

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 2, 2003

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

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

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 12 000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:
По объединенному каталогу
«Подписка-2003», том I:
41727 – для индивидуальных подписчиков;
41728 – для предприятий и организаций
82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать» на 2-е полугодие 2003 г.

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

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

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

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2003

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

Рекомендации по лечению гепатита С (Согласительная конференция по лечению гепатита С, Париж, Франция, 27–28 февраля 2002 г.)	2
<i>Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Шулешова А.Г., Сорокина Л.И.</i> Оценка эффективности и безопасности монотерапии омезом в дозе 20 мг два раза в сутки при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	11
<i>Калинин А.В., Буторова Л.И., Вертелецкий В.В., Долинский А.Г., Мирошниченко Г.Т., Семенцов П.Н.</i> «Редкие» болезни тонкой кишки: почему их редко и поздно диагностируют?	15
<i>Пасечников В.Д.</i> Современные представления об этиологии, патофизиологии и лечении функционального запора	24
<i>Буторова Л.И., Вертелецкий В.В., Миронычев Г.Н.</i> Синдром раздраженного кишечника как психосоматическое заболевание: основные принципы диагностики и лечения болевого синдрома	31
<i>Парфенов А.И.</i> Аутоиммунная концепция целиакии	38
<i>Обуховский Б.И., Павлов Ч.С., Васильев И.В., Бикмулина Я.Р., Люосев С.В.</i> Случай первично-множественной локализации рака толстой кишки	40
Вести мировой гастроэнтерологии	42
Школа клинициста	44

УДК (616.36-002.12:578.891)-085(063)

Рекомендации по лечению гепатита С

(Согласительная конференция по лечению гепатита С,

Париж, Франция, 27–28 февраля 2002 г.*)

Со времени проведения во Франции в 1999 г. первой Согласительной конференции, посвященной проблемам лечения хронического гепатита С, получены новые данные о патогенезе заболевания, достигнуты значительные успехи в его лечении. Это послужило основанием для организации второй Согласительной конференции, которая состоялась 27–28 февраля 2002 г. в Париже. На конференции были рассмотрены вопросы о том, каким пациентам необходимо лечение, какие исследования им нужно проводить, какое лечение считается оптимальным, как вести наблюдение за пациентами в процессе лечения и в том случае, если его не проводят.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусное лечение, пегилированный интерферон, рибавирин.

В 1999 г. во Франции была организована первая Согласительная конференция, посвященная проблемам лечения хронического гепатита С. За период, прошедший после проведения конференции, достигнуты значительные успехи в изучении вирусологических характеристик *вируса гепатита С* (HCV), открыты ранее неизвестные факторы патогенеза и получены новые результаты исследований по оценке эффективности лечения этой инфекции. С целью оценки новых сведений и оптимизации стратегии ведения пациентов, инфицированных HCV, 27–28 февраля 2002 г. в Париже была проведена вторая Согласительная конференция, на которой обсуждались следующие 5 вопросов:

1. Каким пациентам требуется лечение?

2. Какие исследования необходимо провести перед началом лечения?

3. Какое лечение считается оптимальным?

4. Как следует вести наблюдение за пациентами во время лечения?

5. Как следует вести наблюдение за пациентами, которым лечение не проводят?

ВОПРОС 1. Каким пациентам требуется лечение?

Противовирусное лечение следует назначать только тем больным *хроническим гепатитом С* (ХГ С), у которых в сыворотке крови обнаружена HCV РНК и диагноз подтвержден результатами гистологического исследования ткани печени.

Принимая решение о назначении лечения, нужно учитывать качество жизни и возраст пациента, сопутствующие заболевания, внепеченочные проявления HCV-инфекции, вирусологические характеристики HCV, а также желание пациента лечиться (мотивация).

1. Основные терапевтические показания

На принятие решения о назначении антивирусной терапии оказывает влияние выраженность гистологических изменений в печени. Несмотря на то что основная цель противовирусного лечения заключается в эрадикации HCV, очень важно предотвратить прогрессирование заболевания (стабилизировать или улучшить гистологическую картину и функции печени).

1.1. Больные ХГ С с умеренно выраженным и тяжелым фиброзом печени (F2 или F3)

Выраженность фиброза печени, соответствующая стадии F2 или F3 по системе METAVIR, независимо от активности воспалительного процесса в печени служит показанием к началу терапии (см. вопрос 2: 2.6. Биопсия печени).

* Gastroenterologie Clinique et Biologique. Hors serie II. – Vol. 26. – P. B312–B320.

1.2. Больные циррозом печени (F4)

Противовирусное лечение проводят больным циррозом печени (ЦП) (F4 по системе METAVIR) с целью получить стойкий вирусологический ответ, а также стабилизировать процесс в печени и предотвратить развитие осложнений, включая гепатоцеллюлярную карциному. Уменьшение риска возникновения осложнений у больных ЦП ассоциируется со стойким улучшением вирусологических или биохимических показателей.

При отсутствии вирусологического ответа после первичного курса лечения пациентам с ЦП может быть назначена поддерживающая терапия интерфероном (ИФН). Вопрос о ее проведении следует рассматривать только в отношении пациентов, у которых в процессе первичного курса лечения достигнут биохимический ответ (нормализация или значительное снижение активности сывороточных аминотрансфераз).

Аналогичную стратегию рекомендуется использовать при лечении пациентов с тяжелым фиброзом печени (F3 по системе METAVIR). Эффективность представленной тактики ведения больных в дальнейшем должна быть изучена в клинических исследованиях. Пациентам с декомпенсированным ЦП противовирусное лечение противопоказано.

1.3. Больные хроническим гепатитом без фиброза (F0) или с фиброзом печени легкой степени (F1) либо хроническим гепатитом С с нормальной активностью сывороточных аминотрансфераз

В настоящее время установлено, что при отсутствии таких факторов риска, как ожирение, злоупотребление алкоголем, коинфекция ВИЧ и других вирусов, вероятность прогрессирования заболевания у пациентов данной подгруппы довольно низка. Отдаленные результаты лечения пока не установлены. Рекомендуется динамическое наблюдение за больными без проведения лечения. Вопрос о назначе-

нии противовирусного лечения может рассматриваться для больных с внепеченочными проявлениями HCV-инфекции.

1.4. Пациенты, у которых возник рецидив или отсутствует ответ на противовирусную терапию

Рецидив заболевания определяется как появление HCV РНК в сыворотке крови в течение 6 мес после окончания лечения у пациентов, у которых на момент окончания терапии HCV РНК отсутствовала.

Комбинированную терапию пегилированным ИФН (пИФН) и рибавирином (аналогично терапии стандартным ИФН и рибавирином) назначают пациентам, у которых после проведения курса монотерапии ИФН возник рецидив заболевания. Данные, полученные к настоящему времени, недостаточны для того, чтобы рекомендовать стандартный или пИФН при развитии рецидива после комбинированной терапии.

Пациентам с тяжелым фиброзом печени или ЦП (F3 или F4) рекомендуется поддерживающая терапия ИФН (см. выше). Данные об эффективности комбинированной терапии пИФН и рибавирином у таких пациентов пока не получены. Для пациентов, резистентных к комбинированному лечению пИФН и рибавирином, альтернативы в настоящее время нет.

1.5. Пациенты после трансплантации печени

У пациентов, которым была проведена трансплантация печени в связи с вирусным (HCV) ЦП или гепатоцеллюлярной карциномой, почти всегда возникает рецидив HCV-инфекции. Высокая вирусная нагрузка, развитие гепатита и интенсивная иммуносупрессивная терапия представляют собой факторы неблагоприятного прогноза; эта проблема должна быть изучена в дальнейших клинических исследованиях.

1.6. Пациенты с острой HCV-инфекцией

Идеальным считается установ-

ление диагноза на ранней стадии заболевания (в течение нескольких недель от момента инфицирования) на основании результатов определения сывороточной HCV RNA. Диагностически значимыми являются два последовательно определенных результата. В большинстве случаев своевременно начатое лечение острой инфекции позволяет предотвратить хронизацию процесса. Данная тактика применима при лечении больных, инфицированных парентеральным путем.

2. Дополнительные факторы

2.1. Хроническая алкогольная интоксикация

Полагают, что постоянное злоупотребление алкоголем провоцирует активацию репликации HCV и приводит к быстрому формированию ЦП. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, отмечается снижение эффективности лечения и переносимости антивирусной терапии, они также часто нарушают режим лечения.

За 6 мес до начала терапии обязательно нужно попытаться уговорить пациента отказаться от употребления алкоголя или, по крайней мере, максимально уменьшить его дозу.

2.2. Употребление наркотиков

У лиц, инфицированных при внутривенном или интраназальном введении наркотических веществ, обычно наблюдается благоприятное течение заболевания. Это обусловлено, как правило, установлением диагноза и началом лечения в молодом возрасте, небольшой продолжительностью заболевания, незначительными гистологическими изменениями в печени и преобладанием 3-го генотипа вируса. Однако существуют факторы, ухудшающие прогноз заболевания у лиц, принимающих наркотики: злоупотребление алкоголем, коинфекция ВИЧ или HBV, психические расстройства.

Больные и члены их семей должны получать адекватную информацию о предстоящем лечении. Редкое

случайное введение наркотиков, при условии стабилизации пациента по другим показателям, не является поводом для прекращения лечения.

2.3. Психические расстройства

Лечение пациентов с психическими расстройствами показано только при тяжелых формах поражения печени. Оно может быть предпринято лишь в случае стабилизации и благоприятного прогноза психического заболевания. Обследование больного психиатром необходимо проводить как до начала, так и в процессе лечения. Пациенты, у которых существует риск развития депрессии, должны с профилактической целью принимать антидепрессанты.

2.4. Коинфекция ВИЧ

Коинфекция ВИЧ у больных с HCV-инфекцией приводит к более тяжелому поражению печени, а частота и скорость формирования цирроза при этом выше, чем у больных с моноинфекцией HCV.

У пациентов с сочетанной коинфекцией (ВИЧ+HCV) при наличии гистологических признаков тяжелого и средней тяжести процесса нередко крайне трудно определить, с какой инфекцией необходимо бороться в первую очередь.

Рассмотрим несколько вариантов.

1. Пациентам с нормальным иммунологическим статусом в том случае, если нет показаний к срочному проведению антиретровирусной терапии, в первую очередь показано лечение HCV-инфекции. В отсутствие антиретровирусного лечения эффективность антиретровирусной терапии (HCV) повышается. Кроме того, исключается риск нежелательного взаимодействия рибавирина с другими аналогами нуклеозидов и устраняется эффект потенцирования гепатотоксичности антиретровирусных препаратов по отношению к поврежденным клеткам печени.

2. У пациентов с коинфекцией ВИЧ, получающих антиретровирусную терапию, показания к лечению ХГ С аналогичны таковым в отсутствие коинфекции ВИЧ (используют гистологические крите-

рии). Особое внимание уделяют сочетанию рибавирина с анти-ВИЧ-аналогами нуклеозидов.

3. Пациентам со сниженным иммунным статусом лечение HCV-инфекции не показано. Тяжелая иммунодепрессия обуславливает снижение вирусологического ответа на антиретровирусную терапию (HCV) и ухудшает ее переносимость.

2.5. Другие сопутствующие заболевания

Врожденные нарушения свертываемости крови (в основном это относится к больным гемофилией) не влияют на результаты лечения.

У пациентов с талассемией избыток железа, обусловленный нарушением эритропоэза и многочисленными гемотрансфузиями, негативно влияет на течение заболевания и снижает эффективность терапии ИФН. В связи с повышенным риском гемолиза применение рибавирина при лечении таких больных противопоказано.

Пациентам с нарушением функции почек, не нуждающимся в проведении гемодиализа, лечение рибавирином также противопоказано.

2.6. Детский возраст

У детей, инфицированных вертикальным путем, прогноз, как правило, благоприятный. Антиретровирусное лечение детям назначают редко, и показания к проведению терапии должны быть утверждены в специализированных центрах.

2.7. Пожилой возраст

Для принятия решения о назначении терапии больным пожилого возраста необходимо наличие полной информации о всех имеющихся у них сопутствующих заболеваниях. В целом больные пожилого возраста переносят лечение хуже.

ВОПРОС 2. Какие исследования необходимо провести перед началом лечения?

После обнаружения HCV-Ab в сыворотке крови в двух последо-

вательно выполненных тестах, произведенных с применением разных реагентов, необходимо определить количество HCV РНК в сыворотке крови. При нормальном уровне активности аминотрансфераз в сыворотке крови получение отрицательного результата исследования по выявлению HCV РНК свидетельствует о разрешении HCV-инфекции, в связи с чем проведения дальнейших исследований не требуется. В случае повышения активности аминотрансфераз при отрицательных результатах теста на HCV РНК необходимо установить причину данных изменений. Для определения показаний к лечению необходимо провести следующие мероприятия.

1. Клиническое обследование

При сборе анамнеза следует установить возраст, пол, социальное положение, перенесенные заболевания, состояние функции щитовидной железы, неврологический и психический статус (эпилепсия, депрессия и т. п.), аутоиммунные заболевания и т. д.

Необходимо уточнить предполагаемую длительность заболевания и путь инфицирования, наркологический анамнез, сопутствующее лечение (психотропные и антигипертензивные препараты, контрацептивы, пероральные противодиабетические и гиполипидемические средства), указания на вакцинацию против вирусных гепатитов А и В.

Следует провести обследование больного с целью обнаружения внепеченочных признаков HCV-инфекции (артралгии, миалгии, кожные проявления), клинических признаков ЦП (печеночная недостаточность, портальная гипертензия). Нужно обратить внимание на такие факторы, как избыточная масса тела и злоупотребление алкоголем.

2. Принятие решения о назначении лечения

2.1. Лабораторные исследования

Лабораторные исследования

включают проведение функциональных печеночных тестов (сывороточные аминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, билирубин) и определение коагулограммы. Повышение активности сывороточных аминотрансфераз в большинстве случаев свидетельствует об активности и возможности прогрессирования заболевания и служит показанием к проведению лечения. Нормальный уровень активности аминотрансфераз, наоборот, обычно характеризует медленное течение или отсутствие прогрессирования гепатита. Исключения составляют больные с выраженной иммунодепрессией, у которых на фоне нормального уровня активности сывороточных аминотрансфераз наблюдается тяжелое поражение печени.

2.2. Определение генотипа HCV

Один из наиболее важных моментов обследования пациента – определение генотипа HCV. Результаты данного исследования влияют на выбор лечения и позволяют прогнозировать его эффективность. Так, например, у пациентов, инфицированных HCV 2-го или 3-го генотипа, продолжительность лечения меньше, а эффективность выше, чем у тех, у кого выявлены другие генотипы вируса.

2.3. Уровень HCV РНК

Уровень HCV РНК в сыворотке крови (вирусная нагрузка) не влияет на тяжесть течения заболевания, но позволяет оценить активность раннего вирусологического ответа на проводимую терапию, что особенно важно при инфицировании больных HCV 1-го генотипа.

2.4. Выявление сопутствующих заболеваний

Необходимо определить следующие показатели:

- серологические маркеры ВИЧ- и HBV-инфекций (при обнаружении ВИЧ нужно подсчитать CD4-клетки);
- уровни тиреотропного гомона, антител к антипероксидазе;

– ANA (антинуклеарные антитела), SMA (антитела к гладким мышцам), anti-LKM 1 (антитела к печеночно-почечным микросомам 1-го типа);

- уровень креатинина и белка в моче;
- уровень глюкозы в крови и липидный профиль;
- уровень ферритина и коэффициент насыщения трансферрина железом.

2.5. УЗИ органов брюшной полости

УЗИ органов брюшной полости имеет вспомогательное значение, его проводят для оценки состояния паренхимы печени и выявления признаков портальной гипертензии.

2.6. Биопсия печени

Цель биопсии – оценка гистологических изменений в печени; обычно ее выполняют транспарие- тально. Трансюгулярная биопсия печени показана больным, у которых выявлены нарушения свертывания крови, а также пациентам, находящимся на гемодиализе.

Для того чтобы получить достоверные результаты гистологического исследования, образец ткани печени должен быть длиной не менее 10 мм и содержать не менее 6 портальных трактов. Активность воспаления (A0 – A3) и степень фиброза печени (F0 – F4) целесообразно оценивать по шкале METAVIR, так как при обследовании больных гепатитом С она более точна, чем шкала Knodell.

Показания к биопсии печени

В связи с тем что выбор метода и прогноз лечения в значительной степени определяются стадией фиброза, биопсия печени показана большинству больных гепатитом С. Однако существуют группы пациентов, лечение которых проводят независимо от результатов гистологического исследования ткани печени:

- HCV 2-го или 3-го генотипа:

эффективность лечения в отсутствие отягощающих факторов (злоупотребление алкоголем, коинфекция ВИЧ, нарушение функции почек) достигает 80%;

- существование риска вертикальной передачи HCV ребенку у женщин, планирующих беременность, в связи с чем необходимо принять меры для предотвращения такой передачи или снижения опасности развития гепатита;
- криоглобулинемия (эрадикация HCV необходима для контроля за течением заболевания);
- коинфекция ВИЧ: если возможно, необходимо отложить проведение антиретровирусной терапии, поскольку проведенное в первую очередь лечение HCV-инфекции снижает риск гепатотоксичности антиретровирусных средств и предупреждает нежелательное взаимодействие препаратов, применяемых для лечения обеих инфекций;
- цирроз печени.

Общая цель лечения в указанных подгруппах больных – достижение эрадикации HCV. Следовательно, биопсию печени можно не производить.

В том случае, если в ближайшее время антивирусное лечение не планируется, то необходимости в биопсии печени нет. Это имеет значение главным образом для пациентов с декомпенсированным ЦП и лиц, у которых регистрируется стойкий нормальный уровень активности сывороточных аминотрансфераз и отсутствуют сопутствующие заболевания.

2.7. Серологические маркеры фиброза

Определение серологических маркеров фиброза печени может стать альтернативой биопсии печени, если его информативность будет подтверждена в клинических исследованиях.

2.8. Противопоказания к проведению терапии

Для определения временных или постоянных противопоказаний

необходимо выполнить дополнительные исследования:

- тест на наличие беременности;
- ЭКГ для пациентов старше 50 лет и больных ишемической болезнью сердца;
- офтальмологическое исследование у пациентов, у которых имеются соответствующие факторы риска (гипертоническая болезнь и т. д.);
- оценка психического состояния (необходима при наличии психических расстройств в анамнезе).

ВОПРОС 3. Какое лечение считается оптимальным?

Лечение HCV-инфекции включает применение противовирусных и адьювантных препаратов, а также трансплантацию печени.

1. Антивирусная терапия

Современный диапазон противовирусных средств включает стандартный ИФН, пИФН, комбинации стандартного ИФН и пИФН с рибавирином. пИФН представляет собой стандартный ИФН, конъюгированный с полиэтиленгликолем. Процесс пегилирования ИФН привел к снижению скорости выведения препарата почками, увеличению периода полураспада, продолжительности циркуляции препарата в плазме крови в необходимой концентрации, что способствовало уменьшению количества требуемых инъекций до 1 раза в неделю.

1.1. Рекомендуемые схемы комбинированной терапии пИФН с рибавирином

Существуют два типа пИФН: пИФН-2а и пИФН-2б. В исследованиях, включавших более 2500 пациентов, проводили сравнительную оценку эффективности комбинаций пИФН и стандартного ИФН с рибавирином. В двух исследованиях стандартные режимы лечения сравнивали с наиболее эффективными режимами комбинированной терапии: пИФН-2б (1,5 мкг/кг в не-

делю) + рибавирин (800 мг в день) и пИФН-2а (180 мкг в неделю) + рибавирин (1000–1200 мг в день в зависимости от массы тела).

В первом исследовании было показано, что у пациентов, инфицированных HCV 1-го генотипа, стойкий вирусологический ответ можно прогнозировать по уровню вирусной нагрузки через 12 нед от начала лечения. На основании результатов ретроспективного анализа установлено, что стойкий вирусологический ответ у пациентов, получавших комбинированную терапию с пИФН-2б, был более выраженным при назначении рибавирина в дозе выше 10,6 мг/кг в день. Полученные данные подтвердили необходимость подбора дозы рибавирина в зависимости от массы тела. Несмотря на то что, согласно рекомендациям, принятым во Франции, длительность комбинированной терапии ИФН с рибавирином у пациентов, инфицированных HCV 2-го и 3-го генотипов, должна составлять 24 нед, лечение в обоих исследованиях проводили в течение 48 нед.

Рекомендации президиума Согласительной конференции

Оптимальными режимами терапии с применением пИФН считаются следующие:

- пИФН-2б (1,5 мкг/кг в неделю) + рибавирин (800, 1000 и 1200 мг в день при массе тела менее 65, 65–85 и более 85 кг соответственно);
- пИФН-2а (180 мкг в неделю) + рибавирин (800, 1000 и 1200 мг в день при массе тела менее 65, 65–85 и более 85 кг соответственно).

Продолжительность лечения зависит от генотипа HCV. У больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, у которых через 12 нед от начала лечения HCV RNA в сыворотке крови отсутствует или уровень вирусной нагрузки снизился на 2 log, длительность лечения составляет 48 нед.

Пациентам, у которых выявлен HCV 2-го или 3-го генотипа, комбинированную терапию ИФН с рибави-

вирином проводят в течение 24 нед.

HCV 4-го генотипа, как и 1-го, характеризуется низкой чувствительностью к лечению. Пациентам, инфицированным таким HCV, рекомендуется лечение в течение 48 нед. Вирусологический ответ на антивирусную терапию варьирует. Критерии эффективности лечения пока не разработаны.

Настоящие рекомендации могут быть пересмотрены или дополнены после анализа результатов исследований, целью которых является подбор оптимальной дозы пИФН и рибавирина. Эффективность пИФН-2б в дозах 1 и 1,5 мкг/кг в неделю по результатам оценки вирусологического ответа одинакова, а увеличение дозы препарата сопровождается повышением риска развития нежелательных побочных эффектов.

Необходимо проведение клинических испытаний для оценки эффективности комбинированной терапии с применением пИФН в дозе 1 мкг/кг в неделю. Доза рибавирина (более 10,6 мг/кг в день) при использовании предлагаемого режима его приема для некоторых пациентов может оказаться избыточной, что приведет к усилению побочных эффектов в отсутствие повышения эффективности. Оптимальный выбор дозы и продолжительности лечения зависит от начальной вирусной нагрузки и генотипа HCV.

1.2. Другие терапевтические схемы

1.2.1. Монотерапия пИФН

Монотерапию можно проводить пИФН-2а в дозе 180 мкг в неделю или пИФН-2б в дозе 1 мкг/кг в неделю. Такое лечение назначают пациентам, которым противопоказан рибавирин, а также больным с талассемией. Для того чтобы добиться эрадикации вируса, лечение необходимо осуществлять в течение 48 нед. Если терапия пИФН имеет поддерживающий характер, то ее продолжительность зависит от биохимического ответа и переносимости препарата. Длительность его приме-

нения в этом случае необходимо определять в клинических исследованиях. Поддерживающая терапия необходима для снижения темпов развития фиброза печени в ответ на ее повреждение HCV.

1.2.2. Монотерапия стандартным ИФН

Монотерапию стандартным ИФН можно проводить только больным острым гепатитом С и пациентам, находящимся на гемодиализе.

1.2.2.1. Острая HCV-инфекция

При острой HCV-инфекции рекомендуется применение одной из приведенных ниже схем лечения:

– ИФН по 5 МЕ ежедневно в течение 4 нед, затем по 5 МЕ 3 раза в неделю в течение 20 нед;

– ИФН по 10 МЕ ежедневно до нормализации активности аминотрансфераз (согласно результатам исследований, это происходит на 3–6-й неделе применения препарата).

Показания – бессимптомная острая HCV-инфекция.

По мнению большинства авторов, инфицирование HCV, подтвержденное обнаружением HCV РНК в двух последовательно проведенных тестах, служит показанием к немедленному началу лечения (например, после переливания препаратов крови). Другие специалисты считают, что нужно дождаться повышения активности аминотрансфераз в сыворотке крови и только после этого проводить терапию. Однозначно определить приоритетный путь ведения таких больных пока нельзя. Однако, учитывая высокую вероятность спонтанного разрешения острой желтушной формы гепатита С (50%), оснований для немедленной антивирусной терапии нет. Определять HCV РНК нужно через 12 нед после манифестации желтухи, положительный результат анализа является показанием к началу лечения.

1.2.2.2. Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Пациентам, находящимся на гемодиализе, применение пИФН и рибавирина противопоказано. Таким больным назначают лечение стандартным ИФН в дозе 3 МЕ

3 раза в неделю длительностью 6–12 мес. Вводить препарат следует после каждой процедуры гемодиализа.

1.2.3. Применение консенсус-ИФН

Этот вид лечения достаточно специфический. Его применение ограничено из-за способа введения препарата, по эффективности идентичного стандартному ИФН.

1.2.4. Монотерапия рибавирином

Лечение рибавирином можно проводить больным декомпенсированным ЦП (когда применение ИФН противопоказано) при достижении биохимического ответа.

1.2.5. Применение комбинаций других препаратов

Для пациентов, не ответивших на комбинированное лечение, или в случае отмены препаратов альтернативных схем терапии пока не разработано. Обсуждается возможность применения пИФН в комбинации с рибавирином, амантадином или микофенолатом.

2. Трансплантация печени

Больным декомпенсированным ЦП и с гепатоцеллюлярной карциномой (один узел размером меньше 5 см или 3 узла меньше 3 см каждый) необходима трансплантация печени. Реинфицирование трансплантата происходит практически всегда. Адекватная антивирусная терапия для таких пациентов пока не разработана. Установлено, что монотерапия ИФН при реинфицировании трансплантата неэффективна.

3. Дополнительные меры

3.1. Употребление алкоголя

По мнению многих авторов, злоупотребление алкоголем вызывает активацию репликации HCV, способствует формированию резистентности к антивирусной терапии и соответственно провоцирует прогрессирование гистологических изменений в печени. Следовательно, пациентам, злоупотребля-

ющим алкоголем, необходимо настойчиво советовать отказаться от приема алкоголя или снизить его дозу до менее чем 10 г в день.

Очень важно начать терапию алкогольной зависимости до начала лечения: антивирусную терапию у таких больных рассматривают как часть комплексного лечения. Даже в отсутствие антивирусной терапии лечение алкогольной зависимости представляется крайне важным для снижения темпов прогрессии патологического процесса в печени.

3.2. Избыточная масса тела

Избыточная масса тела – фактор риска развития стеатоза печени, что способствует более быстрому формированию фиброза. При ожирении значительно снижается эффективность проводимого лечения, поэтому пациентам необходимо рекомендовать снизить массу тела (диета).

3.3. Курение

Согласно результатам одного из исследований, курение провоцирует прогрессирование патологического процесса в печени. Учитывая общее неблагоприятное воздействие курения на организм в целом, жюри рекомендует пациентам с HCV-инфекцией воздержаться от курения или хотя бы уменьшить количество выкуриваемого табака.

3.4. Вакцинация

Пациентам с HCV-инфекцией рекомендуется вакцинация против гепатита В, так как прогноз больных с коинфекцией HBV значительно хуже.

3.5. Другие способы лечения

Другие способы лечения и диетотерапия неэффективны (включая флеботомию и применение урсодезоксихолевой кислоты).

ВОПРОС 4. Как следует вести наблюдение за пациентами во время лечения?

Наблюдение за пациентами в процессе лечения проводят с це-

лю оценки его эффективности, переносимости и влияния на качество жизни. Помимо регулярных посещений врача, не реже 1 раза в месяц, пациенты нуждаются в получении информации об особенностях течения заболевания и проводимом лечении.

1. Оценка эффективности лечения

В случае отсутствия клинических проявлений заболевания эффективность лечения следует оценивать на основании биохимических, вирусологических и гистологических критериев.

1.1. Биохимический контроль

У пациентов, у которых исходно повышена активность аминотрансфераз в сыворотке крови, биохимическим критерием эффективности лечения служит ее нормализация или снижение как в период лечения, так и после его завершения. Уровень активности аминотрансфераз необходимо определять ежемесячно на фоне лечения и 1 раз в 2 мес в течение 6 мес после его окончания, в отсутствие вирусологического ответа – 1–2 раза в год.

1.2. Вирусологический контроль

Оценку вирусологического ответа (клиренс HCV РНК, независимо от генотипа HCV следует проводить в момент окончания лечения и через 6 мес. HCV РНК нужно определять с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или аналогичным способом. О стойком вирусологическом ответе свидетельствует отсутствие HCV РНК через 6 мес после завершения лечения, что в большинстве случаев указывает на эрадикацию вируса.

Показания к количественному определению HCV РНК зависят от генотипа вируса. Так, у пациентов, у которых выявлен HCV 1-го генотипа, снижение вирусной нагрузки через 12 нед от начала терапии служит благоприятным фактором стойкого вирусологического ответа.

При наличии HCV 2-го или 3-го генотипа вероятность стойкого вирусологического ответа высока, поэтому вирусологический контроль осуществляют на момент окончания лечения (24-я неделя). Необходимости в количественном определении HCV РНК у этих пациентов через 12 мес нет.

Данные о клинической информативности количественного определения HCV РНК через 12 нед от начала лечения у пациентов, у которых установлен HCV 4-го, 5-го или 6-го генотипа, пока отсутствуют. Качественное определение HCV РНК нужно проводить через 6 мес после начала терапии.

1.3. Контроль гистологической картины

При получении стойкого вирусологического ответа биопсия печени не показана. В отсутствие вирусологического ответа биопсию проводят только в том случае, если полученные результаты могут повлиять на дальнейшую тактику ведения больных.

2. Оценка переносимости лечения

Побочные эффекты противовирусных препаратов дозозависимы и часто обратимы. При появлении нежелательных эффектов может потребоваться изменение дозы или отмена препарата.

2.1. Побочные эффекты интерферона

Побочные эффекты ИФН включают гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль и т. п.), слабость, снижение аппетита, уменьшение массы тела, диарею, кожные проявления, алопецию, воспаление в месте инъекции. Развитие гриппоподобного синдрома можно предупредить с помощью парацетамола (не более 3 г/сут). При неэффективности парацетамола можно использовать декстропропаксифен или ибупрофен (последний препарат разрешен к применению только в отсутствие ЦП).

К тяжелым осложнениям терапии ИФН относится широкий спектр психических расстройств (от частой смены настроения до тяжелой депрессии). В каждом конкретном случае в зависимости от тяжести психического расстройства необходима консультация психиатра с целью установления возможности продолжения лечения в комбинации с приемом антидепрессантов. Кроме того, необходимо учитывать тяжесть поражения печени и наличие факторов, определяющих ответ на противовирусную терапию.

У пациентов, у которых нарушена функция щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз), 1 раз в 3 мес необходимо определять уровень тиреотропного гормона.

У большинства больных неблагоприятное влияние ИФН на гемопоз (нейтропения, тромбоцитопения) наблюдается в начальный период лечения, причем пИФН вызывает более выраженные изменения гемограммы, чем стандартный ИФН. Количество тромбоцитов у большинства больных нормализуется в ранние сроки само по себе, а нейтропения сохраняется на протяжении всего курса лечения.

Эти побочные реакции обычно более выражены у пациентов с исходной нейтропенией или тромбоцитопенией (особенно при циррозе), в связи с чем требуется обязательное регулярное определение показателей гемограммы – дважды в течение первого месяца лечения, затем 1 раз в месяц на протяжении всего периода лечения.

К редким осложнениям интерферонотерапии относятся интерстициальная пневмония, нарушения функций сетчатки и поражение кожи (сухость, обострение псориаза и т. д.). Беременность служит противопоказанием к интерферонотерапии.

2.2. Побочные эффекты рибавирина

Основным побочным действием рибавирина является гемолитическая анемия. Следовательно, на фоне его приема необходим регулярный контроль гемограммы. В случае раз-

вития выраженной анемии рекомендуется уменьшить дозу препарата.

Данные о применении эритропоэтина при анемии, развившейся на фоне приема рибавирина, пока отсутствуют. К другим побочным эффектам рибавирина относятся кашель, тошнота, сухость кожи, гиперурикемия. В связи с тератогенным действием рибавирина назначение его беременным противопоказано.

Обязательное условие проведения терапии рибавирином – контрацепция обоих партнеров в течение всего периода лечения, а также на протяжении 4 мес для женщин и 7 мес для мужчин после окончания терапии. Кроме того, на фоне лечения необходимо ежемесячно определять уровень хориогонадотропина и 1 раз в 4 мес – концентрацию креатинина и мочевой кислоты.

2.3. Ведение пациентов с коинфекцией ВИЧ, получающих лечение ddI или d4T

У пациентов данной группы необходимо проводить мониторинг клинических (определение массы тела, липодистрофии) и лабораторных (гемограмма, уровень активности сывороточных аминотрансфераз, липаз, креатинфосфокиназы) показателей. При появлении признаков митохондриальной цитопатии (лактоацидоз) следует определить уровень лактата в сыворотке крови и, при необходимости, внести изменения в антиретровирусную терапию. У пациентов с ЦП риск возникновения лактоацидоза выше.

3. Качество жизни в период лечения

До начала лечения необходимо информировать пациента, членов его семьи и друзей о влиянии проводимой терапии на качество личной, семейной и социальной жизни. Больные нуждаются в регулярных рекомендациях по соблюдению питьевого режима, адекватной физической активности, употреблению пищи и т. п. Необходимо контролировать появление у пациента симптомов психических расстройств (особенно суицидальных мыслей), а также слабости, повышенной утомляемости.

Вероятно, потребуется беседа с родственниками больного о постоянных перепадах настроения и снижении полового влечения.

В период лечения пациенты нуждаются в постоянной поддержке. Необходимо обучать их производить себе инъекции, что сделает больных более независимыми. Все клинические исследования при HCV-инфекции должны включать оценку качества жизни пациента.

ВОПРОС 5. Как следует вести наблюдение за пациентами, которым лечение не проводят?

Основная цель наблюдения за такими пациентами – обеспечение поддержки и своевременное выявление изменений в течении заболевания. Больным необходимо предоставлять информацию о заболевании и его лечении, а также давать рекомендации относительно соответствующего образа жизни. Способ наблюдения и контроля за состоянием больного зависит от активности гепатита, возраста пациента, изменений активности аминотрансфераз сыворотки крови. При обнаружении любого повышения уровня аминотрансфераз необходимо провести тщательное обследование.

Наблюдение за пациентами в зависимости от активности сывороточных аминотрансфераз

1. Пациенты, у которых отмечаются минимальные гистологические изменения в печени либо они отсутствуют. Несмотря на небольшой риск прогрессирования заболевания, рекомендуется динамическое наблюдение за такими пациентами, включающее клинический осмотр и определение уровня активности аминотрансфераз не реже 1 раза в 6 мес. Биопсию печени проводят только тем больным, у которых в течение 5 лет наблюдения регистрируется повышение активности аминотрансфераз или установлены факторы, способствующие быстрому прогрессированию фиброза печени.

2. Пациенты, у которых сохраняется нормальная активность аминотрансфераз без проведения биопсии печени. Если активность аминотрансфераз остается нормальной, необходимо проводить контрольное клиническое и биохимическое обследование 1 раз в 6 мес. В случае повышения уровня активности аминотрансфераз нужно рекомендовать биопсию печени, особенно если рассматривается вопрос о назначении лечения.

3. Больные ЦП, подтвержденным и неподтвержденным результатами гистологического исследования. Учитывая возможность декомпенсации ЦП и развития гепатоцеллюлярной карциномы, необходим регулярный контроль за состоянием больных.

Специальных протоколов ведения таких больных не существует. Для исключения развития гепатоцеллюлярной карциномы каждые 6 мес рекомендуется определять уровень α -фетопротейна и проводить УЗИ органов брюшной полости. Такое обследование чрезвычайно важно проводить при наличии факторов риска развития гепатоцеллюлярной карциномы: возраст более 50 лет, мужской пол, злоупотребление алкоголем, печеночная недостаточность, повышение уровня α -фетопротейна.

Для выявления и оценки состояния варикозно расширенных вен пищевода рекомендуется проводить эзофагогастродуоденоскопию 1 раз в 4 года.

Заключение

Представленные рекомендации составляют часть программы усовершенствования и оптимизации тактики ведения больных, инфицированных HCV.

По мере получения результатов исследований некоторые рекомендации, вероятно, будут пересмотрены. Кроме того, в ближайшее время планируется проведение оценки предложенных рекомендаций с учетом экономических затрат на их соблюдение.

Пегасис

УДК (616.33-008.17-032:611.329)-085.245.015.3

Оценка эффективности и безопасности монотерапии омезом в дозе 20 мг два раза в сутки при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, А.Г. Шулешова, Л.И. Сорокина
(Учебно-научный центр Медицинского центра Управления делами Президента РФ, Москва)

На примере использования омеза – блокатора протонной помпы – приведена оценка эффективности и безопасности монотерапии данным препаратом в дозе 20 мг 2 раза в сутки у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью 0–IV степени в течение 4 нед.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение, блокаторы протонной помпы, омез.

Интерес к *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) определяется в первую очередь ее распространенностью и увеличением числа больных ГЭРБ. На VI Объединенной гастроэнтерологической неделе (Бирмингем, 1997) было выдвинуто положение «XX век – век язвенной болезни, XXI век – век ГЭРБ».

Распространенность симптомов ГЭРБ у взрослого населения достигает 40–50%. У 10% больных рефлюкс-эзофагитом выявляется пищевод Баррета. При этом риск развития аденокарциномы пищевода увеличивается в 30–125 раз [1, 4].

ГЭРБ развивается при чрезмерном и продолжительном воздействии кислого желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода. Нормальные показатели pH в пищеводе составляют 6–7.

Под гастроэзофагеальным рефлюксом понимают снижение pH в пищеводе менее 4. Общая продолжительность снижения pH ме-

нее 4 в течение суток, характерная для ГЭРБ, превышает 1 ч – 5% времени от 24 ч. Повреждающий эффект кислоты является центральным, несмотря на то что первичной в патогенезе ГЭРБ признана нарушенная моторика пищевода.

В настоящее время используются различные препараты и методы в лечении ГЭРБ. Наиболее эффективной группой препаратов считаются *ингибиторы протонной помпы* (ИПП), позволяющие в кратчайшие сроки устранить клинические проявления болезни и достичь эндоскопической ремиссии. Впоследствии для поддерживающей терапии могут быть использованы препараты других групп (H₂-блокаторы, прокинетики, антациды). Такой подход получил название поэтапно уменьшающейся терапии.

Другой подход к терапии ГЭРБ – назначение тех или иных препаратов в зависимости от степени рефлюкс-эзофагита. Наиболее распространенной является модифицированная классификация по

Savary–Miller (табл. 1).

При подходе, учитывающем степень выраженности рефлюкс-эзофагита при 0–I степени, лечение начинают с H₂-блокаторов и (или) прокинетики, антацидов; при I–II, II–III и IV степени используют соответственно половинную, полную и удвоенную дозы ИПП [2].

Разработана еще одна схема поэтапного лечения в зависимости от степени выраженности рефлюкс-эзофагита [3]. Согласно этой схеме уже при 0–I степени рефлюкс-эзофагита рекомендуется начинать лечение с полной дозы ИПП в течение 2–4 нед.

При клинической ремиссии переходят на поддерживающую дозу. При отсутствии эффекта лечение продолжают еще 1–2 нед. При более выраженной степени ГЭРБ ориентируются на симптомы заболевания. Их сохранение служит основанием для удвоения дозы ИПП. При отсутствии эффекта от консервативного лечения у этой категории больных ставится вопрос об

Таблица 1. Классификация рефлюкс-эзофагита по Savary–Miller в модификации Carisson и соавт. (1996)

Степень	Признаки рефлюкс-эзофагита
0	Отсутствуют
I	Единичные или множественные эрозии, занимающие менее 10% окружности дистального отдела пищевода
II	Сливные эрозии, занимающие 10–50% окружности дистального отдела пищевода
III	Множественные эрозии, занимающие всю окружность дистального отдела пищевода
IV	Осложненные формы рефлюкс-эзофагита: язва, стриктура, пищевод Баррета

антирефлюксном хирургическом вмешательстве.

Таким образом, ИПП занимают лидирующее значение среди других групп препаратов, применяемых для лечения ГЭРБ. Большое количество препаратов – ИПП, – имеющих на отечественном фармацевтическом рынке, создает известные трудности в обосновании выбора наиболее предпочтительных из них. Особую остроту данной проблеме придают фармакоэкономические аспекты лечения.

В связи с этим особого внимания заслуживает *омез (омепразол)*, выпускаемый фирмой «Dr. Reddy's Laboratories», – один из наиболее доступных и популярных в России антисекреторных препаратов.

Цель нашего исследования – оценка эффективности и безопасности монотерапии омезом в дозе 20 мг 2 раза в сутки у больных ГЭРБ 0–IV степени в течение 4 нед.

Параметры оценки

1. Оценка субъективного состояния больных, основанная на анализе их жалоб при контрольных визитах и данных индивидуального дневника.

2. Оценка состояния слизистой оболочки пищевода по результатам динамического эндоскопического наблюдения.

3. Оценка безопасности лечения, основанная на регистрации всех нежелательных явлений, возникших в ходе исследования.

4. Суточная рН-метрия с измерением рН в теле желудка на фоне приема первой дозы препарата.

При первом визите прово-

дили *эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС)* с оценкой степени поражения пищевода в соответствии с новой эндоскопической шкалой Savary–Miller. Сбор медицинского анамнеза осуществляли с учетом возможной сопутствующей патологии других органов и систем и их медикаментозной коррекции и анамнеза болезни (продолжительность и предшествующая терапия), давали клиническую оценку состояния пациента.

Основные симптомы заболевания – изжогу, боль в эпигастрии (за грудиной) и отрыжку – рассматривали с учетом их частоты, времени возникновения, интенсивности и продолжительности.

Общий показатель каждого симптома определяли как сумму показателей частоты, времени возникновения, интенсивности и продолжительности эпизодов. Минимальный общий показатель – 0 баллов, максимальный – 10 баллов.

Характеристика больных

Всего исследовано 40 больных (25 мужчин, 15 женщин) в возрасте от 20 до 74 лет. Все они принадлежали к европейской расе. Масса тела больных варьировала от 56 до 103 кг, рост – от 157 до 193 см, продолжительность болезни – от 4 мес до 20 лет.

Из сопутствующих болезней отмечались язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, полипы желчного пузыря, хронический гастрит, желчно-каменная болезнь, хронический бескаменный холецистит, хронический панкреатит, остеохондроз различных отделов позвоночника, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца.

Сопутствующая патология в момент исследования ни в одном случае не требовала медикаментозной коррекции. Результаты эндоскопии представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2,

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от степени рефлюкс-эзофагита, n=40

Степень рефлюкс-эзофагита	Число больных	
	абс.	% (р±m)
0	5	12,5±5,2
I	12	30,0±7,2
II	11	27,5±7,1
III	11	27,5±7,1
IV	1	2,5±2,5

Таблица 3. Интенсивность и частота основных клинических проявлений рефлюкс-эзофагита

Ñèì òîì ì	Ëçæîãà	Àíèó à ÿíèààíîðèè (çà àðîæèííé)	Î òòîæèà
Ëòòàíèèàííîó, ààèèó	7,3	6,6	5,3
×àñíîòà, àáñ. æèñèí (%)	35 (88,6)	32 (80,0)	31 (77,5)

Таблица 4. Частота полного заживления через 4 нед лечения у больных с I–IV степенью рефлюкс-эзофагита

Степень рефлюкс-эзофагита, число больных	Число больных с полным заживлением через 4 нед	
	абс.	% ($\rho \pm m_j$)
I, n=12	11	91,7±8,3
II, n=11	9	81,8±12,0
III, n=11	10	90,9±9,1
IV, n=1	1	100,0
Всего, n=35	31	88,6±5,4

преобладало число больных (85%) с эрозивным рефлюкс-эзофагитом I–III степени.

Клинические проявления представлены в табл. 3.

Наиболее выраженным симптомом была изжога (средний балл – 7,3), которая наблюдалась у 35 больных. Боли в эпигастральной области (за грудиной) отмечались у 32 пациентов (средний балл – 6,6) и отрыжка у 31 из 40 больных (средний балл – 5,3).

После начала приема препарата симптомы регистрировали в индивидуальном дневнике. В течение 1 нед лечения отдельно отмечали дневные и ночные симптомы (2 раза в день). В дальнейшем их оценивали 1 раз в неделю.

Во время второго визита – через 4 нед лечения – проводили контрольную ЭГДС, оценивали состояние пациента, жалобы, нежелательные явления, результаты анализа данных дневника и сопутствующей терапии.

Результаты исследования

Результаты эндоскопического контроля через 4 нед лечения

представлены в табл. 4.

Из данных табл. 4 видно, что через 4 нед эрозии полностью зажили у 31 (88,6%) из 35 больных эрозивным рефлюкс-эзофагитом.

При анализе клинических данных установлено, что через 4 нед лечения омезом изжога была полностью купирована у 97,1% больных, из них у 77,1% – в течение 48 ч от начала лечения. Боли полностью купированы в 84,3% случаев, из них в первые 2 сут – у 68,7%. Отрыжка после 4 нед лечения прекратилась у 51,6% пациентов, уменьшилась на 2 балла – у 29%, у остальных сохранилась.

Переносимость омеза была хорошей почти у всех больных. Только у 1 больного после его приема появилась головная боль. Отмена препарата с последующим его назначением вновь сопровождалась головной болью.

У 10 пациентов до начала лечения была проведена суточная рН-метрия с изучением рН тела желудка в базальных условиях в течение 1,5–2 ч, после чего больные впервые принимали омез. Определяли латентный период и продолжительность действия препарата с повышением рН тела желудка выше 3.

Латентный период после приема первой дозы омеза колебался от 30 мин до 7 ч и в среднем составил 12 мин. Продолжительность его действия также была различной – от 7 до 17 ч, в среднем – 11 ч 36 мин.

Резистентность к приему первой дозы омеза, то есть отсутствие эффекта от первой дозы, наблюдали у 1 (10%) больного.

Результаты исследования показали высокую эффективность (по клиническим, эндоскопическим показателям и данным суточной рН-метрии) и хороший профиль безопасности монотерапии омезом в дозе 20 мг 2 раза в сутки.

Частота приема омеза 2 раза в сутки объясняется тем, что средняя продолжительность его действия составила примерно 12 ч. Основную группу составили пациенты с I–III степенью рефлюкс-эзофагита. К 4-й неделе лечения полное заживление у них наблюдалось в 91,7, 81,8 и 90,9% случаев соответственно.

Небольшое (1) количество больных с IV степенью рефлюкс-эзофагита не позволяет с полной уверенностью сказать, что и в этой ситуации монотерапия омезом будет достаточной и эффективной у всех, несмотря на полную эпителизацию эрозий у данного конкретного пациента.

В целом эффективность омеза оставляет благоприятное впечатление. Его достоинства состоят в быстром достижении стойкого клинического эффекта, хорошей эндоскопической динамике и безопасности применения.

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. – М.: Триада-Х, 2000. – 179 с.
- Калинин А.В. Кислотозависимые заболевания верхних отделов желудочно-ки-

- шечного тракта. Медикаментозная коррекция секреторных расстройств // Клини. перспективы в гастроэнтерол, гепатол. – 2001. – № 2. – С. 16–22.

- Dent J., Brun J., Fendrick A.M. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease

management – the Genval Workshop Report // Gut. – 1999. – Vol. 44, suppl. 2. – P. S1–S16.

- Hetzl D. Acid pump inhibitors. The treatment of gastroesophageal reflux // Austr. Fam. Phys. – 1998. – Vol. 27, N 6. – P. 487–491.

Омез

УДК 616.341-07

«Редкие» болезни тонкой кишки: почему их редко и поздно диагностируют?

А.В. Калинин, Л.И. Буторова, В.В. Вертелецкий, А.Г. Долинский,
Г.Т. Мирошниченко, П.Н. Семенцов

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

Цель исследования: на клинических примерах показать трудности и современные возможности диагностики «редких» болезней тонкой кишки; на основании полученных данных разработать дифференциально-диагностические признаки этих болезней.

Ключевые слова: болезни Уиппла, Крона, тяжелых α -цепей, средиземноморская лимфома, общий переменный иммунодефицит с узелковой гиперплазией тонкой кишки.

Выступая на пленуме Всесоюзного общества гастроэнтерологов, на котором обсуждались проблемы редкой и трудно диагностируемой патологии органов пищеварения (Душанбе, 1977), В.Х. Василенко подчеркнул, что мы распознаем только те болезни, которые знаем. Многие же так называемые редкие болезни на самом деле встречаются нередко. Однако в силу малого знакомства с ними широкого круга врачей они диагностируются действительно редко.

Диагностика болезней тонкой кишки – наиболее сложная и трудная проблема клинического течения внутренних болезней. Трудности, с одной стороны, связывают с относительной редкостью многих заболеваний и незнанием их врачами, а с другой – с недоступностью органа для использования большинства инструментальных методов исследования.

Основным инструментальным методом выявления органической патологии до сих пор остается рентгенологическое исследова-

ние, которое не позволяет верифицировать большинство заболеваний тонкой кишки.

В 1988–1998 гг. в гастроэнтерологических отделениях Главного военного клинического госпиталя (ГВКП) им. Н.Н. Бурденко мы наблюдали одного пациента с болезнью Уиппла, 4 – со средиземноморской лимфомой, 5 – с болезнью Крона тонкой кишки и 24 – с общим переменным иммунодефицитом с узелковой гиперплазией.

Болезнь Уиппла

Болезнь Уиппла (*интестинальная липодистрофия*) – инфекционное заболевание тонкой кишки с полисистемными поражениями, вызванное *Tropheryma whipplei*, у лиц с нарушением Т-клеточного иммунитета и функции макрофагов, которые становятся неспособными лизировать бактерии и бактериальные антигены.

В результате блокады лимфатических сосудов тонкой кишки и других органов мукополисахаридными комплексами бактериального про-

исхождения развиваются синдромы экссудативной энтеропатии и нарушения всасывания, артралгия, полисерозит и неврологические нарушения.

В 1907 г. G.H. Whipple под названием «*интестинальная липодистрофия*» описал секционное наблюдение неизвестной ранее болезни. Клинически она характеризовалась тяжелой диареей, стеатореей, резким похуданием и анемией. На вскрытии обнаружилось значительное увеличение лимфатических узлов и полисерозит. При гистологическом исследовании в кишечнике и лимфатических узлах найдено диффузное накопление липидов и множество палочковидных бактерий.

Только в 1991 г. R.N. Wilson и соавт. с помощью полимеразной цепной реакции выделили из инфицированных тканей больного грам-положительную палочку. В честь Уиппла возбудитель болезни получил название *Tropheryma whippelii*.

При болезни Уиппла нарушается функция макрофагов. Гистологическими исследованиями установ-

лено, что *Tropheryma whippelii* накапливаются в макрофагах, где они продолжают размножаться. Это позволяет предположить, что макрофаги сохраняют способность к фагоцитозу, но теряют способность к лизису микроорганизма.

Приводим наше наблюдение.

Больной М., 43 лет, поступил в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко 22 мая 1996 г. с жалобами на схваткообразные боли в верхних отделах живота, тошноту и рвоту на высоте болевого синдрома, послабление стула, похудание, общую слабость, артралгии.

Артралгии на фоне повышения температуры тела до 37,2–37,5 °С отмечает в последние 5 лет. С августа 1995 г. появились вздутие и приступы болей в верхней половине живота, послабление стула. Больной начал худеть (за 10 мес похудел на 20 кг).

В марте 1996 г. обследован в районной больнице, где эндоскопически обнаружено сужение просвета от бульбодуоденальной до верхней трети нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Своеобразие клинической картины болезни вызвало у врачей значительные диагностические

трудности. У больного предполагались опухоли тонкой кишки или поджелудочной железы, язвенная болезнь ДПК, осложненная стенозом.

Для дальнейшего обследования направлен в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.

При осмотре больной пониженного питания (масса тела 63 кг при росте 185 см). Живот слегка вздут. В периумбиликальной зоне прощупывалось опухолевидное образование тестоватой консистенции, нечетко отграниченное, умеренно болезненное.

Рентгенологическое исследование: складки слизистой оболочки тонкой кишки расширены, эластичность их понижена. Просвет ДПК в верхней трети нисходящего отдела на протяжении 3 см резко сужен.

При эндоскопии вся стенка ДПК выглядит застывшей, малоподвижной при раздувании воздухом. За бульбодуоденальной зоной просвет кишки сужен за счет отека складок.

По данным компьютерной томографии, ДПК представляется расширенной с резко утолщенными стенками. Обнаружено также увеличение лимфатических узлов корня брыжейки (рис. 1).

При гистологическом исследо-

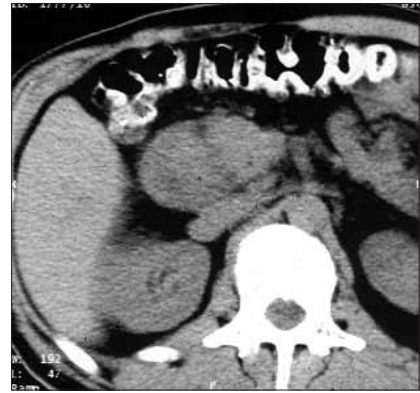


Рис 1. Компьютерная томограмма органов брюшной полости: двенадцатиперстная кишка расширена с резко утолщенными стенками; увеличенные лимфатические узлы корня брыжейки

вании биоптата слизистой оболочки ДПК выявлены инфильтрация собственного ее слоя крупными PAS-позитивными макрофагами, расширение лимфатических сосудов (рис. 2).

При электронной микроскопии в собственном слое интестинальной слизистой оболочки обнаружены бациллоподобные тельца (рис. 3).

Выявление этих специфических морфологических признаков дало возможность диагностировать бо-

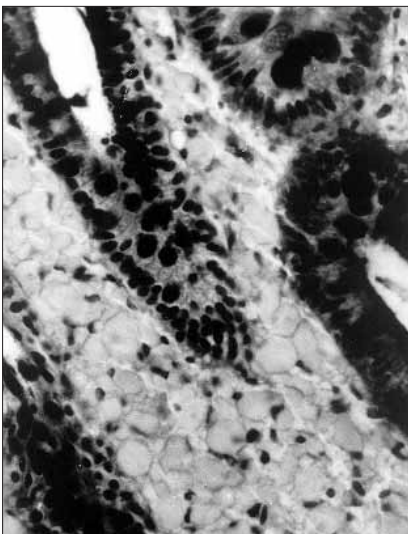


Рис. 2. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки при болезни Уиппла: обильная инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки крупными PAS-позитивными макрофагами; окраска гематоксилином и эозином, × 400

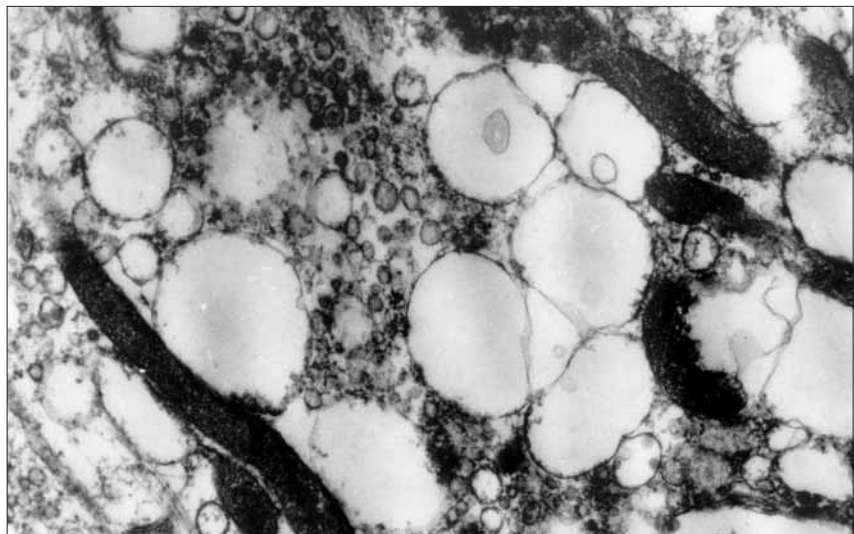


Рис. 3. Электронная микроскопия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: бациллоподобные тельца в собственном слое интестинальной слизистой оболочки, × 20 000

лезнь Уиппла с поражением тонкой кишки и лимфатических узлов брюшной полости.

В госпитале больного лечили антибиотиками (метациклин по 0,3 г 2 раза в сутки). В результате его состояние значительно улучшилось: полностью исчезли боли в животе, артралгии, нормализовалась температура тела.

Больной был выписан с рекомендацией постоянно продолжать прием антибиотиков. Однако через 3 мес самостоятельно прекратил прием антибактериальных средств, что привело к рецидиву болезни. С подозрением на тонкокишечную непроходимость поступил в больницу по месту жительства, где оперирован.

При ревизии органов брюшной полости обнаружено сужение просвета нисходящего отдела ДПК и проксимальных отделов тонкой кишки за счет отека ее стенки. Выполнена частичная резекция тонкой кишки. В послеоперационный период развился перитонит, приведший к смерти больного. Результаты аутопсии подтвердили диагноз болезни Уиппла.

Данный случай наглядно иллюстрирует трудности диагностики болезни Уиппла, плохую осведомленность врачей об особенностях ее клинического течения, а отсюда – неверный выбор лечебной тактики, что привело к летальному исходу.

Лимфома средиземноморского типа и болезнь тяжелых α -цепей

В начале 60-х годов прошлого века из группы лимфопролиферативных заболеваний была выделена обособленная нозологическая форма – лимфома средиземноморского типа. Болезнь выявлялась преимущественно в средиземноморском районе, затем стала регистрироваться и в других регионах.

Для этого заболевания характерна массивная диффузная плазмноклеточная инфильтрация слизис-

той оболочки тонкой кишки. Проллифераты опухолевых плазмноклеточных клеток могут обнаруживаться также в толстой кишке, костном мозге, периферических лимфатических узлах.

Вначале течение болезни носит относительно доброкачественный характер (первый этап), а затем трансформируется в типичную злокачественную опухоль (второй этап). Плазмнокиты могут синтезировать неполноценный иммуноглобулин, относящийся к любому из основных классов, но чаще к классу А – *болезнь тяжелых α -цепей*.

Мы наблюдали больного лимфомой средиземноморского типа с продукцией IgA, имеющего дефектные тяжелые α -цепи.

Больной Н., 20 лет, узбек, поступил в ГКБ им. Н.Н. Бурденко в тяжелом состоянии с жалобами на резкую общую слабость, учащенный (до 10–12 раз в сутки) стул с испражнениями водянистого характера, периодические боли в животе, похудание на 25 кг за последний год (масса тела 41 кг при росте 168 см).

Понос появился за год до настоящей госпитализации. Постепенно нарастало истощение. В последние 3 мес состояние больного стало тяжелым.

При осмотре выявлялись мелкие паховые, подмышечные и подчелюстные лимфатические узлы. Пальпация живота вызывала болезненность в околопупочной области.

Данные лабораторных исследований: Hb – 107 г/л, эр. – $3,5 \times 10^{12}$ /л, л. $5,6 \times 10^9$ /л, тр. – 90×10^9 /л, п. – 9%, с. – 68%, лимф. – 16%, мон. – 6%, б. – 1%; СОЭ – 25 мм/ч. Общий белок – 52 г/л, альбумины – 45%, α_1 -глобулины – 3%, α_2 -глобулины – 22%, β -глобулины – 15%, γ -глобулины – 15%.

Выявлены умеренное снижение количества Т-лимфоцитов и увеличение числа В-лимфоцитов.

Иммунохимическое исследование сыворотки крови проведено в лаборатории по изучению структуры и функции антител Московского

института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского. При электрофорезе сыворотки крови выявлено диффузное увеличение зоны α_2 -глобулинов. Методом радиальной иммунодиффузии установлено снижение уровней IgG (52×10^3 МЕ/л) и IgM (44×10^3 МЕ/л). IgA обнаружен в значительном количестве (4400×10^3 МЕ/л).

Исследование с моноспецифической антисывороткой к IgA позволило идентифицировать в этом классе весьма значительное количество тяжелых α -цепей при умеренном количестве нормального IgA (86×10^3 МЕ/л). Тяжелые цепи в данном случае относились к 1-му субклассу, были гетерогенными по электрофоретической подвижности, молекулярной массе и характерными для болезни тяжелых цепей.

Свободные α -цепи обнаружены также в дуоденальном содержимом и моче. В слюне выявлен высокий уровень секреторного IgA, возможно, обусловленный соединением полимеров α -цепей со свободным секреторным компонентом.

Компьютерная томография: множественные мелкие лимфоузлы, преимущественно верхнего отдела средостения, и множественные лимфатические узлы забрюшинного пространства и брюшины диаметром 0,2–1,2 см. Утолщение стенок кишки и неравномерное расширение ее петель.

Лапароскопия: видимые петли тонкой кишки отечные, белесоватого цвета, умеренно расширены; при инструментальной пальпации манипулятором – выраженная пастозность.

Гистологическое исследование слизистой оболочки тощей кишки: основную массу собственного слоя составляет клеточный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов разной степени плазматизации и плазматических клеток, которые преобладают (рис. 4б). Инфильтрат распространяется на мышечную пластинку слизистой оболочки (рис. 4а).

Результаты иммуноморфологи-

ческого исследования дали основание считать, что цитоплазма плазматических клеток содержит IgA, выявляемый флуоресцирующей анти-IgA-сывороткой (рис. 4в). Данные изменения расценены как первый этап развития первоначально относительно доброкачественной лимфоцитарно-плазматической опухоли тонкой кишки.

Электронно-микроскопическое исследование биоптата слизистой оболочки тощей кишки: клетки инфильтрата в основном представлены плазматическими клетками, плазмо- и иммунобластами.

Проведено лечение: рондомицин – 0,6 г/сут, повторные (через 3 нед) 5-дневные введения винкристина – 0,002 г внутривенно (1-й день), циклофосфана – 0,004 г внутривенно (с 1-го по 5-й день), преднизолон – 0,06 г/сут (программа COP).

Отмечен положительный эффект: прекратился понос, увеличилась масса тела на 23 кг в течение 1,5 мес, уменьшились размеры периферических лимфатических узлов, нормализовались показатели крови и биохимического статуса, уменьшилась концентрация дефектных иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Таким образом, клиническая картина болезни, результаты морфологических, иммуноморфологических, гистохимических, иммунологических и других исследований, а также положительный эффект терапии подтвердили наличие у больного моноклональной лимфоцитарно-плазматической лимфомы типа средиземноморской с синтезом дефектного IgA.

Болезнь Крона с изолированным поражением тонкой кишки

Гранулематозное воспаление терминальных отделов подвздошной кишки впервые описано в 1932 г. американским врачом В. Crohn. В дальнейшем было установлено, что процесс при *болезни Крона* (БК) может локализоваться в

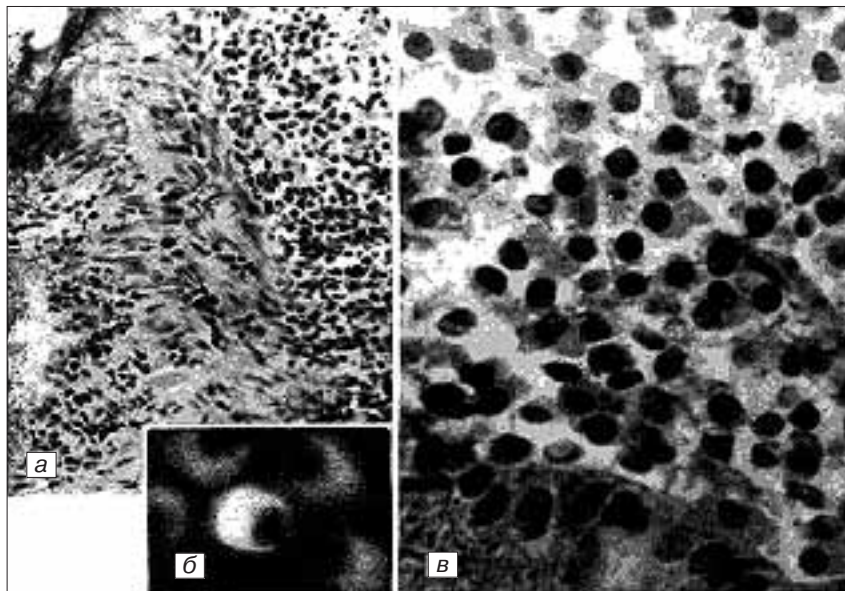


Рис. 4. Данные морфологического исследования тощей кишки при средиземноморской лимфоме:
 а – клеточный инфильтрат распространяется на мышечную пластинку слизистой оболочки кишки; окраска гематоксилином и эозином, $\times 220$;
 б – интенсивное свечение цитоплазмы клеток при обработке срезов флуоресцирующей анти-IgA-сывороткой; метод прямой иммунофлуоресценции, $\times 1000$;
 в – плазматические клетки имеют объемную цитоплазму, содержащую большое количество белка; окраска гематоксилином и эозином, $\times 500$

любом отделе желудочно-кишечного тракта.

В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости БК. Ее уровень в мире возрос за 10 лет в 5 раз.

Значительные трудности в диагностике БК возникают при так называемых редких локализациях патологического процесса, к которым относятся и поражения тонкой кишки.

В качестве примера приводим наше наблюдение.

Больной К., 21 года, поступил в ГКГ им. Н.Н. Бурденко 19 апреля 1992 г. с жалобами на тупые, иногда схваткообразные боли в околопупочной области, вздутие живота, плохой аппетит, тошноту, кашицеобразные фекалии, стул 2–4 раза в сутки, похудание за последний год на 6 кг.

В октябре 1986 г. после тупой травмы живота появились интенсивные схваткообразные боли в мезогастральной области, рвота. Госпитализирован в хирургическое отделение районной больницы, где диагностирована непроходимость

тонкой кишки, устраненная с помощью консервативного лечения. Однако тупые боли и вздутие живота после еды сохранялись, ухудшился аппетит, стул участился до 2–4 раз в сутки. Стал прогрессивно худеть: масса тела уменьшилась на 18 кг. С июля 1986 г. появилась пастозность стоп и нижней трети голеней.

Госпитализирован в ГКГ им. Н.Н. Бурденко 5 ноября. При обследовании в крови выявлен лейкоцитоз ($16,3 \times 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом (18%), увеличение СОЭ до 35 мм/ч, повышение активности щелочной фосфатазы до 163 мкмоль/л, гипохолестеринемия (до 116 мг%) и гипопротейнемия (4,9 г%) с выраженной диспротеинемией (альбумины – 37%, γ -глобулины – 32%).

Гастродуоденоскопия: признаки субатрофического бульбита, дуоденита, лимфоидные «высыпания» в луковице ДПК.

При гистологическом исследовании биоптатов «высыпаний» отмечена лимфогистиоцитарная инфильтрация.



Рис. 5. Зондовая энтерография при болезни Крона тонкой кишки: тотальное фрагментированное поражение. Участки суженных сегментов чередуются с непораженными, изменения выявляются от илеодуоденальной связки до терминальных отделов подвздошной кишки. На измененных участках слизистая оболочка сглажена, циркулярные складки отсутствуют, отмечаются бугристые дефекты наполнения

При беззондовой энтерографии установлено, что эластичность стенок тонкой кишки уменьшена, складки местами перестроены, «перистость» отсутствует, выявляются множественные мелкие дефекты наполнения вследствие увеличения лимфоидных фолликулов, гипермоторика тощей кишки и гипотония подвздошной.

УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия.

Компьютерная томография: гепатоспленомегалия, множественные увеличенные (1–1,5 см) лимфатические узлы брыжейки тонкой кишки и паравазальной группы на уровне почек.

На основании результатов обследования диагностированы синдром энтеропатии с нарушением всасывания II степени, гепатолиенальный синдром, увеличение мезентериальных и забрюшинных лимфатических узлов, асцит.

В связи с предположением о наличии лимфомы тонкой кишки для верификации диагноза 25 декабря

больному выполнена лапаротомия.

При ревизии установлено, что печень увеличена, имеет обычный цвет и консистенцию. Лимфатические узлы брыжейки тонкой кишки и забрюшинного пространства резко увеличены (диаметр 1–4 см), уплотнены. Размеры селезенки увеличены в 3 раза, консистенция ее обычная, умеренно выраженные признаки периспленита. В брюшной полости небольшое количество жидкости. Селезенка удалена.

При гистологическом исследовании биоптатов лимфатического узла корня брыжейки и печени признаки лимфопролиферативного процесса не выявлены.

С учетом полученных данных установлен диагноз: хронический энтерит с нарушением всасывания, упадком питания, реактивный неспецифический мезаденит, вторичный гепатит со спленомегалией.

Под влиянием лечения ферментными препаратами, энтероседевом, эубиотиками, преднизолоном (30 мг/сут с постепенной отменой) состояние и самочувствие больного улучшились: прекратились боли в животе и его вздутие, полностью нормализовался стул, улучшился аппетит, масса тела увеличилась на 3 кг. После выписки из госпиталя периодически наблюдались субфебрилитет, усиление болей в животе, понос.

В связи с очередным обострением болезни поступил в гастроэнтерологическое отделение госпиталя 19 апреля 1992 г. При осмотре больной астенического телосложения, пониженного питания. Пальцы рук типа барабанных палочек, ногти в виде часовых стекол. Умеренная пастозность стоп и нижней трети голени. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Легкие и сердце в норме. Язык влажный, обложен серым налетом. Живот правильной формы, умеренно вздут, при пальпации мягкий, болезненный в мезогастральной области, где определяется «шум плеска». Перистальтические шумы усилены.

Результаты анализа крови и мочи без отклонений от нормы.

Гастродуоденоскопия: сохраняется мелкоузловая лимфоидная гиперплазия слизистой оболочки ДПК. При гистологическом исследовании материала, полученного при биопсии участка гиперплазии, – лимфогистиоцитарная инфильтрация.

Колонофиброскопия: субатрофический колит, катаральный терминальный илеит, не исключен лимфопролиферативный процесс.

Гистологическое исследование слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки: деформированные участки слизистой оболочки с выраженным хроническим воспалением.

Зондовая энтерография: тотальное фрагментированное поражение тонкой кишки, участки суженных ригидных сегментов протяженностью 6–40 см чередуются с непораженными. Изменения выявляются от илеодуоденальной связки до терминальных отделов подвздошной кишки. Диаметр сужения просвета колеблется от 1,8 до 2,6 см. Слизистая оболочка сглажена, циркулярные складки отсутствуют. На этом фоне отмечаются бугристые дефекты наполнения.

Заключение: выявленные изменения характерны для болезни Крона (рис. 5).

С учетом анамнеза, объективных данных и результатов обследования установлен *диагноз:* болезнь Крона тонкой кишки, диффузная форма с поражением около 40% ее длины; синдром мальабсорбции II–III степени; хроническая тонкокишечная непроходимость; реактивный мезаденит; реактивный гепатит; спленэктомия.

Особенность данного наблюдения – редкая локализация заболевания с поражением не только терминального отдела подвздошной кишки, но также ДПК и тощей кишки.

Частота данной локализации – около 3% от числа всех случаев болезни. Окончательный диагноз, несмотря на многократные стацио-

нарные обследования, был установлен только через 5 лет после появления первых симптомов заболевания.

Общий переменный иммунодефицит

Общий переменный иммунодефицит (ОВИД) относится к первичным иммунодефицитам. В подавляющем большинстве случаев первичный иммунодефицит передается по наследству, но может быть и спорадическим.

Причиной различных видов иммунодефицита может служить нарушение регуляции Т-лимфоцитами В-клеточного звена, в результате чего страдает как качественное, так и количественное соотношение содержания сывороточных и секреторных иммуноглобулинов.

У ряда больных ОВИД сопровождается узелковой лимфоидной гиперплазией (УЛГ), которая, по видимому, является локальным гиперпластическим иммунным ответом на повышенную антигенную стимуляцию в условиях снижения синтеза антител.

ОВИД проявляется тремя синдромами:

- 1) недостаточности образования антител;
- 2) нарушенного всасывания;
- 3) УЛГ.

Для доказательства того, что ОВИД имеет врожденный характер и может встречаться у родственников, приводим случай его возникновения у однояйцевых близнецов.

Больной Ч. Владимир, 1962 г. рождения, поступил в гастроэнтерологическое отделение ГКВГ им. Н.Н. Бурденко с жалобами на общую слабость, недомогание, вздутие и урчание в животе, частый стул (до 8–10 раз в сутки) с жидкими испражнениями, боли в правом подреберье тянущего характера.

Анамнез болезни. С детских лет отмечает послабления стула до 5–6 раз в день. Часто переносил простудные заболевания, диагностировался хронический бронхит.

В 12-летнем возрасте выявлен лямблиозный холецистит, по поводу которого неоднократно лечился амбулаторно и стационарно.

В 1979 г. после незначительного переохлаждения возникли боли в поясничной области, наблюдались протеинурия и гематурия. Лечился стационарно по поводу острого гломерулонефрита.

В 1981 г. после употребления недоброкачественной пищи наблюдалась выраженная диарея: частый стул (до 8–10 раз в сутки) с жидкими фекалиями без примеси крови и слизи. Отмечались боли в правом подреберье, потеря массы тела на 10 кг. Лечился стационарно по поводу острого энтероколита, лямблиозного холецистита.

В ноябре 1982 г. болезнь обострилась, появилась выраженная диарея. Значительно похудел. Диагностировали тяжелое течение энтероколита с упадком питания и электролитными нарушениями. С этого же времени диагностировали хронический холангиогепатит, а с 1989 г. – желчнокаменную болезнь.

В последующие годы практически ежегодно лечился стационарно по поводу обострения болезни, проявлявшейся усилением диарейного синдрома, вздутием живота, болями в правом подреберье. В это же время отмечал частые простудные заболевания, обострения хронического бронхита, а в 1986 и 1992 гг. – очаговые пневмонии.

В начале 1992 г. болезнь обострилась: усилился понос, наблюдались вздутие живота, прогрессирующее похудание. В связи с необходимостью более углубленного обследования госпитализирован в ГКВГ им. Н.Н. Бурденко.

Анамнез жизни. У брата-близнеца примерно такое же заболевание. Старший брат и младшая сестра здоровы. Мать с детства отмечает склонность к простудным заболеваниям, возникновению болей в коленных и локтевых суставах. Отец практически здоров.

Отмечены снижение уровней общего белка крови до 53 г/л, гло-



Рис. 6. Зондовая энтерография при узелковой лимфоидной гиперплазии: тотальная лимфоидная гиперплазия слизистой оболочки тонкой кишки с преимущественным поражением начальных отделов тощей кишки

булинов – до 14 г/л, гипокальциемия – до 2,03 ммоль/л. При иммунологическом исследовании выявлено снижение количества Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов и увеличение числа Т-супрессоров. В сыворотке крови IgA, IgM, IgG определялись в следовых количествах.

При гастродуоденоскопии установлена узелковая лимфоидная гиперплазия всей слизистой оболочки ДПК.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения в печени, хронический калькулезный холецистит.

Компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства: увеличение размеров забрюшинных и внутрибрюшных лимфоузлов, камень желчного пузыря.

Зондовая энтерография: тотальная лимфоидная гиперплазия слизистой оболочки тонкой кишки с преимущественным поражением начальных отделов тощей кишки (рис. 6).

Морфологическое исследование биопсийного материала, взятого из слизистой оболочки дистального отдела ДПК в области лимфоидных узелков, показало, что их основу составляют крупные лимфоидные фолликулы диаметром до 0,5 см, состоящие из герминативных центров и мантийных зон (рис. 7). В строме собственной пластинки слизистой оболочки наблюдалась инфильтрация лимфоцита-

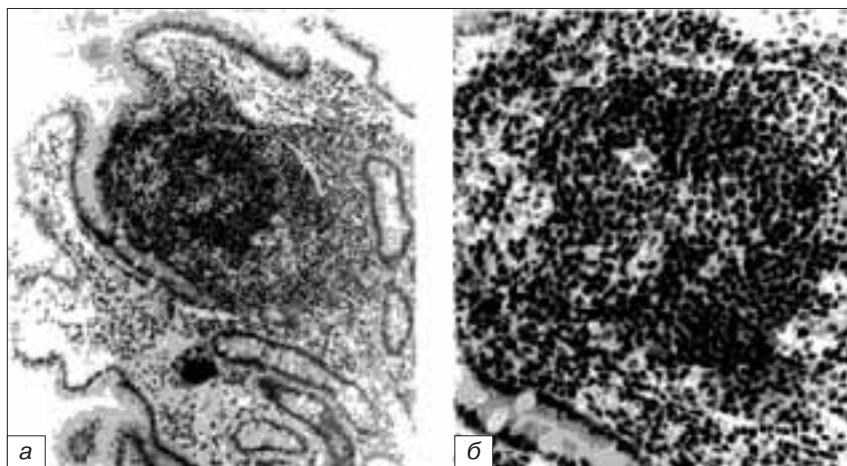


Рис. 7. Узелковая лимфоидная гиперплазия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки; окраска гематоксилином и эозином (а – $\times 140$, б – $\times 350$)

ми и эозинофилами. Содержание плазматических клеток было уменьшено.

Диагноз: общий переменный иммунодефицит с нарушением гуморального и клеточного иммунитета; тотальная лимфоидная гиперплазия слизистой оболочки тонкой кишки; синдром мальабсорбции II степени; хронический гепатит; желчнокаменная болезнь; хронический калькулезный холецистит в фазе ремиссии; хронический бронхит.

Больному проводили иммунокорректирующую терапию тимогеном (10 доз) и человеческим имму-

ноглобулином (30 доз). В результате лечения его самочувствие улучшилось, стул нормализовался. В сыворотке крови содержание основных классов иммуноглобулинов повысилось: количество IgA составило 15,4% от уровня, принятого за норму, IgM – 19,11%, IgG – 15,38% соответственно.

Выписан в удовлетворительном состоянии на 39-й день лечения.

У его брата, однойцевого близнеца, заболевание характеризовалось сходной клинической картиной, выраженность которой была меньше, а течение более легким.

Больной Ч. Виктор, 1962 г. рождения, поступил в то же гастроэнтерологическое отделение ГКВГ им. Н.Н. Бурденко через 2 мес после госпитализации брата с жалобами на периодические боли в правом подреберье, урчание и вздутие живота, стул до 10 раз в день с жидкими испражнениями, боли в правой поясничной области.

Анамнез жизни. В 11-летнем возрасте перенес лямблиозный холецистит, лечился стационарно с положительным эффектом. С весны 1982 г. появились тянущие боли в правом подреберье, тошнота, рвота. В мае этого же года впервые стал отмечать послабления стула. Лечился в медпункте военного училища с временным улучшением.

В последующем постоянно отмечал послабления стула до 2–3 раз в день, который учащался особенно после приема цельного молока. С 1984 г. ежегодно лечился стационарно по поводу хронического гепатита, холецистита, энтероколита. В 1989 г. трижды в течение 6 мес перенес пневмонию (дважды слева и один раз справа). В марте 1991 г. лечился стационарно по поводу острого пиелонефрита. В сентябре 1991 г. после приступа почеч-

Дифференциально-диагностические признаки болезней тонкой кишки

Признаки и методы исследования	Болезнь Уиппла	Средиземноморская лимфома, болезнь тяжелых α -цепей	Первичный переменный иммунодефицит	Болезнь Крона
Синдром мальабсорбции	+	+	+	±
Синдром хронической диареи	+	+	±	±
Синдром частичной кишечной непроходимости	±	–	–	+
Кишечные кровотечения	–	–	–	+
Лимфаденопатия	+	±	±	+
Внекишечные симптомы (артралгия, лихорадка и др.)	+	–	–	+
Методы исследования:				
рентгенологические	–	±	+	+
эндоскопические	±	±	+	+
гистологические	+	+	+	При операции
иммунологические	±	+	+	–

Примечание: минус (–) – признак нехарактерен; плюс, минус (±) – признак встречается, но нерегулярно; плюс (+) – признак характерен для данного заболевания.

ной колики выявлен камень правой почки.

При обследовании в крови отмечались гиперальбуминемия – до 54 г/л, гипоглобулинемия – до 10 г/л. Иммуноглобулины А, М, G сыворотки крови – в следовых количествах, при повторном исследовании: IgA – следы, IgM – следы, IgG – 40 МЕ/мл. Снизилось количество Т-лимфоцитов.

Компьютерная томография органов брюшной полости: печень незначительно увеличена, плотность ее сохранена, камень лоханки правой почки.

Зондовая энтерография: лимфоидная гиперплазия слизистой оболочки тощей и подвздошной кишки.

Морфологическое исследование биопсийного материала, взятого из слизистой оболочки дистального отдела ДПК в области лимфоидных узелков, показало идентичную по клеточному составу фолликулов лимфоидной гиперплазии, обнаруженную у больного Владимира Ч.

Диагноз: общий переменный иммунодефицит с нарушением клеточного и гуморального иммунитета; тотальная гиперплазия слизистой оболочки тонкой кишки; синдром мальабсорбции I степени; мочекаменная болезнь; камень правой почки; хронический пиелонефрит.

Данные клинические случаи наглядно подтверждают заключение,

что при ОВИД страдает защитная функция иммунных структур, преимущественно тонкой кишки. Возникновение иммунодефицита почти одновременно у двух однояйцевых близнецов подтверждает мысль о врожденности и генетической зависимости ОВИД. Поздняя диагностика болезни у Ч. Владимира связано с незнанием врачами данной патологии.

Для своевременной диагностики ОВИД иммунодефицита у больных с синдромом нарушенного всасывания необходимо исследовать содержание иммуноглобулинов в периферической крови и провести эндоскопию тонкой кишки в целях выявления УЗЛ.

Приведенные клинические примеры демонстрируют сложности диагностики, которые связаны как с объективными трудностями, так и с плохой осведомленностью врачей о патологии тонкой кишки.

При болезнях тонкой кишки встречаются следующие клинические синдромы в различных сочетаниях и с разной степенью выраженности: синдром нарушенного всасывания, хроническая диарея, тонкокишечная непроходимость и кишечные кровотечения.

Немаловажное значение для дифференциального диагноза могут иметь клинико-лабораторные признаки воспаления (лихорадка, лейкоцитоз, возрастание СОЭ), увеличенные лимфатические узлы, а так-

же поражения глаз, кожи, суставов и другие внекишечные поражения.

Решающее значение в диагностике имеют результаты рентгенологических, эндоскопических, гистологических и иммунологических исследований. С их помощью могут быть выявлены характерные признаки каждой нозологической формы (см. таблицу).

Гистологическое исследование имеет решающее значение в диагностике болезней, протекающих с нарушением всасывания. Поэтому всем больным с предполагаемой патологией тонкой кишки следует обязательно провести гистологическое исследование ее слизистой оболочки. Для их диагностики достаточно данных дуодено-биопсии, так как патогистологические изменения в тощей кишке и постбульбарном отделе ДПК у этих больных, как правило, однотипные.

Рентгенологический и эндоскопический методы имеют решающее значение в распознавании такой патологии, как болезнь Крона и узловая лимфоидная гиперплазия.

Иммунологические методы имеют важное значение в диагностике ОВИД и болезни тяжелых α -цепей.

Таким образом, правильно собранный анамнез и комплексное обследование больного позволяют установить диагноз практически любого заболевания тонкой кишки, рассмотренного в настоящей статье.

Одестон

УДК 616.34-009.11

Современные представления об этиологии, патофизиологии и лечении функционального запора

В.Д. Пасечников

(Ставропольская государственная медицинская академия)

В статье приведены современные представления об этиологии, патологической физиологии и лечении функционального запора. Рассмотрены механизмы развития различных вариантов данной патологии и тактика дифференцированной терапии.

Ключевые слова: функциональный запор, лечение, нарушение транзита по кишечнику.

Запор как проявление дисфункции кишечника весьма широко распространен в современном обществе среди всех возрастных и социальных групп пациентов.

Диагноз «функциональный запор» (ФЗ) стал «легитимным» после принятия в 1999 г. по рекомендации группы экспертов согласительного документа «Рим II: Мультинациональный консенсус по функциональным желудочно-кишечным расстройствам».

В разделе С (Расстройства кишечника – *Bowel disorders*) консенсуса приведены критерии ФЗ (СЗ), который включает в себя группу функциональных расстройств, проявляющихся персистирующими нарушениями дефекации, редким стулом или чувством неполной эвакуации кишечного содержимого.

В качестве подгрупп ФЗ выделяются нарушения кишечного транзита и переходящая обструкция аноректального отдела кишечника. В свою очередь, нарушения кишечного транзита могут включать инертную толстую и прямую кишку (идиопатические мегаколон и мегаэктум), иногда в комбинации с

преходящей обструкцией прямой кишки и ануса.

Для объяснения развития ФЗ предлагаются два патофизиологических механизма.

Первый механизм развития ФЗ связан с развитием феномена инертной кишки (рис. 1) – *colonic inertia*, или замедления транзита кишечного содержимого, *slow transit constipation*, то есть замедленного кишечного транзита (ЗКТ).

Многие исследователи указывают на гетерогенность клинических проявлений этой группы больных и сходятся во мнении, что у большинства больных симптомы возникли *de novo* в раннем детстве, стали хроническими и идиопатическими. У части больных, напротив, труднокурабельное течение болезни развилось во взрослый период жизни.

Лишь небольшая группа больных не может объяснить развитие запора какими-то определенными обстоятельствами, которые могли бы стать триггерами развития этого состояния. Женщины часто связывают развитие запора с гистерэктомией или рождением ребенка.

Таким образом, термин «запоры,

обусловленные ЗКТ», вероятно, включает в себя группу расстройств, объединенных хорошо обозначенным измеряемым признаком – *временем кишечного транзита*. Хотя с клинической точки зрения пациенты практически не различаются, гетерогенность, включая этиологию, им присуща, и совершенно справедливо считать запор, обусловленный медленным транзитом, группой расстройств.

Для больных с ЗКТ характерными признаками нарушения моторики являются снижение амплитуды, количества и продолжительности пропульсивных волн высокой амплитуды – одного из паттернов нормальной деятельности кишечника (рис. 2).

Кроме того, у больных отсутствует ранний постпрандиальный гастрокишечный (*gastrocolonic*) рефлекс и отмечается сниженный моторный ответ на введение в просвет кишки бисакодила или холинэргической стимуляции антихолинэстеразными препаратами.

У части больных определяются выраженные и разнообразные нарушения ректосигмоидной моторики: снижение чувствительности слизистой оболочки прямой кишки, ги-

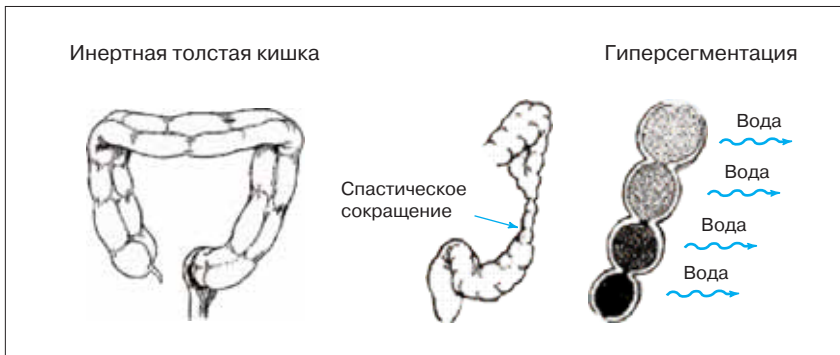


Рис. 1. Патофизиологические механизмы, приводящие к замедленному кишечному транзиту

персегментация в сочетании со спастическими сокращениями (рис. 3), снижение или отсутствие гастроректального (*gastrorctal*) постпрандиального рефлекса.

Характерно, что нарушения ректосигмоидной моторики при ЗКТ нередко являются вариантом генерализованных расстройств моторики всего желудочно-кишечного тракта и могут сочетаться с парадоксальными сокращениями лобково-прямокишечной мышцы, приводя к обструкции прямой кишки и анального канала.

В целом расстройства моторики толстой кишки и ректосигмоидного отдела при ЗКТ сочетаются с обнаружением дегенеративных процессов во внутренних и внешних нейрональных путях и абнормальным синтезом и высвобождением нейротрансмиттеров. В части

случаев с ними сосуществуют и повреждение структур гладких мышц.

Этиология хронического идиопатического запора, связанного с ЗКТ, является также гетерогенной, связанной с дисфункцией внешней и внутренней (энтеральной) нервной системы или миопатией, психогенными расстройствами. Обнаружено снижение плотности интерстициальных клеток Кахалы, действующих как пейсмекерные клетки, задающие внутренний ритм сокращений и участвующие в передаче сигнала, опосредующие влияние нейротрансмиттеров в нейронных сплетениях кишечника у больных с ЗКТ (рис. 4).

Если симптомы возникли *de novo* у взрослых, в качестве возможной этиологии ЗКТ рассматриваются аутоиммунные процессы, приводящие к аутоиммунным повреждениям ней-

ронов и мышц. У части больных этиологию ЗКТ связывают с острой или перманентной хронической инфекциями, приводящими к нарушению моторики в результате повреждения межмышечного сплетения или непосредственно мышц.

В качестве этиологии ЗКТ рассматривается аномальная продукция эндогенных морфинов и морфиноподобных медиаторов. Определение опиоидов в кишечной стенке у больных с ЗКТ показало снижение плотности лейцин-энкефалинсодержащих нейронов и нормальное содержание метэнкефалин- и динорфинсодержащих нервных волокон. Предполагается, что снижение влияния энкефалинов на активность ингибиторных нейронов является одной из причин запоров.

Повреждение нейронных структур экзогенным путем – одна из версий развития приобретенных расстройств моторики. Идея о токсическом влиянии лаксативов на нервные сплетения не новая. Более 50 лет назад описано повреждение кишки лаксативами – *catarrhic colon*.

Меланоз кишечника при развитии запоров также рассматривается как следствие токсического воздействия лаксативов, хотя и не является специфичным для этого класса препаратов. Термин «меланоз» получил название от цвета пигмента меланина, захватываемого макрофагами, фагоцитирующими погибшие вследствие апоптоза клетки кишечника. Подобно антрахинонам полифенольные лаксативы также увеличивают апоптоз клеток кишечника, стимулируя последующую макрофагальную активность.

Психологические расстройства могут ассоциироваться с развитием ЗКТ, хотя и при нормальном транзите кишечного содержимого, но при наличии запоров также могут обнаруживаться подобные нарушения.

Существуют три возможных объяснения этой взаимосвязи:

- в о - п е р в ы х , психологические расстройства приводят к развитию медленного транзита;
- в о - в т о р ы х , запоры мо-

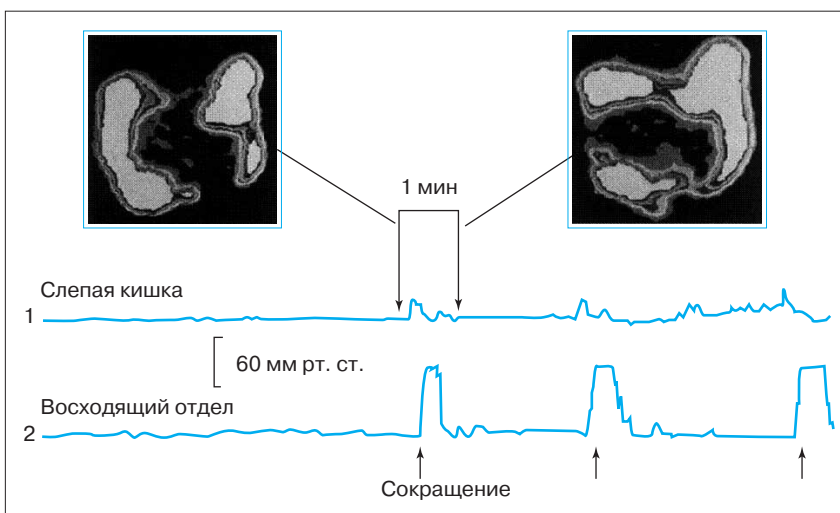


Рис. 2. Нормальная пропульсивная моторика толстой кишки, обусловленная сокращениями высокой амплитуды (сцинтиграфия и манометрия)

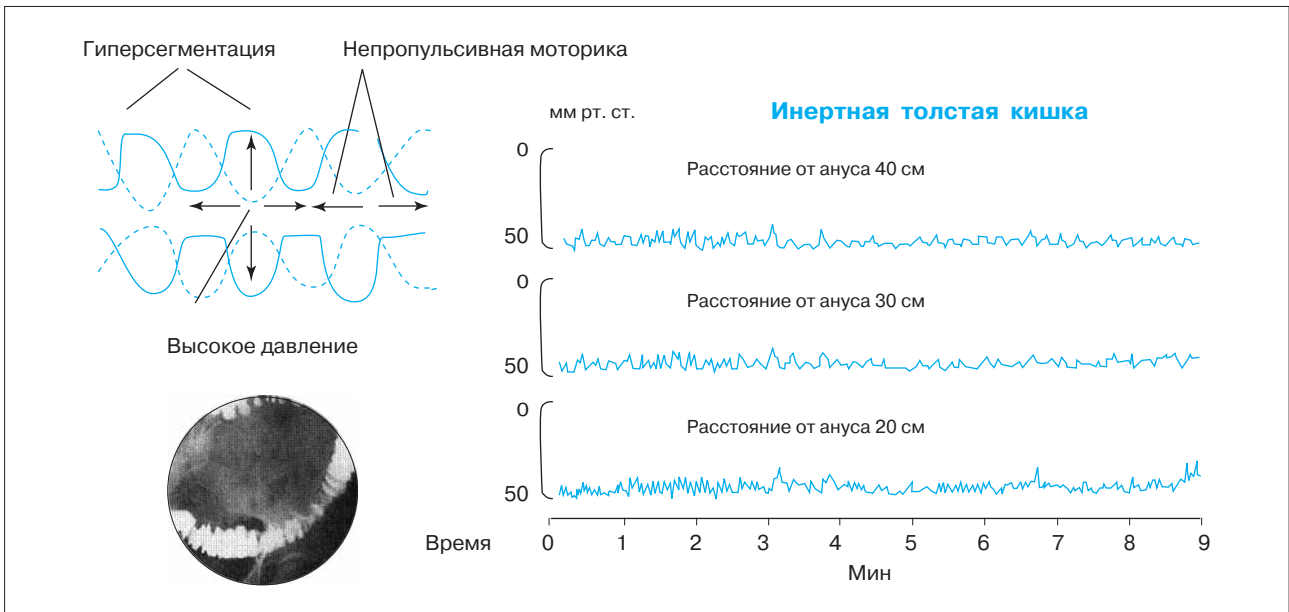


Рис. 3. Гиперсегментация и аномальная моторика сигмовидной ободочной кишки при ЗКТ

гут обуславливать патологические расстройства;

– в третьих, возможно независимое сосуществование запоров и психологических расстройств.

Итак, нарушение перистальтики кишечника приводит к замедленному транзиту кишечных масс. В результате задержки транзита увеличиваются абсорбция воды и электролитов, деградация твердого компонента кишечных масс бактериями. В результате этих двух процессов уменьшаются частота стула и масса кала. Количество воды и твердый остаток испражнений при запорах уменьшаются пропорционально.

Поскольку тяжелый идиопатический запор наиболее чаще встречается у женщин, сочетается с расстройствами менструального цикла или развивается после гинекологических операций, то логично связать его этиологию с влиянием женских половых гормонов или гинекологических расстройств.

Однако, несмотря на то что абнормальная продукция стероидных гормонов обнаруживается у женщин с выраженным идиопатическим запором, остаются невыясненными несколько проблем.

Во-первых, действительно ли женские половые гормоны имеют эффект на кишечный тран-

зит *in vivo* в физиологических условиях или при развитии запора; во-вторых, связано ли нарушение их циркулирующего количества с абнормальной продукцией или нарушением их энтеропеченочного метаболизма, вызванного стазом или хирургическим вмешательством?

Второй механизм развития ФЗ обусловлен функциональной преходящей обструкцией прямой кишки и анального канала – *обструктивной дефекацией* (рис. 5).

Со времени первого упоминания о функциональной преходящей

обструкции прямой кишки и анального канала накоплено множество сведений, раскрывающих различные вопросы его патогенеза, важность обструктивной дефекации как одной из причин ФЗ и доказывающих восстановление утраченной функции методом психологического воздействия (*biofeedback*).

По разным причинам эпидемиологические данные об этом заболевании скудны в зарубежной литературе и практически отсутствуют в отечественной. Эта приобретенная дисфункция может наблюдаться в любом

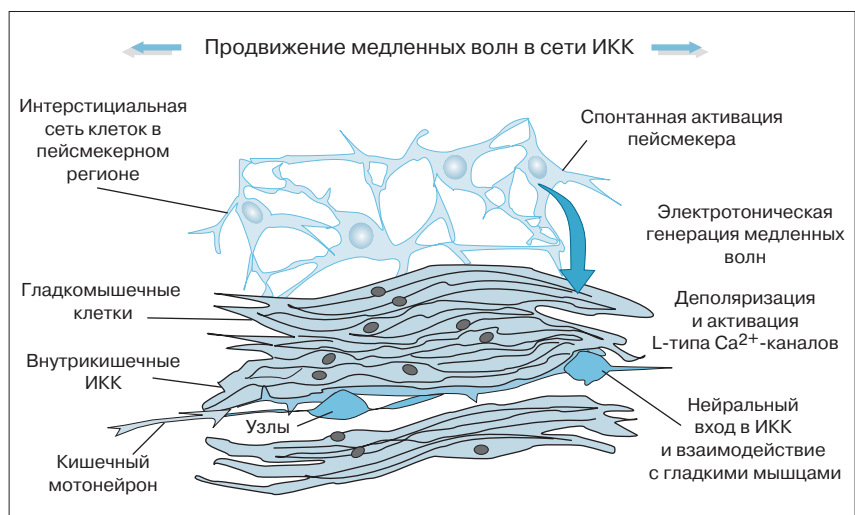


Рис. 4. Уменьшение объема и плотности *интерстициальных клеток Кахала* (ИКК) – одна из вероятных причин развития запоров, вызванных ЗКТ

форлакс

возрасте. Встречаемость диссинергии тазового дна (*варианта обструктивной дефекации*) – 25–53% от числа всех взрослых пациентов с запорами. Возможно, что истинная распространенность обструктивной дефекации соответствует эпидемиологическим данным, основывающимся на встречаемости симптома натуживания при акте дефекации.

Обструктивная дефекация – распространенное страдание, характеризующееся натуживанием, задержкой эвакуации кишечного содержимого, чувством неполной его эвакуации, необходимостью ручных манипуляций, частым употреблением слабительных средств и клизм. У одной части больных с обструктивной дефекацией отсутствуют проявления ЗКТ, у другой части они имеются.

Нормальная эвакуация содержимого прямой кишки требует адекватного подъема давления. Оно может быть увеличено посредством сознательного повышения внутрибрюшного давления за счет сокращения диафрагмы и мышц брюшной стенки. Более того, и увеличение ректального тонуса проксимальнее фекальных масс, и нормальное сенсорное восприятие являются слагаемыми одного процесса – эвакуации кишечного содержимого.

Установлено, что у больных с обструктивной дефекацией страдают и сенсорная, и моторная функции прямой кишки и анального канала. В частности, у таких больных, особенно у женщин, нарушается гастроректальный рефлекс.

В то же время у больных с обструктивной дефекацией и ЗКТ отсутствует увеличение ректального тонуса в ответ на прием пищи. В обеих группах больных отмечены нарушение восприятия кишечного содержимого и тонический ответ прямой кишки на позывы к немедленной дефекации.

Существуют *два* патогенетических механизма развития функциональной обструкции прямой кишки и анального канала: *п е р в ы й* связан с неадекватным расслаблением наружного сфинктера, *в т о р о й* – с нарушением расслабления лобково-прямокишечной мыш-

хронический
запор?



ДЕЛИКАТНОЕ РЕШЕНИЕ ДЕЛИКАТНОЙ ПРОБЛЕМЫ

- Только курсовое лечение хронического запора – 14 дней
- Восстановление ежедневного стула со второго дня приема*
- Безопасен для беременных женщин, пациентов с диабетом и ишемической болезнью сердца



Рис. 5. Исследование кишечного транзита с помощью рентгеноконтрастных маркеров – метод дифференциальной диагностики между ЗКТ и функциональной обструкцией эвакуации

цы (пуборектального «ремня»). Иногда отмечается комбинация первого и второго механизмов. Различие между двумя этими компонентами затушевывается в случае использования термина «анизмус» вместо понятия «диссинергия мышц тазового дна».

Диссинергия мышц тазового дна, или анизмус – сравнительно новое описанное функциональное нарушение, характеризующееся парадоксальным сокращением или неспособностью к расслаблению тазового дна и наружного сфинктера при натуживании во время дефекации. При этих нарушениях самостоятельная дефекация становится невозможной, так как анальный канал при натуживании функционально закрыт. В связи с этим пациент отвечает клиническим критериям затрудненной дефекации или дисшезии.

В норме же во время дефекации или при натуживании лобково-прямокишечная мышца и наружный сфинктер расслабляются (рис. 6). Это наглядно демонстрируют результаты электромиографического исследования мышц тазового дна одновременно с аноректальной манометрией. Пациента просят натужиться, имитируя попытку к дефекации. Во время натуживания у здоровых людей давление на уровне наружного сфинктера падает и снижается электромиографическая активность (рис. 7, 8).

Напротив, у пациентов с диссинергией мышц тазового дна парадоксально возрастает давление на

наружном сфинктере, сходное с увеличением давления при волевом сжатии, и парадоксально возрастает электромиографическая активность, в связи с чем дефекация становится невозможной (рис. 7, 8).

При анизмусе тазовое дно не опускается и не выпрямляется аноректальный угол (последний остается острым), что также нарушает процесс дефекации (рис. 9).

Впервые анизмус диагностировали Preston и Lennard-Jones, описавшие парадоксальную контракцию мышц тазового дна у больных с идиопатическим запором. Авторы ввели термин «анизмус» по аналогии с понятием «вагинизм» для описания парадоксального сокращения лобково-прямокишечной мышцы, возникающего иногда во время натуживания при запоре.

Однако международная рабо-

чая группа экспертов по функциональным заболеваниям ануса и прямой кишки, разрабатывая критерии диагностики этих расстройств, пришла к выводу о необходимости замены этого термина как неудачного, отражающего некую «психогенную этиологию», на общий термин «диссинергия тазового дна» как варианта дисшезии.

Дисшезия определяется как затрудненная дефекация при минимум 25% от числа всех актов в течение не менее 3 мес. Затруднение дефекации описывается пациентами как чрезмерное натуживание, ощущение неполной эвакуации или вспоможение путем надавливания пальцами в области ануса.

Диагноз дисшезии устанавливается на основании адекватного описания клинического ее течения при исключении механической причины симптомов. Дисшезия может ассоциироваться с различными патологическими состояниями, включая неадекватное продвижение, ассоциированное с мегаректумом или ректоцеле, отсутствие на внутреннем анальном сфинктере ингибиторного рефлекса, и с наличием гипертензии в анальном канале или без нее.

Иногда симптомы дисшезии обнаруживаются без объективных причин. К функциональным видам дисшезии относят диссинергию мышц тазового дна и дисфункцию внутреннего анального сфинктера.

Обструктивная дефекация является также группой гетерогенных

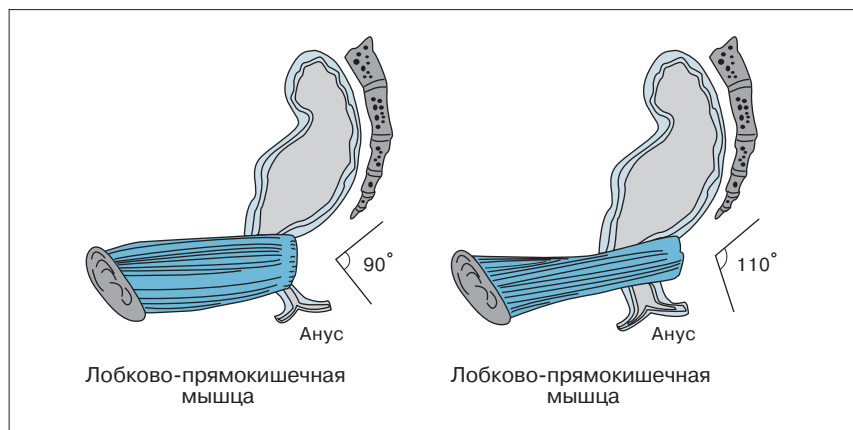


Рис. 6. Расслабление лобково-прямокишечной мышцы и наружного анального сфинктера во время нормального акта дефекации

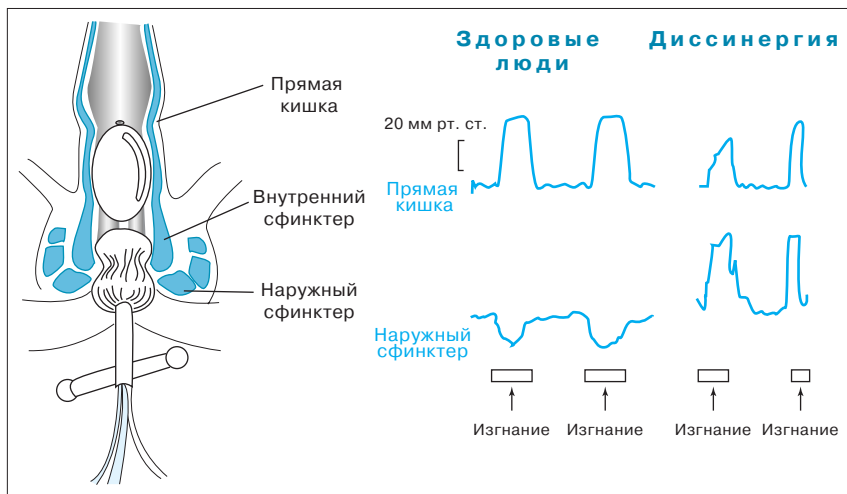


Рис. 7. Манометрические признаки нормальной дефекации и нарушенной при диссинергии мышц тазового дна

расстройств. Так, на основе вычисления *индекса дефекации* (соотношение между уровнем давления в прямой кишке и анальном канале во время натуживания) выделяется «спастический» вариант, характеризующийся основным механизмом – спазмом лобково-прямокишечной мышцы и (или) отсутствием расслабления наружного сфинктера.

Второй вариант обструктивной дефекации именуется «вялым», поскольку характеризуется слабым внутриректальным давлением.

Поскольку внутриректальное давление является результирующим от интраабдоминального компонента и градиента, развиваемого ректальными мышцами, то выяснить точный механизм нарушений, приводящий к обструктивной дефекации, не всегда возможно.

Результаты исследований свидетельствуют, что подавляющее большинство больных с обструктивной дефекацией представлено категорией пациентов с нарушенным сенсорным восприятием и со сниженным тоническим ответом прямой кишки при попытке его стимуляции проведением баллонной пробы.

Таким образом, нарушения свойств стенки прямой кишки имеет важное значение в развитии обструктивной дефекации. Примечательно, что при этом растяжимость стенки прямой кишки не страдает.

Еще один вариант обструктивной дефекации связан с дисфункцией внутреннего анального сфинктера. Этот диагноз ставится тогда, когда у пациента имеются симптомы дисшезии и наблюдается манометрическая картина дисфункции внутреннеанального сфинктера.

К дисфункции внутреннего анального сфинктера относят отсутствие или уменьшение ингибиторного рефлекса внутреннего анального сфинктера, или повышение давления в анальном канале, или оба нарушения внутреннего анального сфинктера одновременно. При этом должен объективно отсутствовать такой структурный дефект, как аганглиоз (болезнь Гиршпрунга).

Проблема коррекции нарушений

моторной функции желудочно-кишечного тракта при хронических функциональных заболеваниях органов пищеварительной системы по-прежнему остается актуальной. Следует отметить необходимость дифференцированного подхода к терапии ФЗ.

Так, при инертной толстой кишке с успехом применяются средства, стимулирующие и ускоряющие транзит. К ним относятся препараты, увеличивающие объем кишечного содержимого, и гидрофильные агенты (диетические волокна – бран, медицинские волокна – псилиум, плантаго, синтетические полимеры – метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза). Используется класс осмотических слабительных средств (плохо абсорбируемые ионы, дисахариды и сахароспирты, слабительные средства, стимулирующие моторику (поверхностно-активные вещества, рицинолеиновая кислота).

В качестве «золотого» стандарта используется лактулоза (рис. 10).

Особый интерес вызывает применение нейромусcularных средств (холинергические агонисты, колхицин, антагонисты опиатов, простагландины, агонисты 5-гидрокситриптамина). У больных с запорами, вызванными функциональной преобладающей обструкцией аноректального отдела кишечника, препаратами выбора являются блокаторы кальциевого входа.

Кроме того, в терапии ФЗ с успехом используются нефармакологические методы – *biofeedbacktherapy* (формирование биологической об-

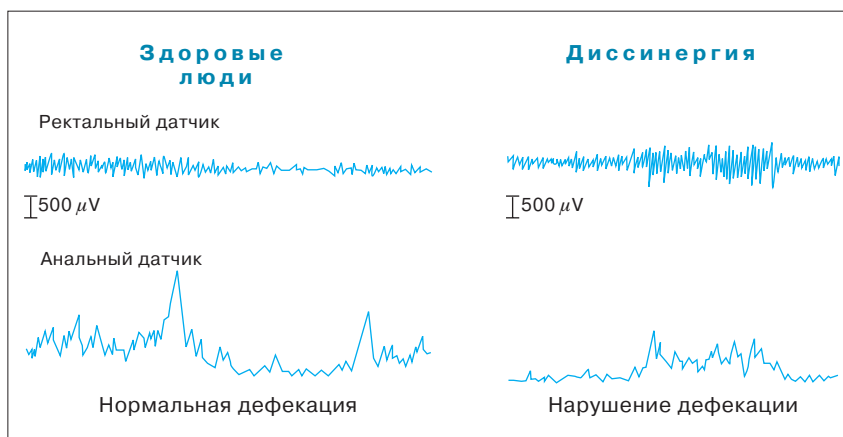


Рис. 8. Электромиографические показатели при нормальной и обструктивной дефекации

ратной связи на основе положительного психологического воздействия на функциональное состояние кишечника) и резекция части кишечника при тотальной инертности толстой кишки.

Заключение

ЗКТ проявляется значительной вариабельностью нарушений моторной активности. В основном это касается снижения количества, амплитуды и продолжительности основного паттерна сократительной деятельности кишечника – перистальтических волн высокой амплитуды. К другим вариантам следует отнести вариабельные нарушения ректосигмоидной моторики, в части случаев как частное проявление общих расстройств моторики желудочно-кишечного тракта.

Большинство исследователей указывает на первичные нарушения нейрональной регуляции, хотя в определенной пропорции они могут сосуществовать с первичными миопатиями. Проверяемые гипотезы возможной этиологии этих расстройств (лаксативы, эндогенные опиоиды, абсорбция, гормоны, психологические расстройства и др.) не дали определенного вывода или заключения.

Принимая во внимание вариабельность исследований, физиоло-

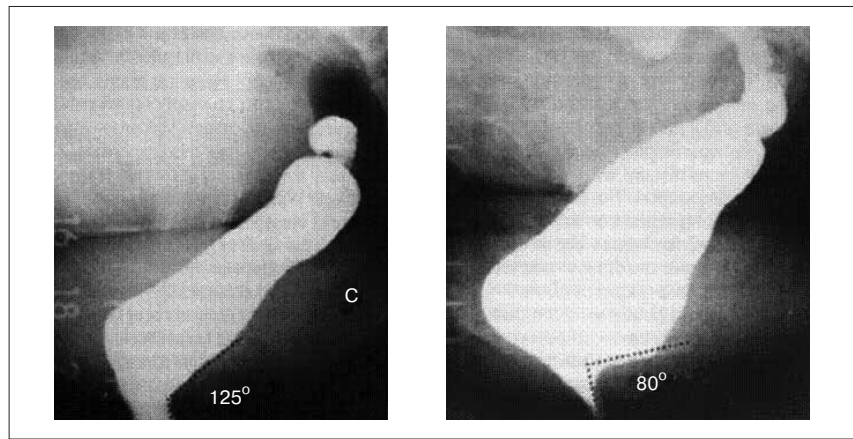


Рис. 9. Дефекография нормального акта дефекации (слева) и обструктивной дефекации (справа)

гические и патологические доказательства фокусируют основные факторы патогенеза ЗКТ – нервные (внутренние и внешние) и (или) гладкомышечные расстройства.

Этиология ЗКТ остается невыясненной. Вероятными ключами к пониманию сути этих расстройств являются взаимодействия между нервами и мышцами.

Существует множество противоположных версий о первопричинах дисфункции нервов или мышц. Мы считаем, что функциональная и структурная интеграция гладких мышц кишечника зависит от нейрального (химической или

электрической) трофического компонента, а функциональное состояние нервов, в свою очередь, поддерживается гомеостазом органа.

Баланс структуры и функции определяется взаимной зависимостью этих категорий. При дисбалансе развиваются расстройства, по мере накопления которых появляются признаки клинических заболеваний.

ЗКТ пока еще является тем состоянием, в котором до сих пор еще не определены тонкие механизмы дисбаланса.

Дискутабельным остается вопрос: являются ли оба варианта ФЗ одним и тем же процессом?

Многие авторы признают полную самостоятельность как синдрома ЗКТ, так и функциональной обструкции прямой кишки и анального канала, то есть обструктивной дефекации. Другие отмечают частое сочетание этих вариантов у одного и того же больного. В частности, подавляющее количество больных с нарушенным кишечным транзитом имеет признаки обструктивной дефекации. В свою очередь, у больных с обструктивной дефекацией (с нормальным или нарушенным кишечным транзитом) имеются признаки расстройств чувствительности и восприятия, ректального тонуса.

Как и при любых других состояниях, успех терапии ФЗ определяется правильностью диагностики, точным подбором препаратов, адекватностью их дозы и продолжительности лечения.

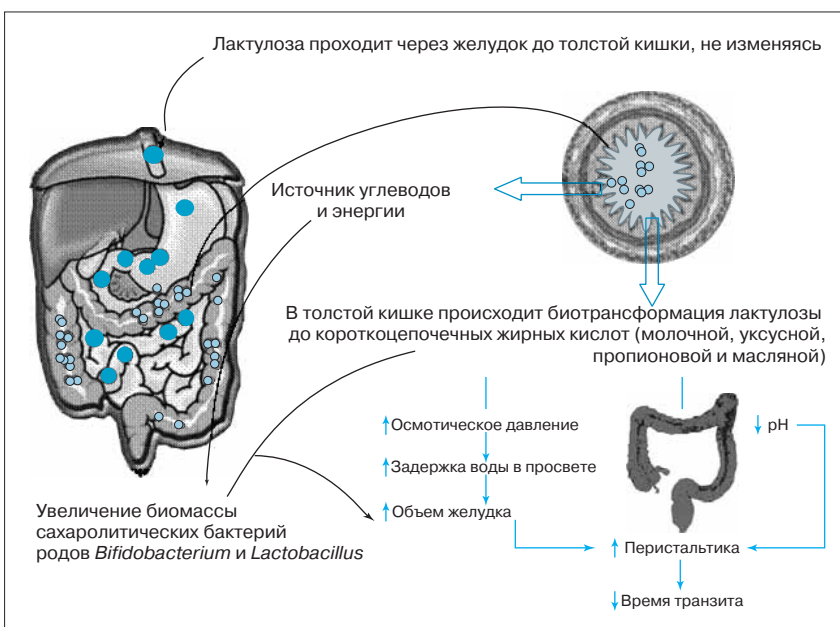


Рис. 10. Механизм действия лактулозы при терапии функционального запора

УДК 616.348-008.6-092:612.0171

Синдром раздраженного кишечника как психосоматическое заболевание: основные принципы диагностики и лечения болевого синдрома

Л.И. Буторова, В.В. Вертелецкий, Г.Н. Миронычев

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

В практике терапевта больные с синдромом раздраженного кишечника (СРК) составляют 25–35%. Клиника заболевания полиморфна и складывается из суммы психоэмоциональных и психосоматических расстройств. Абдоминальная боль – ведущий симптом заболевания, вызван висцеральной гиперчувствительностью и гиперреактивностью организма. Патогенетический подход к купированию болей при СРК включает назначение селективных спазмолитиков и психотропных препаратов.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, психосоматические расстройства, диагностика, лечение.

Эпидемиология синдрома раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – наиболее распространенное психосоматическое расстройство. Его распространенность в большинстве стран мира составляет в среднем 20%, варьируя от 9 до 48%. Пик заболеваемости СРК приходится на молодой трудоспособный возраст – 30–40 лет.

Данные заболеваемости по обращаемости за медицинской помощью и результаты эпидемиологических исследований по распространенности симптомов функциональных кишечных расстройств значительно расходятся. В 75–90% случаев нарушения функции кишечника не достигают такого клинического уровня, что вызывало бы необходимость обращения за ме-

дицинской помощью. Это послужило основанием для введения в отношении СРК таких понятий, как «не пациент» и «пациент».

Первую, наибольшую по численности группу 75–90% составляют «не пациенты», то есть люди, которые, имея в те или иные периоды жизни симптомы нарушений функции кишечника, никогда не обращались по поводу симптомов СРК или, однажды обратившись и пройдя обследование и лечение, более к врачам не обращаются, самостоятельно справляясь с рецидивами кишечной дисфункции. У таких лиц болезнь существенно не влияет на качество жизни.

В противоположность первой группе, вторую, небольшую по численности, 10–25%, составляют пациенты с СРК. Это, как правило, лица, тяжело переносящие свое страдание, часто обращающиеся за медицинской помощью, трудно

поддающиеся лечению, подвергающиеся частым инвазивным диагностическим исследованиям.

В ставших уже классическими популяционных исследованиях D. Drossman показано, что те или иные отклонения в психической сфере регистрируются от 54 до 100% от числа всех обращающихся за медицинской помощью пациентов с СРК.

У пациентов с СРК обнаруживается также высокий показатель наследственной отягощенности различными психосоматическими заболеваниями. Такого рода патология имела у 70% родственников I, II и III степени родства (Коркина М.В., Марилов В.В., 1995).

Особенности клинической картины СРК

Клиника СРК полиморфна, складывается из суммы психоэмо-

Таблица 1. Клинические особенности абдоминальной боли при синдроме раздраженного кишечника

<p>Не возникают ночью</p> <p>Часто инициируются приемом пищи</p> <p>Уменьшаются после дефекации или отхождения газов</p> <p>У женщин усиливаются во время менструаций</p> <p>Чувственное восприятие боли: острота, интенсивность, локализация, распространенность меняются в течение дня</p> <p>Усиление боли при эмоциональном возбуждении, беспокойстве, в обстановке психологически неприемлемой</p> <p>Исчезновение боли при отвлечении неотложными делами, в момент хорошего отдыха, отпуска</p> <p>Боль сопровождается симптомами нарушения транзита кишечного содержимого и акта дефекации:</p> <ul style="list-style-type: none"> – абдоминальная боль в сочетании с учащением актов дефекации до 3 и более в день, выделением неоформленных или водянистых испражнений и (или) срочными позывами на стул; – абдоминальная боль сочетается с урежением числа дефекаций (менее 3 в неделю) с выделением твердых (или по типу «овечьих») каловых масс со слизью, с ощущением неполного опорожнения после дефекации
--

Таблица 2. Клинические особенности запора при синдроме раздраженного кишечника

<p>Снижение частоты дефекаций (2 или менее в неделю)</p> <p>Избыточное напряжение во время акта дефекации</p> <p>Непродуктивные позывы на дефекацию</p> <p>Ощущение неполного опорожнения кишечника</p> <p>Уменьшение массы фекалий (менее 35 г/сут), твердый или «овечий» кал</p> <p>Отсутствие крови в кале</p> <p>Часто ситуационно обусловленное появление и (или) усиление запоров. Ситуации отказа: тяжелое разочарование, чувство отверженности, потеря близких людей, безработица, обстоятельства, принуждающие к контактам с людьми, в том числе пользование общим туалетом</p> <p>Сочетание со снижением либидо</p> <p>В структуре личности «анальная фиксация» характера: упрямство – любовь к порядку – бережливость</p>
--

циональных и психосоматических расстройств. Психэмоциональные нарушения чаще проявляются симптомокомплексом «раздражительная слабость».

Типичные признаки психосоматической астенизации – слезливость, снижение умственной продуктивности и физической трудоспособности, апатия ко всему, что не входит в круг узколичностных интересов, с мрачной оценкой жизненных перспектив. Чрезвычайно типично чувство внутреннего беспокойства и страха.

Абдоминальная боль – ведущий психосоматический симптом заболевания (табл. 1). Она может иметь широкий спектр интенсивности: от легкого дискомфорта, терпимой ноющей боли до интенсивной, постоянной и даже имитирующей картину кишечной колики.

Боли описываются пациентами как неопределенные, жгучие, тупые, ноющие. Важная отличительная особенность болевого синдрома при СРК – отсутствие болей ночью.

Боли обычно усиливаются после приема пищи, перед актом дефекации, у женщин во время менструаций и уменьшаются после опорожнения кишечника, отхождения газов, приема спазмолитиков. Как правило, боль локализуется в подвздошных областях, чаще слева, но может отмечаться в любом отделе живота. Абдоминальная боль сопровождается нарушением опорожнения кишечника: запорами и (или) поносами.

Клинический вариант СРК с преобладанием запоров может иметь различные проявления (табл. 2).

Запор характеризуется затрудненной редкой (2 раза в неделю или реже) дефекацией с ощущением неполного опорожнения кишечника. Задержка стула обычно связана с фиксацией внимания пациента на этой функции кишечника, ложными представлениями об угрозе отравления застойным кишечным содержимым.

У некоторых больных длительное (в течение нескольких дней) от-

сутствие стула сменяется так называемыми запорными поносами с последующей повторной задержкой стула.

У больных при сочетании абдоминальной боли с диареей позывы на дефекацию нередко имеют императивный характер, что получило название «синдрома утренней бури». Часто при первом опорожнении кишечника кал бывает более плотной консистенции, чем при последующих актах дефекации, при которых его объем уменьшается, а консистенция становится более жидкой (табл. 3).

Для клиники СРК характерно, что при доминировании абдоминальной симптоматики широко представлены многообразные симптомы вегетативной дисфункции симпатoadреналовой и вагосингулярной направленности. Больных отличают обилие сопутствующих жалоб и личностные особенности, помогающие уже при первом контакте заподозрить СРК (табл. 4).

Таблица 3. Клинические особенности диареи при синдроме раздраженного кишечника

Частота стула 2–4 раза с нормальным общим объемом суточных испражнений (не более 200 г/сут)
 Испражнения скудные по объему, жидкой или мягкой консистенции (могут быть гетерогенными, когда оформленная первая порция сменяется жидкой) с примесью слизи
 Дефекации с небольшими интервалами в течение короткого периода в первой половине дня
 Отсутствует в ночное время
 Позывы императивные
 Ощущение неполного опорожнения кишечника
 Рецидивирующая диарея не приводит к синдрому мальабсорбции
 Часто ситуационно обусловленное появление и (или) усиление поносов (ситуации страха и повышенных требований со стороны окружающих)
 В структуре личности доминирующее желание признания собственной значимости и возможностей в сочетании с латентным осознанием чрезмерности требований и своей слабости

Таблица 4. Вспомогательные симптомы при синдроме раздраженного кишечника

Психогенные симптомы	Симптомы вегетативных расстройств	Симптомы других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта
Общее внутреннее беспокойство Головные боли Лабильность настроения Депрессивные расстройства Фобии Состояние утомления Нарушение сна Канцерофобия	Признаки симпатикотонии: бледность и сухость кожи холодные конечности зябкость склонность к тахикардии, повышению артериального давления парестезии Признаки ваготонии: влажность кожи гипергидроз яркий красный дермографизм	Тошнота Отрыжка Горечь во рту Изжога Голодные боли Тяжесть в эпигастрии Раннее насыщение Ощущение дискомфорта, усиливающееся после еды

Таблица 5. Характерные анамнестические данные больных с синдромом раздраженного кишечника в сравнении с таковыми у пациентов, страдающих органическими заболеваниями органов брюшной полости

Анамнестические данные	Органические заболевания	СРК
Длительность анамнеза	Короткий, прогрессивное течение	Длительное благоприятное течение болезни без прогрессирования, повторяющиеся эпизоды обострений стереотипны
Постоянство жалоб	Монотонные или нарастающие, часто возникают ночью, будят больного	Многообразны и изменчивы, беспокоят только в период бодрствования
Локализация болей	Локализованные	Изменчивая
Снижение массы тела	Обычно связана с анорексией	Масса тела стабильная или снижается из-за отказа от приема пищи
Зависимость от стресса	Не зависит	Самочувствие ухудшается при стрессовых ситуациях, улучшается на отдыхе
Вегетативные нарушения	Обычно нет	Выражены признаки симпатико- или ваготонии

При наблюдении таких больных обращает внимание несоответствие между большим количеством симптомов, длительным течением болезни и удовлетворительным общим состоянием, отсутствием объективных изменений в статусе, признаков прогрессирования болезни даже при многолетнем анамнезе (таб. 5).

Основные принципы диагностики СРК

Ступенчатое применение диагностических методов с целью подтверждения диагноза СРК предполагает оценку анамнестических данных, результатов клинического исследования, на значение и определение эффек-

тивности первичного курса лечения (табл. 6).

Диагноз СРК является диагнозом исключения, то есть, другими словами, он может ставиться только после тщательного обследования больного и исключения у него широкого круга болезней, протекающих с аналогичными симптомами.

Таблица 6. Тактика диагностики синдрома раздраженного кишечника

Этап диагностики	Диагностические мероприятия
I. Предварительный диагноз с выделением доминирующего симптома: боль, запоры, диарея	Оценка жалоб больного, их соответствие Римским критериям I и II Выделение варианта заболевания: СРК с диареей, СРК с запором, СРК с преобладанием болевого синдрома
II. Исключение органического заболевания	Клинический и биохимический анализы крови, анализы мочи и кала (на скрытую кровь, яйца глистов и цисты лямблий), эзофагогастродуоденоскопия, обзорный снимок органов брюшной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (малого таза у женщин), сигмо- и ирригоскопия (или колоноскопия)
III. Первичный курс лечения продолжительностью не менее 3–6 нед	Нормализация диеты и образа жизни, назначение транквилизаторов вегетостабилизирующего действия, спазмолитиков при абдоминальных болях, осмотических слабительных при запоре, лоперамида при диарее
IV. Подтверждение или пересмотр диагноза	При эффективности лечения ставится окончательный диагноз СРК, при неэффективности лечения проводятся дополнительные диагностические тесты
V. Проведение дополнительного обследования при неэффек- тивности лечения	При болевом синдроме: компьютерная томография органов брюшной полости, ультразвуковая доплерография сосудов брюшной полости, ангиография, фармакологический тест с амитриптилином При запорах: повторная колоноскопия, дефекография, манометрия анальных сфинктеров, исследование транзита кишечного содержимого При поносах: повторная дуоденоскопия с биопсией из нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки, зондовая энтерография, дыхательный тест с лактулозой

Таблица 7. Динамика абдоминальной боли у больных с синдромом раздраженного кишечника при лечении миотропными спазмолитиками (собственные данные), % (абс. число)

Симптомы	Частота больных, ответивших на лечение			
	Дюспаталин (400 мг/сут), n = 20		Дицетел (300 мг/сут), n = 22	
	Через 7 дней	Через 14 дней	Через 7 дней	Через 14 дней
Абдоминальные боли:				
их сохранение	15 (3)	5 (1)	27,3 (6)	27,3 (6)
уменьшение на 50%	35 (7)	50 (10)	31,8 (7)	18,2 (4)
полное прекращение	50 (10)	45 (9)	40,9 (9)	54,5 (12)

Принципы фармако- терапии болевого синдрома СРК

В соответствии с Римскими критериями 1999 г. лечение больных с преимущественно болевой формой СРК проводится в два этапа:

1) первичный курс лечения (3–6 нед);

2) базовая терапия (1–3 мес).

Цель первичного курса лечения – устранение симптомов заболевания и проверка *ex juvantibus* правильности постановки диагноза СРК.

Патогенетически обоснованно для купирования абдоминальных болей назначение релаксантов гладких мышц. Расслабление гладкомышечных клеток кишечника способствуют снижению тонуса стенки полого органа, улучшению ее кровоснабжения, уменьшению внутрипросветного давления, восстановлению пассажа содержимого.

Препаратами выбора для сня-

тия спазма и купирования боли при СРК являются миотропные спазмолитики. Они воздействуют на конечный этап формирования гиперкинезии независимо от ее причины и механизма.

Существует несколько групп периферических миорелаксантов, различающихся по механизму действия. Спазмолитический эффект папаверина, дротаверина (ношпы) основан на подавлении активности фосфодиэстеразы и кальциемодулина миоцитов. Несмотря на то что селективность дротаверина к миоцитам желудочно-кишечного тракта в 5 раз выше, чем у папаверина, миорелаксирующий эффект ношпы недостаточен для купирования спазма.

Кроме того, эти препараты влияют на все ткани, где присутствуют гладкие мышцы, в том числе на сосудистую стенку, и вызывают вазодилатацию.

Значительно более выражен-

ной антиспастической активностью обладает мебеверин гидрохлорид (дюспаталин), который также оказывает прямое миотропное действие.

Как известно, тонус мышц кишечника определяется сбалансированным влиянием симпатической и парасимпатической нервной системы. Мебеверин снижает проницаемость миоцитов для внеклеточного натрия, что приводит к блокаде эффекта ацетилхолина, и в то же время нарушает пополнение депо на клеточной мембране внеклеточным кальцием, а это препятствует, в свою очередь, влиянию норадреналина.

В экспериментах показано, что блокада притока ионов натрия препятствует деполяризации мембраны мышечной клетки и поступлению ионов кальция, ответственных за сокращение мышц. Но, подавляя наполнение клеточных депо ионами кальция, мебеверин непря-

Таблица 8. Некоторые антидепрессанты, применяющиеся при лечении больных с синдромом раздраженного кишечника

Название, форма выпуска	Фармакологические эффекты	Побочные действия
Трициклические антидепрессанты: амитриптилин – таблетки по 10 мг доксепин – капсулы по 10 (25) мг мелипрамин – таблетки по 25 мг	Стимуляция серотонинергических и адренергических механизмов в головном мозге. Анальгетическое действие связано с изменением концентрации серотонина и влияния на опиоидные системы	Сонливость, возбуждение, утомляемость, снижение артериального давления, тахикардия, тошнота, запоры, нарушение функции печени, гипергликемия, увеличение массы тела
Тетрациклические антидепрессанты: леривон – таблетки по 30 мг людиомил – таблетки по 10 мг	Усиливают адренергическую передачу в головном мозге, блокируют серотониновые и гистаминовые Н1-рецепторы	Сонливость, снижение внимания. Побочные эффекты дисфункции желудочно-кишечного тракта, кровотечения, эндокринной системы редки
Производное нафтиламина: сертралин (золофт) – таблетки по 50 мг	Селективный блокатор нейронального захвата серотонина. На адренергическую передачу импульсов не влияет. Вызывает анорексию, эффективен при навязчивых состояниях, может использоваться для профилактики депрессии	Редко. Головокружения, головные боли, сонливость, снижение аппетита, диарея
Препарат с антидепрессивной активностью: гептрал (адеметионин – 400 мг)	Гепатопротектор, антидепрессивная активность проявляется постепенно, с конца первой недели лечения	Редко. Неприятные ощущения в подложечной области, обусловленные тем, что препарат имеет кислый pH
Препарат с антидепрессивной активностью: когитум (ацетиламиносукцината калиевая соль – 250 мг)	Активное вещество препарата является эндогенным биоспецифическим соединением, содержащимся в центральной нервной системе. Способствует стабилизации процессов нервной регуляции	Редко. Аллергические реакции

Таблица 9. Основные показания к назначению психотропных средств

Название, дозирование	Основные показания
Мезапам, медазепам – транквилизаторы. Таблетки по 10 мг	При симптомах вегетативной дисфункции, повышенной утомляемости, снижении работоспособности («дневные» транквилизаторы)
Ксанакс – транквилизатор. Таблетки по 0,25 мг	При склонности к паническим атакам при СРК с диареей, особенно при императивных позывах
Лепонекс, клозапин – нейролептики. Таблетки по 25 мг	При повышенной возбудимости, раздражительности, СРК – преимущественно болевая форма
Терален – нейролептик с «мягким» седативным действием. Таблетки по 5 мг	Тревожно-депрессивные состояния при СРК с диареей
Тиоридазин, сонাপакс – нейролептики. Таблетки по 10 (25) мг	Невротические реакции с чувством «внутреннего напряжения и страха»
Флувоксамин, феварин – антидепрессанты, 5–100 мг /сут	Сочетание тревоги и депрессии. Можно использовать для профилактики депрессии

мым образом уменьшает отток ионов калия и соответственно не вызывает гипотонию.

Отсутствие рефлекторной гипотонии позволяет применять препарат у больных с СРК, сопровождающимся как запором, так и диареей и в случаях пропульсивной гипокинезии с усилением тонического компонента моторики, то есть при дискоординации пропульсивной и тонической составляющих моторики.

Дюспаталин отличается пролонгированным действием. Капсу-

лы препарата содержат микросферы, покрытые двумя слоями. Внешний слой кислотоустойчив, а внутренний состоит из препарата пролонгированного действия. Такое строение позволяет мебеверину высвободиться по всему протяжению желудочно-кишечного тракта, включая и ободочную кишку, что очень важно в лечении симптомов СРК.

Мебеверин почти селективно расслабляет гладкие мышцы пищеварительного канала, преимущественно толстой кишки, не влияет

на гладкомышечную стенку сосудов и не имеет системных эффектов, свойственных холинолитикам.

Капсулы дюспаталина содержат 200 мг мебеверина гидрохлорида. Назначаются не чаще 2 раз в сутки за 20 мин до еды.

Еще одна группа эффективных миотропных спазмолитиков – селективные блокаторы кальциевых каналов гладких мышц. Классическим представителем этих средств является пинаверий бромид (длицетел), назначаемый по 50–100 мг 3 раза в день.

В табл. 7 представлена динами-

ЭНТЕРОЛ

Гармония
внутренней
среды!



**Надежный
и
бережный
защитник микрофлоры**

Дисбактериоз
Острая диарея
Рецидивирующий
колит
Антибиотико-
терапия

ка болевого синдрома у больных с СРК на фоне лечения селективными спазмолитиками – дюспаталином и дицетелом. Отсутствие положительной динамики отмечалось лишь у 1 пациента из 20 обследованных при лечении дюспаталином и у 2 из 20 – при лечении дицетелом. Параллельно с уменьшением болевого синдрома у пациентов нормализовалось опорожнение кишечника независимо от того, что доминировало перед началом лечения – запор или понос.

В патогенезе болевого синдрома при СРК имеет значение и повышенное газообразование. Целесообразно в схемы лечения болевого синдрома дополнительно включать пробиотики. Препаратом выбора является энтерол. Оказывая нормализующее действие на кишечный микробиоценоз, препарат за счет снижения внутрикишечного давления способствует нормализации тонуса и моторики кишки. Энтерол назначают по 1 капсуле 1–2 раза в сутки. Курс лечения – 15–20 дней.

Психотропные препараты занимают важное место в лечении болевой формы СРК. Выбор психотропных препаратов проводится с учетом клинической картины расстройств, особенностей терапевтического спектра препарата, его соматотропного действия, тех или иных противопоказаний к его применению.

Прежде чем назначать психотропные препараты, следует убедиться в том, что пациент понимает необходимость их регулярного добросовестного приема и будет точно выполнять назначения врача. Опыт показывает, что часто больные негативно относятся к приему психотропных препаратов как из-за собственного неприятия психосоматической природы заболевания, так и из-за выраженного снотворного действия некоторых лекарств.

Накоплен большой опыт применения психофармакологических средств в соматической практике. При тревожной депрессии у больных с СРК хорошо зарекомендова-

ли себя трициклические антидепрессанты.

Мы назначали антидепрессанты по следующей схеме: амитриптилин по $\frac{1}{2}$ (0,25 мг) таблетки после ужина. При хорошей переносимости через 3–5 дней дозу постепенно повышали до 10–30 мг – до достижения полного терапевтического эффекта (купирование депрессии). Лечение проводили длительно, 3–6 мес, с постепенной отменой.

Возможна комбинация трициклических антидепрессантов: если преобладает тоскливо-апатический компонент, выражена астения, то в первой половине дня назначается мелипрамин. Во второй половине дня лучше назначать доксепин, а если к вечеру появляется тревога или бессонница, то амитриптилин.

Трициклические антидепрессанты противопоказаны при глаукоме, гипертрофии предстательной железы, атонии мочевого пузыря, повышенной судорожной активности.

По антидепрессивному действию к препаратам группы амитриптилина близки тетрациклические антидепрессанты и производные нафтиламина (табл. 8), у которых антидепрессивные свойства (антитревожные, противотоскливые, вегетотропные) комбинируются гармонично, а побочные эффекты возникают реже.

Как свидетельствует практический опыт, наиболее приемлемыми в общесоматической клинике с позиций безопасности являются такие антидепрессанты, как людиоимил, леривон, азафен, сертралин. Мягкое антидепрессивное действие оказывают гептрал, когитум и глицин.

Монотерапия антидепрессантами используется сравнительно редко. Чаще речь идет о терапии

комбинированной. Так, для усиления анитревожного действия дополнительно назначают «поведенческий нейрорептик» сонапакс, оказывающий также анальгезирующее действие, и транквилизаторы – фенезепам, диазепам, ксанакс с выраженной вегетостабилизирующей активностью.

Некоторые показания к назначению психотропных препаратов суммированы в табл. 9.

При астении, вялости, апатии, как правило, дополнительно назначают поливитамины и ноотропы. К числу последних относятся пикамилон (не усиливает раздражительности), аминалон (практически не имеет противопоказаний и побочного действия)

Коррекция психопатологических проявлений при СПК представляет сложную и кропотливую работу. Оптимальные результаты можно получить при совместном наблюдении и консультации с психотерапевтами.

В программу лечения больных с СПК обязательно должны входить меры психосоциальной адаптации с участием самого больного в процессе диагностики и лечения. Пациентам с ипохондрическим синдромом целесообразно рассказать о предполагаемом плане обследования, а в дальнейшем разъяснять результаты анализов и инструментальных исследований, механизм возникновения тех или иных симптомов.

Следует не только объяснить больному причины болей, запоров, поносов, но и, опираясь на доказательства, выработать у него рациональное отношение к болезни. Наоборот, в беседе с пациентами с астеническими явлениями не стоит употреблять такие, например, медицинские термины, как

«функциональное заболевание», «нарушение моторики», «патологическое состояние». Эти пациенты не только легко утомляемы, нетерпеливы и раздражительны, но и тревожны. Тревожное ожидание и страх перед возможностью выявления «тяжелого заболевания» делают мучительным для таких пациентов период диагностического обследования.

В ходе обследования больному надо кратко, не вдаваясь в подробности, сообщить результаты обследования, а при отсутствии противопоказаний дополнить лечение общеукрепляющими средствами, нейрометаболическими, психостимуляторами (сиднокарб, сиднофен), ангиолитиками (грандаксин).

Больные с истерическими расстройствами стремятся привлечь к себе внимание врача и других больных, в том числе путем агравации. Пациенты с истерическим синдромом в чем-то напоминают детей, и это надо использовать: хвалить их за терпение, правильное отношение к заболеванию и лечению и понимание ситуации.

По окончании обследования в случае подтверждения диагноза СПК необходимо обстоятельно побеседовать с пациентом, адресуясь к его критическим способностям, и тем самым окончательно изменить его отношение к болезненным явлениям. Основной смысловой тезис: они никоим образом не угрожают жизни, реально существуют и связаны с неправильной деятельностью органов пищеварения из-за нарушения нервной регуляции.

От компетентности, авторитета и силы убеждения врача во многом зависит, в какой группе окажется больной – в группе «пациентов» или «не пациентов» с СПК.

УДК 616.348-008.6-092:612.017.1

Аутоиммунная концепция целиакии

А.И. Парфенов

(Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва)

На примере публикаций обсуждается природа целиакии как аутоиммунного заболевания. Приведены данные серологических скрининговых исследований титров антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе, выполненные в различных популяциях населения, показывающие более широкую распространенность этого заболевания.

Ключевые слова: целиакия, распространенность, антитела, глиадин, эндомизий, тканевая трансглутаминазе.

В настоящее время традиционное представление о целиакии как о редком заболевании следует считать устаревшим. Серологические скрининговые исследования титров антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе, выполненные в различных популяциях населения, показали, что распространенность ее может достигать 1:200 и даже 1:100.

Успехи диагностики объясняются активным выявлением атипичных форм болезни, протекающих латентно, без тяжелых нарушений всасывания. У некоторых больных единственными диагностическими критериями служат иммунологические и гистологические признаки.

Диагностический критерий целиакии – атрофия слизистой оболочки тонкой кишки. При этом заболевании укорочены ворсинки и значительно удлинены крипты слизистой оболочки кишки, являющиеся ее генеративной зоной. Поэтому атрофию при целиакии обозначают как гиперрегенераторную.

Эпителий, выстилающий ворсинки, уплощен, обильно инфильтрирован межэпителиальными лимфоцитами (МЭЛ). В собственной

пластинке также наблюдается выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация.

Принципиальная особенность гиперрегенераторной атрофии при глютеновой энтеропатии – способность к постепенному восстановлению структуры после исключения глютена из пищевого рациона. Длительное лечение аглютеновой диетой приводит к восстановлению нормального строения слизистой оболочки, улучшению всасывания и выздоровлению большинства больных.

В 80-х годах XX века для диагностики целиакии стали применять серологические методы исследования. Они основывались на определении уровня антиглиадиновых антител в IgA. Этот метод использовали для выявления целиакии в группах с высоким риском болезни в общей популяции населения. Они недорогие, имеют высокую чувствительность, но не могут считаться полностью специфичными для целиакии.

Вскоре появились более специфические и чувствительные способы, основанные на определении антител к ретикулину и эндомизию – тканям слизистой оболочки тонкой кишки. Недавно идентифици-

рована тканевая трансглутаминазе – основной антиген эндомизия.

Тесты с антителами к эндомизию к тканевой трансглутаминазе считаются строго специфичными для целиакии, но окончательный диагноз болезни, учитывая необходимость пожизненного соблюдения аглютеновой диеты, должен быть обязательно подтвержден результатами гистологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки.

С помощью серологических тестов установлено, что особенно часто латентная (скрытая) целиакия встречается у ближайших родственников больных целиакией. У части из них выявляется так называемая потенциальная форма этой патологии (предболезнь), при которой единственным признаком являлось повышенное количество Т-лимфоцитов в поверхностном эпителии тонкой кишки с большой долей среди них γ - и λ -субпопуляций.

Обследование больных инсулинзависимым диабетом позволило выявить у 6,4% из них бессимптомную целиакию. Распространенность целиакии среди датских и шведских доноров составила 1:394 и 1:373 соответственно. Если

учесть, что при отборе доноров исключались лица с анемией, то можно предполагать, что истинная распространенность целиакии среди взрослого населения еще выше, поскольку анемия – наиболее характерный ее симптом.

Разнообразие форм целиакии объясняется разной чувствительностью больных к глиадину. Можно выделить три степени гиперчувствительности к этому белку.

Тяжелая степень генетической предрасположенности к целиакии проявляется выраженной иммунологической реакцией кишки на глиадин, высоким содержанием антител к эндомизию, большой протяженностью атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и тяжелым синдромом нарушенного всасывания. Эта степень характерна для типичной клинической формы целиакии.

Слабая степень чувствительности к глиадину характеризуется отсутствием атрофии. Морфологическим признаком целиакии в этих случаях являются лишь гиперплазия крипт и повышенная лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки и поверхностного эпителия начальных отделов тонкой кишки. У большинства больных определяются антиэндомизиальные антитела.

Клинические формы могут быть разнообразными. Так, типичная целиакия отличается более легким синдромом нарушенного всасывания, который может проявляться лишь селективной мальабсорбцией железа, кальция или иных нутриентов.

У большинства болезнь протекает в латентной и малосимптомной формах или же проявляется только внекишечными симптомами. Патогенез последних может быть связан или с нарушениями всасывания тех или иных нутриентов, или с аутоиммунными поражениями других органов.

Наиболее трудна для верификации третья форма гиперчувствительности – сенсibilизация к глиадину. Она проявляется увеличением числа γ - и λ -форм Т-лимфоци-

тов CD4⁺ и CD8⁺ в эпителии и собственной пластинке.

У большинства людей, сенсibilизированных к глиадину, при обследовании выявляются и клинические симптомы энтеропатии.

Следовательно, целиакия у большинства больных может быть установлена только при эпидемиологических обследованиях населения.

В чем ценность подобных мероприятий?

В о - п е р в ы х , назначение этиотропного лечения (аглютенной диеты) приводит к исчезновению или существенному уменьшению внекишечных проявлений болезни. Так, у пациентов с бессимптомной целиакией снижена минеральная плотность костей. Она может восстанавливаться при соблюдении аглютенной диеты.

Следовательно, риск появления остеопороза у населения может быть снижен путем выявления бессимптомных форм целиакии.

Наконец, активное выявление скрытой целиакии у больных, страдающих бесплодием, сахарным диабетом, задержкой психического и физического развития, некоторыми формами дерматоза и другими манифестациями, может существенно улучшить прогноз при условии соблюдения этими больными аглютенной диеты.

В о - в т о р ы х , применение аглютенной диеты является важным методом первичной профилактики онкологических заболеваний у этих больных. Известно, что у больных целиакией риск возникновения лимфомы и других злокачественных опухолей в 100–200 раз выше, чем в общей популяции населения.

Заключение

Современное определение целиакии существенно отличается от традиционного. Оно может быть сформулировано как ненормальный иммунный ответ слизистой оболочки тонкой кишки на глиадин. При этом у лишь у небольшой части больных развиваются клас-

сическая гиперрегенераторная атрофия слизистой оболочки тонкой кишки и тяжелый синдром нарушенного всасывания.

У большинства больных изменения в слизистой оболочке могут ограничиваться поражением короткого участка тонкой (двенадцатиперстной) кишки, некоторым углублением крипт и (или) повышением количества МЭЛ в слизистой оболочке. В этих случаях целиакия может протекать без синдрома нарушенного всасывания или в стертой субклинической форме, или в моносимптомной, или в латентной.

Единственными проявлениями ее в этих случаях могут быть внекишечные манифестации генетического и аутоиммунного генеза. В сыворотке крови выявляются антиэндомизиальные антитела – предшественники возможной эволюции развития тяжелой глютеновой энтеропатии.

Достижения в иммунопатогенезе целиакии открывают перспективу активной диагностики ее в группах, в которых эта болезнь встречается особенно часто. К ним относятся больные железodefицитной анемией, сахарным диабетом II типа, дети, отстающие в физическом и психическом развитии, страдающие рецидивирующим афтозным стоматитом, дефектами зубной эмали, бесплодием, остеопорозом, а также ближайшие родственники больных целиакией. Частота целиакии среди них колеблется от 5 до 10%.

В стандарты обследования больных, генетически и иммунологически связанных с целиакией, рекомендуется включать исследование антител к глиадину, эндомизию или тканевой трансглутаминазе.

Целесообразно создать регистры больных целиакией для регулярного проведения диспансерного наблюдения, ранней диагностики онкологических заболеваний и повышения качества жизни больных, нуждающихся в пожизненном соблюдении диеты, требующей набора специальных продуктов, не содержащих глютена.

УДК 616.345-006.6-031.14

Случай первично-множественной локализации рака толстой кишки

Б.И. Обуховский¹, Ч.С. Павлов², И.В. Васильев¹, Я.Р. Бикмулина², С.В. Люосев¹

¹ Клиническая больница № 2 ГУ ГМЦ Министерства здравоохранения РФ, Москва,

² Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Описано собственное клиническое наблюдение редко встречающегося первично-множественного опухолевого поражения толстой кишки.

Ключевые слова: колоректальный рак, первично-множественная локализация.

В последние десятилетия во многих странах мира, в том числе и в России, наблюдается неуклонный рост заболеваемости раком толстой кишки (РТК).

В структуре смертности от злокачественных новообразований рак ободочной кишки занимает 5-е ранговое место у мужчин и 3-е у женщин. Ежегодно в мире регистрируются около 800 тыс. больных раком ободочной и прямой кишки и 440 тыс. смертей от него. В некоторых странах Западной Европы и Америки колоректальный рак является второй лидирующей причиной смерти от онкологических заболеваний.

В 2000 г. в России выявлено 47,6 тыс. новых случаев колоректального рака, что на 11,6 тыс. (24,4%) превысило число заболевших в 1989 г., в том же году от рака этой локализации умерло 34,8 тыс. человек.

Несмотря на то что толстая кишка доступна осмотру при использовании современных методов визуализации, подавляющее большинство больных поступает в стационар с распространенными формами рака, что суживает диапазон терапевтического лечения, увеличивает риск и ухудшает про-

гноз хирургического пособия.

За 20-летний период частота поражения правой и левой половин толстой кишки существенно не изменилась. Традиционно считается, что в большинстве случаев рак локализуется в левой половине толстой кишки. Первично-множественные поражения различных отделов толстой кишки встречаются в 4–8% случаев.

Приводим описание собственного клинического наблюдения первично-множественного поражения толстой кишки.

Больная Р., 77 лет, поступила в клинику с жалобами на неустойчивый стул, тошноту, снижение аппетита, похудание, выраженную слабость.

Анамнез болезни. Считает себя больной в течение последних 5 лет, когда стали беспокоить неустойчивый стул, общая слабость, утомляемость и головокружение. К врачам не обращалась; 11 августа 2002 г. появились резкая слабость, рвота солярным содержимым желудка, жидкие испражнения темно-коричневого цвета.

Со слов дочери, отмечались спутанность сознания и невнятность речи. Принимала энтеросгель, придерживалась щадящей диеты. В течение недели состояние

улучшилось, стул нормализовался. В дальнейшем сохранялась общая слабость, 21 августа появились повторная рвота съеденной пищей, выраженная общая слабость.

Госпитализирована для обследования и лечения.

При поступлении в клинику. Сознание средней тяжести. Сознание ясное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Над легкими жесткое дыхание. Выслушивались единичные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах обоих легких. Частота дыхательных движений – 16 в минуту.

Границы относительной тупости сердца расширены влево на 1 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений – 90 в минуту, АД – 140/80 мм рт. ст.

Язык влажный, обложен беловатым налетом у корня. Живот мягкий, чувствительный при пальпации во всех отделах. В эпигастральной области пальпировалось образование 5×5 см плотной консистенции, безболезненное. Печень – плюс 1 см из-под края реберной дуги, край округлый, безболезненный. Селезенка не пальпировалась.

Симптом поколачивания отри-

цательный с обеих сторон.

Учитывая возраст больной, наличие анорексии, прогрессирующего похудания, пальпируемого образования в эпигастриальной области и признаков анемии, необходимо было исключить в первую очередь кисту головки поджелудочной железы, цирроз печени, новообразование правой почки, хроническое заболевание толстой кишки.

Для уточнения характера образования в брюшной полости проведено обследование.

Клиническое и биохимическое исследования крови: выявлены гипохромная железодефицитная анемия, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ до 53 мм/ч.

Анализ мочи: протеинурия – до 0,3 г/л, умеренная лейкоцитурия.

Анализ кала: реакция на скрытую кровь – отрицательная, фекалии кашицеобразной консистенции, умеренная креаторея.

Электрокардиография: горизонтальная электрическая ось сердца, ритм синусовый с частотой 92 удара в минуту, диффузные изменения миокарда левого желудочка.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: эмфизема легких, диффузный пневмосклероз, гипертрофия левого желудочка, кальцификация дуги аорты.

Ирригоскопия: новообразование печеночного угла толстой кишки, обтурировавшее просвет до 2 мм на протяжении 1,5 см (опухоль, ворсинчатая аденома?).

Определялись дополнительные (экзофитные) образования с четкими ровными контурами: в сигмовидной ободочной кишке – до 2,5 см, в проксимальном отделе нисходящей ободочной кишки –

5 мм, в проксимальной трети поперечной ободочной кишки – 6 см (множественные ворсинчатые аденомы).

УЗИ органов брюшной полости. Печень не увеличена, контуры ровные, в VI сегменте объемное образование 11×12 мм. Желчный пузырь отсутствует (удален). Воротная вена – 8 мм. Поджелудочная железа не изменена. Почки нормальных размеров и формы, паренхима диффузно неоднородна. Селезенка без патологии.

Эзофагогастродуоденоскопия: недостаточность кардии, эрозивный рефлюкс-эзофагит, гастрит, дуоденогастральный рефлюкс.

Колоноскопия. Аппарат проведен в проксимальную часть поперечной ободочной кишки до печеночного изгиба, где имелась плотная бугристая опухоль, циркулярно суживавшая просвет кишки до 0,5 см.

Провести эндоскоп проксимальнее опухоли не удалось. При контакте отмечалась повышенная ранимость опухолевой поверхности, взяты биоптаты. В области селезеночного изгиба – ворсинчатая опухоль мелкобугристого вида, полностью заполнявшая просвет кишки. Опухоль малоподвижная, скорее всего на широком основании (основание опухоли хорошо рассмотреть не удалось). Взяты биоптаты.

В проксимальной части сигмовидной ободочной кишки – вторая ворсинчатая опухоль, занимавшая 2/3 просвета кишки. Опухоль имела широкое основание. При инструментальной пальпации эндоскопическими щипцами создавалось впечатление об инфильтрации стенки кишки в основании опухоли. Биопсия.

По окружности ануса – геморроидальные узлы.

Заключение: косвенные признаки

рака в области печеночного угла, две ворсинчатые аденомы в поперечной ободочной и сигмовидной ободочной кишке. Хронический геморрой.

Биопсия:

1) взяты ткани опухоли – аденокарцинома;

2) и 3) фрагменты ворсинчатых аденом с дисплазией эпителия I – II ст., ножки образований отсутствовали.

На основании результатов исследований сформулирован следующий клинический диагноз: *рак толстой кишки; постгеморрагическая железодефицитная анемия; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (эрозивный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии); хронический гастрит; хронический геморрой вне обострения; ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения II ФК); атеросклероз аорты, коронарных и мозговых сосудов; атеросклеротический кардиосклероз; гипертоническая болезнь II стадии; эмфизема легких; пневмосклероз.*

Проведена симптоматическая терапия (растворы электролитов, препараты железа, ферментные препараты).

Для оперативного лечения переведена в хирургическое отделение.

Возраст пациентки и сопутствующая патология, большие размеры и распространенность опухолевого процесса явились теми лимитирующими факторами, определявшими серьезный операционный риск и неблагоприятный прогноз.

Таким образом, несмотря на достигнутые хорошие результаты в лечении опухоли желудочно-кишечного тракта, поздняя диагностика остается одной из основных проблем онкогастроэнтерологии, определяющих низкий уровень выживаемости у данной группы больных.

Список литературы

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции // Совр. онкол. – 2001. – Т. 4, № 4.
2. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Шельгин Ю.А. Диагностика и лечение рака тол-

стой кишки // РМЖ. – 1998. – Т. 6, № 19.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Синдром диареи. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – С. 102–105.
4. Полуэктова Е.А., Герман С.В., Дадвани С.А. и др. Болезни толстой кишки // Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М.: ООО «Изд. дом «М-Вести», 2001. – С. 312–317.

5. Рак ободочной и прямой кишки / Под ред. В.И. Кныша. – М.: Медицина, 1997.
6. Coleman M. et al. Trends in Cancer Incidence and Mortality. – IARC Sci. Pub. 121. – 1993. – Lyon, France.
7. Corman M.L. Colon and Rectal Surgery. – Philadelphia, 1992.
8. Parkin D., Pisani P., Ferlay J. // Cancer J. Clin. – 1999. – Vol. 49. – P. 33–64.

Сравнительный анализ лапароскопической и открытой колэктомии при раке толстой кишки

Лапароскопическая колэктомия при раке толстой кишки в США рекомендуется только в рамках клинических испытаний в ожидании результатов продолжающегося мультицентрового исследования частоты рецидива опухоли и оценки выживаемости больных после лапароскопической колэктомии в сравнении с таковой после открытой резекции толстой кишки.

Между тем представляют интерес результаты одноцентрового рандомизированного исследования, проведенного в Испании. Исследователи с большим опытом лапароскопических операций разделили 219 пациентов, страдавших раком восходящей, нисходящей и сигмовидной ободочной кишки на две группы в соответствии с показаниями к лапароскопической или открытой колэктомии.

Среднее число резецированных лимфатических узлов было идентичным в двух группах. Средняя продолжительность операции при применении лапароскопической технологии оказалась больше, чем при открытой колэктомии – 142 и 118 мин соответственно. Однако лапароскопическая колэктомия сопровождалась меньшей кровопотерей (105 мл в сравнении с 193 мл при открытой колэктомии), в послеоперационный период быстрее восстанавливалась перистальтика кишечника и раньше назначалось пероральное питание. В результате пациент меньше времени находился в клинике (5 койко-дней, чем при открытой колэктомии – 8 койко-дней, $p = 0,005$).

Неожиданной для исследователей оказалась более низкая (в 2,3 раза) летальность больных

раком толстой кишки, которым выполняли лапароскопическую колэктомию (9% в сравнении с 21%, $p = 0,03$).

По результатам многовариантного анализа, меньшая вероятность возникновения рецидива рака толстой кишки была ассоциирована с отсутствием метастазов в лимфатические узлы ($p = 0,006$), проведением лапароскопической колэктомии ($p = 0,012$) и низким уровнем канцероэмбрионального антигена в сыворотке крови в предоперационный период ($p = 0,018$).

Лапароскопическая колэктомия при раке III стадии была ограниченной. В сравнении с результатами открытой колэктомии лапароскопическая колэктомия была ассоциирована с более низкой частотой рецидивирования рака ($p = 0,002$) и с более высокой выживаемостью больных ($p = 0,006$).

Lacy A.M. et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: A randomised trial // Lancet. – 2002. – Vol. 359, June 29. – P. 2224–2229.

Психические расстройства у больных вирусным гепатитом С

У пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (HCV), часто обнаруживаются психические расстройства, включающие алкогольную и наркотическую зависимость, депрессию и фобии. Однако результаты масштабных исследований частоты этих расстройств в популяции не опубликованы.

Согласно регистру, включающему всех госпитализированных в 172 госпиталя для ветеранов, с 1992 по 1999 г. в них поступили 1,9 млн ветеранов Вьетнамской войны. Из них 1,78% (33 824) были выписаны с диагнозом HCV-инфекции. Эффективность лечения этих

пациентов сравнили с таковой у 134 000 больных группы контроля без HCV-инфекции, которых обследовали через год после госпитализации.

У 85% HCV-инфицированных пациентов имелось, по крайней мере, 1 психическое расстройство в анамнезе или в настоящее время (среднее число психиатрических диагнозов на 1 пациента – 3,6).

У пациентов с HCV-инфекцией чаще отмечались злоупотребление алкоголем и лекарствами, депрессивные состояния, фобии, посттравматические стрессовые расстройства, психозы, а также сочетание этих состояний. Из

числа ветеранов (22 341 больных и 43 267 группы контроля) у HCV-инфицированных больных в большей степени возникала алкогольная зависимость (в 4,08 раза, $p < 0,0001$); они чаще использовали наркотики (в 5,02 раза, $p < 0,0001$) и у них чаще наблюдались попытки к самоубийству (в 2,09 раза, $p < 0,0001$).

Изучение распространенности психических расстройств у больных, инфицированных HCV, имеет важное клиническое значение, так как использование терапевтических схем на основе интерферона может провоцировать обострение этих патологических состояний.

El-Serag H.B. et al. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123, Aug. – P. 476–482.

Школа клинициста

Задача

Женщина в возрасте 52 лет страдает язвенной болезнью желудка (язва пилорического отдела) 7 лет. Обострения возникали регулярно весной и осенью. Проводились курсы антисекреторной терапии ранитидином, фамотидином, омепразолом с положительным клиническим и эндоскопическим эффектом.

Полгода назад при *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) получен положительный результат быстрого уреазного теста на *Helicobacter pylori*. Назначен курс эрадикационной терапии метронидазолом, субсалицилатом висмута и омепразолом на протяжении 10 дней. При повторной ЭГДС через 2 нед язва зарубцевалась. Результат уреазного теста – отрицательный.

При ЭГДС через 6 мес в области перехода тела желудка в антральный отдел выявлены глубокая язва с неровными краями и утолщение складок желудка вокруг язвы.

Результат гистологического исследования: аденокарцинома средней степени дифференцировки.

Выполнена резекция желудка (см. фото на 1-й стороне обложки).

Вопрос

Расположите патологические изменения слизистой оболочки желудка в хронологическом порядке:

- А) кишечная метаплазия;
- Б) аденокарцинома;
- В) активный поверхностный гастрит (ассоциированный с *H. pylori*);
- Г) дисплазия;
- Д) атрофический гастрит.

Ответ

В–Д–А–Г–Б.

Вопрос

Назовите основные ошибки, допущенные при назначении эрадикационной терапии.

Ответ

1. Включение метронидазола в эрадикационные схемы первой линии в России нецелесообразно ввиду очень высокой распространенности резистентных к нему штаммов *H. pylori*.

2. Препараты висмута целесообразно применять только в составе квадросхем.

3. Контроль эффективности эрадикации следует осуществлять не ранее чем через 1 мес после завершения лечения во избежание ложноотрицательных результатов.

Вопрос

Есть ли необходимость в проведении антигеликобактерной терапии у данной больной после резекции желудка?

Ответ

Да.

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