

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 2, 2002

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

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

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 12 000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

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

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

Для корреспонденции:
125284, Москва, а/я 74
E-mail: rm-vesti@mtu-net.ru
Электронная версия журнала находится
в Интернете на вэб-сайте
<http://www.mtu-net.ru/rmvesti>

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

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии»

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>Е.А. Полуэктова</i> Лечение болезни Крона	2
<i>В.Т. Ивашкин, А.В. Охлобыстин, Н. Баярма</i> Использование метода определения панкреатической эластазы в кале в диагностике хронического панкреатита	8
<i>И.В. Маев</i> Хронические эрозии желудка: механизмы этиопатогенеза и новые подходы к лечению	15
<i>К.-Й. Гундерманн</i> Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов	21
<i>В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская</i> Новый шанс победить гепатит С	25
<i>Н.Н. Багмет</i> Современные возможности хирургического лечения неосложненной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.	30
Вести мировой гастроэнтерологии	34
Школа клинициста	36

УДК (616.345-002.44+616.344-002-031.84)-089:616.344-089

Лечение болезни Крона

Е.А. Полуэктова

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

Приведены результаты исследований эффективности и безопасности применения препаратов различных фармакологических групп (глюкокортикоиды, препараты 5-АСК, антимаболиты, иммуносупрессивные препараты, антибиотики) для индукции и поддержания ремиссии болезни Крона. Назначение глюкокортикоидов является наиболее эффективным способом лечения обострений болезни Крона: ремиссии удалось достичь у 70% пациентов, леченных преднизолоном в дозе 40–60 мг/сут, и у 30% больных, получавших плацебо; эффект лечения отсутствовал у 73% лиц, принимавших пентасу, и у 34% больных, леченных метилпреднизолоном. При локализации патологического процесса в терминальном отделе подвздошной кишки и/или правой половине толстой кишки целесообразно назначение будесонида в связи с меньшим риском возникновения побочных эффектов (у 55% больных, получавших преднизолон, и у 29% пациентов, принимавших будесонид). Медикаментозная терапия, применяемая для поддержания ремиссии (препараты 5-АСК, иммуносупрессивные препараты), дает весьма умеренный эффект (на фоне приема препаратов 5-АСК частота рецидивов заболевания уменьшалась на 10–20% в год; частота сохранения ремиссии на протяжении года в группе больных, принимавших азатиоприн, составила 67%, а в группе пациентов, получавших плацебо, – 52%).

Ключевые слова: болезнь Крона, глюкокортикоиды, 5-аминосалициловая кислота, антимаболиты, иммуносупрессоры, антибиотики.

В связи с тем что этиология и патогенез болезни Крона остаются неизвестными, лечение заболевания сводится главным образом к подавлению активности воспалительного процесса и поддержанию ремиссии.

Основу медикаментозной терапии составляют глюкокортикоиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), иммунодепрессанты и антимаболиты. Эффективность и безопасность препаратов указанных групп тщательно изучена при проведении клинических исследований.

Препараты, применяемые для индукции ремиссии

Глюкокортикоиды. Традиционные глюкокортикоидные соединения – преднизолон, 6-метилпреднизолон – являются высокоэффективными препаратами, применяемыми при лечении болезни Крона. Согласно данным Европейского общества по изучению болезни Крона приблизительно у 70% пациентов, лечившихся преднизолоном в дозе 40–60 мг/сут, через 3–4 мес наступала ремиссия заболевания, в то время как при

использовании плацебо ремиссии удавалось достичь лишь в 30% случаев (табл. 1).

Как известно, глюкокортикоиды обладают противовоспалительным, противоаллергическим, иммуносупрессивным и антиэкссудативным свойствами. Однако наряду с мощным терапевтическим воздействием традиционные глюкокортикоиды имеют существенный недостаток: у 55–70% больных наблюдаются выраженные побочные эффекты (задержка жидкости, кушингоидные симптомы и др.).

В связи с этим был создан препарат, оказывающий минимальное

Таблица 1. Сравнительная эффективность применения преднизолона и плацебо с целью достижения ремиссии болезни Крона, по данным Европейского общества по изучению болезни Крона (Grade A)

Препарат, доза	Длительность терапии, мес	Достижение ремиссии, %
Преднизолон, 40–60 мг/сут	3–4	70
Плацебо	3–4	30

системное действие, – будесонид. При приеме внутрь будесонид освобождается в подвздошной кишке, поэтому его применяют при поражении подвздошной или правых отделов толстой кишки.

При сравнении эффективности будесонида в дозе 9 мг/сут и преднизолона – 40 мг/сут установлена несколько большая эффективность преднизолона, в то же время побочные эффекты, характерные для глюкокортикоидов, отмечены у

55% больных, принимавших преднизолон, и лишь у 29% пациентов, получавших будесонид (табл 2).

си заболевания удалось достичь у 43% пациентов, принимавших пентасу по 4 г/сут, и у 18% больных, которым было назначено плацебо. У пациентов, принимавших препарат в дозе 1 или 2 г, достоверных отличий от эффекта плацебо не наблюдалось.

J. Scholmerich и соавт. [11] сравнивали эффективность препаратов 5-АСК и глюкокортикоидов у 62 больных, страдавших болезнью Крона. Пациенты были разделены

Таблица 2. Сравнительная эффективность применения будесонида и преднизолона с целью достижения ремиссии болезни Крона по P. Rutgeerts и соавт., 1994 (Grade A)

Препарат, доза	Эффективность, %	Побочное действие, %
Будесонид – 9 мг/сут	52	29
Преднизолон – 40 мг/сут	65	55

на две группы. В первой группе проводили терапию пентасой в дозе 2 г/сут, во второй – метилпреднизолоном в стандартной дозе на протяжении 24 нед. Отсутствие эффекта лечения наблюдалось у 73% лиц, принимавших пентасу, и у 34% больных, лечившихся метилпреднизолоном.

Таким образом, пентаса оказалась значительно менее эффективной, чем кортикостероиды.

При сравнении эффективности салофалька в дозе 3 г/сут и преднизолона в дозе 40 мг/сут ремиссии заболевания удалось достичь соответственно в 47 и 46% случаев [8], однако при анализе динамики

55% больных, принимавших преднизолон, и лишь у 29% пациентов, получавших будесонид (табл 2).

Препараты 5-АСК. Используются препараты 5-АСК (месалазин, пентаса), не содержащие сульфамида, вызывающего большое число побочных реакций. Эффективность препаратов данной группы для достижения ремиссии была тщательно изучена.

В исследовании J. Singleton и соавт. [12] более 300 пациентов со средней степенью активности заболевания были распределены на 4 группы. Больные получали 1; 2 или 4 г пентасы в сутки или плацебо на протяжении 16 нед. Ремис-

сия заболевания удалось достичь у 43% пациентов, принимавших пентасу по 4 г/сут, и у 18% больных, которым было назначено плацебо. У пациентов, принимавших препарат в дозе 1 или 2 г, достоверных отличий от эффекта плацебо не наблюдалось.

J. Scholmerich и соавт. [11] сравнивали эффективность препаратов 5-АСК и глюкокортикоидов у 62 больных, страдавших болезнью Крона. Пациенты были разделены

на две группы. В первой группе проводили терапию пентасой в дозе 2 г/сут, во второй – метилпреднизолоном в стандартной дозе на протяжении 24 нед. Отсутствие эффекта лечения наблюдалось у 73% лиц, принимавших пентасу, и у 34% больных, лечившихся метилпреднизолоном.

Таким образом, пентаса оказалась значительно менее эффективной, чем кортикостероиды.

При сравнении эффективности салофалька в дозе 3 г/сут и преднизолона в дозе 40 мг/сут ремиссии заболевания удалось достичь соответственно в 47 и 46% случаев [8], однако при анализе динамики

индекса активности болезни Крона (ИАБК) и качества жизни больных в процессе лечения выявлено более быстрое улучшение этих показателей у лиц, принимавших преднизолон.

В исследовании O.O. Thomsen и соавт. [15] 182 пациента с выраженной активностью заболевания получали либо будесонид по 9 мг/сут, либо пентасу по 4 г/сут. За 16 нед лечения удалось достичь ремиссии соответственно у 62 и у 36% больных.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что эффективность препаратов 5-АСК, применяемых с целью достижения ремиссии, лишь незначительно превосходит эффективность плацебо, в связи с чем целесообразность их назначения остается спорной.

Иммуносупрессивные препараты и антимаболизаторы. В связи с развитием у части больных резистентности к проводимой терапии или возникновением у отдельных пациентов стероидной зависимости может быть оправдано раннее назначение иммуносупрессивной терапии.

До недавнего времени пуриновые антимаболизаторы для лечения пациентов, рефрактерных к терапии кортикостероидами, широко не применялись, что, вероятнее всего, было связано с отсутствием доказательств их эффективности.

В одной из последних работ S. Candy и соавт. [3] были обследованы 63 пациента с обострением болезни Крона, которые получали преднизолон в стандартной убывающей дозе в течение более 3 мес и азатиоприн по 2,5 мг/кг ежедневно или преднизолон и плацебо на протяжении 15 мес (табл. 3). В первые 3 мес лечения

Таблица 3. Частота сохранения ремиссии болезни Крона при снижении дозы преднизолона и замещении его азатиоприном по S. Candy и соавт., 1995 (Grade A)

Схема лечения	Длительность лечения, мес	Больные, оставшиеся в состоянии ремиссии, %
Преднизолон – 60 мг/сут со стандартным уменьшением дозы + азатиоприн – 2,5 мг/кг в сутки	15	42
Преднизолон – 60 мг/сут со стандартным уменьшением дозы + плацебо	15	7

Таблица 4. Частота сохранения ремиссии болезни Крона при снижении дозы преднизолона и замещении его метотрексатом по B.G. Feagan и соавт., 1995 (Grade A)

Схема лечения	Длительность лечения, нед	Больные, оставшиеся в состоянии ремиссии, %
Преднизолон – 20 мг/сут со стандартным уменьшением дозы + метотрексат – 25 мг/нед	16	39
Преднизолон – 20 мг/сут со стандартным уменьшением дозы + плацебо	16	19

положительного эффекта азатиоприна не было обнаружено. Однако число пациентов, у которых сохранялась ремиссия после отмены преднизолона, было значительно большим в группе больных, получавших азатиоприн (42 и 7% соответственно).

Следовательно, для того чтобы оценить эффект пуриновых антиметаболитов, длительность терапии должна составлять не менее 3 мес.

В 1989 г. были опубликованы результаты открытого исследования эффективности метотрексата, проведенного у пациентов, рефрактерных к терапии глюкокортикоидами. У 2/3 больных на фоне лечения метотрексатом улучшилось самочувствие и уменьшилась потребность в преднизолоне. У некоторых из них наблюдалась также ремиссия заболевания, установленная эндоскопическим методом.

В 1995 г. B.G. Feagan и соавт. провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 140 пациентов, в анамнезе у которых были неудачные попытки отмены преднизолона. Больным назначали метотрексат в дозе 25 мг в неделю или плацебо на протяжении 16 нед. Начальная доза преднизолона составляла 20 мг в день со стандартным режимом уменьшения. У тех больных, у которых преднизолон удалось отменить, был выполнен ретроспективный анализ. Оказалось, что преднизолон отменен у 39% больных, лечившихся метотрексатом, и только у 19% лиц, получавших плацебо. Терапия метотрексатом давала возможность уменьшить среднюю дозу преднизолона, улучшить качество жизни, снизить ИАБК и концентрацию в сыворотке крови белков острой фазы

воспаления (табл. 4). В данном исследовании токсичности препарата не обнаружено.

При изучении эффективности циклоспорина в дозе, допустимой для длительного приема (5 мг/кг в сутки), положительных результатов достичь не удалось; это свидетельствует о том, что циклоспорин не может быть рекомендован для длительного лечения пациентов с болезнью Крона.

Новые иммуносупрессивные препараты. Как известно, при воспалительных заболеваниях кишечника отмечается избыточная продукция провоспалительных цитокинов: интерлейкинов, фактора некроза опухоли α (TNF α) и др.

При лечении болезни Крона антителами к TNF α (инфликсимаб) у 8 из 10 пациентов в течение 4 нед нормализовались показатели ИАБК и отчетливо улучшилась эндоскопическая картина [14].

Для определения эффективной дозы инфликсимаба было выполнено многоцентровое исследование, включавшее 108 пациентов с умеренно выраженной тяжестью заболевания и рефрактерностью к другим группам препаратов. Больные получали инфликсимаб в одной из 3 доз (5, 10 или 20 мг/кг в сутки) в виде однократной внутривенной инъекции или плацебо. Конечной целью исследования было достижение положительного ответа, определяемого как уменьшение на

70 пунктов по шкале активности болезни Крона по сравнению с исходным уровнем. Эффективность инфликсимаба не зависела от дозы препарата и составила 81,5%. Эффект плацебо отмечен у 16,7% больных (табл. 5). Побочные эффекты инфликсимаба в этом исследовании не изучались.

Таким образом, инфликсимаб может быть рекомендован больным с целью достижения ремиссии болезни Крона, однако необходимы дополнительные исследования безопасности его применения и длительности эффекта. До тех пор пока такие данные не будут получены, возможно использование инфликсимаба у лиц с рефрактерностью к другим препаратам. Кроме того, следует иметь в виду более высокий риск развития у больных, получающих инфликсимаб, аутоиммунных или лимфопролиферативных заболеваний.

Антибактериальные препараты. Антибактериальные препараты назначали эмпирически для лечения болезни Крона в течение многих лет. Во многих учебных пособиях приведены данные, свидетельствующие о высокой эффективности антибиотиков для индукции ремиссии заболевания, однако лишь небольшое количество исследований подтверждает правильность этих выводов.

L. Sutherland и соавт. [13] сравнивали результаты лечения метро-

Таблица 5. Сравнительная оценка эффективности применения инфликсимаба и плацебо с целью достижения ремиссии болезни Крона по S.R. Targan и соавт., 1997 (Grade A)

Препарат, доза	Число больных	Частота ремиссии, %
Инфликсимаб – 5 мг/кг в сутки	27	81,5
Инфликсимаб – 10 мг/кг в сутки	27	81,5
Инфликсимаб – 20 мг/кг в сутки	27	81,5
Плацебо	27	16,7

Таблица 6. Сравнительная эффективность применения метронидазола и плацебо с целью достижения ремиссии болезни Крона по L. Sutherland и соавт., 1991 (Grade A)

Препарат, доза	Длительность терапии, нед	Достижение ремиссии, %
Метронидазол – 10 мг/кг в сутки	16	36
Метронидазол – 20 мг/кг в сутки	16	27
Плацебо	16	25

нидазолом в дозе 10 или 20 мг/кг массы тела в сутки и плацебо на протяжении 16 нед. Ремиссии удалось достичь соответственно у 25; 36 и 27% больных ($p > 0,05$). Следовательно, полученные результаты не дали убедительных доказательств эффективности метронидазола (табл. 6).

В другом исследовании [9] сравнивали эффективность комбинации антибиотиков (ципрофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в день и метронидазол в дозе 250 мг 4 раза в день) и метилпреднизолона в дозе 0,7–1,0 мг/кг на протяжении 12 нед. Статистически достоверной разницы в частоте достижения ремиссии заболевания у пациентов обеих групп не обнаружено: при применении комбинированной антибиотикотерапии она была достигнута у 46% больных, при проведении стероидной терапии – у 63% (табл. 7).

проявлений заболевания, заставляют отдать предпочтение глюкокортикоидной терапии.

Таким образом, применение глюкокортикоидов – наиболее эффективный способ лечения обострения болезни Крона. Если патологический процесс локализуется в терминальном отделе подвздошной кишки и/или правой половине толстой кишки, более оправдано назначение будесонида, учитывая меньший риск возникновения побочных эффектов по сравнению с традиционными глюкокортикоидами (Grade A).

Поддержание ремиссии

Проведение поддерживающей терапии ставит своей целью предотвращение рецидива симптомов заболевания, снижение рис-

сонид, азатиоприн, препараты 5-АСК и метотрексат.

Будесонид. Эффективность будесонида для индукции ремиссии болезни Крона позволяет предположить, что длительная терапия этим препаратом может способствовать поддержанию ремиссии. В 3 исследованиях сравнивали эффективность применения будесонида в дозе 6 мг/сут, 3 мг/сут и плацебо в течение 1 года. Препарат назначали после достижения ремиссии заболевания.

G. Greenberg и соавт. [4] определили, что средняя продолжительность ремиссии болезни Крона достоверно различалась в 3 группах. У пациентов, леченных будесонидом, ремиссия была более длительной, чем у получавших плацебо: 178 дней при применении будесонида в дозе 6 мг/сут, 124 дня – при его дозе 3 мг/сут и 39 дней – у по-

Таблица 7. Сравнительная эффективность применения комбинированной антибактериальной терапии и глюкокортикоидов с целью достижения ремиссии болезни Крона по С. Prantera и соавт., 1991

Схема лечения	Число больных	Длительность лечения, нед	Достижение ремиссии, %
Ципрофлоксацин – 500 мг 2 раза в сутки + метронидазол – 250 мг 4 раза в сутки	22	12	46
Метилпреднизолон – 0,7–1,0 мг/кг в сутки	19	12	63

Небольшое число пациентов, включенных в это исследование, не позволяет сделать окончательные выводы об эффективности комбинированной антибактериальной терапии. Тем не менее выявленные различия в частоте достижения ремиссии (17%), согласующиеся с уменьшением выраженности клинических

ка развития осложнений, необходимости госпитализации и хирургического лечения.

В течение года после медикаментозно индуцированной ремиссии обострение заболевания возникло у 30–40% пациентов. Для поддержания и продления ремиссии могут быть использованы буде-

лучавших плацебо (табл. 8). Эффект лечения, однако, был непродолжительным. Наибольшие различия в частоте ремиссии отмечены в первые 3 мес от начала лечения, в то время как через год достоверных различий уже не было. Ремиссия сохранялась у 39% больных, получавших будесонид в дозе

Таблица 8. Эффективность применения будесонида для поддержания ремиссии болезни Крона по G. Greenberg и соавт., 1996

Препарат, доза	Длительность ремиссии, дни	Частота побочных эффектов, %
Будесонид – 6 мг/сут	178	78
Будесонид – 3 мг/сут	124	70
Плацебо	139	89

6 мг/сут, у 30% пациентов – при дозе препарата 3 мг/сут и у 33% больных, получавших плацебо. Достоверных различий между группами в частоте побочных эффектов не обнаружено. Побочные эффекты отмечены у 22 и 30% больных, принимавших будесонид соответственно по 6 и 3 мг/сут, и у 11% больных, получавших плацебо. Наиболее часто встречались такие побочные эффекты, как образование гематом и дозозависимое снижение концентрации кортизола в плазме.

Сходные результаты получены R. Lefberg и соавт. [7]. В группе больных, получавших будесонид в дозе 6 мг/сут, продолжительность ремиссии составила 258 дней, в дозе 3 мг/сут – 139 дней, в группе больных, принимавших плацебо, – 92 дня ($p=0,021$). Через 12 мес с момента начала лечения терапевтический эффект сохранялся среди больных, лечившихся будесонидом в дозе 6 и 3 мг/сут и получавших плацебо, соответственно в 41; 26 и 37% случаев ($p=0,44$). Побочные эффекты выявлены у 31 и 20% больных, лечившихся будесонидом в дозе соответственно 6 и 3 мг/сут, и у 12% пациентов, принимавших плацебо.

В исследовании A. Fergusson и соавт. [6] преимуществ лечения будесонидом не отмечено. Средняя продолжительность ремиссии в группе больных, получавших будесонид в дозе 6 мг/сут, составила 272 дня, среди пациентов, получавших препарат по 3 мг/сут, – 321 день и в группе больных, принимавших плацебо, – 290 дней ($p=0,8$). Побочные эффекты терапии отмечены соответственно у 18, 36 и 15% больных ($p=0,79$).

На основании анализа данных, полученных в трех исследованиях, можно сделать вывод, что использование будесонида с целью поддерживающей терапии болезни Крона не рекомендуется.

Препараты аminosалициловой кислоты. Сравнение эффективности препаратов 5-АСК и плацебо для предупреждения рецидива за-

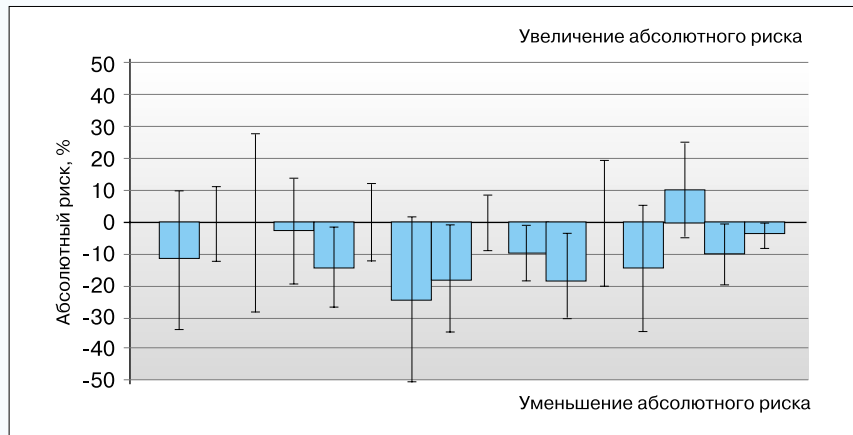


Рис. 1. Результаты метаанализа эффективности применения 5-АСК для поддержания ремиссии болезни Крона (по С. Самта и соавт., 1997).

болевания после достижения ремиссии, индуцированной хирургически или медикаментозно, проводилось более чем в 20 клинических центрах. В большинстве исследований на фоне приема препаратов 5-АСК отмечалось уменьшение частоты рецидивов на 10–20% в год. Для более точной оценки эффективности лечения С. Самта и соавт. [2] проанализировали результаты 15 исследований, включивших 2097 пациентов (рис. 1). При лечении препаратами 5-АСК отмечено снижение абсолютного риска рецидива заболевания на 6,3% в год по сравнению с плацебо; абсолютный риск рецидива был уменьшен на 13,1% по сравнению с плацебо в исследованиях, выполненных у оперированных больных. Более выраженная эффективность препаратов 5-АСК выявлена у пациентов с поражением подвздошной кишки и длительным анамнезом заболевания.

Таким образом, большинство исследований демонстрируют достаточно скромный эффект лечения препаратами 5-АСК, поэтому решать вопрос о проведении указанной терапии следует с учетом таких факторов, как тяжесть предшествующего обострения, анатомическая локализация заболевания и предшествующее хирургическое лечение.

Азатиоприн. На основании анализа данных 5 исследований, выполненных с целью оценки эф-

фективности применения азатиоприна для поддержания ремиссии болезни Крона и включающих 319 пациентов, было выявлено, что общая частота сохранения ремиссии на протяжении года составила 67% в группе больных, принимавших азатиоприн, и 52% – в группе пациентов, получавших плацебо. Необходимость прекращения лечения в связи с побочными эффектами возникла у 5,8 и 1,3% больных соответственно. Наиболее частыми причинами прекращения лечения явились лейкопения, тошнота, аллергические реакции и инфекционные осложнения.

Таким образом, применение азатиоприна с целью поддержания ремиссии дает весьма умеренный эффект.

Метотрексат. Данные последних исследований пока не опубликованы, однако предварительные результаты, касающиеся эффективности метотрексата, применявшегося в дозе 15 мг в неделю для поддержания ремиссии у 76 пациентов, показали, что препарат хорошо переносится больными, значительно эффективнее плацебо для поддержания клинической ремиссии и позволяет уменьшать дозу стероидных препаратов.

Противотуберкулезная терапия. Применение препаратов данной группы для поддержания ремиссии болезни Крона в настоящее время не рекомендуется.

Таким образом, существующие методы лечения позволяют во многих случаях достичь ремиссии бо-

лезни Крона, в то время как эффективность медикаментозной терапии, направленной на поддержа-

ние ремиссии заболевания, на сегодняшний день остается достаточно скромной.

Список литературы

1. Adler G. Morbus Crohn – Colitis ulcerosa. – Berlin-Heidelberg – New York: Springer Verlag, 1997. – 405 p.
2. Camma C., Giunta M., Roselli M. et al. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn,s disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables // Gastroenterol. – 1997. – Vol. 13. – P. 1465–1473.
3. Candy S., Wright J., Gerber M. et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn,s disease // Gut. – 1995. – Vol. 37. – P. 674–678.
4. Greenberg G., Feagan B., Martin F. et al. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn,s disease: a placebo-controlled, doseranging study. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110, N 1. – P. 45–51.
5. Feagan B.G., McDonald J.W.D., Koval J.J. Therapeutics and inflammatory bowel disease: a guide to the interpretation of randomized controlled trials // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110, N 1. – P. 275–283.
6. Ferguson A., Campieri M., Doe W. et al. Oral budesonide as maintenance therapy in Crohn,s disease – results of a 12 month study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1998. – Vol. 12. – P. 175–183.
7. Lefberg R., Rutgeerts P., Malchow H. et al. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn,s disease. A placebo controlled one year study // Gut. – 1996. – Vol. 39, N 1. – P. 45–51.
8. Martin F., Sutherland L., Beck I.T. et al. Oral 5-ASA versus prednisolone in short term treatment of Crohn,s disease: a multicentre controlled trial // Can. J. Gastroenterol. – 1990. – Vol. 4, N 7. – P. 452–457.
9. Prantera C., Zannoni F., Scribano M.L. et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn,s disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidasole plus ciprofloxacin // Am. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 2. – P. 328–332.
10. Rutgeerts P., Lofberg R., Malchow H. et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn,s disease // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331, N 3. – P. 842–845.
11. Schelmerich J., Jenss H., Hartmann F. et al. The German 5-ASA Study Group. Oral 5-aminosalicylic acid versus 6-methylprednisolone in active Crohn,s disease // Can. J. Gastroenterol. – 1990. – Vol. 4, N 7. – P. 446–451.
12. Singleton J. Second trial of mesalamine therapy in the treatment of active Crohn,s disease // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107, N 2. – P. 632–633.
13. Sutherland L., Singleton J., Sessions J. et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidasole in Crohn,s disease // Gut. – 1991. – Vol. 32. – P. 550–562.
14. Targan S.R., Hanauer S.B., van Deventer S.J.H. et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor 6 for Crohn,s disease // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 1029–1035.
15. Thomsen O.O., Cortor A., Jewel D. et al. Budesonide CIR is more effective than mesalazine in active Crohn,s disease. A 16 week, international randomised, double-blind multicenter trial // AGA Abstracts. – 1996. – Vol. 112, N 4. – P. 1104.

УДК616.37-002.2-07:616.34-008.331-074

Использование метода определения панкреатической эластазы в кале в диагностике хронического панкреатита

В.Т. Ивашкин, А.В. Охлобыстин, Н. Баярмаа

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

Содержание эластазы в кале было определено с помощью иммуноферментного анализа у 70 больных хроническим панкреатитом. В среднем оно составило $151,33 \pm 14,24$ мкг/г (при норме более 200 мкг/г). У 31 больного (44,1%) экзокринная функция ПЖ была нормальной, у 15 пациентов (21,4%) выявлена легкая или умеренная степень ЭНПЖ, у 24 – тяжелая степень ЭНПЖ (34,3%). Содержание эластазы в кале различалось у больных в зависимости от наличия и выраженности панкреатической диареи: у больных с более тяжелой диареей отмечалась более низкая функция ПЖ. Не удалось установить какой-либо закономерной взаимосвязи эластазы кала и показателей копрограммы. В работе показано отсутствие зависимости экзокринной функции ПЖ от длительности существования хронического панкреатита. Исследование панкреатической эластазы в кале позволяет оценить исходное состояние ПЖ (в том числе на фоне заместительной терапии), в то время как адекватность такой терапии целесообразно контролировать с помощью копрологического исследования.

Ключевые слова: эластаза, хронический панкреатит, кал.

Диагностика заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) традиционно считается трудной задачей. Все методы исследования ПЖ подразделяют на две группы: методы визуализации, позволяющие оценить структуру органа, и методы изучения функции ПЖ. В последнее десятилетие были созданы и вошли в широкую клиническую практику такие способы визуализации, как эндоскопическое ультразвуковое исследование, спиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография ПЖ. Эти методы значительно облегчили диагностику острого панкреатита, рака ПЖ, а также осложнений хронического панкреатита. В то же время способы оценки внешнесекреторной функции органа остались практи-

чески без изменений. О многочисленных методах функциональной диагностики ПЖ сообщается в монографиях и обзорных статьях, однако на практике врач чаще всего ограничивается копрологическим исследованием (копроскопией), как и 100 лет назад, т. е. в большинстве случаев терапевту и гастроэнтерологу при лечении больных хроническим панкреатитом по-прежнему приходится принимать решения, основываясь лишь на собственном опыте и интуиции.

В последние несколько лет в западных странах получил широкое распространение иммуноферментный метод определения эластазы-1 в сыворотке крови и кале больных. Повышение содержания этого фермента ПЖ в крови отражает феномен «уклонения фермен-

тов» при остром воспалении, а снижение его содержания в кале свидетельствует о нарушении экзокринной функции ПЖ.

Сообщения о диагностической информативности фекального эластазного теста в литературе противоречивы. По данным J.E. Dominguez-Munoz и др. (1995), чувствительность определения эластазы кала составляет 100% при тяжелом и умеренно тяжелом панкреатите и практически 0% – при хроническом панкреатите легкого течения. M. Katschinski и соавт. [3] наблюдали у больных с экзокринной недостаточностью ПЖ достоверно более низкое ($p < 0,0001$) по сравнению со здоровыми испытуемыми содержание эластазы-1 в двенадцатиперстной кишке, что коррелировало с продукцией ами-

лазы, липазы, трипсина и химотрипсина ($r > 0,71$; $p < 0,00001$). Концентрация эластазы в кале при ХП также была достоверно ниже ($p < 0,0001$). Содержание химотрипсина в кале в меньшей степени коррелировало с содержанием ферментов в двенадцатиперстной кишке (от $r = 0,33$ до $r = 0,587$) по сравнению с эластазой (от $r = 0,637$ до $r = 0,830$; $p < 0,00001$). Чувствительность и специфичность опре-

деления эластазы-1 составила 100% и специфичность – 96%. Чувствительность эластазного теста у больных муковисцидозом составила 100% при умеренной и тяжелой экзокринной панкреатической недостаточности (в качестве контроля использовали секретин-панкреозимин-тест и определение жира в кале) и 25% – при легкой [7]. Специфичность фекального эластазного теста бы-

Таким образом, задача настоящей работы – оценка результатов фекального эластазного теста у больных хроническим панкреатитом и сопоставление их с данными копрологического исследования.

Материал и методы

Обследовано 109 больных ХП, из них мужчин было 62 и женщин – 47. Возраст больных – от 22 до 81 года, в среднем $49,76 \pm 1,21$ года. У 30 пациентов установлена алкогольная этиология ХП, у 34 – заболевание было связано с желчнокаменной болезнью, у 28 человек выявлена смешанная этиология и у 17 пациентов не удалось надежно определить происхождение ХП. Осложненное течение панкреатита наблюдалось у 21 больного: кальцификация паренхимы ПЖ обнаружена у 1 больного, внутрипротоковые камни – у 2, псевдокисты ПЖ – у 9, рак ПЖ (выявлен в ходе настоящего исследования у больных с длительно существующим ХП) – у 4, сочетание различных осложнений – у 4 больных. Сахарный диабет типа 2 обнаружен у 4 пациентов, причем в 2 случаях диабет развился на фоне выраженных структурных изменений ПЖ – рака и множественных псевдокист ПЖ. Боль при поступлении в клинику у 8 человек отсутствовала, у 3 – была слабой, у 13 – умеренной, у 31 – сильной, у 41 – очень сильной, у 13 – нестерпимой. Диарея отсутствовала у 33 пациентов (однократный оформленный стул), у остальных – отмечен понос различной степени выраженности. Длительность анамнеза хронического панкреатита (от момента появления первых жалоб) у обследованных больных составила в среднем $6,14 \pm 0,64$ года (от 2 мес до 29 лет). Преобладали больные с коротким анамнезом – менее 2 лет.

Критериями диагноза хронического панкреатита служили:

- характерная боль, объяснить которую другой причиной не представлялось возможным;

Преимущества определения панкреатической эластазы с помощью моноклональных антител:

- эластаза-1 абсолютно специфична для поджелудочной железы;
- эластаза-1 почти не разрушается при прохождении через желудочно-кишечный тракт;
- колебания содержания эластазы в кале незначительны, что обеспечивает высокую воспроизводимость результатов;
- данным методом определяется лишь человеческая эластаза, поэтому на результаты теста не влияет проведение заместительной ферментной терапии.

деления эластазы-1 составляли соответственно 64 и 95%, химотрипсина – 27 и 95%. Авторы работы пришли к выводу, что в диагностике ХП исследование эластазы обладает большей чувствительностью по сравнению с определением химотрипсина, однако не позволяет надежно выявлять легкие и умеренные изменения.

По данным P.G. Lankisch и I. Schmidt [4], чувствительность эластазного теста невысока при легкой степени экзокринной панкреатической недостаточности (менее 50%), причем чувствительность и специфичность определения химотрипсина и эластазы-1 в кале достоверно не различаются.

Другие исследователи оценивают возможности определения эластазы в кале более оптимистично, считая, что чувствительность метода у больных с экзокринной панкреатической недостаточностью тяжелой и средней степени приближается к чувствительности секретин-панкреозимин-тестового теста и составляет около 90%, а при легкой степени – 60%. По данным W. Soldan и соавт. [5], использовавших в качестве контроля секретин-панкреозимин-тест, чувст-

ла равна в данном исследовании 96,4%.

По свидетельству S.T. Amann и соавт. [1], эластазный тест характеризуется хорошей воспроизводимостью (коэффициенты корреляции повторных исследований в рамках одной пробы – 0,93, при повторных пробах – 0,90). У всех больных со стеатореей (тяжелый ХП) содержание эластазы в кале было менее 100 мкг/г, однако у половины больных ХП без стеатореи отмечен нормальный уровень эластазы – более 200 мкг/г. У больных со стеатореей внепанкреатического происхождения этот показатель варьировал в широких пределах – от 55 до 500 и выше (500 мкг/г – верхний порог чувствительности коммерческого набора ELISA), но у большинства этих пациентов результаты оказались ложноположительными.

В настоящее время определение эластазы-1 в кале используется во многих клиниках в качестве стандартного метода исследования функции ПЖ, в том числе для определения состояния этой функции при различных заболеваниях, при оценке новых тестов панкреатической секреции.

- типичная локализация болезненности при поверхностной пальпации живота;

- документированный острый панкреатит с гиперамилазурией в анамнезе за последние 5 лет;

- прием алкоголя более 100 г/сут в течение нескольких лет;

- доказанная органическая патология желчного пузыря, большого дуоденального сосочка или общего желчного протока;

- четкие (повторные) симптомы экзокринной и/или эндокринной панкреатической недостаточности – стеаторея, снижение массы тела, симптомы мальабсорбции, снижение содержания панкреатической эластазы-1 в кале, сахарный диабет типа 1, развившийся после появления ХП;

- кальцификаты ПЖ;

- четкие признаки увеличения ПЖ и/или изменение протоков ПЖ (неравномерное расширение и сужение) по данным УЗИ или КТ.

При копрологическом исследовании панкреатическую стеаторею устанавливали в том случае, если во время микроскопии препарата при среднем увеличении были видны 10 и более больших капель нейтрального жира в поле зрения. Кроме того, определяли наличие в препарате жирных кислот, мыл, а также креатореи (мышечные волокна с потерянной поперечно-полосатой исчерченностью). Диагноз ЭНПЖ по данным копрологического исследования ставили на основании не менее чем двукратного выполнения этого анализа у всех пациентов. При формулировании заключения учитывали результаты анализа с наиболее выраженными изменениями. В качестве основных показателей панкреатической недостаточности оценивали наличие в копрограмме нейтрального жира. У больных с сохраненной кислотопродуцирующей функцией желудка ЭНПЖ оценивали по содержанию в кале мышечных волокон, потерявших поперечную исчерченность. Вторичные нарушения эмульгации и всасывания жира оценивали по содержанию в кале

жирных кислот; кроме того, при расстройстве всасывания в тонкой кишке обнаруживали мыла и внеклеточный крахмал, а также йодофильную флору.

Эластазу-1 в кале определяли с помощью коммерческого набора реактивов ИФА фирмы «Schebo-Biotech» (Германия). Содержание фермента оценивали с помощью спектрофотометра при длине волны 405 нм в парных лунках. Находили среднее значение для каждой пробы (стандарта, контроля и больного) и строили калибровочную кривую на миллиметровой бумаге. Для оценки внешнесекреторных нарушений поджелудочной железы использовали референтные значения содержания панкреатической эластазы, рекомендованные производителем:

- нормальная внешнесекреторная функция ПЖ – при значении эластазы-1 от 200 до >500 мкг/г кала;

- экзокринная панкреатическая недостаточность средней и легкой степени – при значении эластазы-1 от 100 до 200 мкг/г кала;

- экзокринная панкреатическая недостаточность тяжелой степени – при значении эластазы-1 <100 мкг/г кала.

Результаты

Содержание эластазы в кале определяли с помощью иммуноферментного анализа у 70 пациентов. Ее уровень колебался от минимального (менее 15 мкг/г) до максимального (более 500 мкг/г) для данного метода значений. В среднем содержание эластазы составило $151,33 \pm 14,24$ мкг/г, т. е. значительно отличалось от нормального распределения. Таким образом, у 31 больного (44,1%) экзокринная функция ПЖ была нормальной (рис. 1), у 15 человек (21,4%) выявлена легкая или умеренная и у 24 – тяжелая степень ЭНПЖ (34,3%).

По данным копрологического исследования, стеаторея за счет нейтрального жира обнаружена у 21 больного (рис. 2). Мышечные во-

локна, потерявшие поперечную исчерченность и свидетельствующие о нарушении переваривания белков, выявлены у 61 пациента; стеаторея за счет жирных кислот – у 31 и избыточное количество мыл в копрограмме – у 25 пациентов.

Содержание эластазы в кале различалось у больных в зависимости от наличия и выраженности панкреатической диареи (рис. 3). В целом отмечена более низкая функция ПЖ у больных с более тяжелой диареей. В части случаев содержание эластазы при поносе было достоверно ниже, чем у пациентов без поноса.

Различия содержания эластазы в кале при разной степени стеатореи по нейтральному жиру кала не были достоверными (рис. 4). Не удалось установить какой-либо закономерной взаимосвязи эластазы кала и содержания нейтрального жира (рис. 5), мышечных волокон, жирных кислот и мыл при копрологическом исследовании. На основании приведенных данных можно сделать вывод, что экзокринная функция ПЖ, для которой характерна эластаза кала, напрямую не влияет на эффективность переваривания и всасывания пищевых веществ, которую характеризует копрограмма. Таким образом, эластазный тест и копрограмма являются принципиально разными и несравнимыми методами исследования.

По данным регрессионного анализа (простая линейная регрессия $y = Ax + B$), уровень эластазы кала был достоверно связан с такими клиническими показателями, как частота обострений, частота

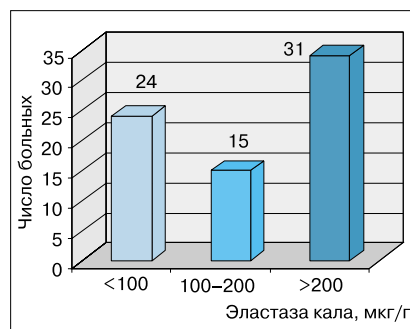


Рис. 1. Содержание эластазы в кале у больных хроническим панкреатитом

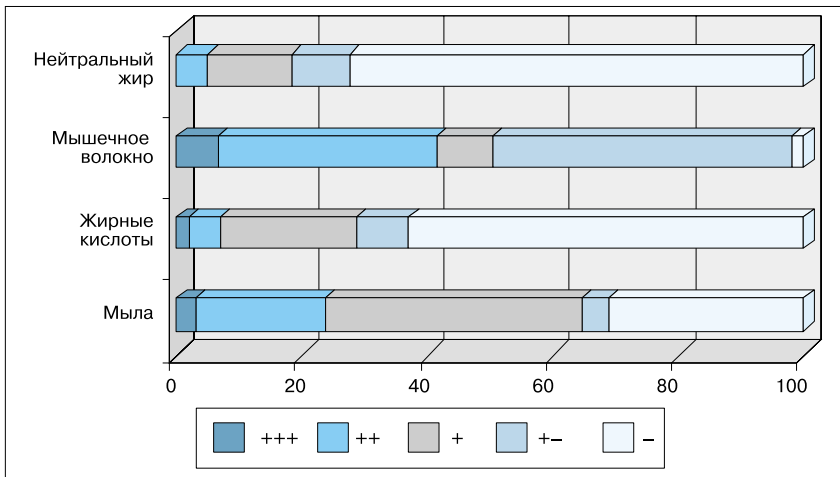


Рис. 2. Показатели копрограммы у обследованных больных

стула и интенсивность боли. Выявлена обратная корреляционная зависимость этих показателей. В то же время какая-либо зависимость содержания эластазы от длительности анамнеза хронического панкреатита у обследованных больных не установлена.

Уровень амилазы сыворотки крови составил в среднем $82,46 \pm 11,45$ МЕ/л (от 1,62 до 792 МЕ/л). Амилаза мочи была повышена у 13 пациентов (от 507 до 3600 ед/л), составляя в среднем $273,66 \pm 45,31$ МЕ/л (от 5 до 3600 МЕ/л). Среди больных алкогольным и билиарным панкреатитом наблюдались достоверные различия в уровне амилазы мочи: в подгруппе больных алкогольным

панкреатитом он был достоверно выше – соответственно $465,52 \pm 757,51$ и $146,24 \pm 124,81$ ед/л, ($p=0,0184$). В подгруппах больных с ХП смешанной и неуточненной этиологии средний уровень амилазы в период обострения имел промежуточные значения.

По данным ультразвукового исследования размер ПЖ был в пределах нормы у 83 больных, незначительно уменьшен – у 9, умеренно – у 1, слабо увеличен – у 11, умеренно – у 3, значительно – у 1 больного. Орган не удалось осмотреть из-за выраженного скопления кишечных газов у 1 пациента. Содержание панкреатической эластазы в кале было максимальным у пациентов с умеренно увели-

ченной ПЖ, заметно более низким – у больных как с увеличением органа за счет отека, так и с уменьшением размеров ПЖ, вероятнее всего, вследствие атрофии и фиброза (рис. 6).

По доминирующему клиническому синдрому больные были разделены на 3 подгруппы: с преобладанием болевого синдрома (46 человек), преобладанием панкреатической мальдигестии (30 человек) и примерно с равной выраженностью обоих синдромов (33 человека). Среди больных с преобладанием боли (подгруппа А) было больше женщин (63%), тогда как в подгруппе с доминирующей ЭНПЖ (Б) и подгруппе с равной выраженностью синдромов (В) насчитывалось больше мужчин: 73 и 70%. Соответственно с этим различалась и этиология заболевания. В подгруппе А преобладали больные с билиарным панкреатитом – 46%, в подгруппе Б четкого различия не было, в подгруппе В выявлено наибольшее количество больных с алкогольным панкреатитом.

Длительность анамнеза была самой большой в подгруппе А – $7,30 \pm 1,10$ лет, наименьшей – в подгруппе Б – $4,69 \pm 0,97$ лет, в подгруппе В она составила $6,10 \pm 1,20$ лет. Различия показателей в подгруппах были статистически недостоверными при сравнении по критерию t Стьюдента. Различалось распределение больных по продолжительности обострений: у пациентов подгруппы Б острая симптоматика быстро купировалась – в пределах одной недели, продолжительность обострений широко варьировала от 1 до 3 нед в подгруппах А и В. Различия для подгрупп А и Б статистически достоверны: $1,69 \pm 0,11$ и $1,15 \pm 0,13$ нед ($t=3,11$; $p=0,0027$).

Уровень амилазы крови в подгруппе В был достоверно выше по сравнению с подгруппой А: $136,07 \pm 27,25$ и $52,85 \pm 10,71$ МЕ/л ($t=2,85$; $p=0,0057$). Содержание эластазы в кале, напротив, в подгруппе А было достоверно выше по сравнению с подгруппой В:

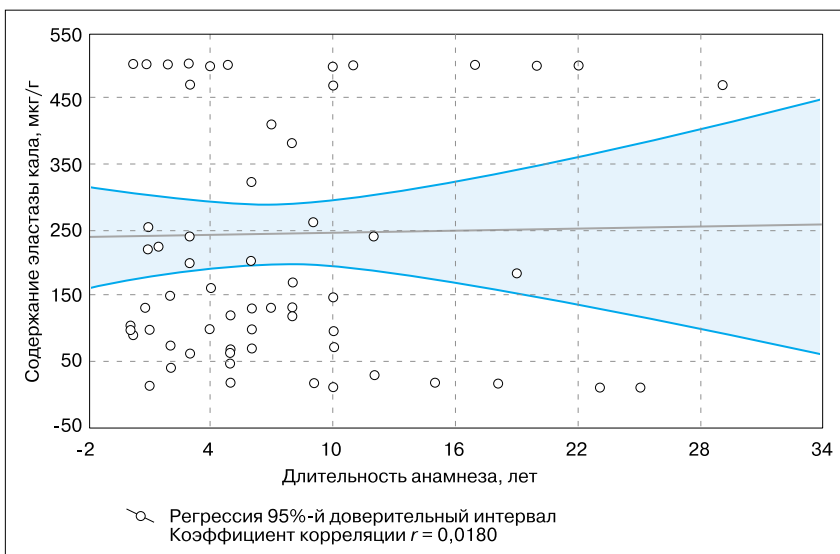


Рис. 3. Соотношение длительности анамнеза ХП и содержания эластазы в кале

333,68±42,43 и 186,48±30,50 мкг/г ($t=2,8637$; $p=0,0063$). В то же время различия с подгруппой Б были недостоверными: 219,48±40,18 мкг/г ($t=1,96$; $p=0,0571$).

Таким образом, наиболее тяжелые лабораторные изменения, включавшие «феномен уклонения ферментов» и снижение экзокринной функции ПЖ, наблюдались у больных с соответствующими клиническими проявлениями – абдоминальной болью и стеатореей.

Больные были также разделены на подгруппы в зависимости от содержания эластазы в кале. Пациенты с нормальным содержанием эластазы (200 мкг/г и более) составили подгруппу 1, с умеренно сниженным ее содержанием (100–199 мкг/г) – подгруппу 2, со значительно сниженным (менее 100 мкг/г) – подгруппу 3. Пациенты с нормальным содержанием эластазы (200 мкг/г и более) преобладали среди пациентов с доминирующей абдоминальной болью. Этим подтверждается мнение о том, что в патогенезе болевого синдрома при хроническом панкреатите основное значение имеет повышенное давление в протоках и паренхиме поджелудочной железы. По мере замещения функционирующей паренхимы соединительной тканью происходит спонтанное снижение интенсивности боли в животе.

Среди больных с ведущими проявлениями мальдигестии выявлено примерно равное число лиц с нормальной функцией ПЖ и с тяжелым угнетением панкреатической секреции. Это свидетельствует о том, что расстройства переваривания пищи при хроническом панкреатите могут быть связаны не только со снижением продукции ферментов поджелудочной железой, но и с вторичными расстройствами переваривания и всасывания в тонкой кишке. Вероятно, у таких пациентов не следует ограничиваться функциональными панкреатическими тестами, но также определять абсорбцию пищевых веществ в тонкой кишке, в частности, с помощью D-ксилозного теста.

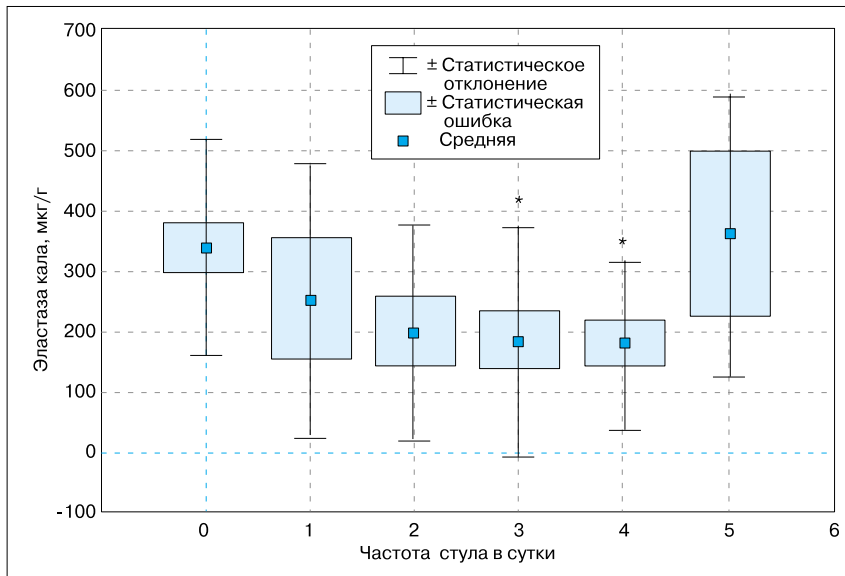


Рис. 4. Содержание эластазы в кале при различной выраженности диареи.

В подгруппе 1 частота стула была достоверно ниже, чем в подгруппе 3: $1,85±0,36$ и $2,96±0,37$ раз/сут ($t=2,13$; $p=0,0379$) (табл. 1).

В клинической картине ХП можно выделить два ведущих синдрома: абдоминальную боль и синдром ЭНПЖ. Согласно традиционным представлениям о течении этого заболевания сильную боль пациенты испытывают в первые годы после начала ХП, когда различные препятствия оттоку панкреатического секрета (стриктуры протока

ПЖ и большого дуоденального сосочка, камни, белковые пробки и т. д.) при сохранной функции органа вызывают повышение давления в протоках и паренхиме ПЖ. Со временем (при алкогольном панкреатите – в среднем через 5–7 лет от начала заболевания) по мере разрушения паренхимы ПЖ и замещения ее соединительной тканью снижается объем секреции ПЖ и боль стихает. Одновременно развиваются клинические признаки синдрома внешнесекреторной

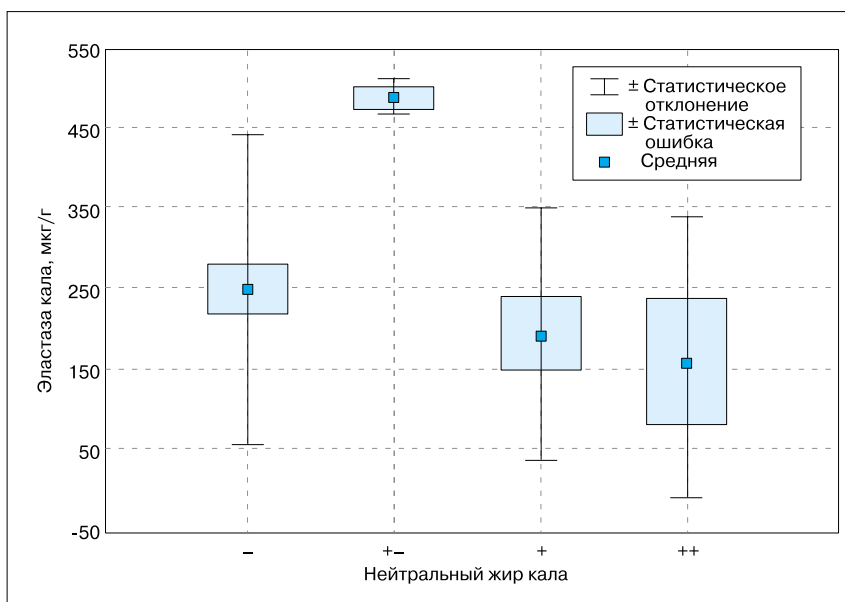


Рис. 5. Содержание эластазы в кале при различном содержании нейтрального жира

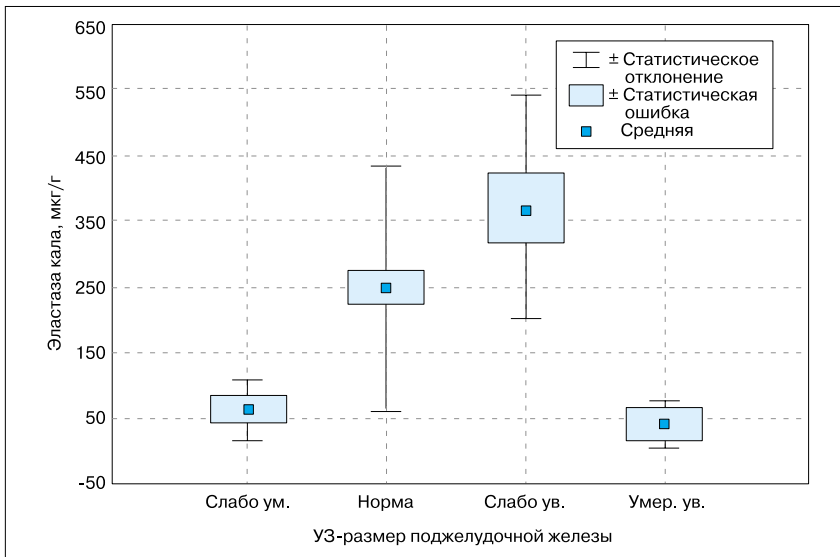


Рис. 6. Зависимость содержания эластазы в кале от размера ПЖ по данным УЗИ

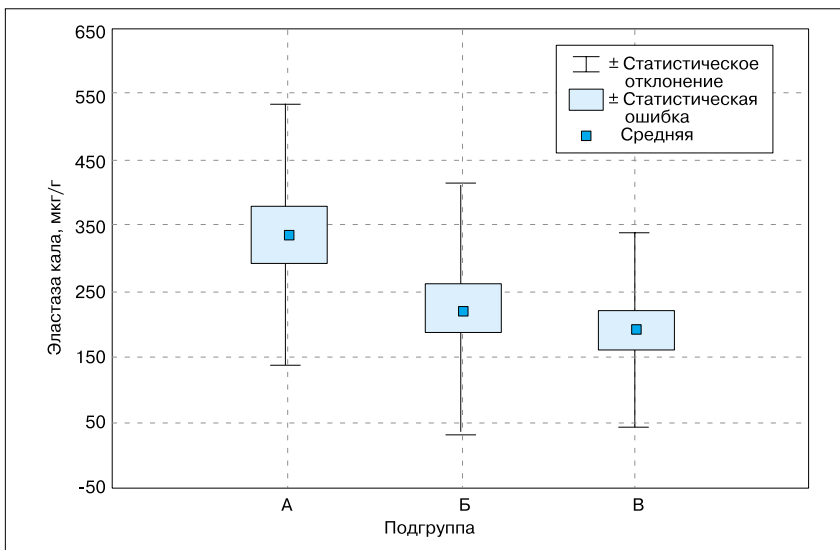


Рис. 7. Зависимость содержания эластазы в кале от доминирующего клинического синдрома.

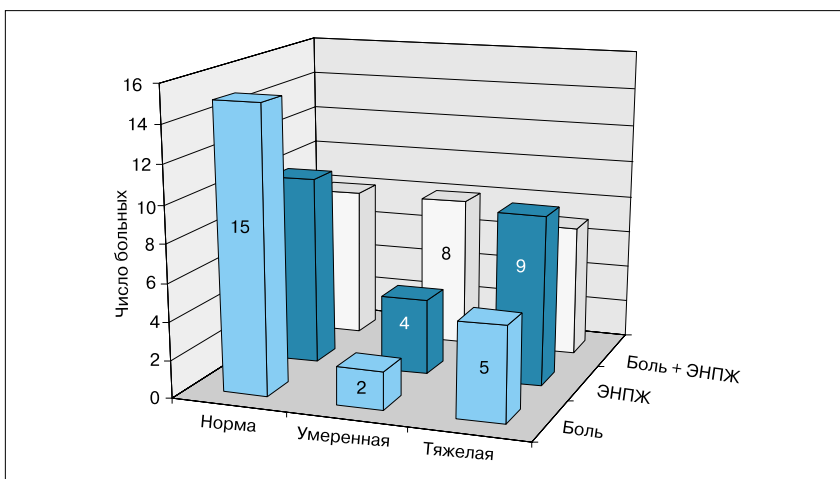


Рис. 8. Распределение больных по ведущему клиническому синдрому и степени экзокринной панкреатической недостаточности.

панкреатической недостаточности. Тем не менее в нашей работе не удалось обнаружить зависимости степени снижения экзокринной функции ПЖ от длительности существования хронического панкреатита. Вероятно, на это могли повлиять два фактора: различная активность воспалительного процесса у разных больных и возможное преходящее снижение функции ПЖ, например в результате эпизода острого воспаления.

В целом оба метода – эластазный тест и копрологическое исследование – имеют право на существование. Если с помощью исследования панкреатической эластазы в кале можно оценить исходное состояние ПЖ (в том числе на фоне заместительной терапии), то адекватность такой терапии, а также внепанкреатические расстройства переваривания пищи целесообразно контролировать с помощью копроскопии.

Выводы

Определение содержания эластазы в кале иммунореактивным методом является удобным и надежным способом оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите.

Содержание эластазы в кале достоверно не отличается у больных с различной степенью стеатореи, установленной с учетом нейтрального жира кала.

Отсутствует взаимосвязь уровня эластазы кала и содержания нейтрального жира, мышечных волокон, жирных кислот и мыл при копрологическом исследовании. Таким образом, эластазный тест и копрограмма выступают как самостоятельные методы исследования, взаимно дополняя друг друга, поскольку отражают разные стороны процесса переваривания пищи.

По данным эластазного теста 44,1% больных имеют нормальную экзокринную функцию поджелудочной железы, 21,4% – умеренную,

Таблица 1. Основные клиничко-лабораторные показатели в подгруппах больных с различным содержанием эластазы в кале

Показатель	Функция ПЖ		
	норма	умеренно снижена	значительно снижена
Частота обострений в год	1,51±0,19	2,57±0,76	2,26±0,44
Интенсивность болей, балл	2,74±0,26	3,50±0,29	3,32±0,17
Частота стула в день	1,85±0,34	3,36±1,06	2,95±0,37
Амилаза мочи, ед/л	435,24±108,09	311,38±62,41	368,48±109,38
Амилаза крови, ед/л	118,64±26,48	115,45±22,08	134,00±32,23
Эластаза кала, мкг/г	413,65±20,59	135,57±6,96	49,50±6,91

34,3% – тяжелую степень внешне-секреторной панкреатической недостаточности. Уровень эластазы кала имеет достоверно обратную

связь с такими показателями, как частота обострений, частота стула и интенсивность боли. Это свидетельствует о том, что более тяжелое

течение панкреатита способствует развитию экзокринной панкреатической недостаточности.

Список литературы

1. Amann S.T., Bishop M., Curington C., Toskes P.P. Fecal pancreatic elastase 1 is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis // *Pancreas*. – 1996. – Vol. 13, N 3. – P. 226–230.
2. Dominguez-Munoz J.E., Hieronymus C., Saverbruch T., Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90, N 10. – P. 1834–1837.
3. Katschinski M., Schirra J., Bross A. et al. Duodenal secretion and fecal excretion of pancreatic elastase-1 in healthy humans and patients with chronic pancreatitis // *Pancreas*. – 1997. – Vol. 15, N 2. – P. 191–200.
4. Lankisch P.G., Schmidt I. Fecal elastase 1 is not the indirect pancreatic function test we have been waiting for // *Dig. Dis. Sci.* – 2000. – Vol. 45, N 1. – P. 166–167.
5. Soldan W., Henker J., Sprossig C. Sensitivity and specificity of quantitative determination of pancreatic elastase 1 in feces of children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1997. – Vol. 24, N 1. – P. 53–55.
6. Stein J., Caspary W.F. Fecal tests in diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency // *Clin. Lab.* – 1997. – Vol. 43, N 5. – P. 361–368.
7. Walkowiak J., Cichy W.K., Herzig K.-H. Comparison of fecal elastase-1 determination with secretin-cholecystokinin test in patients with cystic fibrosis // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 34, N 2. – P. 202–207.

УДК 616.33-002.446-085

Хронические эрозии желудка: МЕХАНИЗМЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

И.В. Маев

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии
Московского государственного медико-стоматологического университета)

Хронические эрозии желудка – наиболее частая патология гастродуоденальной слизистой оболочки при эндоскопическом ее исследовании. Эта патология встречается почти у 25% больных. В статье с современных позиций рассматриваются вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, морфологии, клинического течения, диагностики и лекарственной терапии хронических эрозий желудка. Особое внимание уделено этиопатогенезу инфекции *Helicobacter pylori* и нарушениям иммунитета при хронических эрозиях желудка. Дан современный анализ клинического опыта использования H₂-блокаторов, ингибиторов протонного насоса и препаратов висмута у больных с хроническими эрозиями, приведены данные о механизмах действия препаратов, указаны их разовые и курсовые дозы, клиническая эффективность как при монотерапии, так и при комбинированном лечении.

Ключевые слова: хронические эрозии, желудок, лечение, ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы.

Эрозивные поражения слизистой оболочки желудка – наиболее часто выявляемая патология гастродуоденальной зоны. Впервые эрозии желудка описаны итальянским анатомом Morgagni в труде «О месте нахождения и причинах болезней, выявленных анатомом» (1761), в дальнейшем изучение эрозирования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки главным образом как предязвенное состояние нашло отражение в трудах К. Рокитанского (1842). Известное внимание проблеме эрозивных поражений гастродуоденальной зоны уделялось крупными исследователями отечественной терапевтической школы (В.Х. Василенко, Ю.М. Лазовский). В последние годы в связи с широким применением эндоскопических методов диагнос-

тики выявляется большое количество эрозивных поражений слизистой оболочки (СО) желудка, составляющее, по данным разных авторов, от 10 до 25% случаев [4, 21]. И все же эта патология остается одним из самых малоизученных заболеваний органов гастродуоденальной зоны. Не решены многие аспекты этиологии и патогенеза эрозий желудка, что затрудняет не только подходы к адекватной терапии, но и систематизацию имеющихся научных данных. Так, эрозии желудка отсутствуют в Международной классификации хронических гастритов [Сиднейская система, 1990], лишь в ее эндоскопическом разделе есть упоминание о визуальном отличии острых и хронических эрозий. Не включены эрозии и в МКБ X пересмотра (1995), что лишний раз доказывает отсут-

ствие четких представлений о значении эрозий в гастродуоденальной патологии.

Понятие о хронических эрозиях (ХЭ) возникло сравнительно недавно. Раньше эрозии считались только острыми, и в руководствах их обычно описывали вместе с язвами. Широкое применение в медицинской практике эндоскопических методов исследования с динамическим наблюдением за больными позволило выявить эрозии, которые не заживают в течение нескольких месяцев и даже лет. Такие эрозии получили название «полных». Макроскопически (при фиброгастроскопии) хронические эрозии (полные, приподнятые, выпуклые, осподобные) представляют собой возвышающиеся участки СО желудка в виде папулы с пупковидным втяжением в центре, диа-

метром 3–7 мм, на вершине обычно определяется округлое изъязвление [15]. Располагаются они чаще в антральном отделе желудка в виде цепочек, идущих по направлению к привратнику, числом от 1 до 15 [1, 22]. Считается, что одним из факторов, определяющих локализацию ХЭ в антральном отделе, является особенность строения (микроангиоархитектоники) сосудов и кровоснабжения СО антрального отдела желудка [26]. В фундальном отделе желудка и в луковице двенадцатиперстной кишки ХЭ встречаются значительно реже.

Морфологически эрозии представляют собой поверхностные дефекты СО желудка, не выходящие за пределы ее собственной мышечной пластинки, которые образуются в очагах поверхностного некроза и заживают без формирования соединительнотканного рубца. Глубина дефекта слизистой оболочки при ХЭ почти такая же, как и при острых эрозиях; их дном обычно служат железы и значительно реже – мышечная пластинка СО. В дне ХЭ имеется фибриноидный некроз собственной пластинки СО. Гиперплазия пилорических желез в зоне ХЭ является причиной образования тех возвышений, которые служат эндоскопическим признаком ХЭ [1].

ХЭ существуют длительное время – от 4 нед до нескольких лет [22, 32]. Согласно мнению ряда авторов данный тип эрозий по характеру гистологических изменений можно подразделить на «незрелые» и «зрелые». В первом случае эрозия проходит все стадии развития и эпителизируется, а затем отек СО на ее месте исчезает, в другом случае выбухание остается постоянно в результате развивающегося фиброза тканей и выраженного продуктивного воспаления [1].

Вопрос об этиологии и патогенезе хронических эрозий остается до настоящего времени открытым. В.Б. Гриневич и соавт. (1998) с учетом этиологических факторов подразделяют ХЭ на первичные и вторичные (схема 1). Первичные (стрессогенно-адаптогенные) ХЭ возника-

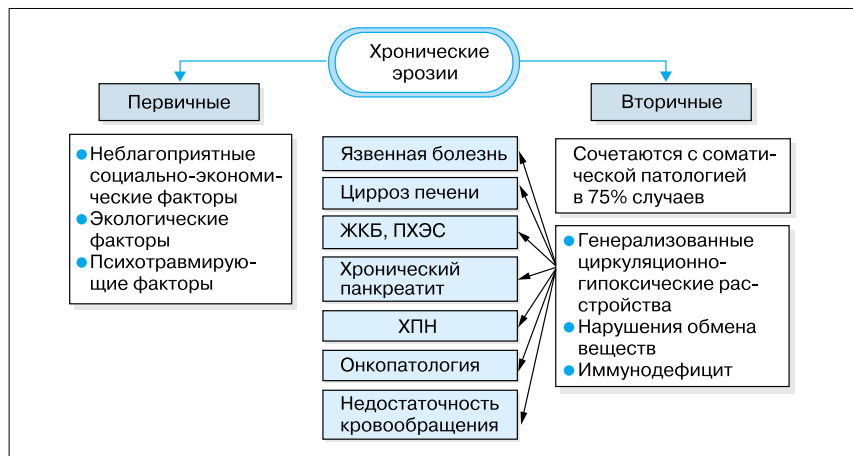


Схема 1. Этиологическая классификация хронических эрозий

ют, как правило, у практически здоровых молодых людей без сопутствующих заболеваний, к вторичным (соматогенным) относят ХЭ, развивающиеся чаще в среднем и старшем возрасте как эквивалент синдрома генерализованных циркуляторно-гипоксических расстройств.

Среди экзогенных причин развития эрозий имеют значение алкоголь и нестероидные противовоспалительные препараты, угнетающие синтез эндогенных простагландинов. К наиболее ранним последствиям злоупотребления алкоголем относят спазм крупных венул в подслизистом слое СО желудка, что впоследствии приводит к полному стазу в венах желудка [20]. Имеются данные о том, что повреждающее действие нестероидных противовоспалительных средств и алкоголя на желудок с образованием эрозий реализуется через изменения в системе микроциркуляции, вызывающие полный циркуляторный застой в поверхностных капиллярах [31].

Важная роль в развитии ХЭ желудка отводится контаминации СО желудка *Helicobacter pylori* [7, 25], инфицирующим СО желудка при ХЭ в 90% [1] и 100% случаев [2]. Наиболее показательны исследования [29], доказавшие, что обсемененность СО желудка НР, выраженность гастрита, его активность выше у больных с эрозиями. На основании полученных данных авто-

ры заключили, что ХЭ являются следствием хеликобактерного гастрита. Характерная особенность НР-ассоциированных гастритов – изолированное или преимущественное поражение СО антрального отдела желудка, что связано с особенностями адгезии НР, причем и ХЭ встречаются преимущественно в этом же отделе желудка. Об участии *Helicobacter pylori* в развитии эрозивных поражений сообщают и другие авторы [28]; имеются также данные о тесной связи ХЭ желудка с НР уже в молодом возрасте [8], однако доказать ведущую роль хеликобактерной инфекции в этиопатогенезе ХЭ пока не удалось.

Среди факторов вирулентности у *Helicobacter pylori* выявлен ряд агрессивных биологических веществ, которые оказывают либо патологическое действие на клетки-мишени, либо действие, направленное на защиту бактериальной клетки. Аммиак обладает непосредственным цитотоксическим влиянием на G-клетки, косвенно стимулирует секрецию гастрина и гиперсекрецию соляной кислоты [33]. Каталаза создает условия, препятствующие перевариванию НР активными фагоцитами, а протеазы оказывают токсическое действие на сами эпителиоциты, разрушая гликопротеины желудочной слизи, что приводит к дезинтеграции ее полимерных структур и ослаблению слизисто-бикарбонатного барьера желудка [24].

Бактерии вырабатывают фосфолипазу A_2 и С: первая нарушает гидрофобность апикальной мембраны, а вторая обладает гемолитической активностью [27]. Другой механизм повреждающего действия НР реализуется посредством инициации нейтрофильной инфильтрации – основной стереотипной реакции на контакт микроорганизма с тканью. После адгезии микроорганизмов поверхностный эпителий вырабатывает цитокины, наибольшее значение среди которых имеет интерлейкин-8. Он модулирует хемотаксис, хемотаксис, агрегацию и высвобождение лизосомальных ферментов из нейтрофилов [19]. Активированные лейкоциты повреждают межклеточные контакты и становятся опасными для эпителия, который может быть поврежден их ферментами и свободными радикалами.

Интересна взаимосвязь между НР и микроциркуляторными нарушениями. Существуют данные, что НР, вызывая альтерацию эпителия СО желудка и двенадцатиперстной кишки, способствует поступлению в общий кровоток тканевых тромбопластических и фибринолитических агентов, о чем свидетельствует прямая корреляционная связь между степенью обсемененности гастродуоденальной слизистой оболочки НР и активностью активаторов пламиногена в периферической крови [2]. В исследованиях С.Атума и соавт. показано угнетающее действие бактериальных цитотоксинов НР (VacA, CagA) на кровоток в СО желудка [19].

У большинства больных, инфицированных НР, имеются различные нарушения местного иммунитета: снижение секреции IgA, уменьшение Т-лимфоцитов, в особенности Т-хелперов, а также соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры [8]. Отмечено также снижение выработки лизоцима, комплемента и фагоцитарной активности нейтрофилов. НР-инфекция сопровождается местным и общим иммунным ответом, которого, однако, обычно оказывается недостаточно для элиминации микроорганизма.

Поэтому характерной особенностью НР-инфекции является хронизация процесса, сопровождающаяся вялотекущим локальным воспалением и постоянным повреждением эпителия [1].

Несмотря на высокий интерес к НР-инфекции, появляется все больше работ, свидетельствующих об участии в патогенезе хронической гастродуоденальной патологии различной микрофлоры. Зарегистрирована высокая частота (84%) инфицирования СО желудка вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом папилломы человека, причем в 74,5% случаев вирусная персистенция сочеталась с дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Интересен тот факт, что гастродуоденальные штаммы бактерий (стрептококки, гемолитические микрококки, неклостридиальные анаэробы, бациллы) обладали адгезивной активностью, факторами персистенции и множественной лекарственной устойчивостью, а микрококки в 10% случаев характеризовались уреазной активностью [17]. Изучение роли вирусобактериальных ассоциаций у больных ХЭ, проведенное единичными авторами [10, 12], показало наличие смешанной флоры у 84,4% больных с рецидивирующим течением ХЭ желудка.

Значение кислотно-пептического фактора в развитии ХЭ желудка однозначно не определено. Считается, что наличие HCl является необходимым условием хронизации эрозий [4]. Несомненно, кислотно-пептический фактор играет определенную роль в патогенезе ХЭ желудка: не случайно эрозии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, протекающей с выраженной гиперацидностью, определяются чаще, чем при язвенной болезни желудка. И.В. Маев и др. (1998) сообщают о том, что ХЭ чаще встречаются на фоне высоких показателей желудочной секреции. Этим данным противоречат результаты других исследований, в которых отсутствовала выраженная гиперацидность и преоблада-

ли нормо- и гипацидные состояния при ХЭ желудка [1, 6, 16].

Из эндогенных факторов большое значение в формировании ХЭ придают дуоденогастральному рефлюксу (ДГР), который выявляется при эрозиях желудка, по данным разных авторов, в 22,7–85% случаев [3, 13]. Экспериментально доказано, что компоненты дуоденального содержимого, прежде всего соли деконъюгированных желчных кислот и лизолецитин, в высоких концентрациях оказывают повреждающее действие на СО желудка. Рефлюктированный дуоденальный сок и желчь разрушают и эмульгируют липидные структуры, повреждают бисульфидные связи гликопротеинов слизи. Установлено, что повреждения СО желудка при ДГР возникают только в тех случаях, когда одновременно воздействуют соляная кислота и мембраноразрушающие компоненты желчи на фоне нарушения микроциркуляции [23]. По данным Ю.А. Кучерявого (2002), у больных ХЭ желудка на фоне ДГР выявляются более существенные изменения микроциркуляции.

Чрезвычайно высокой степенью токсичности в отношении клеточных мембран СО желудка обладает лизолецитин, образующийся в двенадцатиперстной кишке при гидролизе лецитина и желчи фосфолипазой А, вырабатываемой поджелудочной железой и, как было сказано выше, *Helicobacter pylori*. Взаимосвязь ДГР и НР весьма интересна. Существуют данные о том, что НР при ДГР и рефлюксгастрите встречается реже, чем при хроническом гастрите, ассоциированном с НР [1, 13]. Это позволило сделать вывод о защитном механизме дуоденогастрального рефлюкса против инвазии НР в антральный отдел желудка [9].

В некоторых исследованиях показано повышение в крови больных с эрозиями кортизола, гастрина, тиреотропного гормона, инсулина. С помощью корреляционного анализа авторы установили прямую зависимость между уровнем

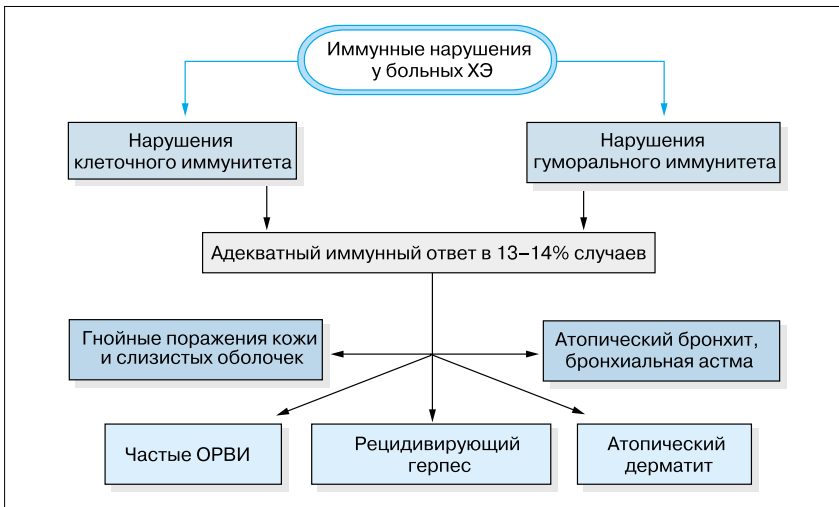


Схема 2. Нарушения иммунитета у больных ХЭ, обуславливающие спектр сопутствующей патологии

интрагастрального и интрадуоденального давления и содержанием гастрина, инсулина, тиреотропного гормона [3].

У больных с непрерывно рецидивирующими ХЭ желудка выявлены нарушения в системе антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов [12] как в фазу рецидива, так и в период ремиссии [10].

В последнее время появляется все больше работ, свидетельствующих о значении нарушений иммунитета в развитии ХЭ желудка [10, 12, 14]. При этом заболевании нарушения выявляются в системе факторов неспецифической защиты в виде снижения фагоцитарной активности лейкоцитов, уровней комплемента и лизоцима, а также в системах как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета у больных ХЭ [8]. Адекватный иммунный ответ определяется всего у 13,5% больных ХЭ желудка [7]. В эпителии, выстилающем края эрозий, нарушается синтез секреторного IgA, в то время как количество IgG-продуцирующих клеток увеличивается. При гиперпродукции IgG рецепторы Т-супрессоров, способные регулировать местный гуморальный иммунный ответ, оказываются заблокированными иммунными комплексами. Одновременно фиксация иммунных комплексов нарушает тканевой метаболизм, что ведет к нарастанию дистрофических процессов в СО

желудка, торможению регенерации. Таким образом, формируется «порочный круг», являющийся одним из важных механизмов хронизации эрозивного процесса [1].

Имеются сообщения о наличии у 60% больных ХЭ иммунопатологических состояний различного генеза: гнойных поражений слизистых оболочек, кожи, ЛОР-органов, рецидивирующих лимфаденитов, частых ОРВИ, рецидивирующего герпеса (схема 2). У 33% больных ХЭ желудка сочетались с атопическим дерматитом, нейродермитом, у 20% – с атопическим бронхитом и бронхиальной астмой [14].

Среди публикаций все чаще появляются работы, посвященные патогенетической роли нарушения метаболизма простагландинов в возникновении эрозий слизистой оболочки желудка [7, 30]. В частности, предполагается, что снижение содержания простагландинов в зоне эрозивного дефекта обусловлено блокированием липопротеинами ключевого фермента биосинтеза простагландинов – циклооксигеназы-1.

В последние годы внимание многих исследователей привлекают сообщения о большом значении в патогенезе эрозивного поражения желудка микроциркуляторных нарушений [6, 11, 30, 34]. При рецидивирующих эрозивных гастритах в фазе ремиссии нарушения

локальной и общей микроциркуляции отмечены у 62 и 40% больных по сравнению с 38 и 24% больных хроническим гастритом без эрозий [11]. У больных ХЭ желудка установлены изменения во всех звеньях системы гемостаза в виде снижения агрегационной способности тромбоцитов, прокоагулянтной и антикоагулянтной активности периферической крови, повышения ее фибринолитического потенциала; обнаружены антитромбогенные свойства сосудистого эпителия [2]. Отмечено также, что у больных с эрозивным поражением гастродуоденальной слизистой оболочки имеется отставание динамики микрогемодиализаторных изменений от регрессии клинико-эндоскопических проявлений заболевания на фоне лечения [6]. При ХЭ развиваются внутрисосудистая агрегация, периваскулярный склероз и геморрагии, артериовенозные шунты, что приводит к длительным микроциркуляторным расстройствам и формированию хронической гипоксии слизистой оболочки [15]. Данные изменения наиболее выражены в антральном отделе желудка [16].

Анализируя изложенное, можно заключить, что микроциркуляторные нарушения замыкают «порочные круги» патогенеза ХЭ (схема 3). Как *Helicobacter pylori*, так и изменения в системе антиоксидантной защиты и ПОЛ, иммунные сдвиги и дефицит простагландинов приводят к нарушению микроциркуляции в СО желудка.

И все же многие вопросы этиологии и патогенеза ХЭ желудка, несмотря на значительные достижения последних лет, остаются открытыми. Отечественные и зарубежные литературные публикации зачастую не лишены противоречий, что в значительной мере затрудняет проведение этиотропной и патогенетической терапии.

Лечение

Одной из наиболее важных и сложных проблем является лечение ХЭ желудка. Большинство ав-

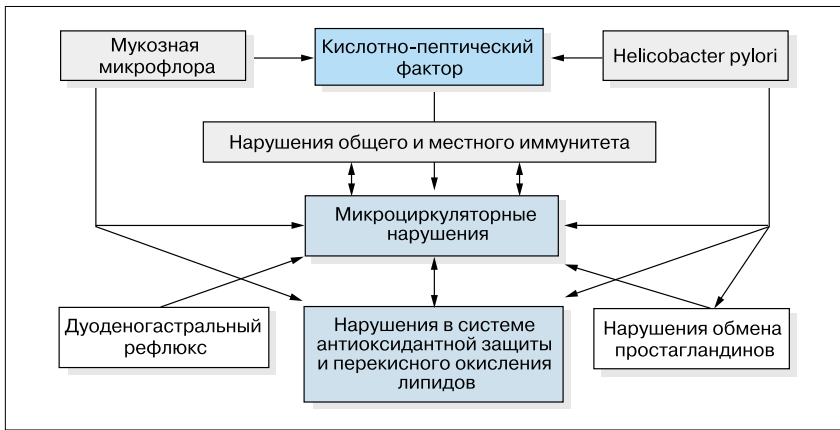


Схема 3. Основные звенья этиопатогенеза хронических эрозий

торов рекомендуют комплексное лечение эрозий с воздействием на различные звенья их патогенеза [3, 5, 7].

При ХЭ желудка, протекающих на фоне повышенной желудочной секреции, рекомендуется назначать блокаторы H_2 -рецепторов гистамина (фамотидин по 40 мг/сут в течение 4–6 нед с постепенной отменой) или ингибиторы протонной помпы париетальных клеток (омепразол по 40 мг/сут). В последние годы в связи с частым обнаружением у больных ХЭ НР-инфекции рекомендуется лечение антихеликобактерными средствами в составе тройной или квадротерапии преимущественно на базе де-нола, который не только способствует элиминации НР, но и оказывает противовоспалительное и цитопротективное действие. Из гастропротекторов наибольшее признание при лечении эрозий получил сукралфат (4 г/сут в течение 2–3 нед), который «закрывает» дефект слизистой оболочки желудка защитной пленкой, предупреждая контакт с эрозиями таких агрессивных факторов, как хлористоводородная кислота и пепсин желудочного сока, желчные кислоты и лизолецитин и др.

Значительный клинический эффект получен при назначении синтетического аналога простагландина E_1 – мизопростола (по 800 мг/сут в течение 2–4 нед), улучшающего регионарный кровоток и микроциркуляцию, стимулирующего обновление слизи-би-

карбонатного барьера желудка и регенерацию поверхностного эпителия [7, 30]. Имеются сообщения об эффективном применении при ХЭ желудка опиоидного пептида – далагина и солкосерила, особенно в комплексе с антисекреторными препаратами [5, 16].

В единичных работах можно встретить рекомендации о включении в схему лечения больных ХЭ желудка иммунокорректоров – Т-активина (по 100 мг/сут в течение 5–10 дней) [7], β -лейкина (человеческого рекомбинантного интерлейкина) [10], галавита (по 200 мг/сут в течение 5–10 дней) [6]. Наибольшей эффективностью обладает трентал, улучшающий микроциркуляцию, реологические свойства крови и снабжение тканей кислородом [10, 16].

С целью коррекции нарушений в системе антиоксидантной защиты и ПОЛ, особенно у больных с рецидивирующим течением хронических эрозий, ряд авторов рекомендуют включать в схему комплексной терапии β -каротиноиды (веторон) [10, 12], 5% раствор дибунولا на подсолнечном масле, облепиховое масло, аевит, аскорбиновую кислоту. Имеются данные об эффективности в комплексной терапии эрозий, особенно при наличии ДГР, полифепа и церукала [3].

Учитывая многогранность патогенеза ХЭ, наиболее обоснованным следует считать назначение препаратов, способных воздействовать сразу на несколько его звеньев. Согласно собственным данным [7] такой подход обеспечивает более эффективную эпителизацию эрозий и снижение вероятности рецидивирования. На схеме 4 показаны пути реализации фармакологических эффектов синтетического аналога простагландинов сайтотек и иммуномодулятора галавита.

По мере совершенствования эндоскопической техники появились сообщения об эффективности местного лечения ХЭ желудка, особенно при их упорном, часто рецидивирующем течении, резистентности к проводимой терапии [5, 10]. Хорошо зарекомендовали себя солкосерил и концентрат гранулоцитов. Действие солкосерила основывается

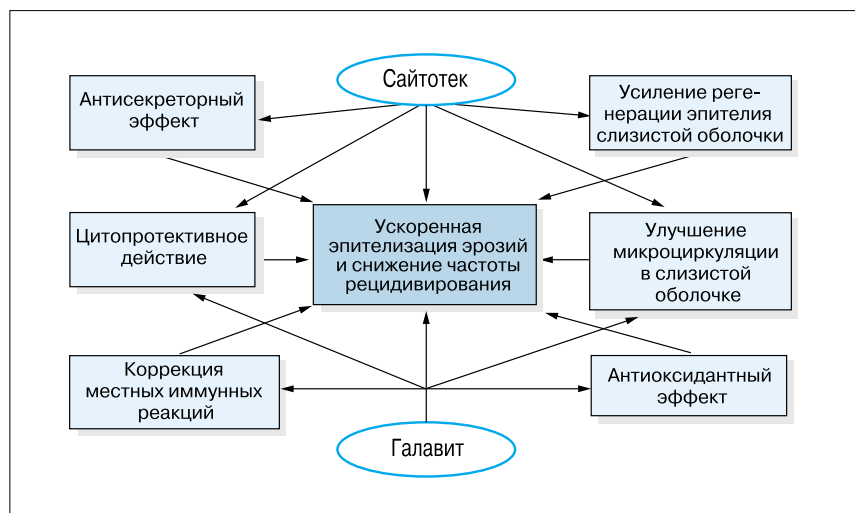


Схема 4. Механизмы действия препаратов сайтотек и галавита

ся на стимуляции процессов микроциркуляции и регенерации путем активации ретикулогистиоцитарной системы. Концентрат гранулоцитов оказывает антимикробное действие за счет высокой фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов и их способности вырабатывать интерферон, что обеспечивает улучшение иммунных процессов и репаративной регенерации.

ХЭ желудка отличаются рециди-

вирующим характером и, несмотря на большое количество медикаментозных препаратов и схем их применения, часто резистентны к проводимой терапии. Нередко эффективность лечения больных ХЭ остается низкой и в 24–25% случаев не удается достичь клинико-эндоскопической ремиссии, что может привести к серьезным осложнениям. Все это свидетельствует о необходимости проведения более

углубленных исследований этиологии и патогенеза ХЭ желудка с соблюдением принципа комплексности. Это позволит выбрать оптимальную схему лечения больных и существенно сократит сроки эпителизации ХЭ желудка. Дальнейшее динамическое наблюдение даст возможность снизить процент рецидивирования хронических эрозий и улучшить качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.
2. Блинова Т.В. Гемостаз, реологические свойства крови у больных эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 1999. – 20 с.
3. Вахрушев Я.М., Никишина Е.В. К вопросу о патогенезе и лечении эрозивных гастритов и дуоденитов // Клин. мед. – 1999. – № 2. – С. 28–31.
4. Водолагин В.Д. Об эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. – 1997. – № 5. – С. 11–12.
5. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П. Эрозивные состояния гастродуоденальной области // Рос. мед. журн. – 1998. – Т. 6, № 3. – С. 149–153.
6. Кучерявый Ю.А. Особенности микроциркуляторных нарушений в гастродуоденальной слизистой при хронических эрозиях желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002.
7. Маев И.В., Нефедова Ю.В., Вьючнова Е.С., Нефедова Е.А. Использование иммунокорректоров в лечении хронических эрозий желудка // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол. – 1998. – № 4. – С. 33–38.
8. Модестова Е.В., Косюра Л.Д., Новикова А.В. и др. Хронический гастродуоденит подростков и его лечение // Матер. научн. конф.: Взгляд в прошлое, оценка настоящего и проблемы будущего медикаментозной терапии в гастроэнтерологии, нетрадиционное решение проблем. – Смоленск, 1994. – С. 245–247.
9. Можейко А.Г. Взаимосвязь инфекции *Helicobacter pylori* с основными факторами секретобразования и моторикой верхнего отдела желудочно-кишечного тракта при гастродуоденальной патологии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2000. – 20 с.
10. Москалев А.В. Механизмы формирования хронических эрозий желудка. Подходы к прогнозированию и лечению: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 1999. – 40 с.
11. Преображенский В.Н., Борисов Б.П. Факторы риска рецидивирующего течения у больных хроническими эрозиями желудка // Мат. научно-практич. конф.: Актуальные вопросы совершенствования специализи-

12. Рычков В.В. Оценка эффективности новых методов лечения у больных рецидивирующим течением хронических эрозий желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 22 с.
13. Саблин О.А. Рефлюкс-гастрит: клинические, функциональные и морфологические особенности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 1997. – 16 с.
14. Сапронов П.М., Шуленин С.Н. Современные иммуноаллергологические аспекты течения хронических эрозий желудка // Клин. мед. – 1998. – № 11. – С. 39–41.
15. Успенский Ю.П. Клинико-морфологическая характеристика эрозивных гастритов // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1994. – 25 с.
16. Циммерман Я.С., Ведерников В.Е. Хронические гастродуоденальные эрозии: клиничко-патогенетическая характеристика, классификация, дифференцированное лечение // Клин. мед. – 2001. – № 6. – С. 30–36.
17. Черницкая М.Л. Вирусно-бактериально-грибковые ассоциации при хронической гастродуоденальной патологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2000. – 20 с.
18. Atuma C., Engstrand L., Holm L. Extracts of *Helicobacter pylori* reduce gastric mucosal blood flow through a VacA- and CagA-independent pathway in rats // Scand. J. gastroenterol. – 1998. – Vol. 33, N 12. – P. 1256–1261.
19. Audibert C., Burucoa C., Janvier B., Fauchere J.L. Implication of the structure of the *Helicobacter pylori* cag Pathogenicity Island in induction of Interleukin-8 secretion // Infect. Immun. – 2001. – Vol. 69. – P. 1625–1629.
20. Bou-Addoud Ch.F., Wayland H., Paulsen G. et al. Microcirculatory stasis precedes tissue necrosis in ethanol-induced gastric mucosal injury in the rat // Dig. Dis. Sci. – 1988. – Vol. 33, N 7. – P. 872–877.
21. Demling L., Elster K., Koch H. Endoscopy and biopsy of the oesophagus, stomach and duodenum // Philadelphia: W.B. Saunders, 1982.
22. Karvonen A.-L., Lehtova J. Outcome of Gastric mucosa erosions. A follow-up study of effective gastroscopic patients // Scand. J. gastroenterol. – 1984. – Vol. 19, N 2. – P. 228–235.

23. Leung F.N., Itoh M., Hirabayashi K., Guth P.H. Role of blood flow in gastric and duodenal mucosal injury in the rat // Gastroenterology. – 1985. – Vol. 88, N 1. – Pt. 2. – P. 281–289.
24. Marshall B., Barret L.J., Prakash C. et al. Urea protects *Helicobacter* (*Campylobacter*) *pylori* from the bactericidal effects of acid // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 99. – P. 697–702.
25. Morgan A.P. The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis // Alim. Pharmacol. Ther. – 1996. – Vol. 10, Suppl. 1. – P. 39–50.
26. Raschke M. Microangiarchitecture of gastric mucosa in man: Antrum ventriculi // Acta anat. – 1990. – Vol. 137, Suppl. 2. – P. 175–179.
27. Robert M.E., Weinstein W.M. *Helicobacter pylori*-associated gastric pathology // Dooley C.P., Cohen H., eds. Gastroenterology Clinics of North America. – 1993. – Vol. 22. – P. 59–72.
28. Saitoh K., Ohkura Y. Histopathological study of the role of *Helicobacter pylori* in the occurrence and development of chronic active gastritis, acute erosive gastritis and gastric ulcer // Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi. – 1998. – Vol. 95, N 1. – P. 9–17.
29. Stolte M., Eidit S. Chronic erosions of the antral mucosa: a sequela of *Helicobacter pylori*-induced gastritis // Z. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 30. – P. 846–850.
30. Synnerstad I., Holm L. Prostaglandin E2 and aggressive factors increase the gland luminal pressure in the rat gastric mucosa in vivo // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114, N 6. – P. 1276–1286.
31. Szabo S., Goldberg I. Experimental pathogenesis: Drugs and chemical lesions in the gastric mucosa // Scand. J. Gastroenterol. – 1990. – Vol. 174. – P. 1–8.
32. Walk L. How long can a gastric erosion persist? // Radiologie. – 1991. – Bd. 31, H. 1. – S. 38–39.
33. Weeks D.L., Eskandari S., Scott D.R., Sachs G. A H⁺ – gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization // Science. – 2000. – Vol. 287. – P. 482–485.
34. Yoshida M., Wakabayashi G., Ishikawa H. et al. A protease inhibitor attenuates gastric erosion and microcirculatory disturbance in the early period after thermal injury in rats // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – Vol. 13, N 1. – P. 104–108.

УДК (616.36-002.14:578.891)-084:615.37)

Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов

К.-Й. Гундерманн

(Медицинский факультет Кельнского университета, Германия)

Эссенциальные фосфолипиды (EPL) составляют структурно-функциональную основу клеточных мембран. Принципиальным отличием 1,2-дифосфатидилхолина – главного компонента EPL – от обычных фосфолипидов является наличие дополнительной молекулы линолевой кислоты в 1-й позиции, что позволяет ему заполнять дефекты мембраны, увеличивая тем самым ее гибкость и текучесть. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют выраженные репаративные свойства EPL при повреждении печени различной этиологии. В ряду этих свойств наиболее важной представляется антиоксидантная и антифибротическая активность EPL, реализующаяся через разнообразные биохимические механизмы.

Ключевые слова: эссенциальные фосфолипиды, печень, фиброз.

Как известно, из жирных кислот, глицерина, фосфорной кислоты, холина и других оснований печень синтезирует важнейшие составные части клеточных мембран – различные фосфолипиды. Синтез нейтральных жиров и фосфолипидов связан с митохондриями, а также с гладкой эндоплазматической сетью. Основной матрикс мембраны состоит главным образом из фосфатидилхолина (80–90%). Фосфолипиды выполняют множество функций, основными из которых являются: структурная; стимуляция активности различных ферментных систем; участие в процессах молекулярного транспорта, делеции и дифференцировке клетки. Воздействие патогенных факторов (лекарственных, токсических и особенно этанола) на митохондриальные и цитоплазматические мембраны гепатоцитов приводит к нарушению внутриклеточного метаболизма и гибели клеток.

Для терапии алкогольной болезни печени (на стадии стеатоза и хронического гепатита), а также лекарственных и токсических поражений печени были предложены эссенциальные фосфолипиды (EPL) высокой степени очистки из соевых бобов.

Известно, что активными ингредиентами эссенциальных фосфолипидов являются полиненасыщенные фосфатидилхолиновые молекулы. Впервые в 1994 г. в журнале «Гастроэнтерология» Ch. Lieber (Нью-Йорк) опубликовал подробный анализ различных видов фосфатидилхолинов, входящих в состав EPL. Существует 7 видов фосфатидилхолинов с разным содержанием жирных кислот. На долю основного активного ингредиента EPL, которым является 1,2-дифосфатидилхолин (DLPC), приходится 40–52% общего количества фосфатидилхолиновых молекул.

В норме в человеческом организме присутствуют фосфатидилхо-

лины с линолевой кислотой во 2-й позиции и насыщенные или мононенасыщенные жирные кислоты – в 1-й позиции. И только небольшое количество (примерно 1,3%) составляют полиненасыщенные фосфатидилхолины, такие, как DLPC. Таким образом, при терапии EPL заменяют присущие организму фосфолипиды на DLPC. Вводя дополнительную линолевою кислоту в 1-ю позицию, получают дополнительную изогнутую цепь жирной кислоты. Такой вид полиненасыщенной фосфатидилхолиновой молекулы более гибок и занимает больше пространства в мембранах, чем фосфатидилхолин с линолевой кислотой, только во 2-й позиции.

Большая часть активности фосфолипидов в организме человека связана с мембранами, поэтому применение EPL можно также назвать мембранной терапией. Двойной слой фосфолипидных молекул является основой, или, другими словами, стержнем для построения

мембраны. Гидрофильные части, например холиновая часть, располагаются на наружной и внутренней поверхностях мембраны и находятся во взаимосвязи с кровью, желчью или цитоплазмой, в то время как гидрофобные жирные кислоты располагаются на внутренней поверхности мембраны. В эти мембраны встроены белки, активность которых зависит от состава окружающих жирных кислот. Полиненасыщенным фосфатидилхолином необходимо больше пространства в мембранах, чем насыщенным. С помощью полиненасыщенных фосфатидилхолинов в EPL уменьшается компактность мембраны и увеличивается ее гибкость и текучесть, что способствует активации мембранозависимых процессов обмена веществ в печени.

Количественно и качественно в EPL преобладает молекула 1,2-дипалинолеилфосфатидилхолина с линолевой кислотой в С1- и С2-положениях (рис. 1), что является наиболее важным отличием EPL от классических фосфолипидов, таких, как тройной или необработанный лецитин. Это отличие лежит в основе терапевтического преимущества EPL перед другими фосфолипидами.

К концу 2001 г. было выполнено 106 экспериментов с 30 различными типами моделей на 7 различных видах животных. Такими моделями были главным образом химическая и лекарственная интоксикация, например хроническая интоксикация тетрахлоридом углерода, постоянное применение этанола или органических растворителей, а также

парацетамола, тетрацилина и индометацина. Оценивая действие EPL в этих фармакологических экспериментах (исследования *in vivo*), можно сделать следующие выводы. Во-первых, при изучении электронно-микроскопических признаков выявляются нормальные или в основном нормализованные структуры мембран и органелл. Во-вторых, микроскопические признаки показывают уменьшение или отсутствие жировой дистрофии клеток печени либо уменьшение или отсутствие некроза гепатоцитов. В-третьих, выявлены довольно значимые улучшения биохимических показателей: влияние на окисление липидов, активность трансаминаз, на метаболизм гепатоцита, холинэстеразу и на сывороточные липиды. В-четвертых, что особенно важно для клинициста, отмечены усиление регенерации клеток печени и уменьшение образования соединительной ткани.

К концу 2001 г. были опубликованы результаты 186 клинических испытаний, включавших 11206 больных. Среди этих испытаний были выполнены: 18 двойных слепых исследований; 132 исследования, проведенные с целью оценки 3 групп критериев (субъективные, клинические и биохимические); 42 исследования, дополнительно оценивавших гистологические признаки; 4 исследования, в которых были использованы дополнительно ко всем перечисленным выше критериям электронно-микроскопические признаки. 15 исследований выполнены на новорожденных и

детях. Доза препарата EPL в день для перорального приема составила 525–2700 мг со степенью очистки фосфатидилхолина 72–76% и 2700–6000 мг со степенью очистки фосфатидилхолина 92–96%. Продолжительность лечения – от нескольких недель при внутривенном введении до 5 лет при пероральном приеме. Основными показаниями к лечению EPL были: острый вирусный гепатит, хронический гепатит, жировая дистрофия печени, токсическое повреждение печени и цирроз печени.

В 1998 г. Niderau и соавт. опубликовали результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, в котором изучали эффективность применения эссенциальных фосфолипидов и α -интерферона при лечении хронических гепатитов В и С. В работе участвовали 32 исследовательских центра Германии, Австрии, Польши и Чехии. 176 пациентов завершили лечение (22/25 с хроническим вирусным гепатитом В и 70/59 с хроническим вирусным гепатитом С). Базисная терапия больных включала подкожное введение α -интерферона 3 раза в неделю продолжительностью 24 нед в дозе 5 млн МЕ при вирусном гепатите В и 3 млн МЕ – при вирусном гепатите С. Дополнительная терапия включала прием 2 капсул EPL 3 раза в день (1,8 г/день) или аналогичной дозы плацебо. Пациенты, ответившие на лечение, получали EPL или плацебо еще в течение 24 нед. Положительные результаты были особенно показательны при лечении хронического вирусного гепатита С. Активность аланинаминотрансферазы как основного маркера эффективности лечения наиболее значительно уменьшалась в группе больных, принимавших дополнительно EPL. Больные, ответившие на лечение α -интерферона в сочетании с EPL, составили 71,4%, а среди пациентов, принимавших α -интерферон с плацебо, ответ на лечение наблюдался лишь в 50,9 % случаев.

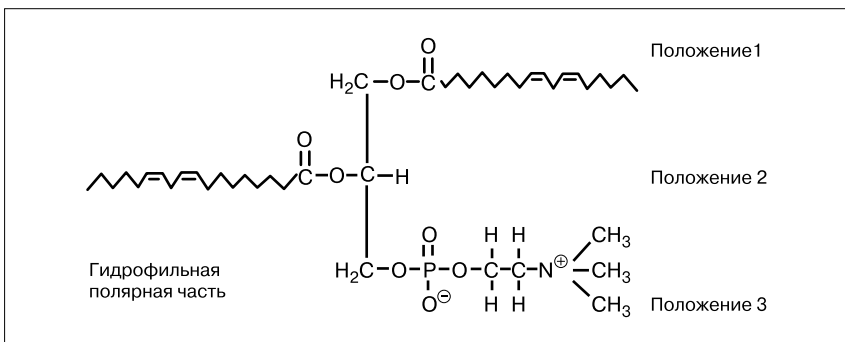


Рис. 1. Количественное и качественное преобладание в EPL молекулы 1,2-дипалинолеилфосфатидилхолина (ДЛФХ) с линолевой кислотой в С1- и С2-положениях.

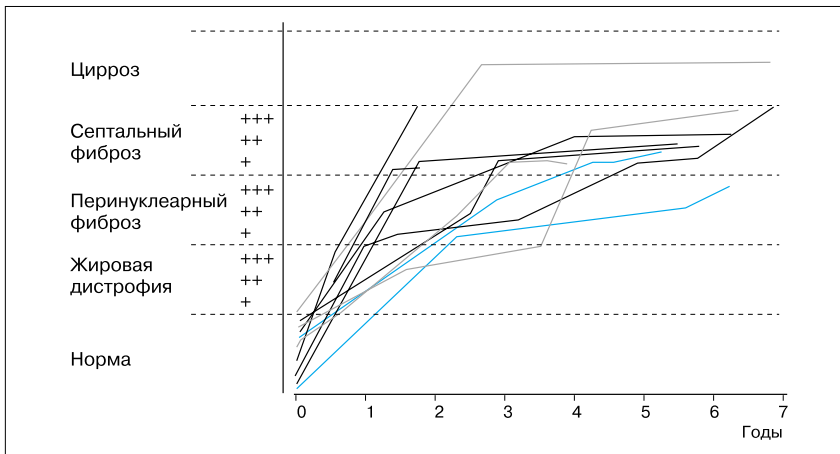


Рис. 2. Эволюция алкогольного повреждения печени у бабуинов, находящихся на обычной диете с добавлением этанола в течение 7 лет. Морфологическое строение печени у животных контрольной группы оставалось нормальным (не показано) [по Lieber C.S. et al., 1994].

Приведенные результаты исследований позволяют сделать клинически важные выводы:

- EPL повышают вероятность ответа на α -интерферон, особенно при лечении хронического вирусного гепатита С;
- EPL снижают частоту рецидивов после прекращения терапии α -интерфероном;
- длительное лечение EPL хорошо переносится больными.

Ведущими специалистами, изучающими алкогольное поражение печени, является группа исследователей под руководством профессора Ch. Lieber (Нью-Йорк). Хорошо известно, что постоянное злоупотребление алкоголем оказывает неблагоприятное воздействие в первую очередь на мембраны гепатоцитов. В публикации 1994 г. Ch. Lieber показал эволюцию алкогольного повреждения печени у бабуинов, находящихся на обычной диете с добавлением этанола в течение 7 лет (рис.2), и таких же животных, получавших в течение того же срока обогащенную EPL диету с добавлением этанола (рис.3). Установлено, что у бабуинов, принимавших алкоголь, но находившихся на обогащенной EPL диете, не развивался септальный фиброз или цирроз печени, причем эти результаты не были ограничены этанолиндуцированным фиброгенезом.

В опытах на крысах показано, что EPL ослабляют действие тетрахлорида углерода или гетерологичного альбумина, вызывающего фиброз печени, и даже ускоряют регрессию предсуществующего фиброза. Одной из главных причин таких удивительных эффектов следует рассматривать влияние EPL на активность коллагеназы. Исследователи под руководством Ch. Lieber подвергли испытанию различные фосфатидилхолиновые молекулы, даже дилинолеилфосфатидилэтаноламин, свободные жирные кислоты или свободный холин, но только дилинолеилфосфатидилхолин был способен стимулировать активность коллагеназы липоцитов (с ацетальдегидом или без него).

Второй причиной было положи-

тельное влияние EPL на появление переходных клеток, которые хорошо известны как клетки, усиливающие продукцию коллагена.

В том же году Ch. Lieber сообщил о положительном влиянии EPL на синтез фосфатидилхолина в печени. Одним из двух ключевых ферментов является фосфатидилэтаноламинметилтрансфераза (PEMT), активность которой уменьшается на фоне злоупотребления алкоголем. EPL восстанавливали активность этого фермента.

Следовательно, EPL не только корректируют этанолиндуцированные фосфолипиды и запасы фосфатидилхолина, но даже увеличивают их содержание в ткани печени бабуинов. Повышение уровня триглицеридов было следствием очень большого количества алкоголя, который давали животным.

Для функционирования мембран важное значение имеют не только общее количество фосфолипидов и фосфатидилхолина, но и состав жирных кислот, граничащих с фосфолипидами. Под влиянием EPL нормализуется индуцированное алкоголем уменьшение содержания DLPC в ткани печени и почти удваивается уровень DLPC с улучшением мембранных функций.

Ранее предполагалось, что EPL и DLPC могут индуцировать оксидативный стресс в печени, однако это предположение было опровергнуто. В 1997 г. Ch. Lieber и коллеги исследовали новый класс про-

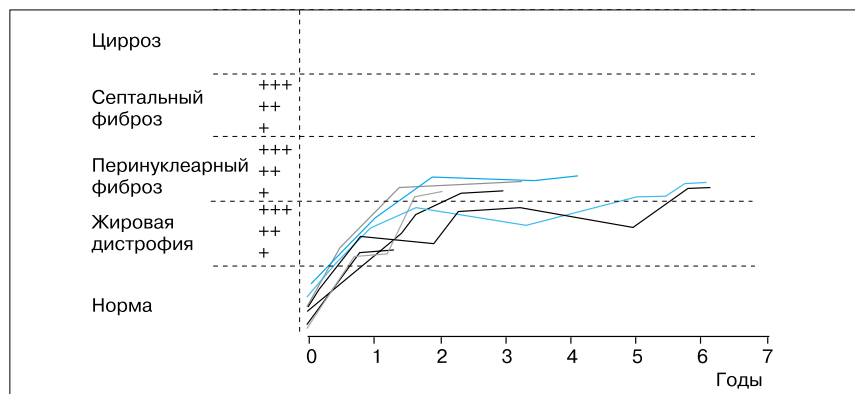


Рис. 3. Эволюция алкогольного повреждения печени у бабуинов, находящихся на обогащенной EPL диете с добавлением этанола в течение 7 лет. Морфологическое строение печени у животных контрольной группы (EPL без этанола) оставалось нормальным (не показано) [по Lieber C.S. et al., 1994].

стагландиноподобных соединений, которые являются *in vivo* маркерами перекисного окисления липидов и не типичны для маркеров *ex vivo*, таких, как тиобарбитуровая кислота. *In vivo* этими маркерами являются F2-изопростаны – конечные продукты неферментного окисления арахидоновой кислоты и 4-гидроксиноненал, образующийся в результате перекисного β -окисления жирной кислоты. В качестве предшественников 4-гидроксиноненала выступают линолевая, γ -линоленовая и арахидоновая кислоты. В то время как этанол значительно повышает концентрацию 4-гидроксиноненала, EPL полностью предотвращают этот эффект. У бабуинов, получавших EPL с этанолом, концентрация изопростанов значительно снижалась по сравнению с животными, получавшими только этанол. Таким образом, EPL обладают удивительными защитными свойствами.

В 1997 г. K.P. Navder и соавт. опубликовали в журнале «Питание» данные о том, что EPL не только уменьшают развитие алкогольиндуцированной жировой печени и дислипидемию, которые предшествуют печеночному фиброгенезу, но также корректируют этанолиндуцированное подавление митохондриального окисления пальмитоил-1-карнитина и угнетение активности цитохромоксидазы. Цитохромоксидаза – ключевой фермент митохондриальной электронотранспортной цепи, для оптимальной активности которой требуется нормальное фосфолипидное окружение.

В 1998 г. L.M. Brady и др. представили свои результаты, полученные при изучении печеночного фиброгенеза. Известно, что звездчатые клетки играют важную роль в печеночном фиброгенезе. Позднее стало также ясно, что тромбоцитарный фактор роста (PDGF) вызывает пролиферативный ответ звездчатых клеток крыс путем активации каскада сигнальной трансдукции митогенактивирующей протеинкиназы и связывания транс-

крипционного фактора AP-1. Одним из следствий такой пролиферации звездчатых клеток является усиление продукции коллагена. L.M. Brady и соавт. продемонстрировали, что EPL и DLPC подавляют PDGF-опосредованную пролиферацию звездчатых клеток *in vitro* через пострецепторный механизм, и это является важным путем ослабления усиленной продукции коллагена. В 1999 г. J. Poniachik и др. подтвердили *in vitro* это особое влияние EPL на активацию звездчатых клеток для DLPC как основного ингредиента EPL, а также на уменьшение экспрессии проколлагена.

Как известно, перекисное окисление липидов вредно не только для печени и других клеточных мембран, но и для липопротеинов. Алкогольиндуцированные липопротеины низкой плотности высокоатерогенны. Как показали K.P. Navder и др. (1999), EPL уменьшают окисление липопротеинов низкой плотности.

Одной из алкогольных детоксикационных систем является микросомальная этаноловая окислительная система (MEOS). Значительное употребление алкоголя запускает эту детоксикационную систему по пути образования большого количества токсичного ацетальдегида, приводящего к алкогольной болезни печени. Ключевой фермент MEOS – цитохром P-450 2E1. Осенью прошлого года M.A. Aleynik опубликовал интересные результаты исследования, показавшие уменьшение концентрации и активности цитохрома P-450 2E1 под воздействием EPL.

Всем известно, что активация клеток Купфера (звездчатых ретикулоэндотелиоцитов) индуцирует не только активацию звездчатых клеток, но и продукцию хемокинов, цитокинов, эйкозаноидов и молекул адгезии. C.M. Oneta и соавт. установили, что DLPC обладает также иммуномодулирующими свойствами. Было показано, что DLPC селективно изменяет липополисахаридиндуцированную активацию клеток Купфера путем уменьшения

продукции цитотоксического туморнекротизирующего фактора α .

В 2000 г. Li-Jun и др. опубликовали данные о влиянии EPL на алкоголь индуцированный апоптоз крысиных гепатоцитов. Достоверно процентное содержание гепатоцитов в состоянии апоптоза было меньшим на фоне применения эссенциальных фосфолипидов.

По результатам, приведенным исследовательской группой Ch. Lieber (Нью-Йорк), влияние EPL на алкогольный фиброгенез можно представить следующим образом:

- снижение фиброгенеза (на 3 моделях без цирроза или септального фиброза), ускоренный регресс фонового цирроза (1 модель);
- подавление или ослабление активности фосфатидилэтанол-амин-N-метилтрансферазы;
- коррекция дефицита фосфолипидов и фосфатидилхолина;
- прямое влияние на текучесть мембраны (увеличение концентрации DLPC в печени);
- регенерация митохондриальной мембраносвязанной цитохромоксидазы; снижение аккумуляции жира в печени;
- уменьшение окислительного стресса, вызванного токсинами, подавляющими образование свободных радикалов цитохрома P450 2E1;
- подавление активации звездчатых клеток (уменьшение числа переходных клеток);
- подавление накопления коллагена DLPC путем стимуляции коллагеназы.

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о положительном воздействии терапии EPL, обусловленном их влиянием на важные патогенетические механизмы, лежащие в основе повреждений печени. Встраивание DLPC в мембраны улучшает их текучесть, что способствует активации мембранозависимых процессов обмена веществ в печени. Особенно важным представляется подавляющее действие EPL на развитие фиброза.

УДК (616.36-002.12:578.891)-085

Новый шанс победить гепатит С

В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская

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

После открытия в 1989 г. вируса гепатита С (HCV) интерес ученых к его дальнейшему изучению не ослабевает. Широкое распространение хронического гепатита С (ХГС) как результата инфицирования HCV и особенности этого вируса порождают большое количество медицинских и общечеловеческих проблем, к которым относятся несовершенство диагностики гепатита С, отсутствие способов эффективной вакцинации, все еще существующая проблема лечения.

Распространенность вируса гепатита С в мире колеблется от 0,5 до 2%. В некоторых регионах частота его очень высока: более 6% в Заире и Саудовской Аравии, выше 16% в изолированных поселениях Японии. В России оценивается такой статистический показатель, как заболеваемость гепатитом С, которая впервые была официально зарегистрирована в 1994 г. и составила 3,2 на 100 тыс. населения. В 1999 г. эта цифра выросла до 19,3 на 100 тыс.

В структуре всех хронических гепатитов, по данным Центра контроля за заболеваниями США, хронический гепатит С составляет приблизительно четвертую часть (рис. 1).

В прошлом HCV скорее всего был основной причиной развития *посттрансфузионного гепатита* (минимум 85% случаев). В пользу этой точки зрения свидетельствует тот факт, что у 37–58% больных

ХГС старше 50 лет в анамнезе являются переливания крови, проведенные до 1990 г. В настоящее время гемотрансфузиями обусловлено менее 4% острых случаев гепатита С, что связано с улучшением диагностики вируса.

В последние 10 лет основным фактором риска заражения HCV стала внутривенная наркомания. Инфицирование происходит практически сразу после начала применения наркотиков: 50–80% наркоманов становятся anti-HCV-положительными в течение 12 мес, начиная с первой инъекции. Кроме того, выявлена связь HCV-инфекции с интраназальным введением кокаина (например, совместное использование одной трубочки для вдыхания порошка). Всегда существует риск инфицирования HCV при выполнении татуировок, пирсинга, маникюра и других подобных манипуляций, поэтому чаще всего заражаются люди (пре-

имущественно мужчины) в возрасте около 20 лет.

Доказано, что у 60–70% всех инфицированных HCV хронический гепатит протекает с повышением сывороточных трансаминаз и вирусемией, однако реальное число таких больных выше, поскольку нормализация АлАТ после острой инфекции не всегда сопряжена с ее разрешением: персистенция HCV RNA наблюдается приблизительно у половины из них. Если она сохраняется более 3–6 мес, то спонтанное разрешение маловероятно.

Пациенты с ХГС представляют группу риска развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Часто прогрессирование заболевания протекает бессимптомно, и пациент обращается к врачу уже на конечной стадии патологического процесса. Однако мнения ученых о характере течения ХГС различны. Одни

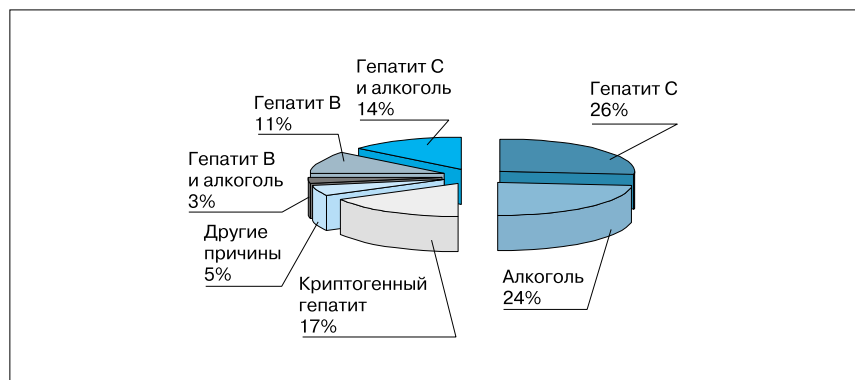


Рис. 1. Этиологическая структура хронических гепатитов (по данным Центра контроля за заболеваниями США)

Таблица 1. Вероятность развития цирроза печени в зависимости от степени гистологических изменений

Диагноз при выявлении ХГС в зависимости от степени воспалительной активности	Риск развития цирроза печени, %		
	5 лет	10 лет	20 лет
ХГС с минимальной или слабо выраженной активностью	7	7	30
ХГС с умеренной активностью	25	44	95
Тяжелый ХГС	68	100	100
Выраженный фиброз	58	100	100

считают, что заболевание неизбежно прогрессирует до своей конечной стадии и характеризуется как потенциально летальное, другие не разделяют такой точки зрения. По данным проведенных проспективных и ретроспективных исследований, частота ЦП в результате ХГС колеблется от 2,4 до 24%. В среднем процесс формирования ЦП занимает около 20 лет, иногда удлиняется до 50 лет. Скорость развития цирроза в основном зависит от уровня воспалительной активности и степени фиброза (по гистологическим признакам) и в меньшей степени от таких факторов, как алкоголь, пол, генотип вируса и т. д. (табл. 1).

Совершенно очевидно, что необходимо правильно, своевременно и эффективно лечить больных хроническим гепатитом С, так как в среднем через 20 лет инфицированные сегодня молодые люди достигнут 40-летнего возраста с риском формирования цирроза печени.

Основные принципы лечения и наблюдения за больными ХГС были разработаны на согласительных конференциях Европейской ассоциации по изучению печени (в ассоциацию входит и Российское общество по изучению печени) в 1999 г. в Париже и Национального Института Здоровья США в 1997 г.

Главная цель лечения – предотвратить прогрессирование заболевания. Для этого необходимо, во-первых, избежать перехода острого гепатита в хронический и, во-вторых, проводить адекватное лечение хронического гепатита.

Основной препарат, доказавший свою эффективность в лечении

гепатита С, – интерферон- α (ИФ- α). Механизм его действия на HCV остается не вполне понятным. Считается, что ИФ- α скорее предотвращает инфицирование новых клеток, чем подавляет внутриклеточную репликацию HCV. В результате уровень HCV RNA в сыворотке крови снижается.

Различные дозы и режимы введения ИФ- α изучались в многочисленных клинических исследованиях. На сегодняшний день принята следующая схема монотерапии этим препаратом: разовая доза – 3 МЕ подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю в течение 12 мес. Стойкий положительный ответ составляет 15–20%. Тем не менее предпочтение отдается комбинированной терапии – сочетанию ИФ- α с рибавирином. Какими и соавт. первыми выявили синергическое действие этих двух препаратов.

Рибавирин – аналог гуанозина, *in vitro* обладает широким спектром активности против ДНК- и РНК-содержащих вирусов, включая семейство Flaviviridae. Рибавирин эффективен против HCV только в комбинации с ИФ- α , его собственный механизм действия пока не ясен. Предполагается, что он способен подавлять репликацию HCV и активность провоспалительных цитокинов. По рекомендации согласительной конференции Европейской ассоциации по изучению печени (1999) больным с впервые установленным диагнозом ХГС и показаниями к лечению назначают комбинацию ИФ- α с рибавирином на следующие сроки: 6 мес – при генотипах 2 и 3; 6 мес – при генотипе 1 и низком уровне вирусемии;

12 мес – при генотипе 1 и высоком уровне вирусемии. Стойкий положительный ответ при комбинированном лечении ИФ- α с рибавирином наблюдается в 40–60% случаев, что достоверно выше в сравнении с эффектом монотерапии ИФ- α .

Почему же эффективность ИФ- α недостаточно высока? Одним из объяснений этого факта может быть предположение о перепадах концентрации ИФ- α в крови при режиме его введения 3 раза в неделю (рис. 2). Для улучшения эффективности ИФ в течение последних лет применяется процесс пегилирования, в основе которого лежит присоединение к молекуле ИФ полиэтиленгликоля. В результате образуется пегилированный интерферон (Пег-интерферон), который в сравнении с обычным интерфероном обладает рядом преимуществ.

Для Пег-интерферона- $\alpha 2a$ (пегасис, *Хоффманн-Ля Рош*) характерны сниженная скорость системного клиренса и приблизительно 10-кратное увеличение периода полураспада в сравнении с обычным ИФ- α . В результате пегилирования молекула ИФ становится более устойчивой к действию разрушающих ее ферментов, приобретает повышенную биологическую активность и меньшую иммуногенность. Это дает возможность вводить препарат один раз в неделю, что положительно влияет на психологический настрой пациентов перед началом и во время лечения.

В 2001 г. внимание ученых и клиницистов, занимающихся проблемой хронического гепатита С, сосредоточилось на новой молеку-

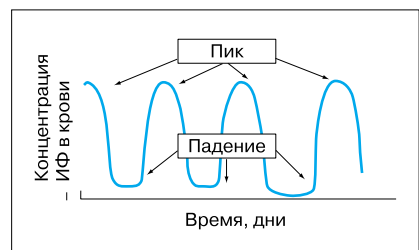


Рис. 2. Изменение концентрации интерферона- α в сыворотке крови в режиме введения 3 МЕ 3 раза в неделю

ле интерферона. Сформулированы основные вопросы, которые нуждаются в решении в ближайшее время:

- оптимальная доза препарата;
- прогностические факторы хорошего ответа на лечение;
- эффективность среди различных групп пациентов, особенно трудно поддающихся лечению (больные циррозом печени, имеющие генотип 1 вируса, пациенты, не ответившие на терапию стандартным ИФ);
- выявление всех побочных действий;
- комбинированное лечение.

Определена оптимальная доза пегасиса – 180 мкг, которую вводят подкожно один раз в неделю. Постоянная концентрация препарата сохраняется в крови в течение 168 ч (1нед). Эффективность меньшей дозы ниже, однако ее дальнейшее повышение не приводит к улучшению результатов лечения (рис. 3).

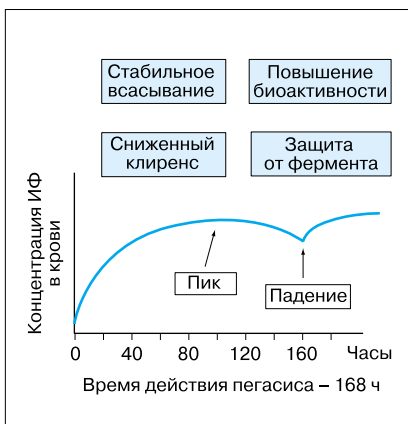


Рис. 3. Концентрация пегасиса в крови в течение недели после введения однократной дозы 180 мкг

Определены следующие прогностические факторы хорошего ответа на лечение пегасисом, которые существенно не отличаются от таковых для стандартного ИФ-α:

- любой генотип вируса, кроме генотипа 1;
- низкая вирусная нагрузка до лечения (менее 2 млн копий/мл);
- отсутствие цирроза печени;
- уровень АлАТ, превышающий верхнюю границу нормы в 3 раза до лечения;

Таблица 2. Стойкий вирусологический ответ (в процентах) в зависимости от стадии фиброза и генотипа при лечении пегасисом и рофероном-А

Стадия фиброза	Пегасис – 180 мкг	ИФ α -2а – 3 МЕ или 6 МЕ 3 раза в неделю	р
0-I Все больные	35%	17%	<0,0001
Генотип 1	25%	8%	<0,0001
Генотип не 1	54%	34%	0,0007
III-IV Все больные	29%	6%	<0,0001
Генотип 1	18%	3%	0,0012
Генотип не 1	44%	11%	<0,0001
IV Все больные	30%	6%	<0,0001
Генотип 1	16%	3%	0,0220
Генотип не 1	49%	12%	0,0003

- масса тела менее 85 кг;
- возраст менее 40 лет;
- индекс гистологической активности более 10 баллов по Кноделлю до лечения.

Эффективность пегасиса оценивали у пациентов различных групп. Результаты клинических исследований препарата регулярно представляются на ежегодных встречах Американской ассоциации по изучению печени, Европейской ассоциации по изучению печени и Российского общества по изучению печени.

Недавно были опубликованы результаты большого многоцентрового исследования эффективности пегасиса в дозе 180 мкг в неделю в сравнении с режимом индукционного введения обычного ИФ- α 2а у больных хроническим гепатитом С. Режим индукционного введения означает, что ИФ- α 2а вводили в дозе 6 МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 12 нед и далее – 3 МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение оставшихся 36 нед. К моменту окончания лечения (48-я неделя) вирусологический ответ на фоне лечения пегасисом составил 69% против 28% при лечении стандартным ИФ- α 2а (роферон-А); $p = 0,001$. Стойкая нормализация АлАТ наблюдалась у 45% больных при введении пегасиса и только у 25% – на фоне лечения рофероном-А. Внушает оптимизм стойкий вирусологический ответ на монотерапию пегасисом: он составил 39% в сравнении с 19% при лечении рофероном-А (рис. 4).

Пегасис с успехом использовали в группе больных, трудно поддающихся лечению. Получены результаты рандомизированного исследования эффективности пегасиса в сравнении с рофероном-А у 1130 больных хроническим гепатитом и циррозом печени, вызванных HCV. Генотипом 1 инфицировано 63% больных, из которых у 18% был цирроз печени (гистологический индекс фиброза составил 4 балла); трансформация в цирроз печени наблюдалась у 11% больных (индекс фиброза – 3 балла). Результаты стойкого вирусологического ответа в зависимости от стадии заболевания и генотипа вируса представлены в табл. 2. В группе трудно поддающихся лечению больных (цирроз печени, генотип 1) эффективность пегасиса была значительно выше, чем эффективность стандартного ИФ- α .

Многообещающие результаты получены при использовании ком-

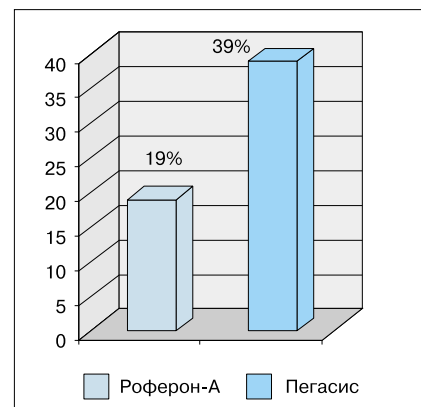


Рис. 4. Стойкий вирусологический ответ у больных хроническим гепатитом С при лечении пегасисом и рофероном-А

Таблица 3. Наиболее частые побочные действия пегасиса в сравнении с ИФ α -2а

Побочные действия	ИФ α -2а (n = 86)		Пегасис – 180 мкг (n = 86)	
	абс.	%	абс.	%
Слабость	52	60	53	62
Головная боль	46	53	43	50
Миалгия	33	38	44	51
Тремор	39	45	37	43
Повышение температуры	31	36	33	38
Тошнота	29	34	29	34

бинации пегасиса с рибавирином. К концу лечения (48-я неделя) у 70% больных был получен вирусологический ответ. В рамках Недели заболеваний пищеварительной системы, проводившейся в Атланте (США) в мае 2001 г., были впервые продемонстрированы результаты исследования III фазы. В общей популяции больных ХГС к концу 72-й недели (период лечения комбинацией пегасис/рибавирин и наблюдения) стойкий вирусологический ответ зарегистрирован у 56% больных, что на 12% больше, чем в группе лечения комбинацией ИФ α -2b/рибавирин (p=0,001). Выявлено также статистически значимое различие в показателе эф-

фективности лечения в группах пегасис/рибавирин и ИФ α -2b/рибавирин с учетом генотипа вируса. Стойкий вирусологический ответ у больных с генотипом 1 составил 46% при лечении комбинацией пегасис/рибавирин и 37% (p=0,016) – в группе ИФ α -2b/рибавирин. Для больных с генотипами 2 и 3 аналогичные показатели составили 76 и 61% (p=0,008) соответственно [Fried et al., 2001].

Изучаются эффективность и безопасность пегасиса в комбинации с другими противовирусными и иммуномодулирующими препаратами: амантадином и микофенолат мофетиллом. К концу 24-й недели

лечения HCV RNA не определялась у 67% больных, получавших пегасис+рибавирин+амантадин, и у 53% больных, лечившихся комплексом пегасис+рибавирин+микофенолат мофетил. У 81% больных, получающих новые комбинации, уровень HCV RNA к данному сроку существенно снизился. Эти предварительные данные внушают оптимизм, исследования в этом направлении продолжают.

Основные побочные действия пегасиса сходны с таковыми стандартного ИФ α (табл. 3).

В заключение следует еще раз обратить внимание на то, что эффективность монотерапии пегасисом сравнима с эффективностью комбинированного лечения стандартным ИФ α и рибавирином. Необходимы дальнейшие исследования этого препарата и его комбинации с другими противовирусными и иммуномодулирующими агентами, так как предварительные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости данного метода лечения.

Список литературы

1. Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь – вирусные гепатиты. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Амипресс, 1999.
2. Гастроэнтерология: Справочник / Под ред. В.Т. Ивашкина, С.И. Рапопорта – М.: Издательский дом «Русский врач», 1998. – С. 96
3. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – Изд. 2-е. – СПб: Теза, 1998.
4. Хазанов А.И. Клинические аспекты вирусных и алкогольных заболеваний печени // Рос. мед. вести. – 2000. – Т. 5, № 1. – С. 4–11.

5. Шахгильдян И.В. Современная эпидемиологическая характеристика гепатитов В и С в Российской Федерации // Вир. геп. – 1999. – № 3 (7). – С. 9–16.
6. Craxi A. Clinical Results with Pegylated Interferons // Hepatitis C: New Therapeutical Findings. – 36th EASL. – Prague Congress Centre Prague, Czech. Republic, April 2001.
7. Di Bisceglie A.M. A Glimpse into the Future: Pegylated Interferons in Combination Therapy. – 36th EASL. – Prague Congress Centre Prague, Czech. Republic, April 2001.
8. Foster G.R. Treatment Response to Pegylated Interferons // Pegylated Interferon

– Current Status, Future Promise: Materials of the satellite symposium, EASL, De Doelen Congress Centre Rotterdam, The Netherlands, May 2000.

9. Foster G.R. Understanding Clinical Trial Results. – 36th EASL. – Prague Congress Centre Prague, Czech. Republic, April 2001.
10. Heathcote E.J. et al. Peginterferon Alfa – 2a in Patients with Chronic Hepatitis C and Cirrhosis // N.E.J. Med. – Dec. 2000. – Vol. 23 (343). – P. 1673–1681.
11. Zeuzem S. et al. Peginterferon Alfa – 2a in Patients with Chronic Hepatitis C // N.E.J. Med. – Vol. 23 (343). – P. 1666–1672.

УДК 616.33-008.17-031:611.329

Современные возможности хирургического лечения неосложненной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Н.Н. Багмет

(Российский научный центр хирургии РАМН, Москва)

Одно из ведущих мест в структуре гастроэнтерологических заболеваний занимает гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). В 1991 г. была применена лапароскопическая техника при хирургическом лечении ГЭРБ. На сегодняшний день чаще других применяют лапароскопическую фундопликацию по методике Nissen (тотальная) или Touret (парциальная). Показаниями к хирургическому лечению неосложненной ГЭРБ являются неэффективность консервативной терапии (в течение 6 мес) и нежелание пациента пожизненно принимать медикаменты (молодой возраст, высокая стоимость медикаментов, снижение качества жизни, побочные эффекты терапии).

В целом хорошие и отличные результаты лечения в послеоперационном периоде отмечаются у 85–95%, рецидив рефлюкс-симптомов – лишь у 2–3% пациентов.

Полученные данные вселяют надежду на достаточно высокую эффективность и экономическую выгодность лапароскопических методов лечения ГЭРБ. Вопрос о тактике лечения целесообразно решать при тесном сотрудничестве терапевтов и хирургов

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лапароскопия, фундопликация.

Значительные социально-экономические изменения в современном обществе (урбанизация, нарастание темпа жизни, изменение характера питания и др.) не могут не оказывать влияния на структуру заболеваемости в стране. Неуклонно растет частота гастроэнтерологических заболеваний, среди которых одно из ведущих мест занимает ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Под этим термином подразумевают развитие характерных симптомов и/или воспалительное поражение дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пи-

щевод желудочного и/или дуоденального содержимого. Трудно найти человека, которого ни разу в жизни не беспокоила бы изжога – один из ведущих симптомов заболевания. Жалобы на ежедневную изжогу предъявляют 7–10% взрослого населения, у 30–40% этот симптом возникает ежемесячно. В последние десятилетия более выраженный рост частоты ГЭРБ наблюдается преимущественно в развитых странах (рис. 1).

С течением времени методы терапии ГЭРБ менялись. Первоначально лечение базировалось исключительно на хирургических методах, однако в последние

20–30 лет, после того как были созданы антисекреторные препараты (блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы), ведущую роль стала играть медикаментозная терапия. Интерес к хирургическому лечению ГЭРБ возродился в начале 90-х годов, когда бельгийские врачи Dallemege и Geagea (1991) предложили использовать лапароскопическую технику при выполнении антирефлюксных операций, что, по их мнению, должно было обеспечить хорошие отдаленные результаты, низкую летальность, невысокую частоту осложнений и являлось бы экономически выгодным.

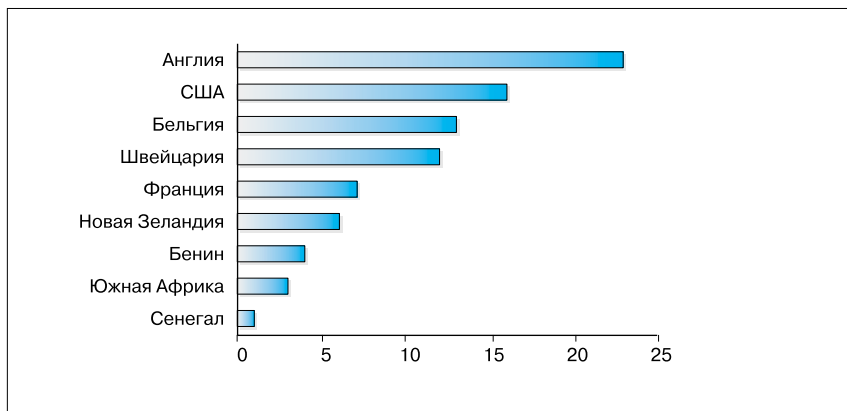


Рис. 1. Заболеваемость ГЭРБ в различных странах [по Оллу и соавт., 1993]

Для гастроэзофагеального рефлюкса характерны несколько патогенетических механизмов. Одни из них обусловлены функциональными нарушениями нижнего пищеводного сфинктера, а другие — анатомическими изменениями гастроэзофагеального перехода, что наблюдается при грыже пищеводного отверстия диафрагмы. Согласно статистике у 85–90% пациентов с симптомами рефлюкса имеется грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Современные медикаменты, применяемые при лечении ГЭРБ, действуют на отдельные патогенетические механизмы, снижая секрецию соляной кислоты (блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы) или влияя на моторику желудка и пищевода (прокинетики). К сожалению,

пока не существует препаратов, позволяющих достоверно повысить сниженное давление нижнего пищеводного сфинктера, которое считают одним из ключевых звеньев патогенеза ГЭРБ. Именно на это звено и направлены хирургические методы лечения. Серьезные осложнения, возникающие при ГЭРБ (стриктуры, кровотечения), часто требуют хирургической коррекции. Сложнее определить показания к хирургическому лечению неосложненной ГЭРБ, о чем и пойдет речь ниже.

Операция, направленная на воссоздание барьера, препятствующего гастроэзофагеальному рефлюксу, получила название *фундопликация*. Впервые тотальную

фундопликацию при ГЭРБ выполнил в 1955 г. Рудольф Ниссен, описав ее в своей работе «Простейшая операция при лечении рефлюксэзофагита» («Eine einfache Operation zur Beeinflussung der Refluxoesophagitis»). Суть ее состояла в формировании из дна желудка манжетки, охватывающей пищевод со всех сторон (тотальная фундопликация) и формирующей таким образом клапан, который препятствовал забросу желудочного содержимого в пищевод (рис. 2). Впоследствии были разработаны модификации операций, однако в основе большинства из них лежала идея, предложенная Р. Ниссеном (табл. 1).

Создание антисекреторных медикаментов отодвинуло хирургические методы лечения ГЭРБ на второй план, однако благодаря внедрению лапароскопической техники хирургия при ГЭРБ переживает второе рождение.

В настоящее время чаще других применяют лапароскопическую фундопликацию по методике Nissen или Toupet. По методике Toupet из дна желудка формируют неполную (парциальную) манжетку, охватывающую только 270° по окружности пищевода (рис. 3). Во время операции в брюшную полость вводят 5–6 троакаров, один

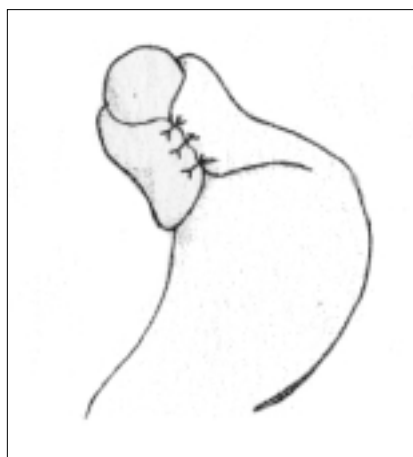


Рис. 2. Схема фундопликации по методике Nissen

Таблица 1. Варианты фундопликации

Фундопликация	Эпоним	Год	Описание
Тотальная	Nissen	1955	Манжетка 360°
	«Floppy» Nissen	1977	Короткая (менее 2 см) манжетка 360°
	Rosetti-Hell	1965	360° с сохранением коротких желудочных сосудов
Парциальная	Belsey Mk IV	1967	270°, трансторакальный доступ
	Toupet	1963	180°, задняя манжетка (абдоминальный доступ)
	Dor	1962	180°, передняя манжетка
	Modified Toupet	1982	270°, задняя манжетка
	Lind	1965	270°, задняя манжетка со сшиванием ножек диафрагмы
	Guarner	1975	270°, задняя манжетка с гастропексией
Прочие	Thal	1964	90°, передняя фундопликация
	Allison	1951	Закрытие хиатальной грыжи с эзофагогастропексией
	Hill	1967	Эзофагогастропексия с 180° передней манжеткой

Таблица 1. Давление нижнего пищеводного сфинктера до и после операции при фундопликации по Nissen и по Toupet (по R.C.W. Bell и соавт., 1996)

Тип операции	Давление нижнего пищеводного сфинктера		ΔP	
	до операции	после операции		
Nissen	8,6±3,1	18,4±4,5	9,8*±2,9	*p<0,001
Toupet	7,8±2,4	26,9±3,7	18,6*±3,3	

из которых предназначен для видеокамеры, а остальные – для введения инструментов. Продолжительность операции – в среднем около 2,5 ч.

Летальность при лапароскопической фундопликации колеблется в пределах 0–0,4%, частота осложнений – от 10 до 15%. К осложнениям прежде всего относят интраоперационные повреждения соседних органов (перфорация пищевода, желудка, повреждение селезенки). В подавляющем большинстве случаев с подобными осложнениями удается справиться без перехода к открытой операции.

При выполнении операции по методике Nissen добиваются более выраженного повышения давления нижнего пищеводного сфинктера (табл. 2), однако чрезмерное увеличение давления может привести к развитию дисфагии. По данным ряда авторов, формирование полной манжетки, особенно у пациентов с нарушенной моторикой пищевода, сочетается с достаточно высокой частотой дис-

фагии (7–24%) как одного из основных осложнений послеоперационного периода. Несмотря на то что с течением времени выраженность дисфагии постепенно уменьшается, некоторые специалисты с целью предупреждения развития послеоперационной дисфагии, особенно при выявленных нарушениях моторики пищевода, предпочитают выполнять парциальную фундопликацию по методике Toupet. В тяжелых случаях послеоперационной дисфагии приходится прибегать к дилатации пищевода. В целом хорошие и отличные результаты в послеоперационном периоде наблюдаются у 85–95% больных. При оценке отдаленных результатов, являющихся основным показателем эффективности контроля рефлюкс-симптомов после лапароскопических операций, с течением времени отмечено постепенное снижение давления нижнего пищеводного сфинктера, однако выраженного снижения качества жизни не происходит. В отдаленном послеоперационном периоде рефлюкс-симптомы рецидивируют лишь у 2–3% пациентов.

Помимо хороших отдаленных результатов, следует обратить внимание на экономическую сторону вопроса. В США стоимость лапароскопической фундопликации составляет 10–15 тыс. долларов, что примерно равняется стоимости 8–10-летнего курса терапии блокаторами протонной помпы и примерно в 2 раза дешевле стоимости открытой операции.

Один из самых сложных моментов в выборе тактики лечения – определение показаний к проведению операции при неосложненной ГЭРБ. Неоспоримым показанием является неэффективность медика-

ментозной терапии. Показателем неэффективности консервативного лечения считают возникновение рефлюкс-симптомов в течение 6 мес на фоне проведения адекватной лекарственной терапии. При этом пациент должен строго соблюдать режим приема лекарств, так как в случае прекращения лечения рецидив заболевания отмечается в 80% случаев. Помимо неэффективности консервативной терапии, нередко возникают так называемые социальные показания к оперативному лечению. Например, пожизненный прием препаратов снижает качество жизни, что особенно актуально в молодом возрасте, поэтому пациенты настаивают на проведении операции. Кроме того, побочные эффекты, возникающие при консервативном лечении, иногда заставляют прерывать его и обращаться за помощью к хирургам.

В ноябре 1997 г. в Йельском университете было выработано соглашение по лечению ГЭРБ [Consensus for the Treatment of Gastro-Esophageal Reflux Disease, 1997]. В России также разработаны рекомендации по его лечению, которые позволяют, с одной стороны, унифицировать подход к лечению ГЭРБ, а с другой – найти оптимальные варианты сочетания медикаментозного и хирургического методов лечения этой патологии.

Заключение

Лапароскопические методики хирургического лечения неосложненной ГЭРБ являются достаточно эффективными и экономически выгодными. Показаниями к хирургическому лечению неосложненной ГЭРБ являются:

- неэффективность консервативной терапии (в течение 6 мес);
- нежелание пациента пожизненно принимать медикаменты (молодой возраст, высокая стоимость медикаментов, снижение качества жизни, побочные эффекты терапии).

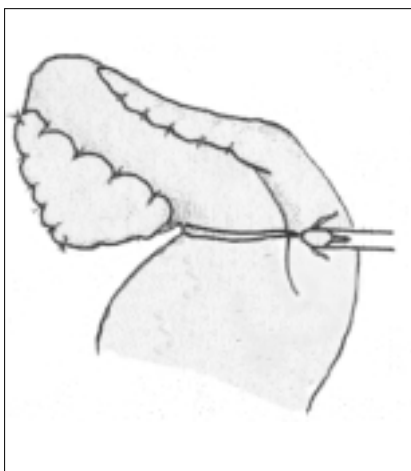


Рис. 3. Схема фундопликации по методике Toupet

Относительная новизна лапароскопической фундопликации (применяется с начала 90-х годов) позволит дать окончательное заключение об отдаленных результа-

тах только после проведения дальнейших исследований. Имеющиеся на сегодняшний день данные все-таки дают надежду на достаточно высокую эффективность метода. Во-

прос о тактике лечения пациента с ГЭРБ целесообразно решать при тесном сотрудничестве терапевтов и хирургов.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т.* и др. Рекомендации по лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (пособие для врачей), Москва. – 2001.

2. *Рощина Т.В.* и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // *Болезни органов пищеварения.* – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 23–25.

3. *Straathof J.W.* et al. Prospective study of the effect of laparoscopic Nissen fundoplication on reflux mechanisms // *Brit. J. Surg.* – 2001. – Nov. – Vol. 88 (11). – P. 1519–1524.

4. *Fernando H.C.* et al. Quality of life after antireflux surgery compared with nonopera-

tive management for severe gastroesophageal reflux disease // *J. Am. Coll. Surg.* – 2002. – Jan. – Vol. 194 (1). – P. 23–27.

5. *Irvin M. Modlin, George Sachs.* Acid related diseases. Biology and treatment. Schnetztor-Verlag GmbH D-Konstanz, 1998.

6. *Bell R.C.W.* et al. Clinical and manometric results of laparoscopic partial (Toupet) and complete (Rosetti-Nissen) fundoplication // *Surgical. Endoscopy.* – 1996. – Vol. 10. – P. 724–728.

7. *Henry L. Laws* et al. A randomised, prospective comparison of the Nissen fundoplication versus the Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease // *Ann. Surg.* – 1997. – Vol. 6. – P. 647–654.

8. *Julio C.U. Coelho* et al. Conversions and complications of laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease // *J. Am. Coll. Surg.* – 1999. – Vol. 4. – P. 356–361.

9. *Kleimann E.* et al. Laparoskopische antirefluxchirurgie bei gastrooesophagealer refluxkrankheit // *Chirurg.* – 1999. – Vol. 70. – P. 456–463.

10. *Gadenstatter M.* et al. Laparoscopic partial posterior fundoplication provides excellent intermediate results in GERD patients with impaired esophageal peristalsis // *Surgery.* – 1999. – Vol. 9. – P. 548–552.

11. *John G. Hunter* et al. A physiologic approach to laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease // *Ann. Surg.* – 1997. – Vol. 6. – P. 673–687.

Ингибиторы протонной помпы в качестве адъювантной терапии при язвенных кровотечениях

Эндоскопическое лечение при кровотечениях из пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки снижает вероятность рецидива кровотечения, срок госпитализации и летальность. Многолетнее применение блокаторов H_2 -рецепторов в качестве дополнительного метода базировалось на положении о нормализации параметров гемостаза и стабилизации тромба на фоне повышения желудочного pH. К сожалению, критический анализ продемонстрировал отсутствие влияния H_2 -блокаторов на исход кровотечения. Вместе с тем было высказано мнение, что положительное влияние на гемостаз может оказать более мощное подавление секреции кислоты ингибиторами протонной помпы (ИПП). В предварительных исследованиях установлено, что, во-первых, пероральный прием омепра-

зола улучшает прогноз у больных, которым не выполнялась эндоскопическая остановка кровотечения, и, во-вторых, внутривенное введение омепразола улучшает прогноз у пациентов, лечившихся эндоскопическим методом.

С целью оценки эффективности перорального приема омепразола в Индии выполнено рандомизированное исследование, включавшее 166 больных с высоким риском рецидива кровотечения по эндоскопическим признакам. Всем пациентам проводили эндоскопическую остановку кровотечения при помощи инъекции эпинефрина и полидоканола, при этом больные одной группы получали омепразол по 40 мг дважды в день, а другой группы - плацебо. Повторный эпизод кровотечения отмечен у 6 больных из основной группы и у 18 - из контрольной (7% vs. 21%, $p = 0,02$). Хотя необходимость в операции реже

возникала на фоне приема омепразола (2% vs. 7%), различие не было статистически достоверным ($p = 0,17$). В основной группе реже возникала потребность в гемотрансфузиях (35% vs. 73%, $p < 0,001$) и был короче срок госпитализации (4,6 дня vs. 6,0 дней, $p < 0,001$). За время наблюдения умерли 1 больной из основной группы и 2 - из контрольной.

Результаты настоящего и предшествующих исследований указывают на достоверное улучшение прогноза у пациентов с язвенным кровотечением как при внутривенном, так и при пероральном применении ИПП. Учитывая существенно более низкую стоимость перорального приема препаратов по сравнению с внутривенными инфузиями, ИПП следует назначать перорально во всех случаях, когда позволяет состояние больного.

David G. et al. Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer // Am. J. Med. - 2001. - Vol. 111. - P. 280-284.

Предотвращает ли сублингвальный нитроглицерин панкреатит, развивающийся после ЭРХПГ?

Известно, что сублингвальное применение нитроглицерина снижает давление сфинктера Одди и облегчает канюляцию большого дуоденального сосочка при выполнении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). В связи с этим в Великобритании было проведено рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование с целью оценки влияния сублингвального тринитрата нитроглицерина (ТННГ) на частоту возникновения панкреатита после ЭРХПГ.

В исследование было включено 186 больных, разделенных по случайным признакам на две группы; больные получали соответственно за 5 мин до исследования сублингвально 2 мг ТННГ или плацебо.

Панкреатит диагностировали по подъему содержания сывороточной амилазы до уровня более 1000 ед/мл (норма до 300 ед/мл) в течение 24 ч после процедуры в сочетании с болью, которую оценивали пациенты более чем в 5 баллов по 10-балльной шкале.

Общая частота развития панкреатита составила 13%, при этом она была существенно ниже в группе больных, получавших ТННГ (8% vs. 18%; $p < 0,05$). Среди побочных эффектов ТННГ отмечались гипотензия и головная боль. При анализе полученных результатов в подгруппах установлено, что протективный эффект ТННГ наблюдался как у больных, которым ЭРХПГ выполнялась в полном объеме (2% vs. 15%), так и у тех, которым

выполнялась только холангиография (2% vs. 14%). Вместе с тем уровни амилазы, определяемые через 6 ч после исследования, достоверно не различались ни среди больных, получавших ТННГ и плацебо, ни среди лиц с развившимся панкреатитом в этих группах.

Несмотря на то что развитие панкреатита после ЭРХПГ является наиболее частым и хорошо изученным осложнением этой процедуры, прогресс в разработке методов его предотвращения незначителен. Результаты проведенного исследования представляются обнадеживающими, однако следует отметить необходимость использования более строгих критериев диагностики панкреатита.

Sudbindran S. et al. Prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate in endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced pancreatitis // Br. J. Surg. – 2001. – Vol. 88. – P. 1178–1182.

Школа клинициста

Задача

1. Мужчина 43 лет поступил в гастроэнтерологическое отделение многопрофильной больницы с диагнозом: алкогольный цирроз печени, декомпенсация. При поступлении предъявляет жалобы на нарушение сна – бессонницу ночью, сонливость днем. При беседе

с больным обращают на себя внимание эйфоричность, некоторая дезориентация во времени и пространстве, затруднение в сложении и вычитании простых чисел. Из анамнеза выяснено, что 6 мес назад после длительного употребления алкоголя впервые появился асцит, который сохранялся, несмотря на интенсивную терапию мочегон-

ными препаратами. По рекомендации лечащего врача проведено оперативное лечение в США. Медицинская документация утеряна.

В план обследования была включена цветная доплерография, при которой выявлены изменения печени, представленные на фотографии на 1-й странице обложки.

Вопросы

Какая искусственная структура в ткани печени видна на фото?

Каковы показания к выполнению этого вмешательства?

Какое осложнение развилось у пациента в послеоперационном периоде?

кишечного происхождения в системную циркуляцию). Данное осложнение развивается у 25-30% пациентов.

Для TIPS верны все утверждения, кроме:

А) значительно увеличивает продолжительность жизни больных циррозом с рефрактерным асцитом;

Б) снижает риск кровотечения из ВРВП;

В) улучшает качество жизни больных с асцитом;

Г) эффективность коррелирует с сохранностью исходной функции почек;

Д) в послеоперационном периоде может развиваться окклюзия шунта.

во жизни больных и снижает риск кровотечения из ВРВП. В связи с этим в настоящее время наложение TIPS рассматривается как паллиативное вмешательство перед выполнением трансплантации печени.

Для диагностики латентной печеночной энцефалопатии одно из следующих исследований неинформативно:

А) тест связи чисел;

Б) электроэнцефалография;

В) компьютерная томография;

Г) магнитно-резонансная спектроскопия;

Д) позитронно-эмиссионная томография.

Ответ

На фото, выполненном при цветном доплеровском УЗИ, виден трансъюгулярный внутривенный портосистемный шунт (TIPS), представляющий гибкий анастомоз между ветвями воротной и печеночной вен. Показаниями к наложению TIPS служат рефрактерный асцит и/или угроза кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП). У больного имеются признаки печеночной энцефалопатии II стадии, развитие которой могло явиться осложнением TIPS (вследствие повышенного сброса нейротоксинов

Ответ А.

TIPS наряду с другими методами консервативного и оперативного лечения рефрактерного асцита при циррозе существенно не влияет на продолжительность жизни. Вместе с тем TIPS улучшает качест-

Ответ В.

Компьютерная томография позволяет выявить только структурные изменения головного мозга, в связи с чем не дает диагностической информации при печеночной энцефалопатии.