

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 3, 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: 8 000 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

<i>Буеверов А.О., Маевская М.В.</i> Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита	2
<i>Буклис Э.Р.</i> Современная классификация хронического панкреатита	8
<i>Борсуков А.В.</i> Возможности стандартизации в малоинвазивной диагностике злокачественных лимфом	13
<i>Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Пирогова А.И., Овсянникова Е.В.</i> Эффективность париета в комплексной терапии обострения хронического панкреатита	18
<i>Яковенко Э.П., Агафонова Н.А.</i> Механизмы развития запоров и методы их лечения	25
Вести мировой гастроэнтерологии	34
Школа клинициста	36

УДК 616.36-003.826-07

Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита

А.О. Буеверов, М.В. Маевская

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

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – заболевание, интенсивно изучающееся в последние годы. В его патогенезе ведущая роль принадлежит оксидативному стрессу, реализующемуся через механизмы перекисного окисления липидов. Многообразие этиопатогенетических факторов стеатогепатита диктует необходимость включения в клинические классификации понятия «стеатогепатит смешанной этиологии». Лечение НАСГ предусматривает элиминацию или нивелирование действия этиологических и фоновых факторов и назначение препаратов патогенетической направленности.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, алкогольная болезнь печени, перекисное окисление липидов, эссенциальные фосфолипиды.

Термин «стеатогепатит» все чаще употребляется для описания гетерогенной группы патологических изменений печени, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов.

Основным этиопатогенетическим фактором развития жирового гепатоза и стеатогепатита остается алкоголь, роль которого прослеживается у 65% пациентов. Вместе с тем почти четверть века назад Ludwig впервые описал изменения печени, аналогичные картине алкогольного гепатита, присутствовавшие, однако, у лиц, не употреблявших алкоголь в гепатотоксических дозах (более 40 г чистого этанола в сутки).

Со второй половины 90-х годов минувшего столетия *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ) – диагноз, прочно занявший место в ряду основных причин поражения пе-

чени и позволивший существенно уменьшить долю «криптогенных» гепатитов.

Установлено, что частота выявления НАСГ при гистологическом исследовании печени в странах Западной Европы и США составляет 7–9%. Обследование больших групп больных криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволило выдвинуть предположение, что в 60–80% случаев цирроз неясной этиологии формируется на фоне нераспознанного НАСГ.

Патогенетические процессы, ведущие к развитию стеатогепатита, хорошо изучены. Наиболее важное место среди них принадлежит оксидативному (окислительному) стрессу.

Оксидативный стресс – путь от стеатоза к воспалению

Интерес к *перекисному окислению липидов* (ПОЛ) как к одному из важнейших механизмов повреждения ткани печени, проявившийся валом научных публикаций в 70-х – начале 80-х годов минувшего века, в последующее десятилетие значительно снизился. Внимание исследователей было переключено на этиологические факторы гепатитов, клеточные и гуморальные иммунные реакции, взаимодействие провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Нынешний ренессанс изучения ПОЛ вполне закономерен и обусловлен совокупностью объективных причин.

Во-первых, накоплен существенный фактический материал о взаимоотношениях оксидативного стресса, продукции цитокинов,

программированной гибели клеток и фиброгенеза, которые однотипны для многих болезней печени различной этиологии.

Во-вторых, достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза алкогольной болезни печени и НАСГ – нозологических форм, при которых ПОЛ принадлежит одна из ведущих ролей. Наконец, с открытием новых маркеров появилась возможность изучения процессов ПОЛ *in vivo*.

Рассмотрение роли оксидативного стресса в повреждении печени требует по крайней мере краткого освещения путей метаболизма жирных кислот в печени и его связи начиная с образования *реактивных форм кислорода* (РФК).

Накопление жира в клетках печени может быть следствием:

- 1) повышения поступления *свободных жирных кислот* (СЖК) в печень;
- 2) снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях;
- 3) избыточного синтеза СЖК;
- 4) снижения синтеза или секреции *липопротеинов очень низкой плотности* (ЛПОНП).

Основные пути метаболизма жира в гепатоцитах представлены на рис. 1.

Свободные, или неэстерифицированные, жирные кислоты либо поступают в печень из тонкой кишки или жировой ткани, либо синтезируются непосредственно в печени. Дальнейшая судьба СЖК может быть *двоякой*:

- 1) эстерификация с образованием триглицеридов, которые затем включаются в состав ЛПОНП;
- 2) проникновение в митохондрии при участии карнитин-пальмитоил-трансферазы 1 – фермента внешней митохондриальной мембраны.

В митохондриях СЖК включаются в формирование энергетического потенциала клетки. Сначала они расщепляются путем так называемого β -окисления, а затем наряду с другими субстратами полностью распадаются до углекислого газа в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса).

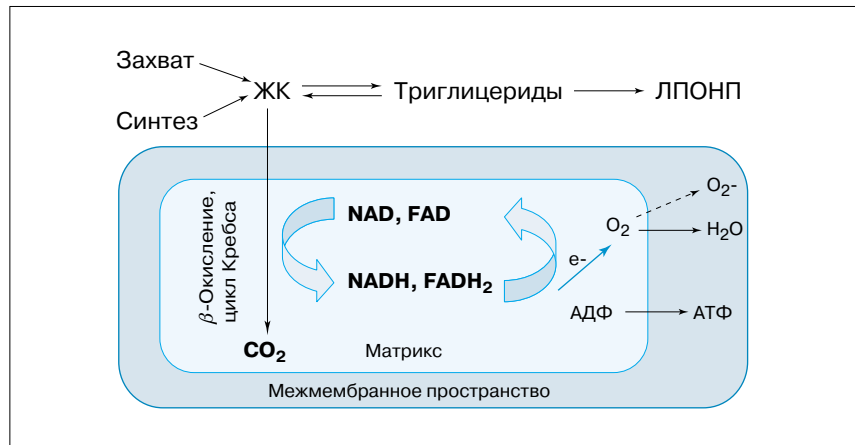
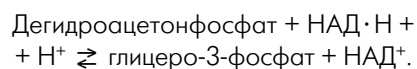


Рис. 1. Метаболизм жирных кислот в гепатоцитах. Свободные жирные кислоты (СЖК), поступающие из кишечника или синтезируемые в печени *de novo*, могут эстерифицироваться с образованием триглицеридов, которые затем включаются в липопротеины очень низкой плотности. Часть СЖК транспортируется в митохондрии, где подвергается β -окислению и последующему окислению в цикле Кребса. В результате этого образуются восстановленные коферменты НАД и ФАД, участвующие в переносе электронов на цитохромы митохондриальной дыхательной цепи. В результате функции последней фосфорилируется АДФ с образованием АТФ. Часть электронов может участвовать в синтезе реактивных форм кислорода, чему способствуют вещества, разобщающие окисление и фосфорилирование

В процессе этого образуются восстановленные формы коферментов НАД и ФАД, последующее окисление которых ведет к переносу электронов на митохондриальную дыхательную цепь. Итогом функционирования этой цепи является синтез макроэнергетического соединения – АТФ.

По-видимому, важная роль в нарушении обмена СЖК принадлежит алкоголю, хотя нередко его влияние настолько тесно переплетается с действием других факторов, что оценить «вклад» каждого из них не представляется возможным.

Окисление этанола обуславливает повышенный расход кофермента НАД⁺ и увеличение соотношения в пользу его восстановленной формы НАД·Н. Последнее приводит к сдвигу вправо реакции:



Последствие повышенного синтеза глицеро-3-фосфата – усиление эстерификации жирных кислот и синтеза триглицеридов, что служит начальным этапом развития как гиперлипидемии, так и жировой дистрофии печени.

Наряду с этим нарастание концентрации НАД·Н сопровождается снижением скорости β -окисления жирных кислот, что также способствует их отложению в печени.

Дополнительный фактор риска ожирения печени – избыток жиров в диете в сочетании с дефицитом белков, что характерно для лиц, злоупотребляющих алкоголем. Доказано, что несбалансированное питание является независимым фактором развития дистрофических изменений гепатоцитов и прогрессирования алкогольной болезни печени.

Известно, что развитие инсулиннезависимого сахарного диабета тесно связано с ожирением. Лицам с избыточной массой тела свойственна пониженная чувствительность периферических рецепторов к инсулину в сочетании с высоким уровнем инсулина в крови. Инсулин активирует синтез СЖК и триглицеридов, снижает скорость β -окисления СЖК в печени и секрецию липидов в кровотоки, что закономерно ведет к отложению жира в печени.

Список остальных факторов,

участвующих в формировании как стеатоза печени, так и НАСГ, обширен, хотя отдельно каждый из них действует относительно редко. К числу этих факторов относятся:

- лекарственные препараты – глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные средства и др.;
- синдром мальабсорбции (как следствие наложения илеоюнонального анастомоза, расширенной резекции тонкой кишки, гастропластики по поводу ожирения и т. д.);
- быстрое похудание;
- длительное парентеральное питание;
- синдром избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки;
- α - β -липопротеинемия;
- липодистрофия конечностей;
- болезнь Вебера–Крисчена;
- болезнь Вильсона–Коновалова.

Некоторые авторы согласно указанным факторам выделяют первичный и вторичный НАСГ.

Первичный НАСГ ассоциирован с нарушениями липидного и углеводного обмена и развивается соответственно у лиц с ожирением, гипертриглицеридемией и инсулиннезависимым сахарным диабетом.

Вторичный НАСГ индуцируется внешними воздействиями и развивается на фоне перечисленных метаболических расстройств, приема ряда медикаментов, мальабсорбции и т. д.

Вместе с тем почти у 40% больных влияние явных этиопатогенетических факторов выявить не удается.

Умеренно выраженная жировая дистрофия гепатоцитов может сопутствовать разнообразным болезням печени. В частности, ее наличие типично для хронического гепатита С, особенно вызванного вирусом 3-го генотипа.

Появляются данные о генетических факторах, имеющих значение в развитии стеатоза. К их числу относятся врожденные дефекты мультиферментного комплекса

β -окисления, изменения структуры митохондриальной ДНК, угнетение β -окисления под воздействием амиака, накапливающегося вследствие нарушения функции орнитинового цикла.

Привлекательность выдвижения оксидативного стресса на роль важнейшего универсального патогенетического механизма развития гепатита на фоне жировой дистрофии печени различной этиологии состоит в том, что эффектами ПОЛ можно объяснить основную часть наблюдаемых при НАСГ гистологических изменений.

ПОЛ с повреждением мембран приводит к некрозу клеток и формированию гигантских митохондрий. Альдегиды – продукты ПОЛ – способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Маллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов.

Как упоминалось выше, в процессе регенерации восстановленных форм коферментов НАД и ФАД электроны переносятся на митохондриальную дыхательную цепь. Последний фермент этой цепи – цитохром с-оксидаза – участвует в соединении электронов с кислородом и протонами с образованием воды.

В процессе миграции электронов протоны перемещаются из митохондриального матрикса в межмембранное пространство. Создаваемый при этом высокий электрохимический потенциал дает возможность фосфорилирования АДФ с образованием АТФ. Вместе с тем даже при нормальной функции дыхательной цепи небольшая часть электронов непосредственно реагирует с кислородом, что приводит к синтезу РФК.

Образование РФК усиливается под воздействием факторов, нарушающих дыхательную цепь. Их действие обозначается как «разобщение окисления и фосфорилирования». К ним относятся такие

эндогенные и экзогенные вещества, как *фактор некроза опухоли α* (TNF- α), оксид азота, железо, медь, этанол, лекарственные препараты (амиодарон) и др.

Разобщение окисления и фосфорилирования ведет к образованию избытка РФК, которые, в свою очередь, служат причиной повреждения ДНК митохондрий, усугубляющего нарушение функции дыхательной цепи. Порочный круг замкнулся. Вероятно, «разорвать» этот круг реально путем либо элиминации самих разобщающих факторов, либо нейтрализации РФК.

Список РФК, участвующих в реализации оксидативного стресса, обширен. К ним, в частности, относятся:

- супероксид-анион-радикал ($O_2^{\bullet-}$);
- перекись водорода (H_2O_2);
- синглетный кислород (1O_2);
- гидроксил-радикал (OH^{\bullet});
- алкоксил-радикал (RO^{\bullet});
- пероксил-радикал (ROO^{\bullet});
- нитроксил-радикал (NO^{\bullet}).

Группа Pessayre (1999) выдвинула предположение, что окисляемого жира в печени достаточно, чтобы явиться триггером каскада ПОЛ. Вместе с тем, как уже отмечалось, у многих пациентов стеатоз печени никогда не прогрессирует до стадии воспалительно-некротических изменений и фиброза. Это позволяет предполагать, что помимо стеатоза («первого толчка») для развития НАСГ требуется действие других факторов («второго толчка»), среди которых, по-видимому, важнейшая роль принадлежит химическим соединениям, разобщающим окисление и фосфорилирование.

У пациентов с НАСГ продемонстрирована повышенная экспрессия цитохрома P450 2E1, который, как известно, играет важную роль в метаболизме этанола и ряда ксенобиотиков. Даже при отсутствии указаний на прием алкоголя этот цитохром способен генерировать свободные радикалы из эндогенно вырабатываемых кетонов, альдегидов и пищевых N-нитрозаминов.

Возможными медиаторами индукции цитохрома у пациентов, не злоупотребляющих алкоголем, являются кетоны и (или) СЖК, влиянием которых можно объяснить повышение активности цитохрома P450 2E1 на фоне диеты с высоким содержанием жиров.

Считается, что эндотоксины и цитокины, выработка которых индуцируется под влиянием эндотоксинов, включая TNF- α и некоторые TNF-индуцибельные цитокины, такие, как интерлейкины (IL-6 и IL-8), также вовлечены в патогенез алкогольного стеатогепатита и последующего развития цирроза. Некоторые данные указывают на роль этих цитокинов и в прогрессировании поражения печени при НАСГ.

Так, лечение метронидазолом улучшает течение НАСГ, развившегося после наложения илеоюноанального анастомоза и в других ситуациях, а также при длительном полном парентеральном питании, что подтверждает важное значение эндотоксемии и эндотоксининдуцируемых цитокинов в патогенезе болезни.

Роль РФК в качестве факторов, запускающих и поддерживающих оксидативный стресс, весьма сложна и многогранна (рис. 2). Следует отметить как непосредственное цитотоксическое действие РФК на гепатоциты путем активации Fas-зависимого апоптоза, так и опосредованное – через продукты ПОЛ и цитокины индукцию ими патологических изменений ткани печени.

Среди продуктов ПОЛ наиболее хорошо изучены такие вещества, как малоновый диальдегид и 4-гидроксиноненал. Их определение давно и прочно вошло в арсенал методов оценки выраженности оксидативного стресса при различных патологических состояниях. Однако в последние годы внимание исследователей все чаще обращается на F₂-изопростаны, которые позволяют оценить интенсивность ПОЛ *in vivo* и проследить его динамику на фоне применения антиоксидантов (Гундерманн К.-Й., 2002).

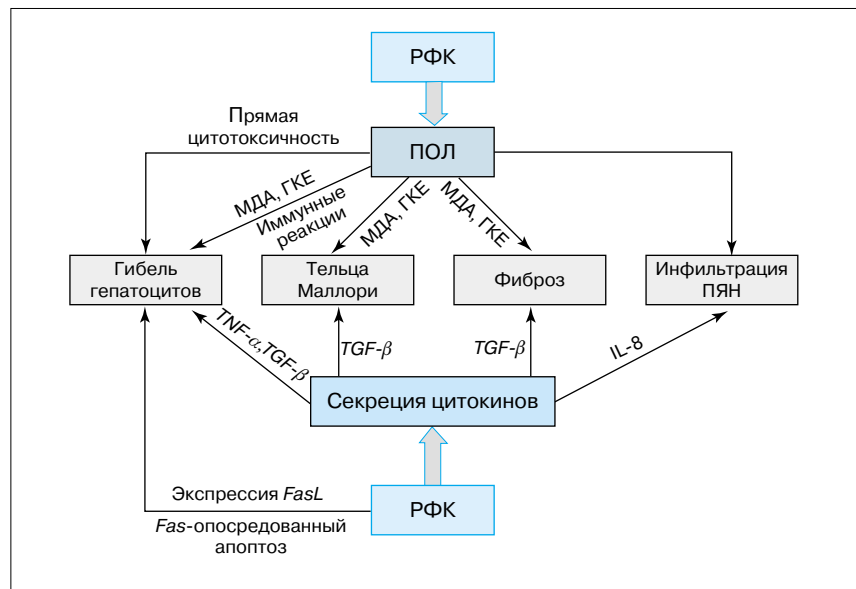


Рис. 2. Реактивные формы кислорода (РФК) и механизмы реализации оксидативного стресса. РФК обладают прямой цитотоксичностью, активируя Fas-опосредованный апоптоз гепатоцитов. Они также инициируют перекисное окисление липидов, приводящее к образованию реактогенных соединений, в том числе малонового диальдегида (МДА) и 4-гидроксиноненала (ГКЕ). Данные соединения могут как непосредственно вызывать гибель гепатоцитов, так и индуцировать цитотоксические иммунные реакции вследствие ковалентного связывания с клеточными белками, а также формирование содержащих мономеры цитокератинов телец Маллори, фиброгенез и хемотаксис полиморфно-ядерных нейтрофилов (ПЯН). Помимо этого РФК способствуют секреции цитокинов (TNF- α , TGF- β , IL-8) мононуклеарными фагоцитами, потенцирующих указанные патологические процессы

Подходы к диагностике неалкогольного стеатогепатита

В то время как алкогольная болезнь печени диагностируется преимущественно у мужчин, среди больных НАСГ преобладают женщины (65–80%). Большинство из них имеет избыточную массу тела, у 25–75% выявляется сахарный диабет II типа. Гиперлипидемия (преимущественно IV типа) определяется у 20% пациентов, а при избыточной массе тела – более чем у 50%.

Средний возраст больных в момент диагностики НАСГ – 50 лет. Симптомы поражения печени, по разным данным, отсутствуют у 50–100% больных. Нередко признаки стеатогепатита обнаруживаются при обследовании по поводу другой патологии: ишемической болезни сердца, сахарного диабета, желчнокаменной болезни и т. д.

Иногда пациенты указывают на ноющие боли и чувство тяжести в

правом подреберье, повышенную утомляемость. При осмотре у 75% выявляют гепатомегалию, у 25% – спленомегалию, редко – желтуху, асцит и «печеночные знаки».

Из лабораторных показателей наиболее часто отмечается повышение активности АлАТ в 2–3 раза и АсАТ в 2–10 раз по сравнению с нормой. Оценка соотношения активности АсАТ/АлАТ не позволяет установить различия между алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом. Вместе с тем доминирующее повышение активности АсАТ может ассоциироваться с ускоренным прогрессированием болезни.

Гипербилирубинемия (как правило, незначительная или умеренная) наблюдается у 12–17% больных. Активность щелочной фосфатазы превышает норму приблизительно у половины больных в отсутствие других клинических и биохимических маркеров холестаза.

Ультразвуковое исследование дает возможность определить жи-

ровую инфильтрацию печени, а у некоторых больных – портальную гипертензию.

Гистологические изменения печени при НАСГ характеризуются жировой дистрофией гепатоцитов, внутридольковой воспалительной инфильтрацией и фиброзом. В большинстве случаев выявляют крупнокапельную жировую дистрофию, главным образом в центролобулярной зоне, которая характеризуется наличием крупных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии дольки.

При существенно более редко встречающейся мелкокапельной дистрофии (микровезикулярном стеатозе) в гепатоцитах обнаруживается множество мелких липидных капель, при этом ядро располагается в центре клетки. Стеатоз смешанного типа следует рассматривать как мелкокапельный, так как оба эти варианта прогностически менее благоприятны по сравнению с крупнокапельным.

Фокальные центролобулярные некрозы чаще возникают при мелкокапельном стеатозе. С различной частотой выявляют тельца Маллори. Воспалительный инфильтрат внутри долек содержит нейтрофилы, лимфоциты и гистиоциты. Инфильтрация портальных трактов для НАСГ нехарактерна.

Фиброзные изменения характеризуются ранним перипеллюлярным и перивенулярным образованием волокнистой соединительной ткани в зоне 3. Слабо и умеренно выраженные фиброзные изменения выявляются у 76–100% больных, выраженные – у 15–50%, нарушение архитектоники печени с формированием цирроза – у 7–16%.

Таким образом, учитывая неспецифическую клинико-лабораторную картину, диагностика НАСГ основывается на результатах гистологического исследования печени. Однако без учета данных алкогольного анамнеза по гистологической картине установить различие между алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом невозможно.

Рассматривая патогенез стеатогепатита различной этиологии, мы отметили значительную однотипность патофизиологических механизмов, в первую очередь оксидативного стресса, вступающих в действие после инициации тем или иным триггерным фактором. Как было продемонстрировано далее, клинические, лабораторные и инструментальные исследования также не позволяют провести четкую границу между различными вариантами стеатогепатита.

Более того, в клинической практике нередко приходится наблюдать пациентов с признаками жировой дистрофии и воспаления печени, у которых при сборе анамнеза и обследовании выявляются факторы риска как алкогольной болезни печени, так и НАСГ.

В связи с этим представляется обоснованным выделение стеатогепатита как синдрома, принимая во внимание участие в его патогенезе разнообразных факторов: алкоголя, нарушения липидного и углеводного обмена и др.

Стеатогепатит смешанной этиологии – диагноз, который может и должен занять свое место в лексике клиницистов. При этом расшифровка этиопатогенетических факторов представляется существенной для определения оптимальной тактики лечения.

Подходы к лечению стеатогепатита любого генеза можно сгруппировать по трем направлениям:

1) элиминация триггерных факторов – прекращение приема алкоголя, противовирусная и антибактериальная терапия, назначение медьхелатирующих препаратов;

2) предотвращение накопления СЖК в печени – прекращение приема алкоголя, снижение массы тела, компенсация сахарного диабета;

3) применение экзогенных антиоксидантов – α -токоферола, β -каротина, флавоноидов, микроэлементов (Mg, Se, Zn) и т. д.

Строгие схемы ведения больных НАСГ пока не разработаны. При выборе метода лечения учитывают основные этиопатогенетические

факторы и фоновые болезни.

В случаях развития НАСГ на фоне ожирения и сахарного диабета наиболее эффективно постепенное снижение массы тела, достигаемое соблюдением диеты и адекватных физических нагрузок. Уменьшение массы тела и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и снижением индекса гистологической активности.

Необходимо учитывать, что резкое похудение может утяжелить течение болезни. У пациентов с резко выраженным ожирением может рассматриваться возможность выполнения гастропластики, в то время как наложение илеоюнонального анастомоза, несмотря на уменьшение массы тела, приводит к прогрессированию стеатоза и воспалительно-фибротических изменений в печени.

В пилотных исследованиях лабораторные показатели улучшались благодаря назначению урсодезоксихолевой кислоты в дозе 13–15 мг/кг/сут в течение 12 мес. У больных НАСГ, развившемся на фоне илеоюнонального анастомоза, положительный эффект достигался после курсового приема метронидазола. Механизм действия последнего обусловлен, по-видимому, подавлением патогенной микрофлоры при синдроме избыточного бактериального роста. На течение первичного НАСГ метронидазол не влияет.

Применение препаратов, нормализующих липидный спектр крови, не оказывает положительного действия на биохимические и гистологические признаки НАСГ.

Патогенетически оправданно назначение больным НАСГ эссенциальных фосфолипидов (*эссенциале Н* фирмы «Aventis Pharma»), основным действующим веществом которых служит 1,2-дифосфатидилхолин (ДФХ).

ДФХ участвует в регуляции липидного обмена в гепатоцитах, обладает антифибротической и антиоксидантной активностью. Особый

интерес представляют такие недавно открытые свойства ДЛФХ, как подавление трансформации жиронакапливающих клеток пече-

ни в фибробласты, повышение активности коллагеназы и значительное уменьшение образования *in vivo* F₂-изопростанов, упоминав-

шихся в качестве маркеров ПОЛ. Эссенциале Н может применяться также при стеатогепатите алкогольной и смешанной этиологии.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени // Бол. орг. пищевар. – 2001. – № 1. – С. 14–18.
2. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Бол. орг. пищевар. – 2000. – № 2 – С. 41–46.
3. Гундерманн К.-Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2002. – № 2. – С. 21–24.
4. Chen J., Schenker S., Frosto T.A., Henderson G.I. Inhibition of cytochrome c oxidase activity by 4-hydroxynonenal (HNE). Role of HNE adduct formation with enzyme catalytic site // Biochim. biophys. Acta. – 1998. – Vol. 1380. – P. 336–344.
5. Farinati F., Cardin R., Bortolami M. et al. Estrogen receptors and oxidative damage in the liver // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 36, suppl. 1. – 270A.
6. Fromenty B., Berson A., Pessayre D. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation // J. Hepatol. – 1997. – Vol. 26, suppl. 1. – P. 13–22.
7. Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32, suppl. 1. – P. 39–47.
8. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice. – Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2002. – P. 56–59.
9. Pera N., Phung N., Farrell G.C. Oxidative stress in hepatic fibrogenesis: implications from a nutritional model of non-alcoholic steatohepatitis // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. – 493A.
10. Pessayre D. Liver failure and mitochondrial disease // W.F. Balisteri, K. Lindsay, S. Stucker, editors. – AASLD 1999, Postgraduate Course. – Dallas, 1999. – P. 147–157.
11. Pessayre D., Mansouri A., Fromenty B. Non-alcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanisms // Hepatology 2000. Falk symposium 117. – Kluwer Academic Publishers. – 2000. – P. 57–76.
12. Ueno T., Sugawara H., Sujaku K. et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients in fatty liver // J. Hepatol. – 1997. – Vol. 27. – P. 103–107.

УДК (616.37-002.2).001.33

Современная классификация хронического панкреатита

Э.Р. Буклис

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

В статье приводится анализ наиболее распространенных, принятых во всем мире и актуальных на сегодняшний день классификационных систем воспалительных заболеваний поджелудочной железы: Марсельской классификации 1963 г. с пересмотром в 1984 и 1988 гг. и Кембриджской классификации 1983 г., а также этиологической классификации TIGAR-O, представляющей наиболее полный перечень причин хронического панкреатита и отражающей результаты современных генетических исследований.

Ключевые слова: хронический панкреатит, классификация, TIGAR-O.

Хронический панкреатит (ХП) – воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), характеризующееся необратимыми морфологическими изменениями паренхимы органа, которые обуславливают абдоминальную боль и (или) прогрессирующее снижение функции ПЖ. Это определение отражает принципиальное отличие ХП от острого.

В последние годы в структуре болезней ПЖ отмечается быстрый рост заболеваемости ХП. С одной стороны, это обусловлено высокой частотой употребления алкоголя и соответственно увеличением числа больных алкогольным ХП. С другой стороны, развитие новых функциональных и лучевых методов диагностики позволяет выявлять ХП на более ранних стадиях заболевания.

Быстрое развитие панкреатологии продиктовано стремлением к ранней диагностике заболевания, так как своевременное медикаментозное и (или) хирургическое лечение позволяет снизить темпы

прогрессирования ХП и улучшить качество жизни больных.

Наиболее распространенные, принятые во всем мире и актуальные на сегодняшний день классификационные системы воспалительных заболеваний ПЖ включают Марсельскую классификацию 1963 г. с пересмотром в 1984 и 1988 гг. и Кембриджскую классификацию 1983 г.

На международном симпозиуме в Марселе в 1963 г. впервые была проведена дифференциация панкреатита на острую и хроническую формы. В основу классификации положена панкреатическая патология: в отличие от *острого панкреатита* (ОП), при котором патологические изменения органа приходят в норму по мере стихания воспалительного процесса, при ХП повреждения органа сохраняются даже после устранения этиологического агента.

В Марсельской классификации 1963 г. выделены отдельные формы рецидивирующего ОП и ХП. Рецидивирующий ОП характеризуется множественными эпизодами заболевания, рецидивирующий ОП –

единичными. Для рецидивирующего ХП типичны частые обострения, а для нерецидивирующего ХП обострения заболевания нехарактерны.

Марсельская классификация воспалительных заболеваний поджелудочной железы 1963 г.

- Острый панкреатит.
- Острый рецидивирующий панкреатит.
- Хронический рецидивирующий панкреатит.
- Хронический панкреатит.

Быстрое развитие диагностических методов исследования ПЖ в последующие годы и возможность определения и разделения ОП и ХП на основании функциональных и морфологических изменений ПЖ сделали очевидными недостатки Марсельской классификации 1963 г. Классификация принципиально базировалась на патологии ПЖ. При этом забор ткани ПЖ для диагностических целей остается чрезвычайно сложным. Применение термина «рецидивирующий» больше запу-

тивало клиницистов, чем приносило пользы.

Эти предпосылки послужили поводом для проведения в Марселе в марте 1984 г. международного симпозиума, который занимался вопросами пересмотра классификации воспалительных заболеваний ПЖ, созданной в 1963 г.

Марсельская классификация воспалительных заболеваний поджелудочной железы 1984 г.

- Острый панкреатит:
 - острые атаки абдоминальной боли;
 - повышение активности панкреатических ферментов в крови/моче.
- Хронический панкреатит:
 - рецидивирующая или постоянная абдоминальная боль, иногда безболевого течения;
 - признаки нарушения функции ПЖ (стеаторея или сахарный диабет).
- Специальная форма: обструктивный хронический панкреатит.

Кроме основных форм панкреатита – острого и хронического, – был введен термин «обструктивный» ХП, описывающий форму ХП, развивающегося проксимально обструкции *главного панкреатического протока* (ГПП). Эта форма характеризуется диффузной атрофией ацинарной паренхимы и плотным фиброзом ПЖ.

В новой классификации указывалось, что выраженность структурных и функциональных изменений ПЖ может уменьшаться после устранения обструкции. Термин «рецидивирующий» в новом варианте классификации был опущен по причинам, указанным выше, и в связи с невозможностью клинически дифференцировать ОП от обострения ХП.

В 1988 г. была проведена повторная ревизия Марсельской классификации. Патологи, гастроэнтерологи и хирурги разных стран встретились в Риме с целью применить новые морфологические, инструментальные, экспериментальные и эпидемиологические данные

для совершенствования Марсельской классификации 1984 г.

Марсельско-Римская классификация воспалительных заболеваний поджелудочной железы 1988 г.

- Острый панкреатит.
- Хронический панкреатит:
 - хронический кальцифицирующий панкреатит;
 - хронический обструктивный панкреатит;
 - хронический воспалительный панкреатит.

В новой классификации описаны клинические характеристики стадий ХП. Так, на ранних стадиях могут наблюдаться эпизоды ОП, сопровождающиеся абдоминальной болью, в ряде случаев в качестве единственного клинического симптома. Поздние стадии ХП характеризуются развитием панкреатической недостаточности, а частота и выраженность болевых приступов снижаются.

Была создана субклассификация ХП, отражающая *три* различные гистологические формы:

- 1) *хронический обструктивный панкреатит* (ХОП), описанный в Марсельской классификации;
- 2) *хронический кальцифицирующий панкреатит* (ХКП) – наиболее частая форма ХП;
- 3) *хронический воспалительный панкреатит* (ХВП) – сравнительно редкая форма заболевания, для которой характерны потеря паренхимы ПЖ и инфильтрация ткани железы мононуклеарами.

Впервые были указаны возможные этиологические факторы ХП – алкоголь, диета, гиперкальциемия и выделены такие клинические формы заболевания, как неалкогольный, тропический и наследственный ХП.

Другой наиболее распространенной и принятой на сегодняшний день является Кембриджская классификация воспалительных заболеваний ПЖ, которая была создана в 1983 г. на основании результатов лучевых методов исследования ПЖ (эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, компьютерной томографии и УЗИ).

Кембриджская классификация воспалительных заболеваний ПЖ 1983 г.

- Кембриджская классификация воспалительных заболеваний ПЖ:
 - острый панкреатит;
 - хронический панкреатит.
- Кембриджская классификация структурных изменений в ПЖ при ХП по данным лучевых методов исследования:
 - нормальная ПЖ – нормальные размеры (30–20–10 мм), ровные контуры, гомогенная паренхима, ГПП – 2 мм;
 - сомнительные структурные изменения ПЖ – размер ГПП 2–4 мм, менее 3 измененных боковых ветвей ГПП, размеры ПЖ менее 2 × N, неоднородная паренхима;
 - мягкие структурные изменения ПЖ (размер ГПП – 2–4 мм), более 3 измененных боковых ветвей протока, неоднородная паренхима, нечеткие контуры железы;
 - умеренные структурные изменения ПЖ – неравномерный ГПП и боковые ветви протока, кисты размером менее 10 мм, неровные контуры ПЖ, повышение эхогенности стенки ГПП;
 - значительные структурные изменения ПЖ – некоторые из указанных выше + один или более следующих признаков: кисты размером более 10 мм, камни, внутрипротоковые дефекты наполнения, обструкция или стриктуры ГПП, значительная неравномерность или дилатация ГПП, инвазия ПЖ в соседние органы.

Классификация систематизирует панкреатит как острый и хронический и описывает их клинические и морфологические характеристики. Термин «рецидивирующий» в классификации не применяется. Степень тяжести течения болезни определяется на основании структурных изменений в ПЖ по данным лучевых методов исследования.

Кембриджская классификация удобна для клинического применения, но также имеет недостатки: не охватывает ранние стадии ХП, для

которых нехарактерны видимые невооруженным глазом структурные изменения ПЖ; данные лучевых методов исследования не могут давать информацию о необратимости структурных изменений ПЖ, что является главным отличием хронического панкреатита от острого.

В приведенных классификациях частично отражены клинические характеристики ХП – те симптомы заболевания, которые приводят пациента на прием к врачу.

Для систематизации клинических признаков немецкими учеными в 1994 г. предложено выделение *четырёх* стадий ХП.

Стадия I – преκлиническая стадия, на которой отсутствуют клинические признаки заболевания, но при случайном исследовании (КТ или панкреатография) выявляются характерные для ХП изменения.

Стадия II – начальные проявления, которые характеризуются частыми обострениями ХП. Рецидивы заболевания могут быть легкими или тяжелыми и угрожать жизни больного. На этой стадии возможны осложнения ХП.

Заболевание имеет тенденцию к прогрессированию от повторных болевых эпизодов до постоянных умеренных болей, что приводит к потере массы тела. Пациент может чувствовать себя больным, но может вести нормальный образ жизни. Этот период продолжается несколько лет.

С течением времени рецидивы становятся менее тяжелыми, но периоды между приступами остаются более тягостными из-за сохранения симптоматики. Иногда заболевание быстро прогрессирует, развивается атрофия ПЖ и нарушается ее функция. Возможен вариант, когда заболевание манифестирует экзокринной и эндокринной недостаточностью.

Стадия III характеризуется развитием постоянной симптоматики, особенно выражен болевой синдром. Больные могут стать зависимыми от наркотиков, очень мало едят. Появляются признаки экзокринной и эндокринной недостаточности.

Стадия IV – конечная стадия, для которой характерны атрофия ПЖ, экзокринная и эндокринная недостаточность, клинически проявляющиеся стеатореей, выраженной потерей массы тела и сахарным диабетом. Боль становится меньшей проблемой, обострения болезни пациентов не беспокоят. На этой стадии могут развиваться такие тяжелые системные осложнения ХП, как артериосклероз, сердечные и легочные заболевания.

Определив стадию болезни, врач еще на этапе клинического обследования может получить представление о степени выраженности патологического процесса в ПЖ у конкретного больного.

Достижения генетических и инструментальных исследований предоставили новые возможности для точной и ранней идентификации этиологических факторов ХП, которые отражены в новой классификации ХП TIGAR-O, названной по первым буквам английских названий факторов риска ХП.

Этиологическая классификация TIGAR-O представляет наиболее полный перечень возможных причин ХП на сегодняшний день и отражает результаты современных генетических исследований природы ХП.

Классификация TIGAR-O.

1. Токсико-метаболический ХП.
 - Алкогольный.
 - Курение табака.
 - Гиперкальциемия:
 - гиперпаратиреозидизм;
 - гиперлипидемия;
 - хроническая почечная недостаточность;
 - медикаменты;
 - токсины.
2. Идиопатический ХП.
 - Ранний идиопатический ХП.
 - Поздний идиопатический ХП.
 - Тропический:
 - тропический кальцифицирующий.
 - Фиброкалькулезный панкреатический диабет.
 - Другие.
3. Наследственный ХП.
 - Аутосомно-доминантный:

– катионический трипсиноген (мутация кодонов 29 и 122).

• Аутосомно-рецессивный / модификация генов:

- CFTR-мутация;
- SPINC1-мутация;
- катионический трипсиноген (мутация кодонов 16, 22 и 23);
- недостаточность α_1 -анти-трипсина.

4. Аутоиммунный ХП.

• Изолированный аутоиммунный ХП.

- Синдром аутоиммунного ХП:
 - синдром Шегрена;
 - первичный билиарный цирроз;
 - воспалительные заболевания кишечника: неспецифический язвенный колит, болезнь Крона.

5. Рецидивирующий и тяжелый острый панкреатит.

- Постнекротический (тяжелый) ОП.
- Рецидивирующий ОП.
- Сосудистые заболевания.
- После облучения.

6. Обструктивный ХП.

- *Pancreas divisum*.
- Заболевания сфинктера Одди.
- Протоковая обструкция (например, опухолью).
- Преампулярные кисты стенки двенадцатиперстной кишки.
- Посттравматические рубцовые изменения панкреатического протока.

Взаимосвязь между алкоголем и ХП предполагалась исследователями более 50 лет назад. На сегодняшний день установлено, что злоупотребление алкоголем служит основной причиной развития ХП в индустриально развитых странах. У 55–80% больных ХП определяется алкогольная этиология заболевания.

С недавнего времени в качестве этиологического фактора ХП стало рассматриваться курение сигарет. ХП у курящих наблюдается в 2 раза чаще, чем у некурящих, и риск развития заболевания растет в зависимости от количества выкуриваемых сигарет.

Курение приводит к истощению запасов витамина С и β -каротина,

а также снижает сывороточный уровень других антиоксидантов. При снижении антиоксидантной защиты происходит повреждение ткани ПЖ свободными радикалами, что значительно повышает риск развития ХП.

Курение может редуцировать панкреатическую секрецию бикарбонатов. Снижение их концентрации сопровождается повышением вязкости панкреатического сока и приводит к преципитации белка и закупорке протоков железы белковыми пробками. Повышение давления в протоках может служить причиной разрыва мелких протоков, выхода ферментов в паренхиму и самопереваривания ПЖ.

По данным некоторых авторов, курение снижает активность ингибитора трипсина, который секретируется ПЖ как дополнительный механизм защиты от преждевременной активации протеолитических ферментов в протоках железы. При снижении активности ингибитора трипсина повышается риск внутрипротоковой активации ферментов.

В последние годы появились сообщения о снижении уровня α_1 -антитрипсина в сыворотке крови у курящих сигарет. Недостаточность α_1 -антитрипсина отражена в классификации TIGAR-O в качестве этиологического фактора наследственного ХП, поэтому невозможно игнорировать риск развития ХП при приобретенном дефиците α_1 -антитрипсина.

Гиперкальциемия может стать причиной развития ОП в результате активации трипсиногена и стабилизации трипсина. О взаимосвязи гиперкальциемии и панкреатита начали говорить еще в 1957 г., когда было высказано предположение, что у ряда больных ХП следует искать гиперпаратиреоидизм. В настоящее время гиперпаратиреоидизм считается исключительно редкой причиной панкреатита. По данным эпидемиологических исследований, в разных регионах мира ХП встречается менее чем у 1% больных гиперпаратиреоидизмом.

Высокий риск развития ОП наблюдается при гиперлипидемии с уровнем триглицеридов более 500 мг/дл. Такое повышение содержания триглицеридов более характерно для наследственной гиперлипидемии. Исследователи разных групп установили, что острый рецидивирующий панкреатит чаще развивается при гиперлипидемии I и V типов (по Фредриксону, 1967). В литературе описаны также случаи панкреатита при гиперлипидемии IV типа.

Роль гиперлипидемии в этиологии ХП окончательно не установлена. Тем не менее нельзя игнорировать тот факт, что рецидивирующий тяжелый ОП при гиперлипидемии и его осложнения могут стать причинами длительного повреждения ткани ПЖ и вызывать необратимые морфологические изменения, характерные для ХП.

Пусковым механизмом развития ХП может послужить прием некоторых медикаментов, в частности анальгетических препаратов (Hangartner P.J., Buehler H., Muench R. и др., 1994). В проспективном исследовании, включавшем 95 больных с хронической почечной недостаточностью, у 11% лиц, злоупотреблявших анальгетиками, были выявлены панкреатические камни. У больных с почечной недостаточностью другого генеза кальцификация ПЖ отсутствовала.

Хроническая почечная недостаточность любого происхождения повышает риск развития острого и хронического панкреатита. Морфологические и функциональные нарушения в ПЖ при хронической почечной недостаточности обусловлены уремией, которая оказывает прямое токсическое воздействие на ПЖ. Кроме того, изменение профиля гастроинтестинальных гормонов при хронической почечной недостаточности нарушает регуляцию панкреатической секреции ферментов и бикарбонатов.

Идиопатический ХП характеризуется клиническими, морфологическими и гистологическими

признаками ХП, но точная идентификация этиологического фактора в момент исследования не представляется возможной. Идиопатический ХП чаще наблюдается у мужчин. Соотношение числа мужчин и женщин, страдающих идиопатическим ХП, составляет 7 : 1.

Этиологическая классификация TIGAR-O выделяет следующие формы идиопатического ХП:

1) ранний идиопатический, или идиопатический ювенильный, ХП, развивающийся в возрасте около 15–25 лет;

2) поздний идиопатический, или идиопатический сенильный, ХП, манифестирующий в возрасте 55–65 лет.

У первых кальцификация ПЖ, а также экзокринная и эндокринная недостаточность развиваются гораздо медленнее, чем у вторых, однако боль у молодых пациентов выражена сильнее. При идиопатическом сенильном ХП абдоминальная боль отсутствует в 50% случаев.

До последних лет тропический панкреатит связывали с особенностями питания больных. На сегодняшний день представления об этиологических факторах тропического ХП изменились. Исследователи все более склоняются к идее наследственной природы заболевания. Кроме того, развитию панкреатита способствует влияние неопределенных внешних факторов, поиск которых продолжается. В связи с неясной этиологией тропического ХП классификация TIGAR-O рассматривает тропический ХП как вариант идиопатического ХП.

Тропический панкреатит встречается в тропических регионах. Описаны две формы тропического ХП – кальцифицирующий и фиброкалькулезный.

Тропический кальцифицирующий панкреатит характеризуется частыми эпизодами тяжелой абдоминальной боли, выраженной кальцификацией ПЖ и снижением экзокринной ее функции.

Фиброкалькулезный панкреатический диабет манифестирует

клиническими признаками эндокринной недостаточности ПЖ, и сахарный диабет у этих больных служит первым и главным критерием диагностики ХП.

Этиологическая классификация TIGAR-O представляет четыре наиболее изученных гена, мутации которых предрасполагают к развитию наследственного панкреатита. Это ген катионического трипсинагена (PRSS1), ген муковисцидоза (CFTR), ген панкреатического секреторного ингибитора трипсина (SPINK) и ген полиморфизма α_1 -титрипсина.

Аутоиммунный ХП может встречаться изолированно или как синдром при многих аутоиммунных заболеваниях (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, болезнь Крона, неспецифический яз-

венный колит, синдром Шегрена и др.). Для аутоиммунного ХП наряду с типичными клиническими, лабораторными, морфологическими и гистологическими признаками характерна гипергаммаглобулинемия. Недавние исследования профиля аутоантител у больных аутоиммунным ХП показали, что у пациентов могут определяться антинуклеарные антитела, антитела к лактоферрину, ревматоидный фактор и антитела к гладкой мускулатуре.

Классификация TIGAR-O впервые рассматривает ОП как возможный этиологический фактор ХП. Так, классификация включает вариант развития ХП после тяжелого ОП с некрозом ткани ПЖ. Множественные эпизоды ОП также могут приводить к структурным изменениям ПЖ и развитию ХП.

ХП, ассоциированный с заболеваниями сосудов, возможен при гиперлипидемии. Обструктивный ХП развивается при непроходимости панкреатического протока, причинами которой могут быть опухоль, посттравматические или послеоперационные стриктуры и (или) рубцовые изменения протока ПЖ, преампулярные дивертикулы или кисты двенадцатиперстной кишки, заболевания сфинктера Одди и *pancreas divisum*.

Таким образом, приведенные данные позволяют заключить, что современная классификация ХП отражает последние достижения панкреатологии и способствует лучшему пониманию причин и механизма развития воспалительных заболеваний ПЖ, что облегчает выбрать индивидуальную оптимальную лечебную стратегию и тактику.

Список литературы

1. Chari S.T., Singer M.V. The problem of classification and staging of chronic pancreatitis: proposal based on current knowledge and its natural history // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 29. – P. 949–960.
2. Gyr K., Singer M. V., Sarles H. Pancreatitis: Concepts and Classifications. Proceedings of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28–30, 1984. – Amsterdam: *Experta Medica*, 1984.
3. Lankisch P.G. Klinik der chronischen Pankreatitis – Stadieneinteilung und Prognose // *J. Moessner, G. Adler, U. Foelsch,*

- M.V. Singer. Erkrankungen des exkretorischen Pankreas.* – Jena: *Gustav Fischer*, 1995. – S. 334–335.
4. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L. et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 107. – P. 1481–1487.
5. Pfueter R. H., Barmada M. M., Bruns-kil A. P. J. et al. SPINK1/ PSTI polymorphism act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 119. – P. 615–623.
6. Sarles H. Definition and classification of pancreatitis // *Pancreas.* – 1991. – Vol. 6. – P. 470–474.
7. Sarles H., Adler G., Dani R. et al. The

- pancreatitis classification of Marseilles, Rom 1988 // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 24. – P. 641–642.
8. Sarner M, Cotton P. B. Classification of pancreatitis // *Gut.* – 1984. – Vol. 25. – P. 756–759.
9. Sarner M. Classification of chronic pancreatitis // *Pancreatic Disease – Progress and Prospects / Eds. C.D. Johnson, C. Imrie.* – Heidelberg: *Springer-Verlag*, 1991. – P. 171–176.
10. Singer M. V., Gyr K., Sarles H. Revised classification of pancreatitis: report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28–30, 1984 // *Gastroenterology.* – 1985. – Vol. 89. – P. 683–690.

УДК 616.37-002.2-085.243

Возможности стандартизации в малоинвазивной диагностике злокачественных лимфом

А.В. Борсуков

(Клиника факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии)

Необходимость ранней диагностики злокачественных лимфом не требует доказательств. Развитие новых инструментальных методов исследования (магнитно-резонансная томография, спиральные КТ, ультразвуковая диагностика с доплерометрией и т. д.) дают все больше неинвазивной информации о патологическом процессе. Однако с учетом требований современных классификаций (ANN ARBOR, REAL) для оптимизации лечения необходима морфологическая верификация лимфом. Проблеме совершенствования малоинвазивных диагностических вмешательств под ультразвуковым контролем при подозрении на злокачественную лимфому и посвящено настоящее исследование. С позиций медицины, основанной на доказательствах, предложены 5-этапный диагностический алгоритм при данной патологии и унифицированные методики использования инструментария, выделены наиболее информативные стандартизированные пункционные программы.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, пункция, злокачественные лимфомы, стандартизация.

В медицине начала XXI века выделяется своей динамичностью совершенствования и сложностью такой раздел онкогастроэнтерологии, как лимфопролиферативные заболевания. На последних научных конференциях и в программных публикациях все больше стали уделять внимание совершенствованию современных принципов диагностики, стратегии медикаментозной терапии будущего, протоколов многоцентровых рандомизированных исследований [4, 8].

Однако центральным звеном рабочих классификаций, включая как отечественные, так и ANN ARBOR, REAL, является ранняя морфологическая верификация патологического процесса [6, 11]. Проблеме развития этого раздела малоинвазивной лучевой диагностики

в онкогастроэнтерологии в виде стандартизации манипуляций уделено недостаточно внимания [2, 10]. Имеются также противоречивые данные об опасности тонкоигльной пункции селезенки, что требует проведения новых исследований [1, 3, 7].

Отсюда следуют сложности воспроизводимости применяемых методов в исследовательских медицинских центрах и трудности метаанализа в этом разделе научных работ [9]. Изложенное всецело противоречит направлению доказательной медицины, являющейся базисной в клинических дисциплинах нового столетия.

Цель настоящей работы – разработка стандартов, основанных на принципах доказательной медицины, программы биопсии под *ультразвуковым* (УЗ) контролем очаго-

вых поражений в зоне селезенки при некоторых типах злокачественных лимфом.

Материал и методы исследования

В клинике факультетской терапии *Смоленской государственной медицинской академии* (СГМА) на базе городской клинической больницы № 1 с 1995 по 2002 г. обследованы более 180 больных с предварительным диагнозом «злокачественная лимфома». Из них выявлены 32 пациента с *очаговыми поражениями* (ОП) селезенки (18 женщин и 14 мужчин в возрасте от 37 до 69 лет) и 5 больных с ОП неясной локализации (селезенка, левая почка).

При клинико-лабораторном обследовании не выявлены другие очаговые образования в грудной и

брюшной полости, а также поверхностной локализации (стадия I по ANN ARBOR). Больных с очаговой патологией иной локализации в выборку не включали.

Дальнейшее исследование проводили по стандартизированному протоколу с учетом принципов GCP после разрешения этического комитета СГМА на данную научную разработку. При информированном согласии пациента проводили серию диагностических *пункционно-аспирационных биопсий* (ПАБ) под УЗ-контролем по стандартизированной методике с учетом диаметра и типа игл и кратности манипуляций.

Полученный морфологический материал оценивали по двойному слепому методу, УЗ-семиотику очаговых поражений – по стандартизированному протоколу с использованием средних величин \bar{x} , $m_{\text{ж}}$ статистических критериев Пирсона χ^2 , Стьюдента t , Колмогорова–Смирнова λ и вероятности ошибки p . Клиническое наблюдение и УЗ-мониторинг осуществляли в течение 1–5 лет после морфологической верификации диагноза и начала адекватного лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Алгоритм диагностического исследования включал *пять* этапов (рис. 1).

На I этапе выявляли очаговые поражения селезенки или участок неоднородной структуры в зоне «левая почка – селезенка».

На II этапе давали стандартизированную оценку УЗ-семиотики ОП по нескольким группам признаков (с основами экспертной оценки дифференциации очага). По этим результатам больных распределяли на *три* потока:

- 1) очаги с кистозной структурой (условно доброкачественные, $n=25$);
- 2) очаги с солидной структурой (условно злокачественные, $n=12$);
- 3) группу «неопределенности» (в настоящем исследовании выделены не были).

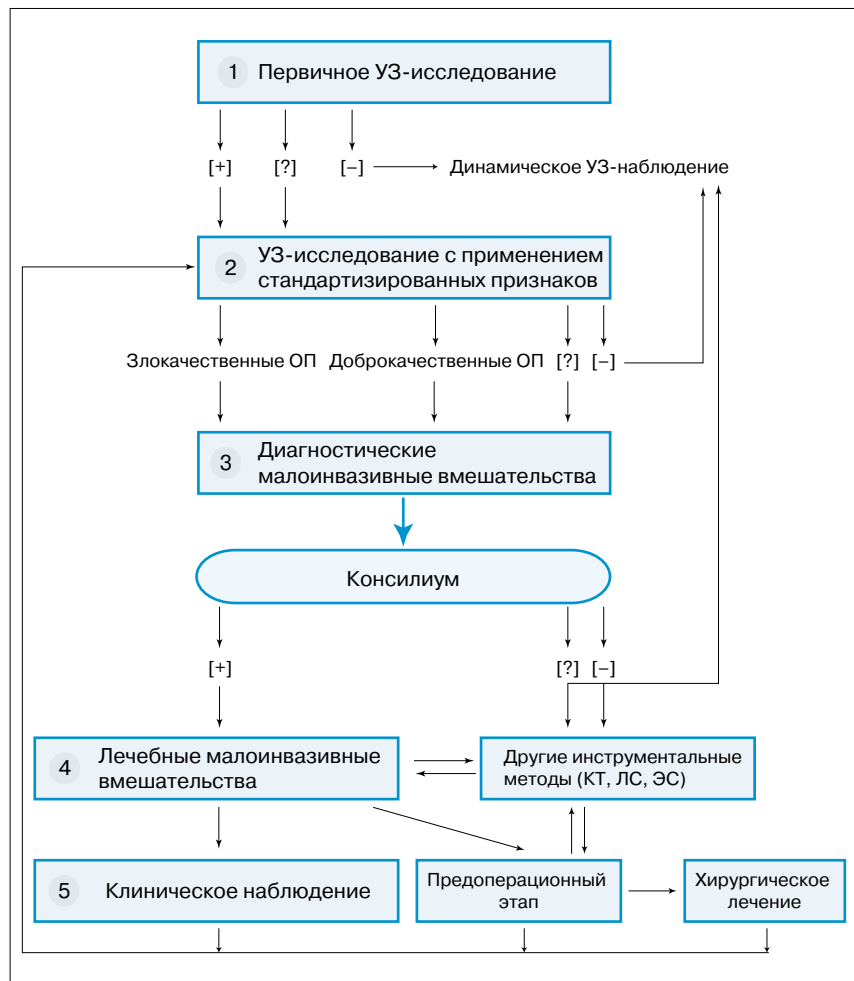


Рис. 1. Алгоритм обследования и лечения очаговых поражений селезенки с использованием ультразвуковой томографии, включая малоинвазивные вмешательства под ультразвуковым контролем: [+] – ОП выявлено, [-] – ОП не выявлено, [?] – результат исследования сомнительный

У больных с кистозными образованиями чаще всего встречались четкие неровные контуры (58,5%) и четкие ровные контуры (33,2%). Подкапсульно локализовались 50,2% кистозных полостей. ОП интрапаренхиматозно располагались в 14,5% случаев. Наиболее частой была неправильная форма ОП кистозного характера (50,2%).

Подкапсульное расположение и неправильная форма характерны для посттравматических кист. Гипоэхогенная структура очага определялась у 66,8% больных. Во всех случаях врожденных кист визуализировалась анэхогенная структура ОП (24,9%). Во внутреннем строении ОП кистозного характера наиболее часто встречались единичные упорядоченные включения.

Одинаково часто (24,9%) встречались такие признаки, как «отсутствие эховключений» и «множество беспорядочных эховключений». Полость располагалась в центре очага у 75% пациентов. Во всех случаях посттравматических кист (24,9%) полость локализовалась в периферических отделах патологического очага. В 73,4% случаев позади кисты имела гиперэхогенная полоса, а в 16,0% признаки вне очага отсутствовали.

При анализе прямых признаков у больных с плотными очагами селезенки наиболее часто встречались нечеткие неровные контуры и интрапаренхиматозная локализация ОП (62,5%). В 37,5% случаев очаг имел нечеткие контуры и располагался в воротах селезенки и

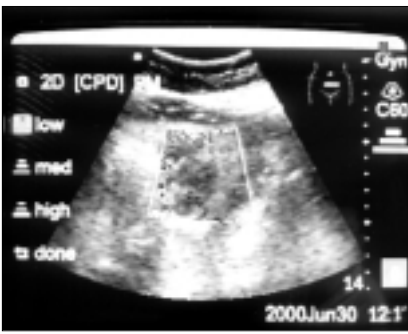


Рис. 2. Ультразвуковая томограмма злокачественной лимфомы в срединном сегменте селезенки с распространением в зону ворот: в режиме энергетического «доплера» кровотока в очаге резко ослаблен и деформирован

рядом с левой почкой. Форма очагов в этой группе больных была более разнообразной: у 37,5% – округлая, у 25% – овальная или неопределенная, у 12,5% – неправильная.

Внутренняя структура очагов в 50% случаев состояла из единичных беспорядочных или множества беспорядочных эховключений. Полостей в очаге у этих больных не выявлено. У 75% больных признаки вне очага отсутствовали, у 25% имелась эхопозитивная «полоса» позади очага.

У больных с очагами только в селезенке выявлялись следующие особенности УЗ-структуры: у 75% – увеличение селезенки, у 37,5% – контуры четкие ровные или четкие неровные. Нечеткие неровные контуры органа встречались реже (25%).

Звукопроводимость ни у кого не изменялась, а экзогенность паренхимы сохранялась у 62,5% больных. Эхонеоднородность во

всех отделах органа отмечена в 37,5% случаев. Очень часто (75%) наблюдались увеличенные лимфатические узлы ворот селезенки. Одинаково часто (12,5%) встречалась дополнительная доля или недифференцируемый очаг (интраоперационно обнаруживалось прорастание лимфосаркомы в ворота селезенки). Деформация селезеночной вены наблюдалась у 62,5% пациентов, у 25% очаг сочетался с расширением этого сосуда. Васкуляризация очагов была ослаблена и деформирована в 100% случаев (рис. 2).

После статистической обработки полученных результатов достоверно информативными признаками для ОП в зонах селезенки и левой почки с учетом заключительного диагноза оказались *локализация очага, его форма, наличие в нем полости и количество очагов*.

На III этапе проводили одну ПАБ. По результатам исследования биоптата определяли дальнейшую программу пункций.

Диагностические пункции в группе с ОП в зонах селезенки и левой почки выполняли у всех больных, включая пациентов с *ложноположительными* (ЛП) результатами УЗ-исследования.

Таким образом, диагностическую биопсию провели у 12 пациентов с кистозными ОП и у 198 – с плотными. На этом этапе не уточняли органную принадлежность очагов, так как даже использование скинтиграфии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии и методик усиления не давало четкого ответа на этот вопрос (рис. 3).

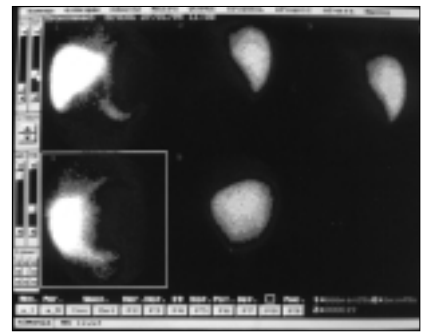


Рис. 3. Гамма-сцинтиграмма большого П. с объемным образованием в проекции селезенки и левой почки: визуализируется деформация левой доли печени очагом размером более 200 мм с дефектом накопления препарата (занимает практически весь объем очага)

Для повышения эффективности этих диагностических манипуляций опытным путем опробовали различные программы ПАБ, из которых отобрали наиболее эффективные и обоснованные (табл. 1, 2). Ни в одном случае после пункций селезенки внутрибрюшных кровотечений не возникало, у 2 пациентов появились подкапсульные гематомы объемом менее 10 мл, которые организовались в течение месяца после биопсии.

Как следует из данных табл. 1, отмечена существенная разница в информативности пункций при использовании различных типов игл ($p < 0,05$). *Ложноотрицательные* (ЛО) результаты получены у больных с жидкостной фракцией в зоне пункции. В 2 случаях (группа больных с плотными очагами) биоптаты были «сухими».

У других пациентов наблюдались ЛП ошибки, связанные со сложным клиническим трактовани-

Таблица 1. Сравнение показателей информативности при однократных пункциях различными типами игл

Клинический диагноз	Число биопсий		Из них диагноз					
			подтвержден		не подтвержден			
	о	р	о	р	ЛП		ЛО	
				-	+	-	+	
Плотные очаги	12	12	9	10	2	2	2	-
Кистозные очаги	25	25	19	22	1	1	5	2
Всего ...	37	37	28	32	3	3	7	2

Примечание: о – пункционная игла G 21 – 140 мм с обычным краем, р – пункционная игла G 21 – 140 мм с режущим краем, ЛО – неинформативность цитологического материала, ЛП – сложность трактования клеточного пунктата.

Таблица 2. Результаты кратности биопсий у больных с очаговыми поражениями селезенки иглой G 22 с обычным краем

Клинический диагноз	Число ПАБ	Из них результаты							
		ИП				ЛО+ЛП			
		1-кр.	2-кр.	3-кр.	4-кр.	1-кр.	2-кр.	3-кр.	4-кр.
Плотные очаги	12	8	9	10	10	4	3	2	2
Кистозные очаги	8	5	6	7	7	3	2	1	1

Примечание: кр. – кратность биопсий.

Таблица 3. Стандартизированные программы диагностических биопсий при подозрении на злокачественные лимфомы

Клинический диагноз	Иглы
Кистозные очаги	G 22 (о) → G 21 (р) → G 21 (р) → G 22 (о)
Плотные очаги	G 21 (р) → G 21 (р) → G 21 (р)

Примечание: р – игла с режущими краями, о – игла с обычным краем.

ем цитологического материала. Во всех очагах с кистозной структурой взятого материала было достаточно: 6–9 информативных мазков после одной пункции. Один ЛО результат в этой группе объяснялся тем, что не получили клеточного материала из более плотной экзопозитивной зоны, хотя содержимое кистозной фракции ОП было выделено. Это обстоятельство расценили как ЛО результат.

Повышение информативности наблюдается последовательно на протяжении 3 пункций. Дальнейшее увеличение кратности биопсий не изменяет показателей в обеих группах. При сравнении аналогичных программ с использованием игл

G 22 и G 21 одного типа статистически достоверной разницы не выявили ($\chi^2 = 0,56$, $p > 0,05$).

Таким образом, целесообразно предположить, что необходимы различные подходы к очагам кистозной и плотной (солидной) структуры, мультифокальный забор тканевого материала с исключением из зон аспирации по ходу пункционного канала участков кистозной структуры в плотных очагах.

По результатам III этапа алгоритма нами предложены программы диагностических пункций (табл. 3).

Две программы у кистозных очагов основаны на количестве аспирированной жидкости и изменении экзоструктуры очага после биопсии. В случае, когда количество жидкости невелико (меньше или равно 5 мл), изменений структуры ОП не наблюдается и цитологически имеется ЛО результат, то используется повторная биопсия иглой G 22 (о).

При повторном ЛО результате необходимо использовать другие инструментальные инвазивные средства. Когда же после аспирации большего количества жидкости (> 5 мл) выявляются эхонеоднородные зоны в проекции очага, необходимо использовать иглы с режущими краями для забора тканевого субстрата ОП. На любом этапе

данной программы при получении информативного цитологического заключения повторные биопсии не проводятся.

В других случаях, при отрицательной 3-кратной пункции ОП (как кистозной, так и солидной структуры), продолжение малоинвазивных манипуляций неэффективно и требуется коррекция диагностического алгоритма с вовлечением других методов исследования (лапароскопия, эндоскопические методы и т. д.) на IV этапе.

Благодаря применению указанных программ существенно улучшились возможности диагностических малоинвазивных манипуляций на III этапе диагностического алгоритма в соответствии с классификацией REAL. Всего выявлено опухолей: 18 случаев – из Т-клеток и естественных киллеров (NK), 7 – из периферических В-клеток, 4 – из периферических Т-клеток (2 пациента с Т-клеточным хроническим лимфолейкозом и 1 – с ангиодентрической лимфомой).

В зоне левой почки ($n=5$) выявлены увеличенные лимфатические

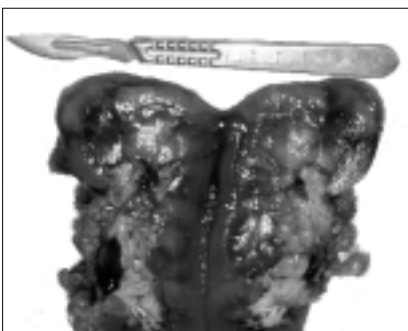


Рис. 4. Макропрепарат левой почки больного П: в верхнем полюсе определяется метастаз в паранефральные лимфатические узлы с прорастанием в корковый слой почки

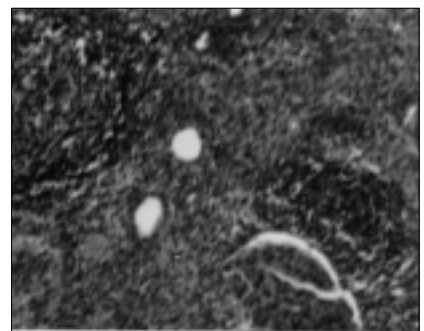


Рис. 5. Гистологический препарат почки больного П. Определяются лимфоидные инфильтраты атипичного строения (опухоль из периферических В-клеток), окраска гематоксилином и эозином, x 90

узлы (опухоль из периферических В-клеток).

Данные заключения, полученные на III этапе диагностического алгоритма, совпали с заключительным клиническим диагнозом: после оперативного лечения в 18 случаях и последующего гистологического исследования периферических лимфатических узлов через 6–12 мес после указанных пункций на фоне химиотерапии и прогрессирования болезни (рис. 4, 5).

Суммарная чувствительность метода ультразвуковой томографии с диагностическими манипуля-

циями составила 97,5%, специфичность – 94,1%, точность – 95,6%.

Выводы

1. Для улучшения ранней дифференциальной диагностики у больных с подозрением на злокачественную лимфому требуется четкое этапное соблюдение диагностического алгоритма с использованием стандартизированного протокола ультразвуковых исследований.

2. Целесообразно и экономически обоснованно первым из инстру-

ментальных методов исследования применять ультразвуковую томографию в комплексе с пункционно-аспирационной мультифокальной контролируемой биопсией.

3. Использование для пункций селезенки игл диаметром менее 0,8 мм информативно и безопасно с точки зрения возникновения кровотечения.

4. В рамках доказательной медицины необходима стандартизация программ биопсий различных по внутренней структуре очаговых поражений в зонах проекции селезенки и левой почки.

Список литературы

1. Гаврилин А.В. Чрескожные вмешательства при жидкостных образованиях селезенки // *Анналы хир. гепатол.* [Минск: Наука]. – 2000. – Т. 5, № 2. – С. 270.
2. Клиническая онкология / Под ред. Н.Н. Блохина, Б.Е. Петерсона. – М: Медицина, 1979. – Т. 1. – 716 с.
3. Комплексная лучевая диагностика заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства: Атлас / РАМН, Ф.И. Комаров и др. – М.: Медицина, 1993. – С. 12–20.
4. Пивник А.В. Лечение злокачественных лимфом // *Русск. мед. журн.* – 1999. – Т. 7, № 10. – С. 1256–1263.
5. Предраковые состояния / Под ред. Р.Л. Картера. – М: Медицина, 1987. – 196 с.
6. Современные подходы к диагностике и лечению злокачественных лимфом: Российско-голландская конференция. – СПб, 2001. – С. 14–68.
7. Справочник по онкологии. – М.: КАП-ПА, 1996. – 295 с.
8. Яхнина Е.И., Асцатуров И.А., Аль-Ради Л.С. и др. Лимфоцитомы селезенки – отдельная нозологическая форма, требующая специфической тактики ведения // *Тер. арх.* – 1996. – Т. 68, № 7. – С. 48–57.
9. Canellos G.P., Lister T.A., Sclar J.L. *The Lymphomas.* – W.B. Saunders Company, 1998. – 581 p.
10. Foley J.F., Vose J.M., Armitage J.O. *Current Therapy in Cancer.* – 2nd ed. – W.B. Saunders Company, 1999. – 550 p.
11. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from the International Lymphoma Study Group // *Blood.* – 1994. – Vol. 84, N 5. – P. 1361–1392.

УДК 616.37-002.2-085.243

Эффективность париета в комплексной терапии обострения хронического панкреатита

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, А.И. Пирогова, Е.В. Овсянникова

(Московский государственный медико-стоматологический университет)

Исследовалась эффективность ингибитора протонной помпы (ИПП) рабепразола (париета) в комплексной терапии обострения хронического панкреатита. Стандартную терапию и ИПП получали 68 больных с обострением хронического панкреатита, из них 20 – омепразол по 20 мг/сут, 23 – омепразол по 40 мг/сут, 25 – рабепразол по 20 мг/сут. На фоне лечения рабепразолом достоверно быстрее редуцировался болевой абдоминальный синдром начиная с первых суток после приема препарата. По данным суточного мониторинга рН желудочного содержимого, после приема париета достоверно сокращался латентный период и существенно возросло время с рН > 4, чем при использовании омепразола. На фоне приема ИПП уменьшилась экспрессия провоспалительных и регуляторных цитокинов, особенно при лечении париетом.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, цитокины.

Термином «хронический панкреатит» (ХП) обозначают группу хронических болезней поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, с фазово-прогрессирующими очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративными и деструктивными изменениями ее экзокринной части, атрофией железистых элементов (панкреоцитов) и замещением их соединительной (фиброзной) тканью, изменениями протоковой системы ПЖ с образованием кист и конкрементов и с нарушениями экзо- и эндокринной функций [9].

По распространенности и росту заболеваемости населения, временной его нетрудоспособности и причине инвалидизации ХП яв-

ляется важной социально-экономической проблемой современной медицины. В структуре заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта указанная патология составляет 5,1–9,0% [1], а в общей клинической практике – 0,2–0,6% [6].

В последние 30 лет отмечена мировая тенденция к увеличению заболеваемости острым и ХП более чем в 2 раза [2, 12].

В России отмечен более интенсивный рост заболеваемости ХП. Его распространенность среди взрослых составляет 27,4–50 случаев на 100 000 населения [5].

По данным бюро медицинской статистики Комитета здравоохранения Москвы, заболеваемость ХП удвоилась с 1993 по 1998 г. Распространенность болезней ПЖ

среди взрослых москвичей в последние 10 лет увеличилась в 3 раза, в то время как у подростков данный показатель увеличился более чем в 4 раза [11].

В клинической картине ХП преобладает *болевой абдоминальный синдром* (БАС), разнообразный по характеру и интенсивности. В большинстве случаев он связан с нарушением оттока панкреатического сока и увеличением объема секреции ПЖ, приводящих, как следствие, к внутрипротоковой гипертензии [15].

Основное направление в лечении ХП – уменьшение секреции и внутрипротокового давления в ПЖ с целью создания функционального покоя органа, что позволяет рассчитывать на купирование БАС.

Одним из механизмов стимуля-

ции панкреатической секреции считаются желудочная гиперсекреция и ацидификация двенадцатиперстной кишки, приводящие к повышению синтеза холецистокинина и секретина [5, 8]. Данный факт явился причиной введения в комплексную терапию обострения ХП антисекреторных препаратов – фамотидина [10], омепразола [6], лансопризола [9]. Однако до сих пор нет однозначного подхода к назначению блокаторов желудочной секреции при ХП в стадии обострения.

В последние годы появилось множество свидетельств эффективности нового ИПП – *рабепразола (париета)* – в лечении язвенной болезни и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [4, 13, 14]. Имеются неоспоримые доказательства преимущества париета как препарата нового поколения: хорошая клиническая переносимость, минимум побочных эффектов и безопасность применения, в том числе у лиц пожилого возраста, быстрая конвертация в активную форму и значительная выраженность антисекреторного действия [13].

Следует отметить, что одним из преимуществ рабепразола перед другими ИПП является неферментный путь метаболизма с образованием тиоэфиров, в то время как меньшая часть препарата метаболизируется посредством системы цитохрома P450, что и определяет отсутствие лекарственного взаимодействия с препаратами других фармакологических групп [16, 17].

Целью нашего исследования явилось изучение клинической эффективности *париета* в комплексной терапии обострения ХП.

Материал и методы исследования

В исследование включены 68 больных с обострением ХП, в том числе 26 (38,2%) мужчин и 42 (61,8%) женщины. Их средний возраст – 54,2±5,6 года. Средняя длительность анамнеза – 6,5±1,8 года.

По этиологическому фактору обследованные пациенты распределялись следующим образом: 48,5% – с *алкогольным ХП*, 39,7% – с *билиарным ХП*, 8,9% – со *смешанным вариантом ХП*. У 2,9% больных причину развития ХП установить не удалось (идиопатический ХП).

Всем больным проведены:

- физикальное обследование;
- эзофагогастродуоденоскопия;
- ультразвуковое исследование и компьютерная томография органов брюшной полости;
- суточный мониторинг рН желудочного содержимого;
- стандартное биохимическое исследование крови с включением тестов на панкреатические амилазу и липазу;
- исследование активности трипсина крови (радиоиммунологическим методом с помощью набора фирмы «Cis bio International»);
- определение активности эластазы-1 кала (твердофазным иммуноферментным методом с помощью наборов ELISA фирмы «ScheBo Biotech»);
- копрологическое исследование;
- исследование концентрации сывороточных цитокинов (твердофазным иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов ООО «Цитокин» и «Протеиновый контур»).

Критерии включения в исследование (диагноз считали доказанным, и пациента исследовали при наличии одного и более признаков из каждой группы критериев):

- 1) *anamnestические* (регулярное употребление алкоголя, табакокурение и (или) доказанная патология желчного пузыря, общего желчного протока, сфинктера Одди);
- 2) *клинические и лабораторные* (характерный БАС при отсутствии другой причины его возникновения, гиперамилаземия, гиперлипаземия, гипертрипсинемия, гиперамилазурия, активность эластазы кала не менее 100 мкг/г, стеаторея);
- 3) *данные лучевых методов диагностики* (увеличение размеров,

неровность контуров и неоднородность паренхимы ПЖ, дилатация панкреатического протока более 2 мм в диаметре, повышение экзогенности стенок вирзунгова протока).

Критерии исключения из исследования:

- гепатит и цирроз печени любой этиологии в анамнезе или выявленные впервые;
- эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в момент исследования;
- холелитиаз;
- осложненные формы ХП;
- выраженная внешнесекреторная недостаточность ПЖ (активность эластазы кала менее 100 мкг/г).

Больным назначали стандартную терапию: креон из расчета 50 000 ЕД FIP липолитической активности в сутки и баралгин 5 мл внутримышечно 2 раза в сутки.

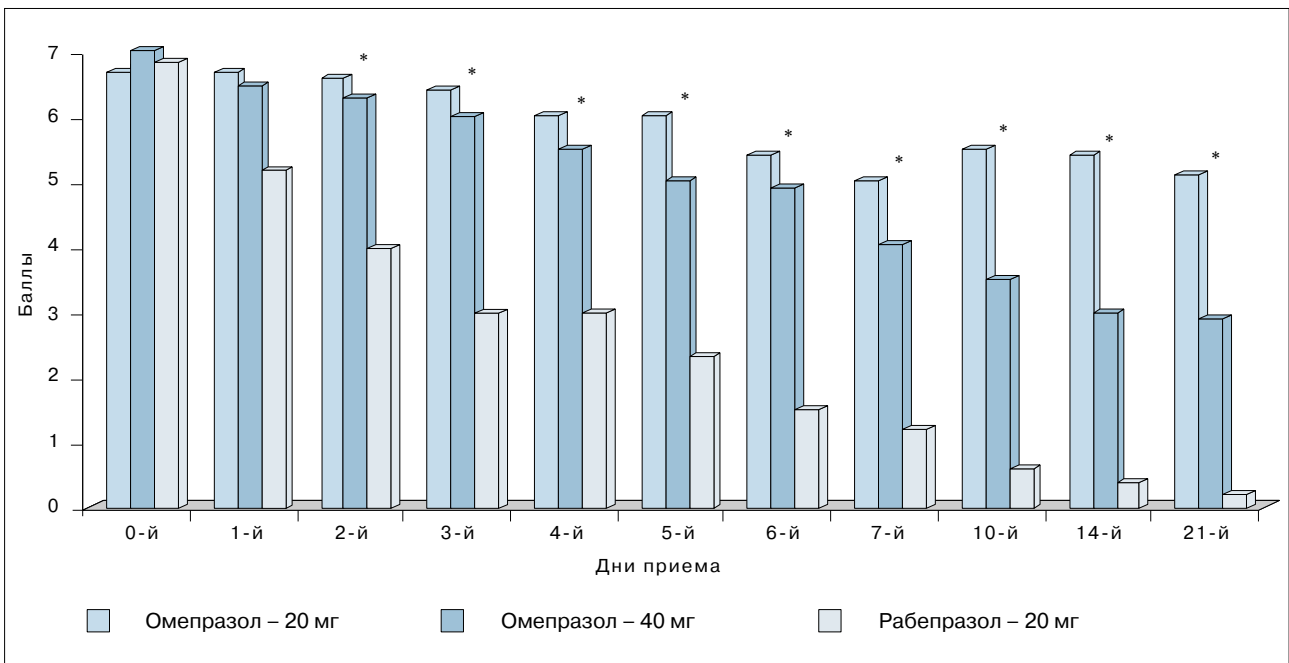
Всех больных разделили на три группы, сопоставимые по полу, возрасту, этиологическому фактору и выраженности БАС:

- 1-я (n=20) получала омепразол по 20 мг/сут;
- 2-я (n=23) – омепразол по 40 мг/сут (2 приема по 20 мг);
- 3-я (n=25) – рабепразол (париет) по 20 мг/сут.

В качестве контрольной группы обследованы 18 практически здоровых лиц (средний возраст – 46,7±4,1 года).

Суточное мониторирование рН желудочного содержимого проводили портативным ацидогастрометром «Гастроскан-24» («Исток-Система»), автоматически регистрировавшего рН в теле желудка и двенадцатиперстной кишке в течение суток. Установку зонда контролировали рентгеноскопически. При первичном обследовании использовали модифицированную методику пролонгированного (48-часового) рН-мониторирования, разработанную на нашей кафедре (*пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета*) [7].

В первые 24 ч исследовали базальное кислотообразование, в



* Достоверность отличий между группами, принимавшими омепразол и рабепразол, $p < 0,05$.

Рис. 1. Динамика болевого абдоминального синдрома при хроническом панкреатите по 10-балльной шкале

последующие 24 ч ставили фармакологическую пробу с препаратом. Если по данным фармакологической пробы в теле желудка pH превышал 4,0 в течение менее 5 ч за сутки, то пациента считали резистентным к данному препарату и исключали из исследования.

На 10-е сутки от начала терапии всем больным проводили контрольное pH-мониторирование по стандартной методике (24-часовое) для отсроченной оценки эффективности антисекреторной терапии.

Критериями оценки антисекреторного эффекта являлись продолжительность латентного периода – время от момента приема препарата до подъема интрагастрального pH > 4 – и продолжительность действия препарата (по времени) с интрагастральным pH > 4.

Динамику БАС оценивали по методике субъективной оценки выраженности болевого синдрома по 10-балльной шкале [3]. Показателями эффективности терапии также считали изменение активности панкреатических ферментов в крови и моче и динамику концентрации сывороточных цитокинов.

Результаты исследования и их обсуждение

Интенсивность БАС до назначения терапии в 1–3-й группах достоверно не отличалась и составила $6,9 \pm 1,8$, $7,2 \pm 2,1$ и $7,3 \pm 1,5$ балла соответственно. По истечении 1-х суток от начала терапии только у больных 3-й группы значительно снизилась интенсивность БАС – до $5,3 \pm 0,6$ балла. Однако данная тенденция достоверной не оказалась.

Со 2-х суток и до конца 3-й недели лечения у больных, получавших в составе комплексной терапии рабепразол, отмечена достоверно более низкая ($p < 0,05$) выраженность БАС (рис. 1).

К 3-м суткам лечения средняя интенсивность БАС на фоне приема париета снизилась до 3 баллов и была в 2 раза меньше выраженности болей на фоне приема 40 мг омепразола. Как видно из данных рис. 1, к окончанию 1-й недели лечения выраженность болей у пациентов 3-й группы (с ХП), принимавших париет, была в 4,5 и 3,4 раза меньше, чем в 1-й и 2-й группах. К 10-м суткам лечения данная разница достигла 9,5 и 6 раз соот-

ветственно, то есть почти на порядок превышала эффективность приема 20 мг омепразола.

Уменьшение интенсивности БАС и его купирование на фоне комплексной терапии позволило постепенно отменить баралгин (рис. 2).

В 3-й группе БАС был купирован в течение 1-х суток у 3 ($12,0 \pm 6,6\%$) больных. Начиная со 2-х суток и до конца лечения в этой группе (получавшей рабепразол) достоверно меньше больных нуждалось в обезболивающей терапии, чем в 1-й и 2-й ($p < 0,05$).

По данным суточного мониторинга pH желудочного содержимого (1-й этап пролонгированной pH-метрии), гипо- и анацидных состояний у больных ХП не выявили (рис. 3). Гиперацидность отмечена у 60, 56,5 и 64% больных 1, 2 и 3-й групп соответственно. Выявлено выраженное закисление содержимого двенадцатиперстной кишки: средний pH в ней составил $2,40 \pm 0,75$.

Длительность латентного периода (2-й этап пролонгированной pH-метрии, рис. 4.) при первичном приеме омепразола составила $157,3 \pm 14,2$ мин; при приеме рабе-

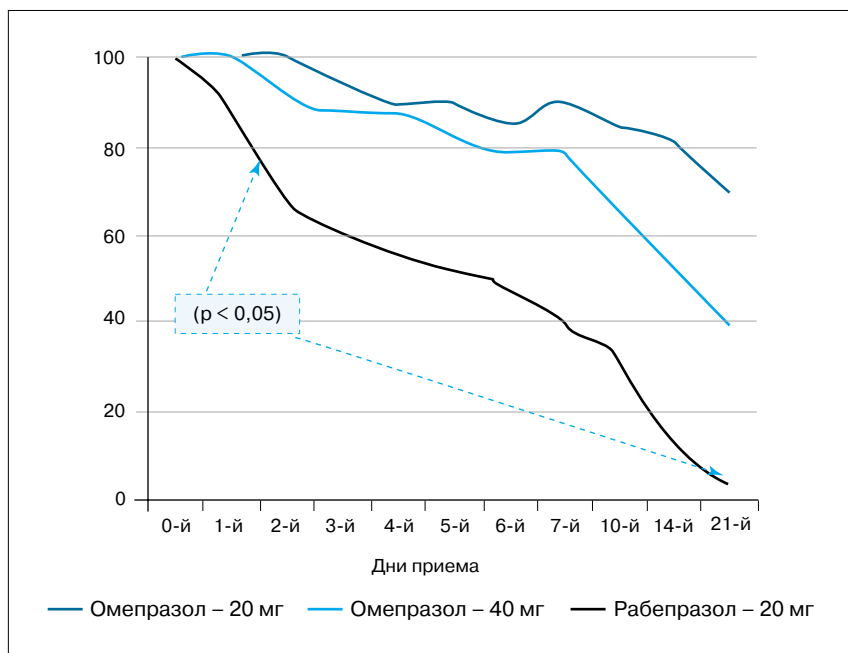


Рис. 2. Частота больных, прекративших использование анальгетиков в схемах комплексной терапии обострения хронического панкреатита, %

празола – $67,5 \pm 5,3$ мин ($p < 0,05$). Продолжительность действия препаратов по времени с интрагастральным $pH > 4$ в 1-е сутки лечения составила $504,2 \pm 67,8$, $910,2 \pm 37,2$ и $1020,4 \pm 27,0$ мин в 1, 2 и 3-й группах соответственно. Продолжительность действия рабепразола была достоверно больше, чем омепразола, в дозах 20 и 40 мг ($p < 0,05$).

При контрольном pH-мониторинге через 10 дней от начала антисекреторной терапии (рис. 5.) продолжительность действия препаратов по времени с интрагастральным $pH > 4$ увеличилась: $577,0 \pm 47,6$, $1070,9 \pm 29,8$ и $1330,5 \pm 24,1$ мин соответственно. Продолжительность действия рабепразола при курсовом приеме существенно увеличилась ($p < 0,05$) и продолжала достоверно превышать аналогичный показатель в группах, получавших омепразол в дозах 20 и 40 мг ($p < 0,05$). Следует отметить, что $pH < 2$ на фоне терапии наблюдался только в 1-й группе.

Благодаря достоверно более выраженному и продолжительному эффекту париета (рабепразола) pH повышался в желудке и нормализовался в двенадцатиперстной кишке, прерывая один из ведущих

механизмов гиперстимуляции ПЖ (холецистокинин-секретинный). Эти обстоятельства и определяют более выраженное снижение интенсивности и купирование БАС.

Дополнительными механизмами, сопутствовавшими указанному, можно считать также купирование париетом явлений гастродуоденита за счет более выраженного и стабильно стойкого повышения гастродуоденального pH и своевременную активацию полиферментных препаратов непосредственно в двенадцатиперстной кишке, воздействующих по механизму отрицательной связи на панкреатическую секрецию. Следует отметить, что каких-либо побочных действий рабепразола нами не отмечено.

У всех больных ХП достоверно повышалась исходная концентрация сывороточных цитокинов: интерлейкинов (IL) 1 и 10, антагониста рецепторов интерлейкина 1 (IL-1Ra), фактора некроза опухоли α (TNF- α). На фоне терапии у больных всех групп наблюдалась позитивная тенденция к снижению концентрации провоспалительных и регуляторных цитокинов в плазме (см. таблицу), наиболее выраженная в 3-й группе.

Так, по истечении 1-х суток от начала лечения в 3-й группе достоверно более выраженно снижался уровень IL-1, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$). Аналогичная картина прослеживалась в течение всего периода лечения. К окончанию 3-й недели терапии уровень IL-1 приблизился к контрольному значению, в то время как в 1-й и 2-й группах оставался повышенным в 4 и 2 раза соответственно.

Нами установлено более чем 10-кратное увеличение уровня IL-1Ra до начала терапии во всех группах. На фоне лечения он достоверно снизился уже к концу 1-х суток во 2-й и 3-й группах по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). Однако в 3-й группе его снижение на 1, 5 и 10-е сутки было достоверно более стремительным, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$). Только к окончанию лечения содержание IL-1Ra во 2-й и 3-й группах сблизилось с контрольным, в то время как в 1-й группе оставалось выше контрольного уровня почти в 3 раза.

Выявлена прямая тесная корреляционная связь между редукцией БАС и уровнями IL-1 и IL-1Ra в крови больных ХП, получавших в составе комплексной терапии рабепразол ($r = 0,74$ и $r = 0,68$; $p < 0,05$).

Наиболее выраженно уровень TNF- α снижался во 2-й и 3-й группах. Однако показатели в 3-й группе начиная с 5-х суток лечения были достоверно более низкими, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$). К окончанию терапии, несмотря на столь позитивную динамику, ни в одной группе средние значения концентрации TNF- α в сыворотке крови не достигли контрольных значений и существенно от них отличались ($p < 0,05$).

Анализируя динамику уровня IL-10, можно отметить, что к 5-м суткам от начала лечения он достоверно снизился во всех группах. Однако в 3-й группе наблюдалась более отчетливая динамика этого показателя, достоверно отличавшегося от его значений в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$). Аналогичная

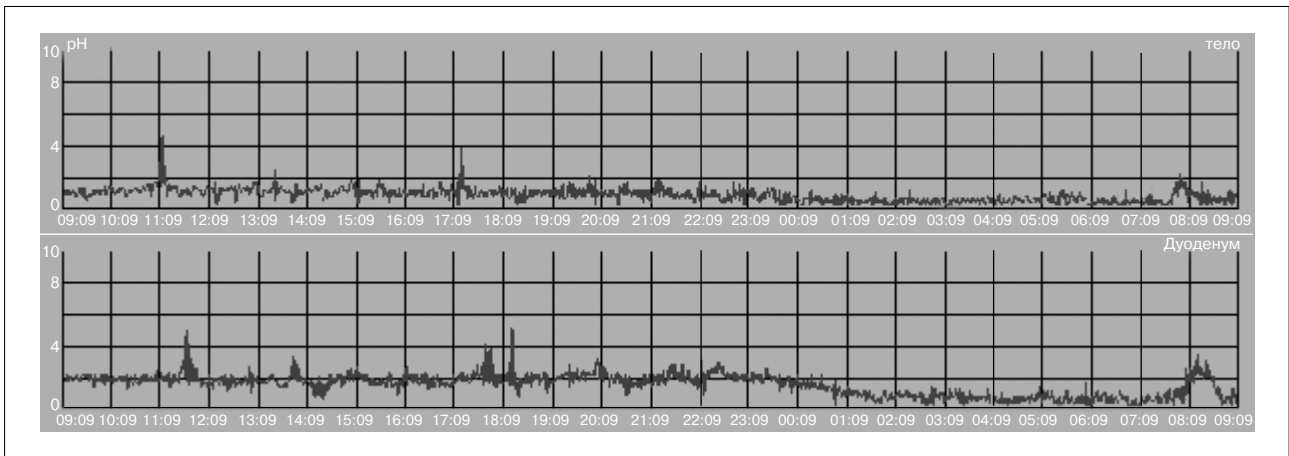


Рис. 3. Пролонгированная суточная рН-метрия (1-й этап): рН-граммы больного С., 37 лет. Гиперацидность, непрерывное кислотообразование, декомпенсация ощелачивания, выраженное закисление содержимого двенадцатиперстной кишки

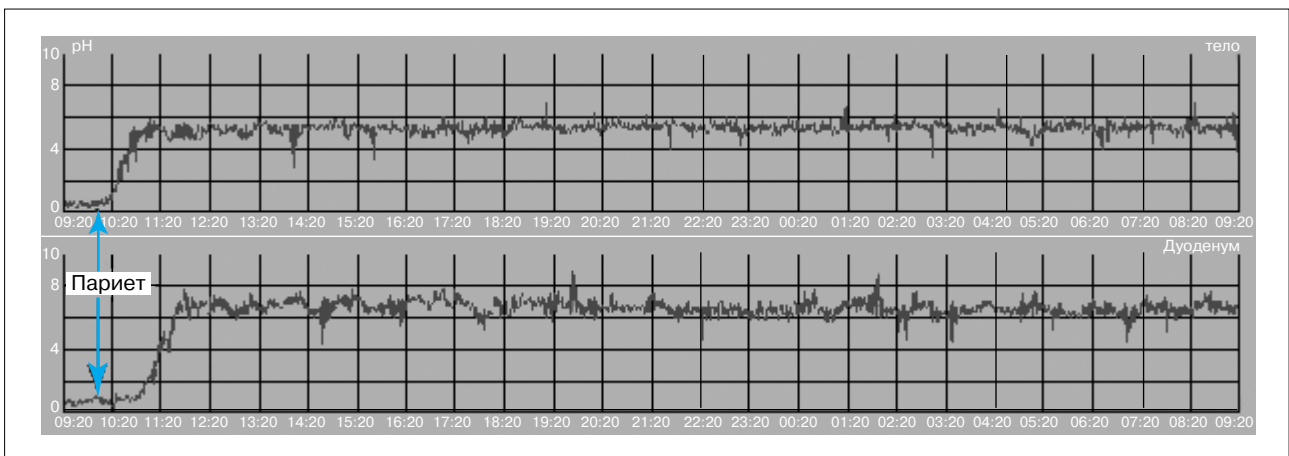


Рис. 4. Пролонгированная суточная рН-метрия (2-й этап): рН-граммы больного С., 37 лет. Эффект после первичного приема париета. Латентный период (в теле желудка) – 50 мин, длительность действия превышает 22 ч

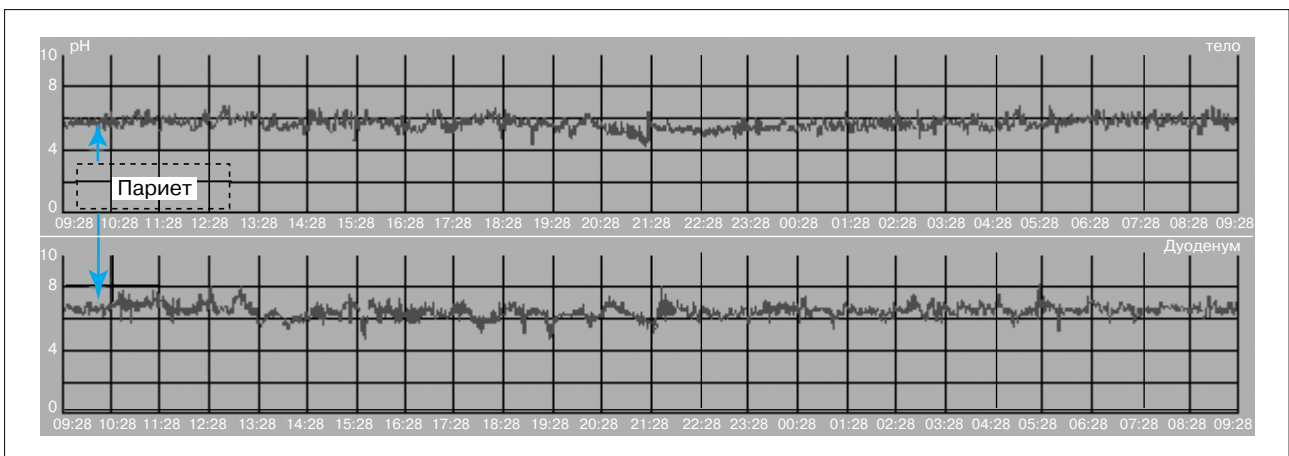


Рис. 5. Суточная рН-метрия: рН-граммы больного С., 37 лет. Эффект париета (10-е сутки приема), длительность действия достигает 24 ч

Содержание IL-1, IL-1Ra, IL-10 и TNF-α в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом на фоне терапии, пг/мл ($\bar{x} \pm m_x$)

Цитокин	Срок	Группа больных			Контрольная группа
		1-я	2-я	3-я	
IL-1	До лечения	199,7±11,7*	211,7±14,2*	204,6±12,8*	22,7±1,9
	Сутки от начала лечения:				
	1-е	154,7±7,4*	109,6±10,9*	78,9±7,7* **	
	5-е	134,2±5,8*	95,7±9,8*	64,4±3,1* **	
	10-е	112,9±6,9*	75,6±4,2*	51,2±2,2* **	
	21-е	99,5±6,1*	57,3±4,7*	25,4±1,9**	
IL-1Ra	До лечения	184,2±12,8*	177,6±9,7*	185,3±10,1*	15,1±1,4
	Сутки от начала лечения:				
	1-е	174,9±5,6*	115,8±7,4*	77,8±3,7* **	
	5-е	170,1±8,8*	98,8±6,6*	54,1±3,2* **	
	10-е	87,±7,3*	45,3±2,3*	29,7±1,5* **	
	21-е	41,2±3,6*	18,7±1,7	19,9±1,5	
IL-10	До лечения	97,6±7,6*	101,7±8,7*	109,8±9,9*	18,6±0,8
	Сутки от начала лечения:				
	1-е	90,4±6,4*	76,5±7,7*	69,8±4,5*	
	5-е	75,9±6,6*	74,7±5,3*	33,2±3,3* **	
	10-е	71,9±5,4*	54,8±4,9*	23,9±1,8**	
	21-е	37,6±4,2*	21,8±1,5	17,1±1,4	
TNF-α	До лечения	236,7±27,2*	219,9±14,8*	245,2±21,2*	26,8±1,4
	Сутки от начала лечения:				
	1-е	197,5±14,5*	159,7±11,2*	135,7±9,6*	
	5-е	174,5±13,8*	112,7±6,9*	78,4±3,2* **	
	10-е	168,7±9,4*	89,1±3,4*	51,3±3,1* **	
	21-е	154,2±7,8*	79,6±2,7*	32,1±0,8* **	

* Достоверность различий показателей у больных 1–3-й групп и в контрольной группе, $p < 0,05$.

** Достоверность различий показателей в группах, получавших омепразол (1-я и 2-я) и рабепразол (3-я), $p < 0,05$.

тенденция отмечена и на 10-е сутки: к окончанию лечения уровень IL-10 во 2-й и 3-й группах сблизился с контрольными значениями и достоверно не отличался.

Повышение активности панкреатических ферментов крови отмечено у 82,4±4,6% больных. Активность панкреатической амилазы крови до начала лечения была достоверно выше, чем в контрольной группе – 135,4±15,9 и 72,5±13,6 ЕД/л соответственно ($p < 0,05$). По истечении первых суток от начала лечения во всех группах наблюдалась достоверная тенденция к снижению значения этого показателя.

Активность панкреатической амилазы нормализовалась к 5-м суткам во 2-й и 3-й группах, а к концу 3-й недели лечения – в 1-й группе. Исходный уровень активности липазы был повышен до 386,2±32,7 ЕД/л. На фоне терапии ее активность снизилась во всех группах и

достигла уровня контрольных значений к 10-му дню только в 3-й группе. В то же время в 1-й и 2-й группах активность липазы к окончанию лечения существенно превышала контрольные значения.

Более выраженная в плазме крови редукция концентрации маркеров воспаления ПЖ на фоне приема ИПП происходит вследствие уменьшения панкреатической секреции по указанным механизмам (холецистокинин-секретинный и за счет повышения активности капсулированных ферментных препаратов в двенадцатиперстной кишке при $pH > 5,5$). Длительное действие и наиболее выраженный антисекреторный эффект париета способствуют более адекватной реализации названных механизмов.

Повышение в крови активности иммунореактивного трипсина отмечено у 70,6±5,5% больных. Его среднее значение составило

88,9±10,6 мкг/л, достоверно превысив в 2,7 раза контрольный показатель (32,7±3,8 мкг/л, $p < 0,05$). На фоне лечения наблюдалась достоверная тенденция к снижению этого показателя до 74,2±9,6 мкг/л. При анализе средних его значений в группах также не выявлено существенно значимых различий в динамике. По-видимому, это связано с использованием заместительной ферментной терапии.

Выводы

1. Использование рабепразола (париета) в комплексной терапии обострения хронического панкреатита высокоэффективно и безопасно благодаря наиболее раннему, длительному и стойкому угнетению желудочного кислотообразования.

2. На фоне лечения рабепразолом достигается наиболее быстрая редукция болевого абдоминально-

го синдрома, биохимических и иммунологических маркеров воспаления поджелудочной железы.

3. С учетом полученных данных можно рекомендовать рабепразол в суточной дозе 20 мг для вклю-

чения в схему комплексной терапии обострения хронического панкреатита.

Список литературы

1. Гребенев А.Л. Хронические панкреатиты // Руководство по гастроэнтерологии: В 3 т. / Под общей ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. – М.: Медицина, 1996. – Т. 3, гл. 6. – С. 81–113.

2. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.

3. Дичева Д.Т. Индивидуализация комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от фазы, стадии заболевания и выраженности психоэмоциональных нарушений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999.

4. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Ивашкина Н.Ю. Эффективность нового ингибитора протонной помпы париета при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – Т. 10, № 5. – С. 47–49.

5. Лопаткина Т.Н. Хронический панкреатит // Новый мед. журн. – 1997. – № 2. – С. 7–11, 15А.

6. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Дичева Д.Т., Овсянникова Е.В. Эффективность ингибитора протонной помпы омепразола

(посека МАПС) при хроническом панкреатите в стадии обострения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 6. – С. 54–57.

7. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г. Хронотерапевтические подходы в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клини. мед. – 2002. – Т. 80, № 3. – С. 46–49.

8. Мараховский Ю.Х. Хронический панкреатит. Новые данные об этиологии и патогенезе. Современная классификация. Успехи в диагностике и лечении // Русск. мед. журн. – 1996. – Т. 4, № 3. – С. 156–160.

9. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 23–26.

10. Симаненков В.И., Жидков К.П., Кнорринг Г.Ю. Оценка эффективности применения длительных инфузий кваматела при обострениях хронических панкреатитов // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2000. – № 3. – С. 28–30.

11. Тучина Л.М., Порошенко Г.Г. Распространенность заболеваний поджелудочной железы среди населения г.Москвы // Рос. гастроэнтерол. журн. – 2001. – № 2. – С. 154.

12. Хазанов А.И., Васильев А.П., Спесивцева В.Н. и др. Хронический панкреатит, его течение и исходы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 4. – С. 24–30.

13. Шептулин А.А. Профиль безопасности клинического применения париета (Обзор литературы) // Воен. мед. журн. – 2001. – Т. 322, № 5. – С. 35–40.

14. Cloud M.L., Enas N., Humphries T.J. et al. Rabeprazole in treatment of acid peptic disease. Results of three placebo-controlled dose-response clinical trails in duodenal ulcer, gastric ulcer and gastroesophageal reflux disease (GERD) // Dig. Dis. Sci. – 1998. – Vol. 43, N 5. – P. 993–1000.

15. Pitchumoni C.S. Chronic pancreatitis. Pathogenesis and management of pain // J. clin. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 27, N 2. – P. 101–107.

16. Kita T., Sakaeda T. et al. Different contribution of CYP2C19 in vitro metabolism of three proton pump inhibitors // Biol. Pharm. Bull. – 2003. – Vol. 26, N 3. – P. 386–390.

17. Whitaker M. Proton pump inhibitors in the elderly population // Europ. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 14, N 1. – P. 5–9.

Механизмы развития запоров и методы их лечения

Э.П. Яковенко, Н.А. Агафонова

(Кафедра гастроэнтерологии Российского государственного медицинского университета, Москва)

Запор является важной проблемой колопроктологии. Наибольшее распространение его наблюдается среди детей и пожилых.

Однако термин «запор» часто используется пациентами и врачами в различном понимании. Наличие или отсутствие запора определяется следующими характеристиками: частота стула, продолжительность натуживания при акте дефекации, качество, консистенция и форма кала, ощущение полной или неполной эвакуации содержимого кишки, наличие или отсутствие анальных или перианальных болей (болезненность при акте дефекации), абдоминальные боли, использование пальцевой помощи в процессе акта дефекации, зловонный запах кала.

Частота стула у здоровых людей варьирует от 3 раз в день до 3 раз в неделю. У большинства взрослых (70%), придерживающихся западного стиля диеты, стул бывает 1 раз в день. Частота дефекации достоверно реже бывает у женщин, чем у мужчин.

Консистенция и форма кала обусловлены содержанием в нем воды, которое у здоровых составляет 70%. Установлено, что при запоре в кале содержится около 60% воды. От ее содержания зависит и форма кала. У мужчин консистенция фекалий более мягкая, чем у женщин. Для описания формы и консистенции кала целесообразно пользоваться Бристольской шкалой, по которой для запоров характерен кал 1–3-го типов (табл. 1).

Масса фекалий за сутки в среднем составляет 110 г, но могут отмечаться колебания от 40 до 260 г

[5]. У мужчин масса кала больше, чем у женщин, а у молодых больше, чем у пожилых. Количество фекалий вариabельно и зависит от многих причин: особенностей диеты, социальных условий, перемены обычного режима дня, климата, объема потребления жидкости, гормонального цикла (menses). Поэтому измерение массы кала рекомендуется проводить по крайней мере 5 дней подряд.

Все указанные характеристики акта дефекации зависят от времени транзита кишечного содержимого через желудочно-кишечный тракт. При изучении времени транзита с использованием контрастных маркеров или радиоактивных изотопов установлено, что у здоровых людей оно составляет около 60 ч: у женщин – 72 ч, у мужчин – 55 ч. У пациентов с запорами среднее время транзита колеблется от 67 до 120 ч [5].

В норме последовательное продвижение содержимого по толстой кишке обеспечивается различными типами ее сокращения. По данным исследования миоэлектрической активности, моторика толстой кишки представлена как сегментарными сокращениями (единичные или организованные групповые фазовые сокращения), так и пропульсивными – специальные пропульсивные сокращения [2, 10].

Толстой кишке присущи циркадные и дневные ритмы моторной функции. Во время сна ее моторная активность ингибируется [3]. В течение дня сегментарная и пропульсивная активность толстой кишки значительно увеличивается, особенно при утреннем пробуждении и после приема пищи.

Возбуждение моторной активности происходит в течение 1–3 мин после приема пищи и длится до 3 ч [8]. Моторика толстой кишки зависит от состава съеденной пищи. Жиры и углеводы стимулируют, а аминокислоты и белки подавляют моторную активность толстой кишки.







В проксимальных отделах (слепая, восходящая и поперечная ободочная кишка) пищевой химус перемешивается, накапливается и тесно контактирует с кишечными бактериями. Сахаролитические бактерии (бифидо- и лактобактерии, *Enterococcus faecalis*) ферментируют целлюлозу и гемицеллюлозу, содержащиеся в кожуре овощей и фруктов и оболочке зерновых, до конечных продуктов распада – короткоцепочечных жирных кислот (молочная, пропионовая и др.) и газов (метан, водород, диоксид углерода). Последние стимулируют перистальтику кишки. Кроме того, неперевариваемая клетчатка удерживает в просвете кишки воду, увеличивая объем кишечного содержимого.

Эффекты действия целлюлозы, гемицеллюлозы и пектина на толстую кишку представлены в табл. 2.

Слабительное действие пищевых волокон комплексное. Точный механизм их действия пока не изучен. Вероятно, их воздействие связано с увеличением объема кишечного содержимого благодаря удержанию молекул воды, увеличению бактериальной массы и раздражению рецепторов толстой кишки.

Протеолитические бактерии, в частности представители родов *Bacteroides*, *Proteus*, *Clostridium*, а также *Escherichia coli* расщепляют

Таблица 1. Бристольская шкала формы кала

Тип	Форма кала	
1	Отдельные твердые комочки, напоминающие орехи (выходят с трудом)	
2	Напоминающие колбаску, состоящую из комочков	
3	Напоминает колбаску с потрескавшейся поверхностью	
4	Напоминает колбаску или змею (кал гладкий и мягкий)	
5	Мягкие шарики с четкими границами (выходят легко)	
6	Мягкие комочки с неровными границами (кашицеобразные фекалии)	
7	Водянистые испражнения без каких-либо твердых комочков	Совершенно жидкий стул

белки до аммония, фенолов, меркаптопуринов и пуринов. При нормальном микробиоценозе протео- и сахаролитические бактерии работают содружественно, расщепляя белки и углеводы до конечных продуктов распада.

Толстая кишка и ее микрофлора физиологически едины. Изменения состава кишечной микрофлоры могут привести к нарушению метаболизма (дисбаланс витаминов, электролитов) и транзита по толстой кишке. Дистальные отделы толстой кишки, как по трубопроводу, продвигают фекальные массы к прямой кишке. В этих отделах электролиты и вода окончательно абсорбируются (около 2 л/сут).

Акт дефекации начинается при достаточном заполнении сигмовидной ободочной кишки. Результаты 24-часовой манометрии толстой кишки показали, что акту дефекации предшествует увеличение частоты высокоамплитудных и перистальтических сокращений. Кро-

ме того, выявлены координация моторики верхних сегментов толстой кишки и аноректальной зоны и прямая связь между высокоамплитудными перистальтическими сокращениями и релаксацией анального сфинктера [8].

Рефлекс дефекации возникает при остром растяжении прямой кишки. Если супраспинальные центры способствуют этому процессу, то при сокращении сигмовидной ободочной и прямой кишки увеличивается давление в ампуле прямой кишки, сглаживается ректосигмоидальный угол. В результате расслабления внутреннего и наружного анального сфинктеров каловые массы эвакуируются. В регуляции указанной функции участвуют нервные центры поясничного и крестцового отделов позвоночника.

Позыв к дефекации можно усилить за счет увеличения внутрибрюшного давления с помощью приема Вальсальвы (натуживание) или подавить путем сокращения

поперечнополосатых мышц тазовой диафрагмы и наружного анального сфинктера. Частое подавление позывов к дефекации может привести к хроническому растяжению прямой кишки, снижению тонуса и хроническому запору.

Важной причиной, приводящей к утрате моторно-эвакуаторных свойств кишки, является нарушение чувствительности биорецепторов кишечной стенки. При запоре нарушение передачи нервного сигнала может быть обусловлено нейропатией крестцового отдела позвоночника после повреждения афферентных и эфферентных парасимпатических нервных волокон в нижнем гипогастральном сплетении.

При утрате афферентной фазы дефекационного рефлекса различного генеза прямая кишка увеличивается в объеме и развивается атония ее стенки. Вследствие этого позыв возникает только после большого скопления здесь кала (мега ректум, или инертная прямая кишка).

У пациентов с хроническими запорами при манометрии толстой кишки значительно снижены количество и продолжительность высокоамплитудных перистальтических сокращений, а также подавлен или отсутствует «гастроколитический» ответ на прием пищи во всех сегментах толстой кишки [4].

Таким образом, при запорах может быть нарушен транзит химуса преимущественно по толстой кишке либо в аноректальной зоне, либо имеется комбинация этих расстройств.

Запоры могут быть органической или функциональной природы. Наиболее часто встречаются функциональные запоры, которые носят

Таблица 2. Действие пищевых волокон на толстую кишку

Эффект действия пищевых волокон	Пищевые волокна		
	Целлюлоза	Гемицеллюлоза	Пектин
Объем фекалий	↑↑	↑↑	↑
Время кишечного транзита	↑↑	↑↑	↑
Внутрикишечное давление	↓↓	↓↓	↓
Скорость абсорбции сахара	↓	↓	↓↓
pH толстой кишки	↓	↓↓	↓↓
Кишечная микрофлора	↑	↑↑	↑↑

хронический характер, то есть сохраняются в течение 3 мес и более.

Согласно Римским критериям II (1999), диагноз хронического запора может быть поставлен при наличии 2 или более симптомов, сохраняющихся не менее 12 необязательно последовательных недель на протяжении 12 мес:

- натуживание при акте дефекации, занимающее не менее 25% его времени;

- фрагментированный и (или) твердый кал не менее чем при 1 из 4 актов дефекации;

- ощущение неполной эвакуации кишечного содержимого не реже чем при 1 из 4 актов дефекации;

- ощущение препятствия при прохождении каловых масс не реже чем при 1 из 4 актов дефекации;

- необходимость проведения пальцевых манипуляций, облегчающих акт дефекации более чем при 1 из 4 актов дефекации;

- частота актов дефекации менее 3 в неделю.

Основу формирования запоров могут составлять как первичные, так и вторичные моторные расстройства, сопровождающиеся как гипотонической, так и спастической дискинезией кишки. Патологические механизмы, обуславливающие первичные расстройства толстой кишки, недостаточно изучены.

Предполагается роль дисбаланса в системе гастроинтестинальных гормонов, стимулирующих (гастрин, холецистокинин, субстанция P, энкефалины, мотилин) и замедляющих моторику кишки, в частности глюкагон, *вазоактивный интестинальный полипептид* (ВИП), серотонин, изменения чувствительности рецепторного аппарата толстой кишки к различным стимулам. Также придается значение нарушению функции нервно-рецепторного аппарата кишечной стенки, ответственного за ее моторную активность. В практике врача чаще встречаются запоры, обусловленные вторичными моторными расстройствами.

Этиологические факторы хронического запора многообразны.

Наиболее частая причина нарушений кишечного транзита – нерациональное питание (нерегулярный прием пищи, низкое потребление жидкости и пищевых волокон). Сравнительный анализ диетического питания пациентов с запором и лиц с нормальным стулом (контрольная группа) свидетельствует об отсутствии различий в употреблении балластных веществ. Однако у больных с запором масса фекалий оказалась меньше, а время кишечного транзита значительно длительнее, чем у лиц контрольной группы, независимо от того, употребляли они пищу с клетчаткой или нет.

Эти данные дают основание полагать, что нарушение двигательной активности толстой кишки и ректоанальной зоны является ведущим механизмом развития запора при употреблении продуктов питания с недостаточным содержанием клетчатки [6].

Нередко запоры возникают вследствие привычного подавления позывов к дефекации, обусловленного стилем жизни (утренняя спешка, особенности режима работы, отсутствие условий в туалете).

Запоры сопровождают многие эндокринные болезни (сахарный диабет, гипотиреоз, ожирение). Болезнь Паркинсона, паралитический синдром, рассеянный склероз и психические расстройства (депрессия, стресс, деменция) также могут сопровождаться запорами.

Тормозить моторную активность толстой кишки могут многие лекарственные препараты:

- антациды, содержащие гидроксид алюминия или карбонат кальция;
- антихолинергические препараты (спазмолитики);
- антидепрессанты;
- нестероидные противовоспалительные средства;
- наркотические анальгетики;
- противоэпилептические средства;

• антигипертензивные средства (β -блокаторы, антагонисты кальция, антиадренергические препараты центрального действия, блокаторы

рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента);

- противотуберкулезные средства;
- антибиотики (ингибиторы гистамина, цефалоспорины);
- системные антифунгицидные средства (кетоназол);
- препараты железа (его соли);
- гестагены;
- диуретики;
- липидоснижающие препараты (ионообменные);
- нейролептики (фенотиазины);
- транквилизаторы;
- мышечные релаксанты;
- урологические препараты (для лечения болезней простаты);
- препараты, применяемые при глаукоме.

Одновременный прием нескольких препаратов может усиливать и поддерживать запор.

Запоры, связанные с нарушением аноректального транзита, обуславливаются или первичными расстройствами моторики прямой кишки и мышц тазового дна, или их структурными изменениями. Следует иметь в виду, что выявленные анатомические нарушения не всегда являются причиной запоров, а могут быть их следствием или обуславливаться сопутствующими болезнями.

О нарушении моторики аноректальной зоны свидетельствуют запоры с неполным опорожнением прямой кишки даже после сильного натуживания, с болями в нижней части живота, в анальной и периаанальной областях и недержанием кала. Несмотря на то что запоры и недержание кала, вероятно, исключают друг друга, нередко обуславливающие их механизмы оказываются одинаковыми.

Так, повторные и продолжительные натуживания при запорах повреждают слизистую оболочку прямой кишки, крестцовые нервы и мышцы тазового дна. В конечном итоге эти обстоятельства вызывают нарушение функции анальных сфинктеров и недержание кала. Кроме того, при образовании при запорах каловых пробок происходит

разжижение фекалий в вышележащих отделах кишки, которые обтекают плотные каловые массы и обильно выделяются из ануса – так называемая парадоксальная диарея.

Запор может быть симптомом болезней верхних отделов желудочно-кишечного тракта, толстой и прямой кишки. Поэтому при появлении запора требуется тщательное обследование для установления причин его развития. Детальный анализ клинических проявлений запора позволяет предположить основные механизмы их развития. При беседе с пациентом можно заподозрить ту или иную форму хронического запора.

1. *Неудовлетворительное опорожнение толстой кишки:* бедное балластными веществами питание при анализе диеты.

2. *Медленное продвижение в толстой кишке при наличии следующих признаков:*

- отсутствие спонтанного позыва к дефекации;
- вздутие живота, чувство распирания;
- длительный анамнез;
- эндокринное заболевание (гипотиреоз, сахарный диабет);
- неврологическое заболевание;
- прием лекарств, вызывающих запор.

3. *Аноректальная обструкция, проявляющаяся:*

- ощущением неполного опорожнения прямой кишки;
- чувством задержки при натуживании;
- сильным натуживанием в процессе акта дефекации, несмотря на позывы к ней и мягкий кал;
- необходимостью надавливать рукой на прямую кишку для ее опорожнения;
- необходимостью удалять кал пальцем.

Обследование пациентов с запорами может быть разделено на два этапа.

На первом этапе диагностический поиск нацелен на исключение органической патологии. Он включает:

- общеклинические исследования;

- пальцевое исследование прямой кишки;
- ректороманоскопию;
- ирригоскопию, при необходимости – колоноскопию;
- осмотр гинекологом (для женщин) и урологом (для мужчин).

Выявленные органические изменения требуют соответствующего лечения, часто хирургического. Особенно тщательного обследования требуют пациенты с запорами и симптомами «тревоги»: немотивированная потеря массы тела, ночная симптоматика (боли), постоянные и интенсивные боли в животе, начало «заболевания» в пожилом возрасте, рак толстой кишки у родственников, лихорадка, кровь в кале, лейкоцитоз, анемия, увеличение СОЭ, изменение биохимического статуса, гепато- и спленомегалия.

После исключения органической патологии на втором этапе обследования уточняется уровень стаза кишечного содержимого, устанавливается тип моторных нарушений (гипер- или гипокинетический), выявляется сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта, эндокринной и нервной систем.

Измерение времени транзита может быть проведено рентгенологическим методом с пассажем бария или радиоизотопными маркерами по толстой кишке. При этом может быть выявлен не только уровень стаза в кишечнике, но и тип моторных нарушений (гипер- или гипокинетический) в том или ином сегменте кишки.

Результаты обследования также должны ответить на вопрос: является ли запор первичным или вторичным функциональным нарушением кишечника? Поэтому в протокол исследования следует включить:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, лабораторные тесты для исключения гипотиреоза, сахарного диабета, дегидратации, гипокалиемии и гиперкальциемии;
- исследование микрофлоры кала;
- психоневрологическое обследование.

При стазе содержимого в прямой кишке могут использоваться особые исследования в специализированных медицинских центрах (анометрия, дефекография, электромиография мышц тазового дна и т. д.)

К первичным моторным расстройствам аноректальной зоны и тазового дна, обуславливающих их функциональную обструкцию и, следовательно, приводящим к запорам, относят анизмус, расстройства аноректальной чувствительности и болезнь Гиршспрунга.

Анизмус характеризуется отсутствием открытия наружного анального сфинктера и расслабления мышцы, поднимающей задний проход при дефекации и натуживании. При этом тазовое дно не опускается и не выпрямляется аноректальный угол (остается острым), что нарушает процесс дефекации.

Эта приобретенная дисфункция может наблюдаться в любом возрасте. Больные с анизмусом сильно тужатся при дефекации, но не добиваются полного опорожнения кишки. В результате возникают стазы кала, частичное его разжижение и недержание и ректальные боли.

Выделяют два варианта снижения чувствительности аноректальной зоны: сознательную и несознательную.

При *сознательной гипочувствительности* у больных дефекационные позывы или отсутствуют, или возникают при значительном переполнении прямой кишки. При этом больной не в состоянии различать наличие газа или кала в кишке. Ректоанальный сдерживающий рефлекс сохранен. Такой тип гипочувствительности может быть как первичным, так и вторичным при повреждении спинного мозга, поражении восходящих нервов (например, диабетическая нейропатия) и нарушениях мозгового кровообращения.

При *несознательной гипочувствительности* в отличие от первого варианта снижения чувствительности сохраняются позывы к дефекации, больные способны различать характер содержимого прямой кишки. Однако отсутствует или рез-

ко снижен сдерживающий аноректальный рефлекс. Второй вариант гипочувствительности наблюдается при повреждении и дегенерации наружного анального сфинктера, который зияет, и при повреждении наружного срамного нерва.

Болезнь Гиршпрунга – врожденная наследственная патология, характеризующаяся отсутствием нервных ганглиев в прямой кишке и наружном анальном сфинктере. Часть кишки, лишенная ганглиев, оказывается в состоянии функционального стеноза, выше которого скапливается кал, и происходит ее дилатация.

Основными симптомами болезни являются упорные запоры с детского возраста, отсутствие сдерживающего аноректального рефлекса, кал в виде «пробки». Выраженность симптомов прямо пропорциональна протяженности участка поражения прямой кишки.

Однако если пораженный сегмент небольшой и локализуется в дистальном отделе, симптомы болезни могут проявиться в позднем возрасте. Тогда говорят о болезни Гиршпрунга взрослых [1].

Лечение запоров проводится в целях достижения регулярного опорожнения кишечника и нормализации консистенции кала. Если запор является симптомом какой-либо болезни, то ее лечение значительно повышает эффективность мероприятий, предпринимаемых для ликвидации запора.

На первом этапе лечения функциональных запоров проводят просветительскую беседу с пациентом о их причинах и дают рекомендации по изменению образа жизни и питания. Прежде всего необходимо разъяснить больному, что ежедневная дефекация не является физиологической необходимостью. Если опорожнение кишечника полное, то стул может быть и 1 раз в 2–3 дня.

Важную роль в лечении запоров играет диета. Питание должно быть четырехразовым. Если нет противопоказаний, в рацион при запоре включают больше продуктов и блюд, ускоряющих опорож-

нение кишечника: богатые растительной клетчаткой морковь, свеклу, кабачки, тыкву, хлеб из ржаной и пшеничной муки грубого помола, диетические сорта хлеба с добавлением пшеничных отрубей, каши из пшеничной, гречневой, перловой и овсяной круп.

Стимулируют работу кишечника также органические кислоты и сахара, содержащиеся в овощах, фруктах и ягодах. Поэтому при запорах назначают фруктовые и овощные соки, инжир, финики, чернослив, курагу, бананы, некислые яблоки. Обязательно следует употреблять молочнокислые продукты: свежий кефир, простоквашу, ацидофилин. Общее количество поступающей в организм жидкости – не менее 1,5 л/сут.

Больным следует исключить из рациона питания хлеб из муки высших сортов, сдобное тесто, жирные сорта мяса, копчености, консервы, острые блюда, шоколад, крепкие кофе и чай, ограничить употребление каши из манной крупы и риса, вермишель, картофель; не рекомендуются продукты, вызывающие повышенное газообразование (бобовые, капуста, щавель, шпинат, яблочный и виноградный соки). Из пищи необходимо исключить богатые эфирными маслами репу, редьку, лук, чеснок, редис.

При запоре со спастической дискинезией для предотвращения усиления спазмов под влиянием пищевых волокон лечение начинают с бесшлаковой диеты с примесью жиров, постепенно добавляя в нее вареные, а затем и сырые овощи.

В качестве стимуляторов кишечной моторики можно использовать пшеничные отруби: начинают с 3 чайных ложек в день и постепенно увеличивают дозу до 3–6 столовых ложек.

Больным с запором показаны минеральные воды «Ессентуки», «Баталинская», «Славяновская», «Джермук». Более минерализованную воду, в частности «Ессентуки № 17», назначают при запоре с гипомоторной дискинезией по 150–200 мл в холодном виде 2–3

раза в день, менее минерализованную, например «Ессентуки № 4», – при гипермоторной дискинезии в теплом виде в таких же дозах.

Пациентам, страдающим запорами, рекомендуется увеличить физическую нагрузку (ходьба, плавание, физические упражнения, в том числе для укрепления мышц тазового дна и брюшного пресса).

Утром пациент должен посмотреть время (15–30 мин) для дефекации после обильного завтрака («тренировка туалета»). стакан воды комнатной температуры или сока также может быть достаточен для возбуждения гастрокишечного рефлекса. При отсутствии дефекации в первые дни могут использоваться слабительные свечи.

Диета и физические упражнения можно усилить физиотерапевтическими процедурами. Для электростимулирующей терапии используют пороговые и экспоненциальные электроимпульсы. Этот метод в комбинации с диетой дает положительный эффект у многих пациентов с гипокинетическими запорами [7].

Медикаментозную терапию назначают с учетом характера моторных нарушений толстой кишки. При гипомоторной дискинезии толстой кишки используют прокинетики, при спастической дискинезии – спазмолитики миотропного действия.

В последние годы значительный прогресс достигнут в уточнении механизмов, контролирующих моторную функцию пищеварительного тракта, и создании новых лекарственных препаратов для коррекции моторных расстройств.

Моторика желудочно-кишечного тракта регулируется деятельностью центральной и вегетативной нервной системы. В кишечнике ведущая роль принадлежит вегетативной иннервации, представленной интрамуральными (автономными) и вставочными нейронами, объединенными в подслизистое и мышечное сплетения.

К интрамуральным нейромедиаторам относят:

- ацетилхолин – для холинергических нейронов;

- серотонин – для серотонинергических нейронов;
- АТФ – для пуринергических нейронов (пуринергическая система ингибирует тонус гладкомышечных волокон).

К интрамуральным медиаторам относятся также нейропептиды:

- ВИП, который может активировать и ингибировать функцию нейронов мышц;
- соматостатин, ингибирующий и стимулирующий интрамуральные нейроны;
- субстанция P, возбуждающая интрамуральные нейроны;
- энкефалины, модулирующие активность интрамуральных нейронов.

Усиление моторики наблюдается при стимуляции холинорецепторов (через ацетилхолин), ряда опиатных (OP₁ и OP₃) и серотониновых рецепторов, ослабление – при стимуляции адренорецепторов, дофаминовых, пуриновых и других опиатных (OP₂) рецепторов [8].

К прокинетики относятся следующие группы препаратов:

- агонисты 5-гидрокситриптамин (5HT₄)-рецепторов (цизаприд, тегасерод, пруклоприд, мосаприд);
- агонисты 5HT₁-рецепторов (суматриптан);
- антагонисты дофаминовых D₂-рецепторов (метоклопрамид, домперидон).

Из перечисленных групп только агонисты 5HT₄-рецепторов оказывают эффективное пропульсивное действие на толстую кишку. **Цизаприд**, как установлено, ускоряет транзит по толстой кишке, стимулирует ее моторную активность и уменьшает порог чувствительности прямой кишки к дефекации.

Эффективная доза цизаприда – не менее 30 мг/сут. Однако использование этого препарата сопряжено с развитием побочных явлений. Описаны случаи аритмий сердца и внезапной смерти пациентов, получавших цизаприд (синдром удлиненного интервала Q–T). В связи с этим в ряде стран его применение ограничено. Перед на-

чалом лечения следует проводить оценку «польза–риск», особенно у пожилых пациентов с исходным удлинением интервала Q–T, гипокалиемией и гипомagneмией. Однако другие производные бензамиды, такие, как мосаприд, не имеют сходного побочного действия на функцию сердца.

Тегасерод – один из новых прокинетики, который является высокоселективным агонистом 5HT₄-рецепторов. Показано, что он может сокращать время транзита при синдроме раздраженной кишки с преобладанием запора [9]. Продолжаются клинические исследования этого препарата.

В связи с отсутствием эффективного и безопасного прокинетики в лечении запоров, обусловленных гипо- или атонией толстой кишки, используются слабительные средства. Часто пациенты сами подбирают себе слабительный препарат методом проб или по совету друзей и знакомых.

Существуют много слабительных средств и различное их деление на группы. Наиболее важно при назначении учитывать механизм действия каждого препарата.

По механизму действия слабительные препараты выделяют *четыре* группы:

1) *вызывающие химическое раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника*: антрахиноны (производные сенны, крушины, ревеня, алоэ), дифенолы (бисакодил, пикосульфат натрия), касторовое масло;

2) *обладающие осмотическими свойствами*: солевые (натрия или магния сульфат, карловарская соль), дисахариды (лактолоза), многоатомные спирты (маннитол, сорбитол), макрогол;

3) *увеличивающие объем содержимого кишечника* – балластные вещества (агар-агар, метилцеллюлоза, отруби, семена льна);

4) *способствующие размягчению кала* (жидкий парафин, масло вазелиновое).

Действующим веществом растительных экстрактов являются ди- или

тригидроксил-антрахиноны в форме антрахиноновых гликозидов.

Из экстрактов алоэ, сенны, крушины и ревеня в толстой кишке высвобождаются активные производные антрахинона, которые стимулируют перистальтику толстой кишки, ингибируют всасывание воды и электролитов.

Действие препаратов этой группы зависит от времени опорожнения желудка, пассажа по толстой кишке и наступает спустя 6 ч при приеме их перед едой.

По выраженности слабительного эффекта препараты располагаются в следующей последовательности: листья сенны > плоды сенны > кора крушины > корень ревеня. При длительном применении они вызывают меланоз слизистой оболочки кишки. Часто возникает привыкание к данным препаратам, поэтому при длительном употреблении требуется увеличение их дозы.

Так, через 5 лет приема на то же слабительное средство отвечает каждый 2-й пациент, а через 10 лет – каждый 10-й [3].

Производное дифенилметана – **бисакодил** – по частоте применения занимает 1-е место среди препаратов этой группы. Он выпускается в 2 лекарственных формах: в драже и свечах.

В отличие от препаратов, содержащих антрахиноны, бисакодил при приеме внутрь находится в активной форме уже в желудке. Поэтому его прием, особенно при увеличении дозы, часто сопровождается спастическими болями в верхней части живота.

При использовании в свечах бисакодил увеличивает пропульсивную активность толстой кишки, и слабительный эффект наступает через 1 ч. Эту форму препарата применяют для быстрой очистки кишечника при подготовке пациента к срочной операции или инструментальному исследованию. Для лечения запоров возможна комбинация бисакодила в виде драже и свечей. В тонкой кишке бисакодил частично всасывается и, вступая в системный кровоток, увеличивает возмож-

ность токсического действия и развития аллергических реакций.

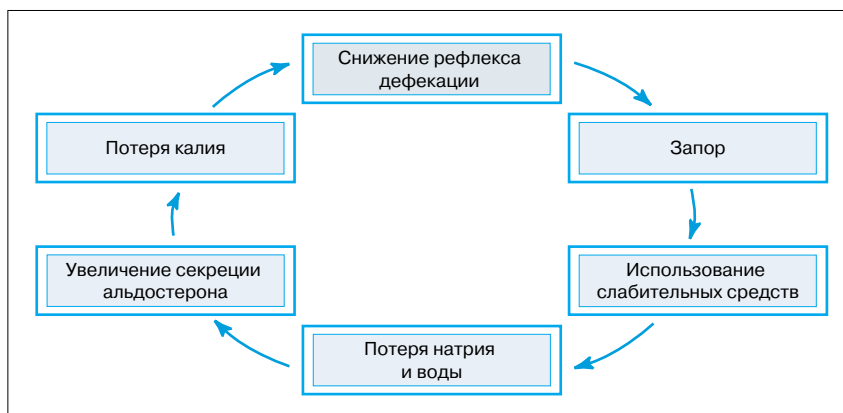
Из препаратов, обладающих осмотическими свойствами, наибольшее распространение получили лактулоза (дюфалак, нормазе) и макрогол (форлакс). Солевые слабительные (натрия сульфат, магния сульфат) для лечения хронических запоров практически не используются из-за болей в животе и формирования жидкого кала, приводящего при частом употреблении к водно-электролитным расстройствам.

Лактулоза – синтетический неадсорбируемый дисахарид, состоящий из лактозы и фруктозы. В неизменном виде она поступает в толстую кишку. В подвздошной кишке лактулоза расщепляется с образованием молочной и других кислот. Вследствие этого снижается рН в просвете кишки, что вызывает раздражение ее рецепторов и стимулирует моторику.

Поскольку производные лактулозы частично всасываются в кишке, осмотический эффект ее во многом утрачивается. В связи с этим требуются более высокие их дозы, чтобы добиться слабительного эффекта. Увеличение дозы препарата сопровождается вздутием и распираем живота. Это обстоятельство вынуждает пациентов отказываться от длительного приема лактулозы.

Макрогол (форлакс) – препарат с молекулярной массой 4000; способен связывать и удерживать воду в просвете кишки. Увеличение объема содержимого кишки способствует ее перистальтической активности. Слабительное действие наступает через 24–48 ч после приема. Препарат не вызывает побочных явлений, не развивается к нему привыкания. Форлакс не метаболизируется, не абсорбируется, не изменяет рН химуса и действует независимо от состава бактерий кишки. Может использоваться даже у беременных. Стойкий эффект наблюдается через 2 недели регулярного его приема.

К слабительным средствам, увеличивающим объем содержимого кишечника, относят пищевые волок-



Усиление запора по механизму замкнутого круга при нарушении электролитного баланса

на овощей, фруктов и зерновых, **целлюлозосодержащие препараты** и **мукофальк**.

Увеличение в рационе доли продуктов, богатых клетчаткой, нередко становится причиной диспептических расстройств (метеоризм, боли в животе). В этих случаях используют целлюлозосодержащие препараты и мукофальк. Они не всасываются, абсорбируют воду, набухают и, вызывая растяжение кишки, усиливают ее перистальтику [2].

Однако при запорах, обусловленных атонией толстой кишки, препараты этой группы эффективны лишь у 25% больных, а при нарушении дефекации – у 30%.

Препараты, размягчающие каловые массы – жидкий парафин и вазелиновое масло, – имеют ограниченное применение. Они не усиливают перистальтику, но снижают напряжение при дефекации.

Этими же свойствами обладают масляные микроклизмы. При неоднократном применении внутрь вазелиновое масло снижает всасывание жирорастворимых витаминов (А, Е, D, К) и может обуславливать их дефицит в организме.

Приводим перечень побочных эффектов действия слабительных препаратов различных групп.

1. Нарушение всасывания:

- подавление всасывания витаминов, солей, питательных веществ;
- стимулирование секреции на фоне потери воды и солей.

2. Патологические эффекты и системные поражения:

- псевдомеланоз прямой, сигмовидной ободочной и толстой кишки;
- токсический гепатит;
- парафиномы;
- синдром недостаточности калия и натрия;
- вторичный или третичный альдостеронизм;
- интоксикация, обусловленная гипермагниемией.

3. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта:

- интолерантность в желудке (тошнота, рвота);
- абдоминальные боли;
- отрыжка, метеоризм, ощущение переполнения;
- кишечная непроходимость, вызванная «слабительными препаратами, увеличивающими объем»;
- нарушение состава кишечной микрофлоры.

4. Влияние слабительных средств на метаболические процессы:

- замедление или снижение абсорбции нутриентов;
- увеличение выделения с мочой ионов Na⁺ и K⁺;
- тахифилаксия.

Электролитные расстройства возникают у 25–35% пациентов, регулярно принимающих слабительные средства. В большей степени они отмечаются при приеме препаратов сенны, алоэ, бисакодила и натрия пикосульфата, которые чаще используются пациентами и назначаются врачами. Основное нарушение электролитного баланса – дефицит калия, способствующий усилению запора по

механизму замкнутого круга (см. рисунок) [7].

Гипокалиемия может привести к повреждению почечных канальцев. Вследствие этого увеличивается потеря калия через почечный барьер. Дефицит калия обуславливает нарушение сокращения мышц кишки (формирование инертной кишки) и к увеличению дозы слабительных препаратов. По этой причине следует избегать длительного приема слабительных средств указанных групп, особенно в высоких дозах.

При выборе слабительного средства следует придерживаться определенной тактики. Начинать лечение следует с препаратов, увеличивающих объем содержимого кишки (наполнители и осмотические слабительные). Среди этих слабительных преимущество имеет макроголь (форлакс), который при оценке эффективности по шкале 0–100 мм (0 – отсутствие эффекта, 100 – высокая эффективность) получил 89,5 мм, по мнению врачей, и 78,3 мм – при оценке пациентами. В среднем положительный индекс составил 77,3 мм. Даже при длительном применении макроголь не вызывал побочных эффектов.

При выраженной гипотонии или атонии кишки следует сочетать препараты, увеличивающие объем содержимого в кишке: макроголь с прокинетики или слабительными средствами, вызывающими химическое раздражение кишки. При этом необходимо индивидуальное дозирование (как можно меньше, но столько, сколько нужно; избегать диареи).

Ежедневный прием стимуляторов моторики не обязателен. Например, 2 пакетика форлакса принять утром с интервалом в 1 ч (в 8 или 9 ч) ежедневно и дополнительно 2 раза в неделю во 2-й пакетик добавить 15 капель гутталакса или лаксигала (натрия пикосульфата). Целесообразно делать перерывы в приеме слабительных средств, чтобы определить, прошел ли запор.

Благодаря комбинации стимуляторов моторики с препаратами, обеспечивающими объем кишечного содержимого, можно надежно нормализовать деятельность кишечника.

Для лечения запоров, обусловленных спастической дискинезией и сопровождающихся болями в животе, следует использовать спазмолитики. Препараты должны обладать высокой избирательностью действия на спазмированные участки кишки, не нарушать ее перистальтическую активность, эффективно купировать болевой синдром, не влиять на функцию других органов.

Из миотропных спазмолитиков наиболее эффективно купируют болевой синдром в кишке пинаверия бромид (длицетел), мебеверина гидрохлорид, отилония бромид и препараты, обладающие прямым действием на внутриклеточные процессы в миоците.

Однако, по данным метаанализа 26 клинических исследований, спазмолитики миотропного действия в виде монотерапии существенно не влияли на купирование запоров [3]. Поэтому для получе-

ния регулярного стула их следует принимать со слабительными средствами, увеличивающими объем кала и размягчающими его консистенцию (форлакс и др.).

Для лечения запоров, обусловленных функциональной аноректальной обструкцией, можно использовать свечи с глицерином. При сниженной чувствительности слизистой оболочки прямой кишки назначают свечи, освобождающие углекислый газ, индуцирующий дефекационный рефлекс (лецикарбон). Для выработки позыва на дефекацию можно назначать микроклизмы объемом до 200 мл ежедневно утром.

В специализированных центрах лечения этого вида запоров применяют методику биологической обратной связи – *biofeedback*.

Biofeedback-тренинг оказался эффективным у 85% пациентов с функциональной обструкцией аноректальной зоны [5].

При всех видах запоров в комплексное лечение следует включать препараты, восстанавливающие кишечный биоценоз. И хотя эффект пробиотиков при запоре с научной точки зрения доказан недостаточно убедительно, их применение позволяет уменьшить газообразование в кишечнике и нередко снизить дозу слабительных препаратов.

Итак, эффективное лечение запоров достигается благодаря совместному взаимодействию врача и пациента при выборе оптимальной схемы терапии, улучшающей качество жизни больного.

Список литературы

1. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Запор: от симптома к диагнозу и адекватному лечению // Тер. арх. – 1996. – Т. 68, № 2. – С. 27–30.
2. Румянцев В.Г. Хронические запоры: подходы к диагностике и терапии // Моторика толстой кишки. Патологические и терапевтические аспекты / ГНЦ колопроктологии МЗ РФ. – М., 1997.
3. Синдром раздраженного кишечника.

Для тех кто лечит // Здоровье. – 2001. – № 6, прил.

4. Bazzocchi S., Ellis J., Villanueva-Meyer et al. Post-prandial colonic transit and motor activity in chronic constipation // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 98. – P. 686–693.
5. Cummings J.H. Diet and transit through the gut // J. Plant. Foods. – 1978. – Vol. . – P. 83–95.
6. Finke S. Ballaststoffe in der Ernährung // Biol. Med. – 1991. – №1. – S. 456–463.
7. Fusgen I. Constipation. Practical geriatrics

series. – München: MMV Med.-Verlag, 1993.

8. Marvin M., Michael D., Kenneth L. Gastrointestinal motility in Health and Disease. – 2002.
9. Prather C.M., Camilleri M., Zinsmeister A.R. et al. Tegaserod accelerates orocecal transit in patient with constipation predominant irritable bowel syndrome // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 463–468.
10. Sarna S.K. Physiology and pathophysiology of colonic motor activity. Part I // Dig. Dis. Sci. – 1991. – Vol. 36. – P. 827–862.

Полоса под рекламу

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография как метод диагностики билиарных стриктур

Диагностическая ценность магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) для выявления причин билиарных стриктур окончательно не определена. В исследовании, проведенном в Германии, сравнили качественные характеристики четырех методов визуализации желчных протоков: МРХПГ, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) или чрескожной чреспеченочной холангиографии (ЧЧХГ), эндоскопического ультразвукового исследования (эндоУЗИ) и компьютерной томографии (КТ).

Данные методы диагностики применены у 50 пациентов с безболевой желтухой или холестазом, дилатацией желчных путей (выявленной при чрескожном УЗИ) и низкой вероятностью поражения паренхимы печени. Полученные

изображения нормальных желчных протоков, доброкачественных и злокачественных стриктур были рандомизированы и рассмотрены дважды: непосредственно при включении и через год.

Определяющим критерием являлись отличия доброкачественных стриктур от злокачественных. Рекомендуемыми стандартами для сравнения были опухоль, выявленная при оперативном вмешательстве и подтвержденная результатами исследования биоптатов, или клинические проявления новообразования.

В итоге доброкачественные стриктуры выявлены у 17 больных, злокачественные стриктуры – у 26, поражение паренхимы печени – у 7. Все 4 метода диагностики выполнены 40 пациентам. Проведен анализ чувствительности, специфичности, прогностически положительного и

прогностически отрицательного значений использованных методов для выявления малигнизации.

Данные показатели составили 85, 71, 76 и 81% соответственно для МРХПГ, 85, 75, 79 и 82% – для ЭРХПГ/ЧЧХГ, 62, 79, 76 и 66% – для эндоУЗИ, 77, 63, 69 и 71% – для КТ.

При сравнении полученных результатов с таковыми при использовании в качестве «золотого» стандарта ЭРХПГ/ЧЧХГ чувствительность выявления расширенных желчных протоков, диагностики билиарных стриктур и уровня обструкции составили соответственно 100, 100 и 94% для МРХПГ, 94, 94 и 89% – для КТ, 97, 92 и 92% – для эндоУЗИ.

Таким образом, чувствительность МРХПГ и ЭРХПГ/ЧЧХГ идентична при диагностике злокачественных стриктур, но оба метода имеют ограниченную специфичность.

Rosch T. et al. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT and EUS in biliary strictures // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 55, June. – P. 870–876.

Какова оптимальная лечебная тактика при рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile*?

Предотвращение рецидивов инфекции *Clostridium difficile* представляет непростую клиническую задачу. В данное исследование были включены 163 пациента с рецидивирующей инфекцией *C. difficile*, леченные ванкомицином или метронидазолом. В качестве вспомогательного препарата в плацебоконтролируемом исследовании применялись *Saccharomyces boulardii*.

Лечение ванкомицином или

метронидазолом не было рандомизированным. В зависимости от клинической картины использовался режим постепенного уменьшения дозы препарата или пульс-терапия.

У 73 (44,8%) пациентов наблюдался по крайней мере 1 рецидив инфекции (в среднем через 8 дней; интервал – 1–42 дня). Частота рецидивов при применении ванкомицина и метронидазола не отличалась – 46 и 42% соответственно.

Однако применение высоких доз ванкомицина (2 г/сут) ассоции-

ровалось с самой низкой частотой рецидивов инфекции – 42%. У 29 больных, принимавших ванкомицин в режиме постепенного снижения дозы в среднем 21,5 дня, частота рецидивов составила 31%, в то время как при лечении пульс-дозами ванкомицина рецидивы возникали только в 14% случаев.

Пациенты, у которых после пульс-терапии не было рецидива инфекции, характеризовались тенденцией к более продолжительному приему препарата (в среднем 20 дней).

McFarland L.V. et al. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease // Amer. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97, July. – P. 1769–1775.

Школа клинициста

Задача

Мужчина 60 лет госпитализирован врачом станции скорой и неотложной медицинской помощи в отделение интенсивной терапии с подозрением на инфаркт миокарда.

За 1,5 ч до госпитализации выпил бокал холодного шампанского, после чего появилась интенсивная боль за грудиной, иррадиировавшая в шею и нижнюю челюсть. Принятые с интервалом в 5 мин 2 таблетки нитроглицерина временно уменьшили боль.

Артериальное давление через 40 мин после начала приступа составило 90/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 110 в минуту. Боль купирована во время транспортировки инъекцией промедола.

При обследовании в клинике патологических изменений электрокардиограммы не выявлено. Активность кардиоспецифических ферментов оставалась в пределах нормы, в связи с чем был предположен некоронарный генез болевого приступа.

При эзофагогастродуоденоскопии изменений слизистых оболочек

пищевода и желудка не выявлено.

Во время рентгенологического исследования верхних отделов пищеварительного тракта при проглатывании взвеси сульфата бария приступ боли за грудиной повторился.

Вопрос 1

Как можно охарактеризовать рентгенологическую картину пищевода, представленную на 1-й стороне обложки (рис. 1)?

Ответ

Эзофагограмма демонстрирует картину диффузного эзофагоспазма («штопорообразный» пищевод).

Вопрос 2

Какой дополнительный метод исследования позволяет подтвердить диагноз?

Ответ

Пищеводная манометрия (рис. 2 на 1-й стороне обложки). Верхний, средний и нижний графи-

ки отражают динамику давления на участках, соответствующих положениям датчика на 3, 8 и 13 см выше нижнего пищеводного сфинктера.

Вопрос 3

Какие из перечисленных манометрических признаков диффузного эзофагоспазма относятся к основным, а какие – к дополнительным?:

А) увеличение количества сокращений пищевода при проглатывании жидкости не менее чем на 20% от исходного;

Б) повторные или длительные сокращения;

В) нормальная фоновая перистальтическая активность пищевода;

Г) высокоамплитудные спонтанные сокращения;

Д) гипертонус нижнего пищеводного сфинктера и (или) неполная его релаксация.

Ответ

А, В – основные признаки, Б, Г, Д – дополнительные.

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