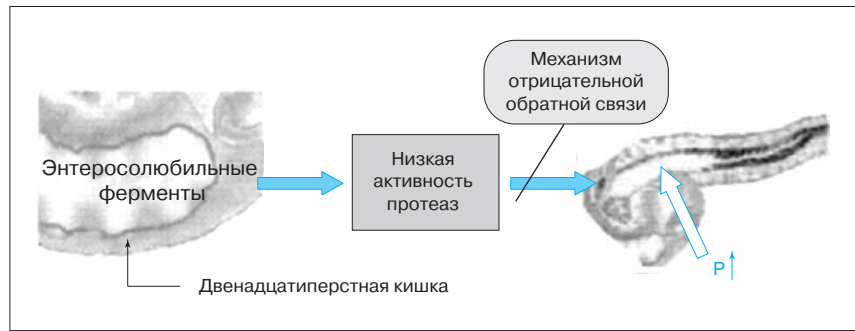


Рис. 1. Характер действия ферментов в энтеросолюбильной оболочке

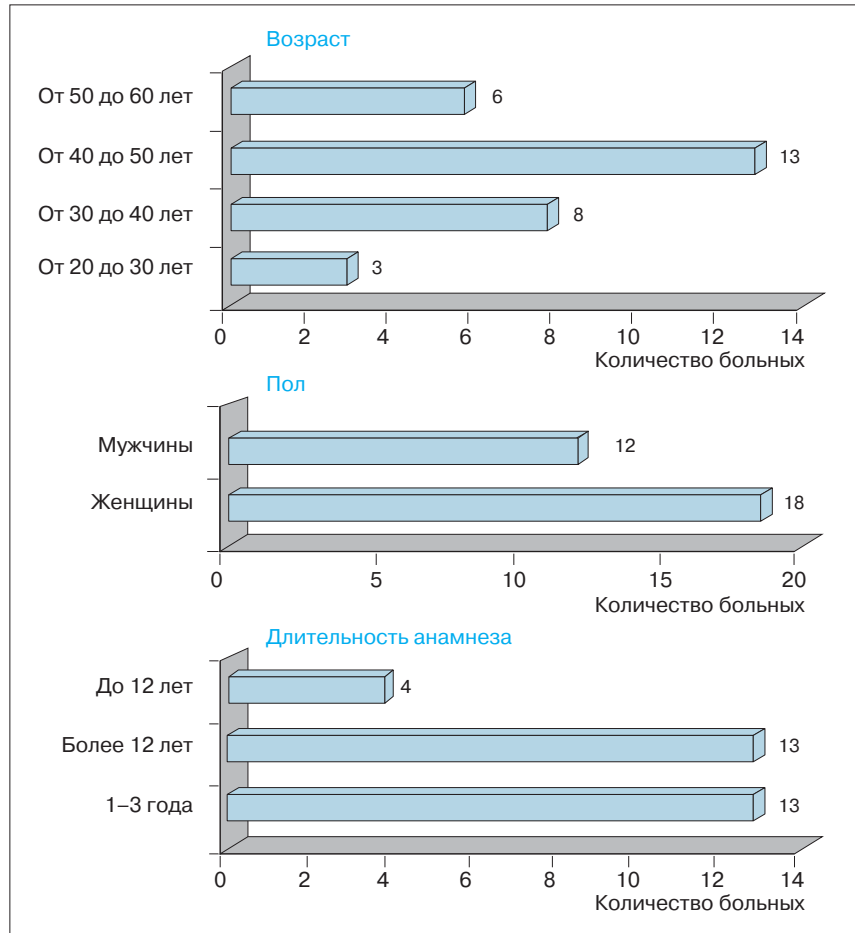


Рис. 2. Характеристика основной группы больных

жавшие желчные кислоты, вызывали усиление болей.

При обращении в клинику пациентке поставлен диагноз хронического билиарного панкреатита. Назначен панцитрат, на фоне приема которого стул стал реже, уменьшился метеоризм. Однако интенсивность болей существенно не изменилась. К терапии был добавлен пензитал. Через 2–3 дня комбинированного приема фер-

ментных препаратов боли значительно уменьшились.

В нашем исследовании больным основной группы не назначали вместе с таблетками пензитала микрокапсулированные ферментативные препараты. Вместе с тем на фоне лечения пензиталом уменьшалась экзокринная панкреатическая недостаточность: из 9 пациентов у 6 уменьшилась частота стула, улучшилась консистенция кала.

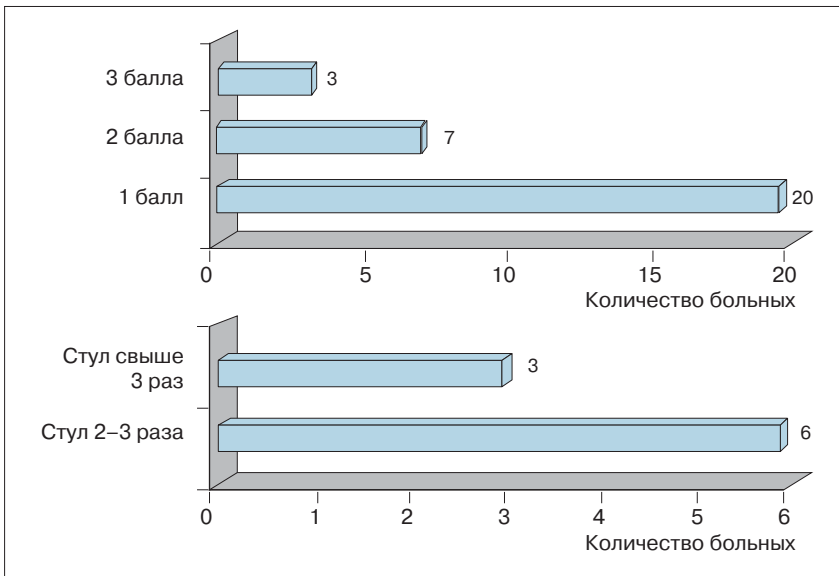


Рис. 3. Уровень болевого синдрома и частота стула

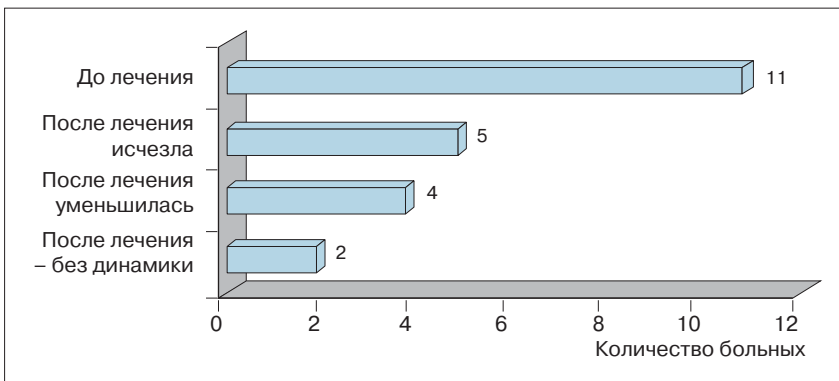


Рис. 4. Динамика стеатореи

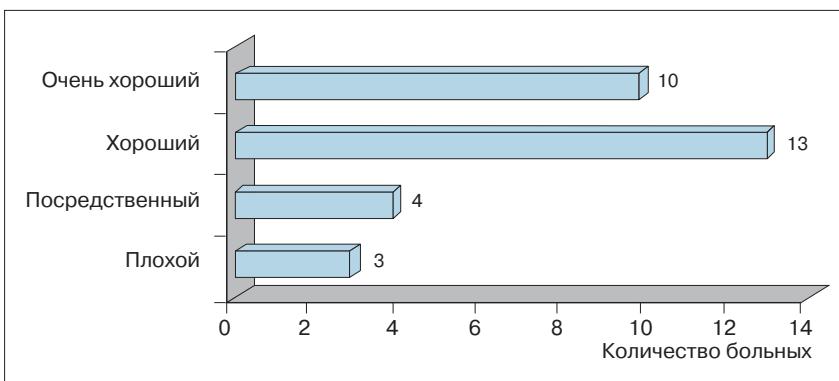


Рис. 5. Оценка пациентами эффекта терапии

При копрологическом исследовании свободный жир в кале выявлен у 11 пациентов. Через 2 нед лечения у 9 больных стеаторея в кале исчезла или уменьшилась (рис. 4). Только у одной пациентки на фоне применения пензитала наблюдалась крапивница, исчезнувшая после отмены препарата через 2–3 дня.

Практический интерес представляет оценка больным эффективности препарата (рис. 5). Положительная в целом оценка больными эффективности пензитала подразумевает высокий их настрой на прием препарата в будущем.

Если учесть сбалансированное содержание ферментов ПЖ в пензитале, то данный препарат является весьма выигрышным в таком важном вопросе, как соотношение *цена/качество*. Назначая пензитал, врач может быть больше уверен, что пациент станет выполнять все рекомендации, в том числе и приобретать препарат благодаря его приемлемой стоимости.

### Выводы

1. Ферментативный препарат пензитал является эффективным средством в комплексной терапии больных хроническим панкреатитом с болевым синдромом.

2. При сочетании болевого синдрома с умеренно сниженной экзокринной функцией поджелудочной железы пензитал можно использовать без добавления других ферментативных средств.

3. При сочетании болевого синдрома с выраженными нарушениями экзокринной функции поджелудочной железы пензитал можно сочетать с применением микрокапсулированных средств, покрытых энтеросолюбильной оболочкой.

### Список литературы

1. Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М.: ООО «Изд. дом «М-Вести», 2001. – 458 с.
2. Охлобыстин А.В. Современная тактика

лечения хронического панкреатита // *Consilium medicum*. – 2001. – Т. 4, № 6. – С. 292–295.

3. Banks P.A. Acute and chronic pancreatitis // *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology / diagnosis / management / Ed. by M. Feldman, Bruce F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger*.

– 6th ed. – W.B. Saunders co, 1998.

4. Halm U., Loser C., Lohr M. et al. A double-blind, randomized, multicentre Crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 13, N 7. – P. 951–957.

## Повышается ли риск развития бактериальных инфекций при нейтропении, индуцированной интерферонотерапией?

**Н**арушение костномозгового кроветворения – осложнение, часто встречающееся у больных гепатитом С при лечении интерфероном. Нередко это вынуждает прекратить терапию или уменьшить дозу препарата. Исходная нейтропения также часто служит основанием для отказа от назначения интерферона. По данным североамериканской статистики, в общей популяции частота нейтропении достигает 5% среди представителей негроидной расы и 0,3% – среди белого населения; в общем количестве больных гепатитом С эти показатели составляют 12 и 1,4% соответственно.

Клиническое значение интер-

ферониндуцированной нейтропении было оценено в исследовании, проведенном в Национальном институте здоровья, в которое вошли 119 больных гепатитом С, получавших комбинированную терапию интерфероном альфа-2b и рибавирином.

Исходное количество нейтрофилов варьировало от 855 до 6159 клеток в 1 мкл (у 5 пациентов их число было менее 1500 в 1 мкл), а на фоне лечения уменьшилось у 34%, при этом у 63% из них составило менее 1500 клеток в 1 мкл (по крайней мере в одном анализе). Ни у одного больного нейтропенией за весь период наблюдения не отмечено развития бактериальной инфекции. Единственный случай выявлен у

пожилого пациента с циррозом, у которого нейтропения отсутствовала. Представляет интерес тот факт, что единственным исходным фактором прогноза развития бактериальной инфекции явилось низкое количество ретикулоцитов.

Опубликованные недавно результаты противовирусной терапии пегилированными интерферонами указывают на более высокую частоту нейтропении на фоне их применения по сравнению с таковой при лечении интерферонами короткого действия. Вместе с тем развитие бактериальных осложнений как побочного эффекта интерферонотерапии маловероятно даже при снижении количества нейтрофилов до уровня менее 750 клеток в 1 мкл.

Soza A. et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alpha and ribavirin for chronic hepatitis C // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. 1273–1279.

### Задача

Мужчина 23 лет обратился к гастроэнтерологу районной поликлиники с жалобами на ощущение инородного тела за грудиной и незначительную болезненность при глотании. Жалобы появились через неделю после перенесенного гриппа. Врач назначил эзофагогастроскопию, при которой выявлены катаральный эзофагит и единичные фибриновые наложения, легко отделяющиеся от слизистой оболочки пищевода (рис. 1 на 1-й стороне обложки).

Сделано заключение о наличии кандидозного эзофагита, развившегося на фоне ослабления иммунитета после вирусной инфекции. Анализы крови не выполнялись.

Для лечения кандидоза был назначен нистатин в дозе 1,5 млн. ЕД в сутки в течение 10 дней. На фоне лечения самочувствие улучшилось. На контрольную эзофагоскопию не пришел.

### Вопрос 1

Какие ошибки допущены врачом при обследовании и лечении пациента?

### Ответ

1. Выявление кандидозного эзофагита требует обязательно-

го исключения ВИЧ-инфекции.

2. Нистатин обладает недостаточной антикандидозной активностью (преимущественно фунгистатической). В связи с этим его применение при кандидозном эзофагите нецелесообразно.

Через неделю после окончания курса лечения нистатином у больного появились прогрессирующее затруднение глотания, болезненность при глотании и похудание. При обследовании в медицинском центре выявлена ВИЧ-инфекция. Выполнена повторная эзофагогастроскопия (рис. 2 на 1-й стороне обложки).

### Вопрос 2

Расположите в порядке убывания частоты клинические симптомы кандидозного эзофагита:

- А) одинофагия;
- Б) дисфагия;
- В) снижение массы тела;
- Г) тошнота;
- Д) поражение слизистой оболочки ротовой полости.

### Ответ

Б–А–Д–Г–В.

### Вопрос 3

Какие дополнительные методы исследования целесообразно применить у больного кандидоз-

ным эзофагитом при тяжелой одинофагии?

### Ответ

Выраженная болезненность при глотании должна заставить врача заподозрить наличие дополнительных ВИЧ-ассоциированных факторов поражения пищевода, в частности герпетическую и цитомегаловирусную инфекции. Для их исключения следует выполнить цитологическое или гистологическое исследование слизистой оболочки пищевода, изучить полученный биопсийный материал с помощью световой микроскопии, желательна используя иммуногистохимические методы.

### Вопрос 4

Какие препараты применяются для лечения ВИЧ-ассоциированного кандидозного эзофагита?

### Ответ

К препаратам первого ряда относятся кетоконазол и флюконазол, к препаратам резерва – итраконазол и амфотерицин В. Помимо этиотропных лекарственных средств, у пациентов с тяжелой нейтропенией целесообразно введение гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора и (или) концентрата гранулоцитов.

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

Правила для авторов см. на сайте [www.m-vesti.ru](http://www.m-vesti.ru)