

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 4, 2002

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

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

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 12 000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:
41727 – для индивидуальных подписчиков;
41728 – для предприятий и организаций
(по объединенному каталогу
«Подписка-2002», том I)

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
Телефон/факс: (095) 946-0716

E-mail: rm-vesti@mtu-net.ru

Электронная версия журнала находится
в Интернете на веб-сайте
<http://www.mtu-net.ru/rmvesti>

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

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии»

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>М.И. Секачева</i> Воспалительные заболевания кишечника и беременность.	2
<i>А.О. Буеверов</i> Общие представления о лекарственных поражениях печени.	7
<i>О.И. Андрейцева, В.А. Гуляев, С.В. Журавель, К.Р. Джаграев, И.В. Александрова, Н.К. Кузнецова, А.О. Чугунов, Н.Г. Адамовский, В.В. Киселев, А.В. Чжао</i> Принципы отбора больных для трансплантации печени.	12
<i>И.В. Маев</i> Наследственные болезни поджелудочной железы	20
<i>П.Л. Щербаков, С.В. Кашин</i> Использование пеногасителей в практике эндоскописта	29
<i>В.А. Исаков, П.Л. Щербаков</i> Предложения по использованию рекомендаций второго Маастрихтского соглашения по эрадикации <i>Helicobacter pylori</i>	31
Вести мировой гастроэнтерологии	35
Школа клинициста	36

УДК 616.34-002-085.2/.3

Воспалительные заболевания кишечника и беременность

М.И. Секачева

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

Все родители мечтают о здоровом ребенке. Молодые люди с хроническими болезнями, такими, как *воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)*, переживают больше других относительно их сексуальной жизни, способности иметь детей, беременности, рождения ребенка и его здоровья. Свои страхи они часто высказывают лечащему врачу. Обсуждение и обучение в области сексуальной жизни, зачатия и беременности – необходимые компоненты лечения молодых людей, страдающих ВЗК. По возможности обдуманное решение должно быть принято до зачатия. В целом основным фактором, угрожающим нормальному течению беременности, может быть активность болезни. При болезни Крона это приводит к преждевременным родам и задержке развития плода. У женщин на фоне ремиссии ВЗК не изменены детородная функция, течение беременности, нет противопоказаний и к грудному вскармливанию. К настоящему моменту в нашем распоряжении лишь немного данных, соответствующих критериям медицины, базирующейся на доказательствах, которые мы бы могли сообщить пациентам, их родственникам и лечащим врачам. Данная статья посвящена обобщению известных фактов в этой области.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, беременность.

Отношение между половыми партнерами и сексуальная жизнь

Хронические *воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)* снижают качество жизни пациентов. Такие симптомы ВЗК, как диарея, недержание кала, потеря массы тела, без сомнения, осложняют жизнь молодых людей и подростков. У детей с ВЗК могут задержаться рост и наступление пубертатного периода, что также влияет на самооценку.

Таким образом, молодые люди, страдающие ВЗК, испытывают сложности при установлении взаимоотношений и боятся, что они не

способны к ведению нормальной половой жизни. Наложение стомы становится ключевым жизненным событием, особенно у подростков.

Возникновение ВЗК может значительно изменить уже сложившиеся отношения между половыми партнерами. Боли при половом акте и кандидоз влагалища чаще встречаются у женщин с ВЗК, что также может создавать некоторые трудности. Важно помнить, что женщины, страдающие ВЗК, не в 100% случаев испытывают сложности в сексуальной жизни. Поэтому важно убедить пациентку вести нормальный образ жизни, как если бы болезни не было.

У мужчин с ВЗК единственной проблемой, изученной доскональ-

но, стала частота развития импотенции после проктоколэктомии. Показано, что у мужчин с ВЗК рождается меньше детей, чем у здоровых той же возрастной группы. Однако остается неясным, является ли это следствием снижения сексуальной функции или бесплодия.

Наследственность и ВЗК

Многие пациенты с ВЗК убеждены, что их дети унаследуют заболевание. Действительно, риск развития ВЗК у членов семьи выше. Он выше при болезни Крона, чем при *неспецифическом язвенном колите (НЯК)*.

Риск развития ВЗК в течение

жизни у ребенка больного отца или матери составляет около 10,5% для всех форм болезни и 7,5% – для болезни Крона. Около 10% больных ВЗК имеют родственника первой линии, страдающего тем же заболеванием. Если больны оба родителя, риск заболевания у ребенка возрастает до 35%.

Способность к зачатию

У женщин, страдающих НЯК, данная функция не изменяется. При болезни Крона в стадии ремиссии женщины также способны к зачатию. Однако активная ее стадия значительно уменьшает эту возможность. Показано, что и мужчины, и женщины, больные ВЗК, имеют меньше детей, чем в сравнительной здоровой группе.

В одном из исследований изучались показатели беременности у женщин с ВЗК до и после установления диагноза. Женщины с НЯК вне зависимости от времени установления диагноза беременели в том же возрасте и имели сходное течение беременности. При установлении диагноза болезни Крона женщины беременели позже, чем в группе, в которой диагноз был поставлен после первых родов. После установления диагноза женщины также имели меньше детей, чем во второй группе, и более высокую частоту проблем с зачатием (42% vs 28%).

В последнее время все большее внимание стал привлекать вопрос о способности к оплодотворению у мужчин, страдающих ВЗК. У 60% мужчин, принимающих сульфасалазин, диагностируется азооспермия, хотя она полностью обратима в течение нескольких недель после отмены препарата.

В некоторых случаях доказано временное снижение способности к оплодотворению на фоне приема азатиоприна. Доказательств того, что ВЗК сами по себе могут приводить к бесплодию у мужчин, не получено. Поэтому уменьшение числа детей в таких семьях может быть связано с самостоятельным

решением супругов, а не с физической неспособностью больного.

Течение беременности при ВЗК

Начальные результаты большинства небольших исследований течения беременности у женщин с ВЗК были оптимистичными. Однако более тщательное изучение данных показало, что риск преждевременных родов и рождения детей со сниженной массой тела более высок, особенно у женщин с болезнью Крона.

Так, эпидемиологическое исследование в Швеции за двухлетний период охватывало 756 родов у женщин с ВЗК. Результаты исследования подтвердили увеличение доли преждевременных родов в срок до 33 нед (*odds ratio* – 1,81, 95% доверительный интервал – от 1,06 до 3,07) и в срок от 33 до 36 нед (*odds ratio* – 1,48, 95% доверительный интервал – от 1,10 до 1,99).

Также чаще рождались дети со сниженной массой < 1500 г (*odds ratio* – 2,15, 95% доверительный интервал – от 1,11 до 1,45). Женщинам чаще проводилось кесарево сечение (15% vs 10%). Однако нет данных о возрастании риска мертворождения или перинатальной смерти.

В крупном исследовании случай–контроль, проведенном в Дании, относительный риск при болезни Крона недостаточной массы при рождении составил 2,4, преждевременных родов – 1,4.

В другом исследовании оценивалось течение 150 беременностей

у 72 женщин, 108 – до постановки диагноза ВЗК и 42 – после установления диагноза. У женщин, страдавших НЯК, различий в исходе беременности (частоте преждевременных родов и средней массы тела при рождении ребенка) не было. Однако при болезни Крона после установления диагноза частота преждевременных родов и рождения детей с меньшей массой тела была выше.

Необходимо отметить, что ни в одном исследовании не оценивалась активность заболевания, которая в значительной мере может влиять на течение беременности при болезни Крона.

Влияние беременности на течение ВЗК

Влияние беременности на течение ВЗК изучалось в небольших исследованиях. Наиболее объективные данные получены при метаанализе (табл. 1).

У трети женщин с неактивной стадией ВЗК в момент зачатия (НЯК и болезнь Крона) во время беременности возникало обострение. Это означает, что частота рецидивирования в год беременности не отличается от средней.

Раньше предполагалось, что рецидив чаще возникает в первом триместре и в послеродовой период. Однако эти предположения в последних исследованиях не подтвердились.

Если зачатие происходит в момент обострения ВЗК, только у трети женщин удастся достичь ремиссии

Таблица 1. Влияние беременности на активность воспалительных заболеваний кишечника: результаты метаанализа

Статус в момент зачатия	НЯК	Болезнь Крона
<i>Ремиссия (вероятность развития рецидива во время беременности)</i>		
Число беременностей	528	186
Рецидив, %	34	27
<i>Обострение (течение заболевания во время беременности)</i>		
Число беременностей	227	93
Лучше, %	27	34
Без изменений, %	24	32
Хуже, %	45	33

Таблица 2. Лекарственная терапия воспалительных заболеваний кишечника во время беременности

Безопасны	Возможно безопасны	Противопоказаны	Нет данных
Лоперамид Месалазин Сульфасалазин Кортикостероиды Парентеральное питание	Азатиоприн 6-Меркаптопурин Ципрофлоксацин Метронидазол Циклоспорин	Дифеноксилат Метотрексат Талидомид	Инфликсимаб

сии. Хроническое активное течение во времени беременности наблюдается у большого процента женщин (24% – при НЯК, 32% – при болезни Крона).

Обострение болезни обуславливают невынашиваемость, преждевременные роды и малую массу ребенка при рождении.

Таким образом, крайне важно придерживаться концепции запланированной беременности по возможности и в период ремиссии ВЗК.

В Чикагском университете изучалась связь HLA-конкордантности между матерью и плодом и течением болезни во время и после беременности. Установлено, что, как и при других аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная склеродермия), большая степень дискордантности между группами HLA матери и плода снижает риск обострения во время беременности.

Предполагается, что дискордантность с генотипом плода приводит к более выраженному подавлению функции иммунной системы матери, что необходимо для сохранения беременности. Вследствие этой «аутосупрессии» иммунной системы матери улучшается течение всей аутоиммунной патологии.

Обследование и лечение во время беременности

Поскольку обострение ВЗК, особенно болезни Крона, неблагоприятно влияет на развитие плода, усилия врача должны быть направлены на предотвращение рецидива во время зачатия и беременности. В связи с этим остро

встает вопрос о лечении во время беременности как поддерживающей терапии, так и подавления активности процесса.

Исследования

Оценка результатов анализа крови во время беременности у женщин с ВЗК сложна. Вследствие гемодилюции уровни гемоглобина и альбумина снижаются по мере развития беременности. Поэтому данные показатели не могут быть использованы для оценки активности ВЗК. Также ограниченно применение методов визуализации.

Рентгенологическое исследование органов брюшной полости может применяться только при подозрении на кишечную непроходимость или токсический мегаколон. При необходимости с соблюдением всех мер предосторожности может быть проведена *сигмо- или колоноскопия*.

Сигмоскопия необходима для подтверждения диагноза активного колита. Колоноскопия обычно откладывается до послеродового периода. Достаточно безопасно при эндоскопическом исследовании использование седативных препаратов. Однако назначение спазмолитиков, таких, как бутилбромид гиосцина (бускопан), противопоказано.

Поддерживающая терапия

Лечение ВЗК во время беременности требует взаимопонимания между врачом и пациенткой, обсуждать эту проблему необходимо еще до зачатия. Только

небольшую часть лекарственных препаратов можно применять во время беременности, поэтому варианты поддерживающей терапии должны быть обсуждены с пациенткой и по возможности – с ее мужем до зачатия (табл. 2).

Важно оценить все возможные признаки обострения болезни, данные о безопасности препаратов во время беременности и сложности диагностики обострения.

Возможно негативное влияние на плод при обострении заболевания. По возможности консультация должна проводиться в присутствии партнера, так как многие женщины прекращают лечение во время беременности, несмотря на рекомендацию его продолжения.

Диета

Диета крайне важна для всех беременных, особенно для пациенток с ВЗК. Всем женщинам необходимо рекомендовать до зачатия заместительную терапию фолиевой кислотой. У женщин, страдающих ВЗК, это особенно важно, так как недостаточность фолиевой кислоты у этой категории беременных может быть вызвана как основным заболеванием (болезнью Крона), так и применением сульфасалазина, являющегося антагонистом фолиевой кислоты. Рекомендуемый прием – 5 мг фолиевой кислоты ежедневно.

Хирургическое лечение

После хирургического вмешательства по поводу НЯК или болезни Крона нет оснований предполагать патологическое течение беременности. Единственной особенностью может считаться рекомендация проведения кесарева сечения после операции формирования илеоанального анастомоза и при перианальном поражении.

Экстренное оперативное вмешательство связано с высоким риском потери ребенка (60%). При относительных показаниях хирурги-

ческое вмешательство должно быть отложено на послеродовой период.

Лекарственные препараты

Аминосалицилаты используются давно. Они достоверно безопасны во время беременности, плохо всасываются и практически не преодолевают плацентарный барьер, поэтому вполне могут быть рекомендованы для поддержания и индукции ремиссии у беременных. Недавно встал вопрос о безопасности антагонистов фолиевой кислоты во время беременности, так как ее недостаточность может вызывать дефекты формирования нервной трубки и сердечно-сосудистой системы. Прямых доказательств опасности сульфасалазина не получено, однако с учетом приведенных аргументов следует настойчиво рекомендовать провести заместительную терапию фолиевой кислотой или изменить лечение.

Месалазин в обычных дозах безопасен. Однако высокие дозы могут приводить к развитию интерстициального нефрита у новорожденных, поэтому они не рекомендуются при беременности.

Кортикостероиды хорошо переносятся во время беременности. Их прием не изменяет течение беременности. Хотя кортикостероиды проходят плацентарный барьер, данных о тератогенном действии, развитии надпочечниковой недостаточности у новорожденных не получены.

Сообщалось о случаях задержки внутриутробного развития плода, но, возможно, это было связано с основным заболеванием.

Итак, кортикостероиды могут быть рекомендованы в случаях обострения средней и тяжелой степени. Местно эти препараты могут использоваться до третьего триместра.

Азатиоприн и *6-меркаптопурин* не влияют на функцию интерстициальных клеток или гаметогенез в обычных дозах. Они не изменяют

метаболизм фолиевой кислоты. Нет сведений и о тератогенности этих препаратов. Но так как клинические данные ограничены, многим пациенткам рекомендуется прекратить прием азатиоприна до наступления беременности.

Более обширные данные о приеме азатиоприна при беременности после трансплантации и при системной красной волчанке также подтвердили его безопасность. Если необходимо поддержание ремиссии, то после всестороннего обсуждения ситуации целесообразно продолжить его прием.

В связи с возможным развитием побочных эффектов и осложнений в первые месяцы приема препарата начало лечения во время беременности не рекомендуется.

Циклоспорин – мощный иммуносупрессивный препарат с большой частотой развития побочных эффектов.

Хотя отрицательное влияние циклоспорина на плод не доказано, риск развития у матери серьезных нарушений функций почек и печени ограничивает его использование при фульминантной форме, рефрактерной к кортикостероидам.

Метотрексат обладает мутагенными и тератогенными свойствами. Его применение строго противопоказано при беременности.

С началом приема метотрексата необходимо рекомендовать контрацепцию. При зачатии на фоне приема метотрексата высок риск развития дефектов формирования нервной трубки. Если невозможно прервать беременность, то следует назначить высокие дозы фолиевой кислоты.

Антитела к фактору некроза опухоли недавно стали применять для лечения болезни Крона. Хотя информация об этом лекарственном препарате пока ограничена, данных о развитии побочных эффектов на фоне беременности не получено.

Иногда для лечения ВЗК используются *антибактериальные препараты*. Теоретически тератогенны

ми свойствами обладает *метронидазол*. Доказано, что препарат безопасен при лечении бактериального вагинита у беременных, но данных о длительном приеме, обычно требующемся при лечении ВЗК, нет.

Ципрофлоксацин и другие хинолоны также применяются во время беременности. Пока не получено данных о развитии врожденных мышечно-скелетных нарушений у детей.

Таким образом, при обсуждении с пациенткой назначений ей следует объяснить, что используемые препараты безопасны и что риск для беременности и будущего ребенка при их приеме гораздо ниже, чем риск вследствие активизации воспалительного процесса. Целесообразно попытаться снизить дозу и количество препаратов, сохраняя при этом ремиссионную фазу.

Грудное вскармливание

Невозможность грудного вскармливания должна обсуждаться только тогда, когда мать принимает препараты, поступающие в грудное молоко.

Сульфасалазин и другие аминосалицилаты переходят в грудное молоко в небольших количествах; при их приеме менее 3 г/сут побочные эффекты не наблюдались.

Кортикостероиды спустя 4 ч после перорального приема практически не секретируются в грудное молоко и считаются безопасными. Производители не рекомендуют грудное вскармливание при приеме *азатиоприна* и *6-меркаптопурина*, однако интенсивные клинические исследования не подтверждают развитие побочных эффектов.

Заключение

Обсуждение вопросов сексуальной жизни, зачатия и беременности – необходимые компоненты лечения молодых людей, страдающих ВЗК. По возможности

обдуманное решение должно быть принято до зачатия.

В целом основным фактором, угрожающим нормальному течению беременности, может быть активность ВЗК. При болезни Крона это приводит к преждевре-

менным родам и задержке развития плода.

Данные о лекарственных препаратах свидетельствуют, что прием аminosалицилатов и кортикостероидов безопасен. Азатиоприн может быть продолжен для

поддержания ремиссии. У женщин на фоне ремиссии ВЗК не изменены детородная функция, течение беременности и нет противопоказаний к грудному вскармливанию.

Список литературы

1. *Connell W., Miller A.* Treating inflammatory bowel disease during pregnancy: risks and safety of therapy // *Drug Safety*. – 1999. – Vol. 21. – P. 311–323.
2. *Fonager K., Sorensen H.T., Olsen J.* et al. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 2426–2430.
3. *Hernandez-Diaz S., Werler M.M., Walker A.M.* et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1608–1614.
4. *Katz J.A., Lichtenstein G.R., Keenan G.F.* et al. Outcome of pregnancy in women receiving remicade (infliximab) for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120. – A69.
5. *Korelitz B.I.* Inflammatory bowel disease and pregnancy // *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* – 1998. – Vol. 27. – P. 213–224.
6. *Kornfeld D., Cnattinguis S., Ekbohm A.* Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 177. – P. 942–946.
7. *Maberry J.F., Weternan I.T.* European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group // *Gut*. – 1986. – Vol. 27. – P. 821–825.
8. *Subhani J.M., Hamilton M.I.* Review article: the management of inflammatory bowel disease during pregnancy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 12. – P. 1039–1053.

УДК 616.36-002-02:615.2/.3

Общие представления о лекарственных поражениях печени

А.О. Буеверов

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

По данным американских исследователей, побочные эффекты лекарственных препаратов являются причинными факторами, обуславливающими развитие желтухи у 2–5% госпитализированных больных, 40% гепатитов у пациентов в возрасте старше 40 лет и 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности. Спектр гепатотоксического действия лекарств характеризуется значительной широтой: от субклинических форм, которые могут подвергаться спонтанной редукции даже в случае продолжения приема препарата, до фульминантного гепатита, требующего выполнения экстренной трансплантации печени. В патогенезе лекарственных гепатопатий ведущая роль принадлежит идиосинкразическим реакциям. В большинстве случаев острых лекарственных поражений печени отмена «причинного» препарата – достаточное условие для обратного развития патологических изменений.

Ключевые слова: лекарственная гепатопатия, гепатит, трансплантация печени.

В последние годы значение лекарственных поражений печени существенно возросло, что связано с либерализацией доступа населения к медикаментам вследствие появления в продаже большого количества безрецептурных средств, часто сопровождающегося агрессивной рекламой при отсутствии адекватной информации о возможном побочном действии.

Раннее установление этиологического фактора лекарственного поражения печени важно ввиду высокого риска прогрессирования болезни без отмены препарата.

Патогенез

К препаратам с облигатным, то есть дозозависимым и воспроизводимым на лабораторных животных гепатотоксическим действием с полным основанием можно отнести только парацетамол. Практи-

чески все остальные лекарственные средства проявляют повреждающие свойства лишь у некоторых лиц вследствие идиосинкразических реакций, для развития которых, однако, также может иметь значение общее количество поступившего в организм вещества.

В табл. 1 приведены патогистологические варианты поражения печени, развивающиеся на фоне приема конкретных препаратов.

Печень принимает на себя основной удар в первую очередь при пероральном приеме лекарств, особенно обладающих выраженным эффектом «первого пассажа». Большинство ксенобиотиков захватывается неспецифическим путем посредством диффузии из синусоидов через мембрану гепатоцитов.

Обратная диффузия, как правило, затруднена ввиду связывания вещества со специфическими внутриклеточными белками. Послед-

ние, в свою очередь, переносят его в эндоплазматический ретикулум, где протекают основные процессы метаболизма, и в желчные каналцы, транспортные белки которых участвуют в экскреции метаболитов в желчь.

Патогенетические механизмы гепатотоксического действия лекарств представлены в табл. 2.

Большое значение в патогенезе лекарственных поражений печени придается процессам биотрансформации, подразделяющимся на две фазы.

Фаза 1 включает совокупность опосредованных цитохромами P450, преимущественно окислительных реакций, приводящих к образованию активных промежуточных метаболитов. Некоторые из них обладают гепатотоксическими свойствами.

Семейство цитохромов P450 – это группа изоферментов с доминантной локализацией в эндоплаз-

Таблица 1. Формы лекарственных поражений печени

Патология	Препараты
<i>Острые поражения</i>	
Острый гепатит	Дапсон, дисульфирам, изониазид, индометацин, фенитоин, сульфаниламиды
Фульминантная печеночная недостаточность	Парацетамол, фиалуридин, кетоконазол, флуконазол, галотан, изониазид, метилдофа, никотиновая кислота, нитрофурантоин, пропилтиоурацил, вальпроевая кислота, флу-тамид
Внутрипеченочный холестаз	Амитриптилин, ампициллин, карбамазепин, аминазин, циметидин, ранитидин, кап-топрил, эстрогены, триметоприм-сульфаметоксазол, тиабендазол, толбутамид
Смешанные (воспалительно-холестатические)	Карбимазол, хлорпропамид, диклоксациллин, метимазол, диклофенак, напроксен, фенилбутазон, сулиндак, фенитоин, тиоридазин
Гранулематозный гепатит	Аллопуринол, дапсон, диазепам, дилтиазем, гидралазин, пенициллин, фенилбутазон, фенитоин, хинидин, прокаинамид, сульфаниламиды
Стеатоз:	
макроевезикулярный	Глюкокортикоиды, L-аспарагиназа, метотрексат, моноциклин, нифедипин, полное парентеральное питание
микроэвезикулярный	Амиодарон, ацетилсалициловая кислота, азидотимидин, диданозин, фиалуридин, пироксикам, тетрациклины, толметин, вальпроевая кислота
Синдром Бадда–Киари	Эстрогены
Ишемический гепатит	Никотиновая кислота, метилendioксиамфетамин
<i>Хронические поражения</i>	
Хронический гепатит	Метилдофа, изониазид, нитрофурантоин
Стеатогепатит	Амиодарон, диэтилстильбэстрол, полное парентеральное питание
Фиброз/цирроз	Метилдофа, изониазид, метотрексат
Пелиоз	Анаболические и андрогенные стероиды, азатиоприн, гидроксимочевина, оральные контрацептивы, тамоксифен
Фосфолипидоз	Амиодарон, пергексилен, дилтиазем, нифедипин
Деструктивный холангит	Аминазин, галоперидол, прохлорперазин
Склерозирующий холангит	Флоксуридин
Веноокклюзионная болезнь	Азатиоприн, бусульфам, циклофосфамид, даунорубин, тиогуанин, алкалоиды пирролизидина
Опухоли:	
фокальная нодулярная гиперплазия	Эстрогены, оральные контрацептивы
аденома	Эстрогены, оральные контрацептивы
гепатоцеллюлярная карцинома	Анаболические и андрогенные стероиды
холангиокарцинома	Торотраст
гепатобластома	Эстрогены
ангиосаркома	Мышьяк, винилхлорид, торотраст

матическом ретикулуме, осуществляющих реакции гидроксильирования, деалкилирования и дегидрогенирования.

В *фазе 2* происходит конъюгация упомянутых метаболитов с глутатионом, сульфатом или глюкуро-нидом с формированием нетоксичных гидрофильных соединений, которые затем выводятся из печени в кровь или желчь.

Пример образования токсиче-ского продукта метаболизма в фазе 1 – синтез из парацетамола под воздействием цитохрома P450 2E1 *N*-ацетил-пара-бензохинон-имина (NAPQI), истощающего запасы клеточного глутатиона и нару-

шающего окислительное фосфо-рилирование в митохондриях.

У лиц, злоупотребляющих алко-голем, активность указанного ци-тохрома повышена, что ведет к ус-коренному метаболизму параце-тамола и возрастанию риска по-ражения печени не только при пе-редозировании препарата, но и при приеме его в терапевтических дозах.

Индивидуальные особенности проявления гепатотоксического действия зависят от влияния сопутствующих факторов, суммирован-ных в табл. 3.

Так, известно, что у детей реак-ции на лекарства развиваются

редко, за исключением существен-ного превышения дозы препарата. У пожилых людей выведение ле-карств из организма замедляется из-за уменьшения объема печеноч-ной паренхимы и снижения в ней интенсивности кровотока. Отмече-но также, что лекарственные пора-жения печени статистически досто-верно чаще возникают у женщин.

Общие принципы диагностики

Первый шаг к установлению диагноза лекарственного пораже-ния печени – тщательный сбор ин-формации о принимаемых препа-

ратах, включая дозирование и длительность приема.

Исключение вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита и других форм патологии печени требует использования комплекса лабораторных и инструментальных методов диагностики. При этом всегда необходимо иметь в виду возможность наложения действия лекарства на предсуществующее заболевание печени.

Ввиду того, что под воздействием лекарств чаще всего поражаются внутриклеточные органеллы, в первую очередь митохондрии, определенную помощь в дифференциальной диагностике с вирусными гепатитами может оказать доминирующее повышение активности таких ферментов, как АсАТ, γ -глутамилтранспептидаза и лактатдегидрогеназа, хотя этот признак нельзя считать патогномичным.

Специфические гистологические изменения лекарственных поражений печени также отсутствуют. Наиболее типичные из них включают гранулемы, значительное содержание эозинофилов в воспалительном инфильтрате, четкую зону демаркации между некрозом и непораженной паренхимой и диспропорционально выраженные патологические изменения по сравнению с удовлетворительным общим состоянием больного и нерезким изменением результатов печеночных тестов.

Некоторые варианты гистологических изменений при медикаментозных гепатопатиях приведены на рис. 1–3.

Гепатотоксичность отдельных препаратов

Парацетамол. Токсическая доза вариабельна, в среднем 10–20 г, у лиц, злоупотребляющих алкоголем, – 5–10 г. При приеме более 15 г препарата у 80% развивается тяжелое поражение печени, патогенез которого освещен выше.

Таблица 2. Молекулярные механизмы лекарственных поражений печени

Перекисное окисление липидов Денатурация белков Истощение запасов АТФ Нарушение функции митохондрий Образование свободных радикалов Образование гаптенов Связывание с ядерными и цитоплазматическими молекулами Блокада транспортной РНК Связывание с мембранными рецепторами Нарушение гомеостаза кальция Разрушение клеточного цитоскелета

После приема токсической дозы парацетамола появляются гастроинтестинальные симптомы острого отравления: тошнота, рвота, анорексия, нередко в сочетании с болью в правом подреберье, которые самопроизвольно исчезают через 0,5–24 ч.

Продолжительность «светлого промежутка» – в среднем 2 сут, после чего манифестируют признаки гепатита. При этом подъем активности аминотрансфераз может достигать 500-кратного уровня. У 30% больных развивается *фульминантная печеночная недостаточность* (ФПН), у 20% – некроз дистальных почечных канальцев. Возможно также токсическое поражение миокарда.

В случае выздоровления в течение 5–10 дней клинико-лабораторная симптоматика редуцирует без остаточных изменений. Снижение рН < 7,3, удлинение протромбинового времени > 6,5 с, повышение уровня сывороточного креатинина > 3,4 мг/дл или прогрессирование печеночной энцефалопатии до III–IV стадии свиде-

тельствуют о плохом прогнозе и служат показанием к трансплантации печени.

В остальных случаях лечение заключается в максимально быстром введении специфического антидота – N-ацетилцистеина в дозе 140 мг/кг перорально с последующим переходом на дозу 70 мг/кг каждые 4 ч.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Несмотря на то что НПВП относительно редко являются этиологическим фактором гепатотоксических реакций, широкая их распространенность на фармацевтическом рынке обуславливает значительное абсолютное число случаев НПВП-гепатопатии. Практически любой препарат из рассматриваемой группы может стать причиной поражения печени.

Диклофенак обычно вызывает смешанный цитолитически-холестатический гепатит в большинстве случаев в первые 3 мес лечения. В связи с этим специалисты американской *Food and Drug Administration* (FDA) рекомендуют исследова-

Таблица 3. Факторы, влияющие на развитие лекарственных поражений печени

Возраст Пол Трофологический статус Беременность Доза и длительность приема препарата Лекарственные взаимодействия Индукция ферментов Полиморфизм ферментов Фоновое заболевание печени Фоновое системное заболевание Функция почек

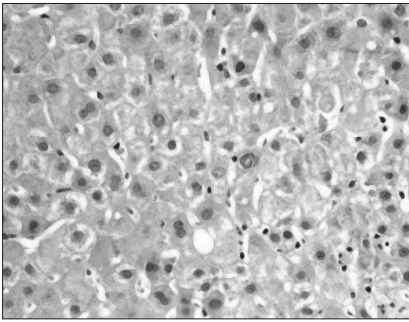


Рис. 1. Морфологическая картина при стеатогепатите, развившемся у больного на фоне приема амиодарона

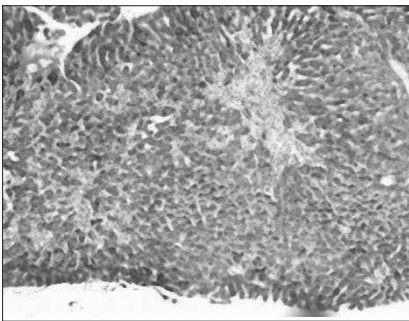


Рис. 2. Морфологическая картина при остром гепатите, развившемся на фоне приема изониазида

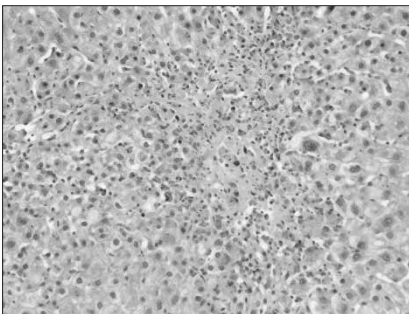


Рис. 3. Морфологическая картина паренхиматозно-канальцевого холестаза, развившегося на фоне приема бисептола

ние печеночных ферментов по истечении 2–3 мес после начала терапии.

Сулиндак в США служит причиной 25% случаев НПВП-гепатопатии, развивающейся преимущественно у пожилых женщин и имеющей черты холестатического или цитолитически-холестатического гепатита.

Ацетилсалициловая кислота при назначении в высоких дозах может вызывать умеренный цито-

лиз или формирование микровезикулярного стеатоза.

Антибактериальные препараты. *Изониазид* вызывает цитолитическую желтуху у 1% больных (более чем у 2% старше 50 лет) и подъем активности аминотрансфераз не менее чем в 3 раза у 10–20%. Продолжение приема препарата может приводить к развитию ФПН.

Карбенициллин, оксациллин, амоксициллин/клавуланат могут быть причиной внутрипеченочного холестаза, в то время как для гепатотоксического действия пенициллина более характерно преобладание цитолиза.

Эритромицин и триметоприм-сульфаметоксазол в некоторых случаях приводят к тяжелому холестатическому гепатиту, медленно разрешающемуся после отмены препарата.

Эстрогены, в том числе входящие в состав оральных контрацептивов, нередко обуславливают развитие изолированного биохимического синдрома холестаза, существенно реже манифестирующего клинически.

Другие болезни печени, ассоциированные с приемом эстрогенов, включают синдром Бадда-Киари, аденому, фокальную нодулярную гиперплазию и гепатоцеллюлярную карциному. Для двух последних нозологических форм причинно-следственные отношения четко не установлены.

Никотиновая кислота. Выраженность поражения печени варьирует в широких пределах: от бессимптомного подъема активности аминотрансфераз до ФПН. Гепатотоксическое действие проявляется, как правило, при приеме более 3 г препарата в сутки.

Имеются сведения о развитии тяжелого поражения печени на фоне приема пролонгированной формы никотиновой кислоты у больных, ранее лечившихся обычными формами препарата.

Галотан. Гепатотоксические реакции крайне редки (1:10 000), однако имеют важное клиническое

значение, так как нередко протекают в форме ФПН с летальностью, достигающей без трансплантации печени 90%.

Поражение печени обычно развивается в период до 2 нед после операции. Факторы риска включают предшествующие признаки поражения печени на фоне галотанового наркоза, женский пол, ожирение и пожилой возраст.

Фитопрепараты. Многие вещества растительного происхождения, входящие в состав пищевых добавок и препаратов восточной медицины, могут в ряде случаев оказывать гепатотоксическое действие. Ввиду того, что эти вещества не регистрируются как лекарства, статистический контроль за их побочными эффектами существенно затруднен.

Достоверно установлено, что употребление алкалоидов пирролизидина, входящих в состав некоторых сортов чая, может приводить к развитию веноокклюзионной болезни.

Подходы к лечению

В большинстве случаев острых лекарственных поражений печени достаточно отмены «причинного» препарата для обратного развития патологических изменений, что обуславливает особую важность точной дифференциальной диагностики. Задача врача существенно осложняется при развитии ФПН, при которой нередко возникают экстренные показания к трансплантации печени.

Необходимость трансплантации при ФПН «непарацетамоловой» этиологии определяется удлинением протромбинового времени > 6,5 с или двумя из четырех следующих показателей:

- 1) возраст менее 10 или более 40 лет;
- 2) длительность желтухи до развития энцефалопатии свыше 7 дней;
- 3) протромбиновое время более 3,5 с;
- 4) уровень сывороточного би-

лирубина выше 17,6 мг% (301,03 мкмоль/л).

Летальность при ФПН прямо пропорциональна времени задержки обращения в трансплантационный центр. Вместе с тем своевременная трансплантация обеспечивает выживаемость 70–80% больных.

Возможность применения специфического антитела – N-ацетилцистеина – существует только в случае парацетамоловой интоксикации. Схема назначения N-ацетилцистеина приведена выше.

Хронические поражения печени при отмене вызвавшего их препарата также нередко редуцируют или по крайней мере останавливаются в развитии. В связи с этим их прогрессирование диктует необходимость тщательного дополнительного обследования с целью исключения действия других этиологических факторов.

Учитывая важную роль перекисного окисления липидов клеточных мембран в патогенезе лекарственных гепатопатий, представляется целесообразным назначение пре-

паратов, обладающих гепатопротективным эффектом, в частности эссенциальных фосфолипидов (эссенциале Н, фирма «Aventis Pharma»).

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют выраженные репаративные свойства эссенциальных фосфолипидов, в ряду которых наиболее важной представляется антиоксидантная и антифибротическая активность.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Фисенко В.П. Основные принципы метаболизма лекарств и безопасное применение парацетамола // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 2. – С. 83–88.
2. Климова Е.А. Фульминантные гепатиты с летальным исходом: этиология и особенности их течения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 8, № 5. – С. 40–44.
3. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Лекарственные поражения печени // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Изд. дом «М-Вести», 2002. – С. 122–131.
4. Andreo P.H., Retoldini T., Nagio F. et al. Drug-induced hepatitis: diagnosis, clinical syndromes and treatment // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 329. – P. 862–872.

5. Banks A.T., Zimmerman H.J., Ishak K.G., Harter J.G. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions // Hepatology. – 1995. – Vol. 22. – P. 820–827.
6. Cassaval R.J., Lancaster D.J. Hypersensitivity syndrome associated with azithromycin // Amer. J. Med. – 2001. – Vol. 110, N 4. – P. 330–332.
7. Chen L.K., Hsieh B.N., Chen W.K. et al. Ticlopidine-induced hepatitis // Amer. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 64, N1. – P. 59–63.
8. DeLeve L.D., Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease // Gastroenterol. Clin. N. Amer. – 1995. – Vol. 24 – P. 787–810.
9. Friis H., Andreasen P.B. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987 // J. Intern. Med. – 1992. – Vol. 232. – P. 133–138.

10. Fry S.W., Seeff L.B. Hepatotoxicity of analgetics and anti-inflammatory drugs // Gastroenterol. Clin. N. Amer. – 1995. – Vol. 24. – P. 875–905.
11. Lee W.M. Acute liver failure // New Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329 – P. 862–872.
12. Schiano T.D., Black M. Drug-induced and toxic liver disease // L.S. Friedman, E.B. Keefe, W.C. Maddrey (ed.). Handbook of Liver Disease. – Churcill Livingstone, 1998. – P. 103–123.
13. Westphal J.F., Vetter D., Brogard J.M. Hepatic side-effects of antibiotics // J. Antimicrob. Chemother. – 1994. – Vol. 33. – P. 387–401.
14. Zimmerman H.J. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure // Hepatology. – 1995. – Vol. 22. – P. 767–773.

УДК 616.831.322-003.8-06:616.36-004)-089:616.36-089.843

Принципы отбора больных для трансплантации печени

О.И. Андрейцева, В.А. Гуляев, С.В. Журавель, К.Р. Джаграев, И.В. Александрова, Н.К. Кузнецова, А.О. Чугунов, Н.Г. Адамовский, В.В. Киселев, А.В. Чжао

(Центр трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва)

В статье изложены основные показания и противопоказания к трансплантации печени. Приведены статистические системы прогнозирования выживаемости пациентов с различными болезнями печени. Обсуждены особенности периоперационного ведения пациентов с вирусными циррозами, в том числе показана важность дооперационной противовирусной терапии. Обобщен опыт формирования *листа ожидания* (ЛО) трансплантации печени в Московском городском центре трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с планом обследования потенциального реципиента, а также причины летальности больных, включенных в ЛО. Важное значение придается кооперации врачей различных специальностей для своевременной постановки фамилий пациентов с необратимыми заболеваниями печени в ЛО трансплантации печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, доноры печени, цирроз печени, принципы отбора пациентов для трансплантации печени.

XX столетие ознаменовалось бурным развитием науки, давшим мощный импульс к появлению новых сложных технологий во всех сферах человеческой деятельности, в том числе и в медицине. Трансплантация органов сначала в эксперименте, а затем и в клинике – одна из самых ярких страниц развития медицинской науки и практики.

Начало широким экспериментальным работам по трансплантации различных органов в мире было положено работами отечественного ученого-физиолога В.П. Демихова [3]. Это позволило в дальнейшем перейти к клинической трансплантации органов [2, 4, 64].

Первую трансплантацию печени у человека выполнили в 1963 г. в США Т.Е. Starzl и соавт. [64]. С этого времени трансплантация печени уверенно завоевала прочные

позиции в мире в качестве метода лечения пациентов с конечными стадиями диффузных болезней печени [20], а также с первичным опухолевым и метастатическим ее поражениями [1, 15]. За годы, прошедшие с момента внедрения трансплантации печени в клиническую практику, проведено уже более 60 000 операций.

В нашей стране первую трансплантацию печени в клинике осуществил профессор А.К. Ерамышанцев в 1990 г. [4]. Однако эта операция до сих пор не получила широкого распространения в связи с различными причинами, в том числе с плохой организацией донорства в стране [5].

В 2000 г. на базе НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва) по инициативе его директора, члена-корреспондента РАМН, профессора А.С. Ермолова был создан Московский город-

ской центр трансплантации печени, в котором выполнено 11 пересадок печени. Операциям предшествовала длительная подготовка коллектива центра и института в целом. Она включала обобщение литературных данных, работу в отделении патоморфологии и эксперименте, обследование больных с различными заболеваниями печени, формирование *листа ожидания* (ЛО) трансплантации печени.

Показания к трансплантации печени

Наиболее частым показанием к трансплантации у взрослых является *цирроз печени* (ЦП) как конечная стадия многих хронических диффузных ее образований, а также ряд доброкачественных и злокачественных опухолей [6, 51].

У пациентов молодого возраста показанием к трансплантации

печени могут служить врожденные нарушения метаболизма [58], когда нет нарушений ее структуры и функции и связанной с ними печеночной недостаточности, но дефектно функционирующие гепатоциты приводят к нарушению функции других органов и систем [52].

К этой группе относятся такие болезни, как первичная гипоксалурия I типа [49, 54, 60], дефицит протеина С, семейная гиперхолестеринемия, гемофилия А и В и др. [18]. У пациентов младшей возрастной группы самым распространенным показанием к трансплантации печени является внутри- и внепеченочная атрезия желчных путей [31, 56].

Настоятельное показание к неотложной трансплантации печени, которая должна быть выполнена в течение нескольких суток, – фульминантная (быстротечная, или молниеносная) печеночная недостаточность [21, 33, 42, 48, 55].

К ЦП приводят, как правило, следующие хронические диффузные заболевания печени:

- 1) преимущественно холестатические;
- 2) с преимущественной печеночно-клеточной недостаточностью;
- 3) сосудистые, приводящие к нарушению функции печени с развитием портальной гипертензии.

К первой группе болезней относятся первичный билиарный ЦП, первичный склерозирующий холангит, вторичный билиарный цирроз, болезнь Кароли, билиарная атрезия [31, 56, 70], некоторые лекарственные поражения.

Во вторую группу входят вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, аутоиммунные, метаболические и другие поражения печени с исходом в цирроз [13, 14, 19, 22, 26].

Яркий пример третьей группы патологии – болезнь и синдром Бадда–Киари и веноокклюзионная болезнь [29, 67].

Терминальная стадия болезни проявляется: прогрессирующей желтухой, диуретикорезистентным асцитом, энцефалопатией, некупирующимся кожным зудом, кровоте-

чением из *варикозно расширенных вен пищевода* (ВРВП), геморрагическим диатезом и коагулопатией, гепаторенальным синдромом, спонтанным бактериальным асцит-перитонитом [50, 58, 68].

Наиболее сложным остается вопрос о выборе времени трансплантации печени для каждого конкретного пациента. Мнения авторов по этому поводу разноречивы, но сейчас в мире отмечается тенденция к более ранней постановке показаний к операции [71].

В целом у пациентов с хроническими диффузными болезнями печени показания к трансплантации могут быть следующие:

- необратимые заболевания печени с прогнозом жизни менее 12 мес;
- хроническое заболевание печени, значительно снижающее качество жизни и трудоспособность пациента при отсутствии других эффективных методов лечения;
- прогрессирующее заболевание печени с меньшей ожидаемой продолжительностью жизни, чем после трансплантации печени (85% пациентов живут после трансплантации печени в течение 1-го года, 70% – 5 лет и более).

Для прогнозирования годичной выживаемости больных ЦП без операции существуют различные статистические системы для каждой нозологической формы, которые приведены ниже.

Прогноз при первичном билиарном циррозе (Sir Roy Calne, 1987)

Общий билирубин ≥ 120 мкмоль/л, продолжительность жизни – в пределах 2 лет.

Калькуляция прогноза:

$$2,52 \times \log \text{ общий билирубин (мкмоль/л)} + 0,0069 \exp[(\text{возраст} - 20)/10] - 0,05 \times \text{альбумин плазмы крови (г/л)} + 0,88 \text{ (если ЦП подтвержден гистологически)} + 0,68 \text{ (если имеется центральный холестаза)} + 0,58 \text{ (если проводится лечение азатиоприном)} = \text{прогностический индекс.}$$

Если прогностический индекс превышает 6,0, то продолжительность жизни составляет менее 1 года [25].

Первичный склерозирующий холангит

Снижение уровня гемоглобина, ВРВП – плохой прогноз выживаемости в течение 1 года [61].

Криптогенный цирроз печени (Sherlock S., 1984)

Наиболее приемлема классификация Child–Pugh. В этом случае показанием к операции является стадия С.

При уровне общего билирубина > 50 мкмоль/л и альбумина < 30 г/л, протромбиновом индексе $< 40\%$ признаками, определяющими неблагоприятный прогноз в пределах 6 мес, являются:

- резистентный к диуретикам асцит;
- спонтанная энцефалопатия;
- рецидивирующая септицемия;
- кровотечение из ВРВП.

Алкогольный цирроз печени (Maddrey et al., 1978)

Прогностическим показателем является функция:

$$4,6 \times \text{протромбиновое время (с)} + \text{билирубин плазмы крови (мг/дл)}.$$

Если полученный показатель превышает 100, то пациент близок к смерти [62].

Синдром Badd–Chiari

Продолжительность жизни колеблется от 3 мес до 3 лет с момента появления симптомов [67].

Легкое течение. Большинство симптомов и асцит контролируются диуретиками – трансплантация печени или другие хирургические вмешательства не требуются.

Тяжелое течение. Диуретикорезистентный асцит. Может также развиваться ЦП. В этом случае показана трансплантация печени. Она должна быть предпринята до появления признаков терминальной стадии болезни (нарушение функции почек, потеря мышечной массы, коагуляционные нарушения и энцефалопатия) [16].

Фульминантная и подострая печеночная недостаточность

Вероятность выживания при передозировании парацетамола

составляет 60%, при остром течении гепатитов А и В – 50–60%, гепатита С, отравлении галотаном и болезни Вильсона – Коновалова – 20% (см. таблицу).

При подостром некрозе печени (энцефалопатия развивается через 8–26 нед с момента появления первых признаков болезни), обусловленном, как правило, гепатитом С, летальность составляет 90% [53, 55].

При первичном злокачественном новообразовании или метастатическом поражении печени показания к трансплантации возникают при множественном биллобарном поражении, когда технически невозможно выполнить резекцию пораженной части органа.

Показания к трансплантации возникают также при резектабельной опухоли на фоне ЦП, когда резекция печени может повлечь развитие тяжелой печеночной недостаточности в послеоперационный период вследствие функциональной недостаточности оставшейся печеночной паренхимы [46].

Следует отметить, что 10–15 лет назад показания к трансплантации печени при ее опухолевом поражении ставились значительно шире. В настоящее время эти показания сузились определенными гистологическими формами опухолей. Это связано с высокой частотой рецидивов болезни в трансплантате на фоне иммуносупрессии.

Так, примерно в 70% случаев причиной летальных исходов в течение 1-го года у пациентов, оперированных по поводу злокачественных опухолей, является рецидив болезни.

Оптимальным показанием к трансплантации печени являются

опухоли размером менее 5 см без инвазии крупных сосудов. Лучший прогноз отмечен у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, особенно при фиброламельлярной форме этой опухоли [24, 32, 41].

Благоприятными по длительности выживания пациентов после ортотопической трансплантации печени (ОТПП) являются эпителиальная гемангиоэндотелиома, гепатобластома, нейроэндокринные опухоли печени, а неблагоприятными – холангиоцеллюлярная карцинома и саркома, которые в последние годы стали рассматриваться как противопоказание к выполнению трансплантации [15].

Следует отметить, что наличие у пациентов с ЦП ВРВП и кардии, имеющееся в анамнезе кровотечение из них рассматривается нами, как и большинством других авторов, как настоятельное показание к выполнению трансплантации печени, несмотря на ее удовлетворительную функцию. Так, по данным G.D. Amico, только 16% пациентов после перенесенного кровотечения из ВРВП пищевода выживают 5 лет.

В последнее десятилетие во всем мире резко возросла инфицированность населения вирусами гепатитов В и С с парентеральным путем передачи [7, 9, 43]. Хронизация этих гепатитов в конечном итоге приводит к развитию ЦП и значительному увеличению на этом фоне риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [69].

Вследствие этого, по данным UNOS (организации в США, контролирующей листы ожидания, вопросы забора и распределения органов и ведущей статистику), на 2000 г. около 1/3 трансплантаций

печени в мире выполнено пациентам по поводу ЦП HCV-этиологии. Несмотря на высокий риск инфицирования трансплантата в послеоперационный период, трансплантация печени считается единственным методом лечения таких пациентов. При этом наиболее благоприятные результаты достигаются в случае исходного отсутствия репликации вируса у больного.

В то же время при абсолютных показаниях к операции активная репликация *не может являться* поводом для отказа от трансплантации печени.

В посттрансплантационный период вирусный гепатит С развивается примерно у 90% больных. У половины из них отмечаются клинические признаки повреждения трансплантата, подтверждающиеся данными исследования биоптатов печени.

Однако для развития цирроза в трансплантированной печени необходимо достаточно длительное время, в течение которого пациент практически полностью социально адаптирован и не инвалидизирован. Это обстоятельство служит поводом для расширения показаний к трансплантации печени при циррозе HCV-этиологии [11, 12, 17].

ЦП HBV-этиологии считается менее благоприятным показанием к трансплантации печени. До последнего времени результаты трансплантации по поводу ЦП HBV-этиологии являлись неудовлетворительными вследствие наличия в организме реципиентов внепеченочного резервуара репликации HBV, ранней реинфекции трансплантата и быстрого прогрессирования в нем гистологических изменений с развитием цирроза или

Прогностический индекс при остро протекающей болезни Вильсона – Коновалова

Показатель	Баллы				
	0	1	2	3	4
Билирубин, мкмоль/л (N–3–20)	100	101–150	151–200	201–300	301 и более
АсАТ, ед. (N–7–40)	100	101–150	151–200	201–300	301 и более
Увеличение протромбинового времени, с	–	4–8	9–12	13–20	Более 20

Примечание: пациентам, набравшим 7 и более баллов, показана трансплантация печени [53].

цирроза-рака трансплантата в течение 1,5–3 лет [10, 23, 32].

По данным S. Sherlock и соавт. (1999), годовая выживаемость после ОТПП по поводу цирроза печени HBV-этиологии составляет 80%, 2-летняя – 50–60%. При ретрансплантации печени ремиссия еще более короткая, и заболевание быстро приводит к развитию печеночной недостаточности.

Активная репликация HBV подавляющим числом трансплантационных центров рассматривается как абсолютное противопоказание к трансплантации печени [26]. До операции этим пациентам следует проводить курс противовирусной терапии с целью подавления репликации вируса [34–37, 43]. Препаратом выбора является интерферон α в редуцированных дозах (в связи с противопоказаниями к интерферонотерапии).

Интерферон α можно назначать в качестве монотерапии, а также в сочетании с ламивудином. В последнее время ламивудин эффективно применяется у пациентов с декомпенсированным ЦП, а также в качестве монотерапии [30, 36, 38].

Трансплантация печени при ЦП HBV-этиологии проводится на фоне иммунотерапии иммуноглобулином против гепатита В. По данным Klintmalm и соавт. (1996), для предупреждения реинфекции трансплантата HBV (при условии исходного отсутствия репликации HBV) следует использовать следующий протокол введения HB-иммуноглобулина:

- в агепатический период пациенту внутривенно вводится 10 000 МЕ;
- в последующие 7 дней внутривенно вводится по 2000 МЕ ежедневно;
- затем в течение 12 мес после трансплантации печени внутривенно вводится по 2000 МЕ или внутримышечно 2 раза в месяц; эта доза может варьировать в зависимости от уровня HBsAb в крови реципиента. Рекомендуются

следующий уровень HBsAb – не менее 100 МЕ/л.

В случае ретрансплантации печени по поводу цирроза трансплантата HBV-этиологии рекомендуется введение HB-иммуноглобулина в дозах, достаточных для поддержания уровня HBsAb не менее 500 МЕ/л.

Этот протокол позволяет снизить частоту реинфекции трансплантата с 80–90 до 30% и ведет к увеличению сроков выживания трансплантатов и реципиентов.

Следует отметить очень высокую стоимость такого лечения.

У пациентов с дооперационной виремией иммунопрофилактика не имеет значения в реинфекции и не влияет на выживание трансплантата. В этом случае результаты трансплантации печени остаются неудовлетворительными. Именно поэтому так важна предоперационная противовирусная терапия у пациентов с активной репликацией HBV [65, 66].

После трансплантации печени по поводу цирроза B+D-вирусной этиологии реинфицирование трансплантата HDV происходит в 100% случаев [27, 28]. Репликация HBV в большинстве случаев подавляется вирусом D. Это обстоятельство может снижать частоту рецидива гепатита В в трансплантате и в целом увеличивать выживаемость трансплантатов и реципиентов после операции.

Годичная выживаемость больных составляет 76%, а 2-летняя – 71% [47, 57, 59].

Таким образом, реципиенты, инфицированные HBV + HDV, имеют более благоприятный прогноз длительного выживания после трансплантации печени, чем реципиенты с моноинфекцией HBV.

По данным E. David и соавт., HDV-инфекция в трансплантате в отсутствие репликации HBV может приводить к гистопатологическим изменениям в трансплантированной печени, описанным как фиброзирующий холестатический гепатит [27, 63].

По данным ведущих трансплантационных центров, у паци-

ентов, перенесших трансплантацию печени по поводу микст-гепатита B+C, гораздо чаще развивается реинфекция трансплантата HBV, чем HCV. Ряд авторов считает, что проявление HCV-инфекции наряду с HBV-инфекцией в трансплантате может улучшить исход оперативного лечения по сравнению с HBV-моноинфекцией трансплантата вследствие конкурентных взаимоотношений вирусов [39].

Противопоказания к трансплантации печени

Абсолютные противопоказания к трансплантации печени можно разделить на общие и специфические.

К общим противопоказаниям относятся:

- 1) тяжелые поражения сердечно-сосудистой системы;
- 2) тяжелые заболевания легких;
- 3) тяжелые сопутствующие заболевания других органов и систем, неподдающиеся медикаментозной или оперативной коррекции;
- 4) тяжелый гепатопульмонарный синдром (развитие гипоксии вследствие артериовенозного шунтирования крови в легких);
- 5) внепеченочный сепсис;

К специфическим абсолютным противопоказаниям относятся:

- 1) активный алкоголизм (продолжение употребления пациентом алкоголя во время очереди в листе ожидания трансплантации печени);
- 2) внепеченочное распространение злокачественных опухолей печени;
- 3) ВИЧ-инфекция;
- 4) холангиоцеллюлярный рак печени;
- 5) активная репликация HBV;
- 6) психологическая неготовность больного (непонимание пациентом характера операции, ее необходимости, риска и прогноза, а также необходимости пожизненного приема иммуносупрессивных препаратов).

Среди относительных противопоказаний также следует выделять общие и специфические.

К общим относительным противопоказаниям относятся:

- 1) тромбоз воротной вены;
- 2) возраст потенциального реципиента более 60 лет;
- 3) перенесенные в анамнезе оперативные вмешательства на органах верхнего этажа брюшной полости;
- 4) «дремлющая» билиарная инфекция;
- 5) сопутствующие болезни, подающиеся медикаментозной или оперативной коррекции.

К специфическим относительным противопоказаниям относится отсутствие психологической поддержки больного со стороны его близких родственников.

Опыт формирования листа ожидания трансплантации печени в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

ЛО трансплантации печени в центре трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского начал формироваться с сентября 1999 г. За это время обследованы 57 пациентов по стандартной программе трансплантации печени. В цели обследования входили выявление показаний и противопоказаний к трансплантации печени и возможности их коррекции.

Программа обследования реципиента:

- 1) общие анализы крови и мочи, биохимические исследования;
- 2) группа крови, Rh;
- 3) *cross-match* – при появлении донора;
- 4) полное вирусологическое обследование – вирусы гепатитов В, С, D, G, группы герпеса, в том числе цитомегаловирус; в программу вирусологического обследования входит выявление специфических антител в ИФА и активности указанных вирусов в ПЦР;

- 5) ВИЧ;
- 6) RW;
- 7) бактериологическое обследование (посевы отделяемого из зева, носа и влагалища, а также мочи, кала, мокроты);
- 8) ЭКГ;
- 9) эхокардиография – по показаниям;
- 10) спирография;
- 11) рентгенография органов грудной клетки;
- 12) эзофагогастродуоденоскопия;
- 13) эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография – по показаниям;
- 14) колоноскопия (ирригоскопия);
- 15) компьютерная томография (КТ) печени с внутривенным усилением и других органов брюшной полости – по показаниям;
- 16) КТ органов грудной клетки – по показаниям;
- 17) сцинтиграфия печени (статическая + динамическая);
- 18) сцинтиграфия почек;
- 19) онкомаркеры (при опухолевом поражении печени, первичном склерозирующем холангите и др.) – AFP, CA-19-9, CEA;
- 20) коагулограмма;
- 21) ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с дуплексным сканированием сосудов печени и почек;
- 22) биопсия печени – по показаниям;
- 23) исследование асцитической жидкости в случае лапароцентеза;
- 24) специфические исследования – диагностика ферментопатий, наличие и титр *антимитохондриальных антител (AMA)*, *антиядерных антител (ANA)* и т. п. в зависимости от нозологии;
- 25) гуморальный иммунитет;
- 26) клеточный иммунитет;
- 27) внутрикожные пробы – по показаниям;
- 28) глюкозотолерантный тест – по показаниям;
- 29) клиренс креатинина – по показаниям;
- 30) консультация терапевта-кардиолога – по показаниям;

- 31) консультация терапевта-гепатолога;
- 32) консультация врача-психотерапевта;
- 33) консультация врача-инфекциониста;
- 34) консультация врача-иммунолога;
- 35) консультация гематолога – по показаниям;
- 36) консультация эндокринолога – по показаниям;
- 37) консультация хирурга-трансплантолога;
- 38) консультация анестезиолога-реаниматолога;
- 39) заключение консилиума о постановке фамилии пациента в ЛО трансплантации печени.

В результате обследования 43 пациента были внесены в ЛО. Пациентов с первичным билиарным ЦП было 11 (25,5%), с этанолиндуцированным ЦП – 7 (16,3%), постнекротическим ЦП HCV-этиологии – 6 (13,9%), ЦП HBV-этиологии – 3 (6,9%), ЦП микст HCV+HBV-этиологии – 1 (2,3%), ЦП HBV+HDV-этиологии – 1 (2,3%).

ЦП HCV-этиологии в сочетании с гепатоцеллюлярной карциномой встретился в 2 (4,7%) случаях, этанолиндуцированный ЦП с HCV-инфекцией – в 2 (4,7%). Первичным склерозирующим холангитом страдали 3 (6,9%) пациента. У 1 (2,3%) пациентки диагностирован аутоиммунный ЦП. У 2 (4,7%) пациентов был ЦП на фоне болезни Вильсона-Коновалова, 1 (2,3%) пациентка внесена в ЛО в связи с билобарным поражением печени гепатоцеллюлярной карциномой. У 1 (2,3%) пациентки отмечено формирование ЦП на фоне болезни Кароли, 1 (2,3%) пациент страдал токсическим ЦП (длительный контакт с солями тяжелых металлов). У 1 (2,3%) пациентки диагностирована фульминантная печеночная недостаточность после приема неизвестного препарата.

У 9 из 43 больных, фамилии которых были внесены в ЛО, ЦП впервые манифестировал желудочно-кишечным кровотечением из ВРВП.

К настоящему времени (июнь 2002 г. – **Ред.**) в ЛО внесены фамилии 15 (34,8%) пациентов.

Ор톫отопическая аллотрансплантация печени выполнена 11 (25,6%) больным.

Исключены из ЛО 2 (4,7%) пациента в связи с продолжением употребления алкоголя, 1 (2,3%) пациентка исключена по причине выявления при обследовании рака желудка и еще 1 (2,3%) пациентка (с гепатоцеллюлярной карциномой) – в связи с появлением признаков диссеминации опухоли. Отказались от возможного оперативного вмешательства 2 (4,7%) больных. Умерли, не дождавшись операции, 11 (25,6%) пациентов.

Причиной смерти в 5 (45,4%) случаях явилось желудочно-кишечное кровотечение из ВРВП, в 3 (27,3%) – прогрессирующая печеночно-почечная недостаточность (ППН), еще в 3 (27,3%) – острая ППН, развившаяся вслед за желудочно-кишечным кровотечением.

Для продления жизни пациентов, находящихся в очереди в ЛО трансплантации печени, перенесших желудочно-кишечное кровотечение из ВРВП, а также имеющих III–IV ст. ВРВП целесообразно выполнять эндоскопическое склерозирование или лигирование вен, назначать специфическую медикаментозную терапию, позволяющую снизить давление в портальной системе [68].

Важным оперативным вмешательством, ведущим к снижению давления в портальной системе и предотвращению кровотечения из

ВРВП, является портокавальное шунтирование.

Следует пояснить, что «открытые» операции по наложению портокавальных анастомозов отходят в прошлое в связи с тяжелой переносимостью пациентами с ЦП подобных вмешательств. Им на смену пришли малоинвазивные эндоваскулярные вмешательства (TIPS – *трансьюгулярное внутрпеченочное портосистемное шунтирование*) [44].

Необходимо отметить, что после данного вмешательства у большинства пациентов с нарушением функции печени начинает прогрессировать энцефалопатия. Это вмешательство не рассматривается как самостоятельное мероприятие по лечению портальной гипертензии и применяется у пациентов, фамилии которых включены в ЛО трансплантации печени, порой как единственный способ продлить жизнь больному, ожидающему донорский орган.

Отдаленные результаты ОТП

По данным мировой статистики (UNOS, 2000), 5 лет живут около 70% пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу ЦП различной этиологии.

Наилучшие результаты достигаются у пациентов, оперированных по поводу холестатических циррозов, а также билиарной атрезии и обменных болезней печени; 5 лет выживает около 80–85% реципиентов.

Наихудшие результаты получены у больных, перенесших транс-

плантацию печени по поводу злокачественных опухолей. Так, при ряде злокачественных поражений печени удается достичь 5-летней продолжительности жизни у 40% больных [51].

Данные Питтсбургского института трансплантации им. Томаса Старзла свидетельствуют, что 20-летняя продолжительность жизни при трансплантации печени превышает 40%. Следует подчеркнуть, что большинство пациентов после ОТПП ведут активный образ жизни, возвращаются к прежней работе, рожают детей, занимаются спортом [8, 40].

Внедрение трансплантации печени в повседневную практику дает шансы на излечение при многих болезнях печени, исход которых ранее считался бесперспективным.

Заключение

Прогрессирование ЦП, несмотря на адекватную поддерживающую терапию, является показанием к включению фамилии пациента в ЛО трансплантации печени.

Крайне важны раннее выявление хронических диффузных и очаговых болезней печени и своевременное направление этих пациентов в специализированные гепатологические стационары, которые имеют возможность выполнить радикальные операции на органах гепатобилиарной области, в том числе и трансплантации печени.

Необходимо тесное взаимодействие терапевтов-гепатологов, врачей отделений портальной гипертензии и хирургов-трансплантологов.

Список литературы

1. Готье С. В., Ерамишанцев А. К., Цирульников О. М. и др. Выбор метода радикального хирургического лечения обширных очаговых поражений печени (резекция или трансплантация) // Очаговые поражения печени и глистные опухоли печеночных протоков: Материалы 2-й конф. хирургов-гепатологов. – Киров, 1994. – С. 46–48.
2. Готье С. В., Ерамишанцев А. К., Цирульников О. М. Ор톫отопическая

3. Демидов В. П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте. – М.: Медгиз, 1960. – 259 с.
4. Ерамишанцев А. К., Готье С. В., Скипенко О. Г. и др. Клинический опыт трансплантации печени НЦХ РАМН // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. – Т. 5, № 3. – С. 15–18.
5. Скипенко О. Г. Хирургические аспекты

6. Шумаков В. И. Трансплантология: Руководство. – Тула: Медицина, 1995. – С. 275–280.
7. Alter M. J. Hepatitis C virus infection in the United States // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 31. – P. 88–91.
8. Annual report: UNOS. – 1996. Annual Report of the US Scientific registry of Trasplant Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network.

9. *Armstrong G.L., Alter M.J., McQuillan G.M.* et al. The past incidence of hepatitis C virus infection: Implications for the future burden of chronic liver disease in the United States // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31. – P. 777–782.
10. *Benner K., Lee R., Keefe E.* et al. Fibrosing cytolytic liver failure secondary to recurrent hepatitis B after liver transplantation // *Gastroenterology*. – 1992. – Vol. 103. – P. 1307–1311.
11. *Berenguer M., Prieto M., Cordoba J.* et al. Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: Association with treatment of rejection // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 28. – P. 756–763.
12. *Berenguer M., Prieto M., Rayon J.M.* et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32. – P. 852–858.
13. *Berenguer M., Terrault NA., Piatak M.* et al. Hepatitis G virus infection in patients with hepatitis C virus infection undergoing liver transplantation // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 111. – P. 1569–1575.
14. *Berenguer M., Ferrell L., Watson J.* et al. Fibrosis progression in recurrent hepatitis C virus (HCV) disease: Differences between the US and Europe [abstract] // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – P. 220A.
15. *Bismuth H., Chiche L., Adam R.* et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients // *Ann. Surg.* – 1993. – Vol. 218. – P. 145–148.
16. *Bismuth H., Sherlock D.J.* Postasystemic shunting versus liver transplantation for the Budd–Chiari syndrome // *Ann. Surg.* – 1991. – Vol. 214. – P. 581–584.
17. *Bizollon T., Guichard S., Ahmed S.N.* et al. Impact of hepatitis G virus co-infection on the course of hepatitis C virus infection before and after liver transplantation // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 29. – P. 893–900.
18. *Brown M.S., Coldstein J.L.* Lipoprotein receptors in the liver: control signals for plasma cholesterol traffic // *J. Clin. Invest.* – 1983. – Vol. 72. – P. 743–748.
19. *Brechot C., Nalpas B., Feitelson M.A.* Interactions between alcohol and hepatitis viruses in the liver // *Clin. Lab. Med.* – 1996. – Vol. 16. – P. 273–287.
20. *Busuttill R.W., Colonna J.O., Hiatt J.R.* et al. The first 100 liver transplants at UCLA // *Ann. Surg.* – 1987. – Vol. 206. – P. 387–402.
21. *Cacciarelli T.V., So S.K.S., Lim J.* et al. A reassessment of ABO incompatibility in pediatric liver transplantation // *Transplantation*. – 1995. – Vol. 60. – P. 757–762.
22. *Colantoni A., Hassanein T., Idilman R.* et al. Liver transplantation for chronic viral disease // *Hepatogastroenterology*. – 1998. – Vol. 45. – P. 1357–1363.
23. *Cariani E., Ravaggi A., Tanzi E.* et al. Emergence of hepatitis B virus S gene mutant in a liver transplant recipient // *J. Med. Virol.* – 1995. – Vol. 47. – P. 410–444.
24. *Chisari F., Klopchin K., Moriyama T.* et al. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus transgenic mice // *Cell*. – 1989. – Vol. 59. – P. 1145–1148.
25. *Christensen E., Neuberger J., Crowe* et al. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis; final results of an international trial // *Gastroenterology*. – 1985. – Vol. 18. – P. 1084–1089.
26. *Crippin J., Foster B., Carlen S.* et al. Retransplantation for hepatitis B–A multicenter experience // *Transplantation*. – 1994. – Vol. 57. – P. 823–828.
27. *David E., Rahier J., Pucci A.* et al. Recurrence of hepatitis D (delta) in liver transplants: Histopathological aspects // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 104. – P. 1122–1125.
28. *Davies S., Johnson J., O’Grady J.* et al. Evidence that hepatitis D virus needs hepatitis B virus to cause hepatocellular damage // *Amer. J. Clin. Pathol.* – 1992. – Vol. 98. – P. 554–560.
29. *Egawa H., Inomata Y., Uemoto S.* et al. Hepatic vein reconstruction in 152 living-related donor liver transplantation patients // *Surgery*. – 1997. – Vol. 121. – P. 250–257.
30. *Feray C., Samuel D., Gigou M.* et al. An open trial of interferon alfa recombinant for hepatitis C after liver transplantation // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 22. – P. 1084–1090.
31. *Falchetti D., Brant de Carvalho F., Clapuyt P.* et al. Liver Transplantation in children with biliary atresia and polysplenia syndrome // *J. Pediatr. Surg.* – 1991. – Vol. 26. – P. 1–8.
32. *Figueras J., Jaurieta E., Valls C.* et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: A comparative study // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 25. – P. 1485–1489.
33. *Fuchinoue W., Tanaka K., Takasaki K.* et al. Living-related liver transplantation for fulminate hepatic failure // *Transplant. Proc.* – 1997. – Vol. 29. – P. 424–427.
34. *Ghany M., Villamil F., Gish R.* et al. Hepatitis B virus S mutants in liver transplant recipients who were reinfected despite hepatitis B immune globulin prophylaxis // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 27. – P. 213–217.
35. *Gish R., Lau J., Brooks L.* et al. Ganciclovir treatment of hepatitis B virus infection in liver transplant recipients // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P. 1–7.
36. *Grellier L., Brown D., McPhillips P.* et al. Lamivudine prophylaxis: A new strategy for prevention of reinfection in liver transplantation for hepatitis B DNA positive cirrhosis // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 22. – P. 224A.
37. *Gugenheim J., Crafa F., Fabiani P.* et al. Long-term passive immunoprophylaxis of B virus recurrence after liver transplantation in HBs antigen-positive patients // *Transpl. Proc.* – 1993. – Vol. 25. – P. 1349–1351.
38. *Hoofnagle J., DiBisceglie A., Waggoner J.* et al. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 104. – P. 1116–1120.
39. *Huang E., Wright T., Lake J.* et al. Hepatitis B and C co-infections and persistent hepatitis B infections: Clinical outcome and liver pathology after transplantation // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P. 396–404.
40. *Jain A., Fung J.J., Reyes J.* et al. Primary liver transplantation in infants? Children, adults? And seniors: 1000 consecutive patients fronsing with 5 to 8 years actual follow-up. Abstract book. – 1998. 17th World Congress transplantation Society, Montreal.
41. *Kasahara A., Hayashi N., Mochizuki K.* et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 27. – P. 1394–1402.
42. *Kato T., Nery J.R., Morcos J.J.* et al. Successful living related liver transplantation in an adult with fulminant hepatic failure // *Transplantation*. – 1997. – Vol. 64. – P. 415–417.
43. *Konig V., Hopf U., Neuhaus P.* et al. Long-term follow-up of hepatitis B virus-infected recipients after orthotopic liver transplantation // *Transplantation*. – 1994. – Vol. 58. – P. 553–558.
44. *La Berge J.M., Ring E.J., Gordon R.L.* et al. Creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts with the Wallstent endoprosthesis: results in 100 patients // *Radiology*. – 1993. – Vol. 187. – P. 413–419.
45. *Latta K., Brodehl J.* Primary hyperoxaluria type I // *Europ. J. Pediatr.* – 1990. – Vol. 149. – P. 518–522.
46. *Llovet J., Bruix J., Fuster J.* et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: The tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 27. – P. 1572–1578.
47. *Lucey M., Graham D., Martin P.* et al. Recurrence of hepatitis B and delta hepatitis after orthotopic liver transplantation // *Gut*. – 1992. – Vol. 33. – P. 1390–1395.
48. *Marcos A., Ham J.M., Fisher R.A.* et al. Emergency adult to adult living donor liver transplantation for fulminate hepatic failure // *Transplantation*. – 2000. – Vol. 69. – P. 2202–2205.
49. *Markowitz J., Markmann J., Wilkinson A.H.* Results of combined kidney/liver transplantation. Presented at the meeting of the American Society of Transplant Surgeons, May. – 1997.
50. *Marcellin P., Samuel D., Areias J.* et al. Pretransplantation interferon treatment and recurrence of hepatitis B virus infection after liver transplantation for hepatitis B-related end-stage liver disease // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 19. – P. 6–12.
51. *Mazzaferro V., Regalia E., Doci R.* et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis // *New Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 693–698.
52. *Moroz S.P., Cutz E., Bulte J.W.* et al. Membranoproliferative glomerulonephritis and childhood cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency // *Pediatrics*. – 1996. – Vol. 57. – P. 232–235.
53. *Nazer H., Ede R.J., Mowat A.P.* et al. Wilson’s disease: clinical presentation and use of prognostic index // *Gut*. – 1986. – Vol. 27. – P. 1377–1374.
54. *Neumann U.P., Lang M., Montlhaver N.* et al. Significance of a T-lymphocytotoxic cross-match in liver and combined liver-kidney transplantation // *Transplantation*. – 2001. – Vol. 71. – P. 1163–1168.
55. *O’Grady J.G., Gimson A.E.S., O’Brien C.J.* et al. Controlled trails of charcjal hemoperfusion and prognostic factors in fulminate hepatic failure // *Gastroenterology*. – 1988. – Vol. 94. – P. 1186–1189.
56. *Otte J.B., de Ville de Goyet J., Reding R.* et al. Sequential treatment of biliary

atresia with Kasai portoenterostomy and liver transplantation: a review // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 20. – P. 418–422.

57. *Ottobrelli A., Marzano A., Smedile A.* et al. Patterns of hepatitis delta virus reinfection and disease in liver transplantation // *Gastroenterology*. – 1991. – Vol. 101. – P. 1649–1653.

58. *Pham P. T.T., Pham P.C.T., Wilkinson A.H.* The kidney in liver transplantation // *Livics in liver disease*. – 2000. – Vol. 4. – P. 193–208.

59. *Rizzetto M., Ponzetto A., Bonino F.* et al. Superimposed hepatitis delta and the effect on viral replication in chronic hepatitis // *Brit. J. Hepatol.* – 1991. – Vol. 3. – P. 34–41.

60. *Scheinman J.I.* Primary hyperoxaluria // *Miner. Electrolyte Metab.* – 1994. – Vol. 20. – P. 340–345.

61. *Sebagh M., Farges O., Kalil A.* et al. Sclerosing cholangitis following human orthotopic liver transplantation // *Amer. J. Surg. Pathol.* – 1995. – Vol. 19. – P. 81–86.

62. *Sherlock S.* Alcoholic liver disease // *Gut*. – 1990. – Vol. 31. – P. 227–231.

63. *Smedile A., Casey J., Cote P.* et al. Hepatitis D viremia following orthotopic liver transplantation involves a typical HDV virion with a hepatitis B surface antigen envelope // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 27. – P. 1723–1728.

64. *Starzl T.E., Marchiorio T.L., von Kaulla K.N.* et al. Homotransplantations of the liver in humans // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1963. – Vol. 117. – P. 659–676.

65. *Terrault N., Wright T., Roberts J.* et al. Combined short-term hepatitis B immunoglobulin (HBIg) and long-term lamivudine versus HBIg monotherapy as hepatitis B virus (HBV) prophylaxis // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – P. A387.

66. *Terrault N., Zhou S., Combs C.* et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 24. – P. 1327–1331.

67. *Valla D., Dhumeaux D., Babany G.* et al. Hepatic vein thrombosis in paroxysmal

nocturnal hemoglobinuria // *Gastroenterology*. – 1987. – Vol. 93. – P. 569–573.

68. *Westaby D., Hayes P.C., Glimson A.E.S.* et al. Controlled clinical trial of injection sclerotherapy for active variceal bleeding // *Hepatology*. – 1989. – Vol. 9. – P. 274–280.

69. *Wong P., McPeake J., Portmann B.* et al. Clinical course and survival after liver transplantation for hepatitis B virus infection complicated by hepatocellular carcinoma // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90. – P. 29–34.

70. *Yonemura T., Yoshibayashi M., Uemoro S.* et al. Intrapulmonary shunting in biliary atresia before and after living-related liver transplantation // *Brit. J. Surg.* – 1999. – Vol. 86. – P. 1139–1143.

71. *Zimmerman H., Reichen J.* Assessment of liver function in surgical patient // *Surgery of the liver and biliary tract* / Ed. *L.H. Blumgart*. – Edinburgh; London; Madrid; Melbourne; New York; Tokyo: Churchill Livingstone, 1994. – P. 41–64.

УДК 616.37-053.2

Наследственные болезни поджелудочной железы

И.В. Маев

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

Наследственные болезни поджелудочной железы представляют собой генетически детерминированную патологию, характеризующуюся в зависимости от обуславливающих ее генетических механизмов различной частотой, органоспецифичностью и клинически проявляющуюся, как правило, в детском возрасте. Наиболее распространенными и клинически значимыми являются муковисцидоз и наследственный панкреатит, вызванные мутациями генов, расположенных в середине длинного плеча 7-й хромосомы (7q35). В клинической картине болезней более чем у 50% пациентов преобладают симптомы хронического рецидивирующего панкреатита с экзокринной недостаточностью. Сегодня активно разрабатываются методы генной терапии наследственной патологии поджелудочной железы с инсерцией в геном пациента клонированной ДНК. Патогенетическое лечение направлено на купирование внешнесекреторной недостаточности. С этой целью назначаются панкреатические ферменты, специфическая диета, богатая белковыми гидролизатами, углеводными полимерами и среднецепочечными триглицеридами, и витамины.

Ключевые слова: поджелудочная железа, наследственные болезни, панкреатит.

Наследственные болезни поджелудочной железы (ПЖ) представляют собой различную генетически детерминированную патологию, характеризующуюся в зависимости от обуславливающих ее генетических механизмов различной частотой и органоспецифичностью и клинически проявляющуюся, как правило, в детском возрасте. К их числу относятся муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, наследственный панкреатит (НП), дефицит α_1 -антитрипсина, синдромы Швахмана, Иохансона–Близзарда, врожденная сидеробластная анемия с экзокринной недостаточностью ПЖ, изолированная недостаточность ферментов ПЖ – липазы, колипазы, амилазы, трипсиногена.

Расшифровка этиопатогенеза, разработка методов своевременной и надежной диагностики на-

следственной патологии ПЖ стали возможны в последние годы в связи с успехами молекулярной биологии и генетики, позволяющих выделять и идентифицировать ДНК практически из любого типа клеток и тканей.

Данные методы имеют в своей основе теоретические положения, составляющие так называемую центральную догму молекулярной биологии, согласно которой ген или функционально активный кодирующий участок способной реплицироваться ДНК в процессе своей транскрипции приводит к синтезу комплементарного ему РНК-транскрипта. В дальнейшем РНК-транскрипт претерпевает ряд сложных модификаций, или процессинг, в результате чего от молекулы первичной РНК отщепляются концевые участки (сплайсинг) и внутренние некодирующие участки (интроны).

В результате процессинга формируется молекула матричной, или информационной, РНК, при трансляции которой на рибосомах синтезируется полипептидная цепь, трансформирующаяся в конечном итоге в зрелый функционально активный белок.

Различают следующие основные методы анализа ДНК:

– **рестрикционное картирование** – определение локализации элементов генома на генетической карте путем разделения исследуемой ДНК бактериальными эндонуклеазами с последующим их разделением при электрофорезе в агарозном или полиакриламидном геле;

– **блот-гибридизация** – идентификация участков ДНК, содержащих комплементарные ДНК-зонду последовательности, среди электрофоретически разделенных рестрифицированных фрагментов

ДНК, фиксированных на твердом матриксе (нитроцеллюлозных или нейлоновых фильтрах);

– **гибридизация *in situ*** – гибридизация хромосомной ДНК на цитогенетических или м-РНК на гистологических препаратах с мечеными ДНК-зондами;

– **получение библиотеки клонов геномной ДНК** – полного набора клонированных перекрывающихся фрагментов ДНК, полученных при рестрикции геномной ДНК специфического источника, – и **их скрининг**;

– **полимеразная цепная реакция** – избирательный синтез путем амплификации *in vitro* большого числа (около 1 млн) копий небольшого фрагмента м-ДНК размером от 50 до нескольких тысяч пар оснований;

– **секвенирование последовательностей ДНК** – определение нуклеотидной последовательности молекул ДНК, различающихся по длине на одно основание.

Муковисцидоз

Муковисцидоз – наиболее распространенное врожденное заболевание ПЖ, обусловленное мутацией гена *трансмембранного регулятора кистозного фиброза* (CFTR).

Ген CFTR изолирован в 1989 г. Он включает 230 кбаз, содержит 27 экзонов и охватывает около 250 000 пар нуклеотидов, расположенных в середине длинного плеча 7-й хромосомы (7q35). Уже идентифицировано более 1000 мутаций данного гена, ответственных за развитие симптомов МВ [1, 13].

Частота бессимптомного носительства аномального гена CFTR в целом в популяции составляет около 3%. Частота МВ в разных странах колеблется в широких пределах от 1 : 2450 до 1 : 7700 у коренного населения Европы и Северной Америки и снижается до 1 : 70 000 у народов африканского континента [7].

У жителей России эта частота составляет 1 : 12 000 и, по-видимо-

му, в значительной степени оказывается заниженной относительно истинных своих значений вследствие недостаточно распространенной молекулярной диагностики данной патологии [1].

По тяжести фенотипических проявлений и частоте своей распространенности в России мутации могут быть подразделены на *тяжелые* – $\Delta F508$ (53,2%), G542X (2%), W1282X (1,8%) *мягкие* – 3849+10kbC→T (1,9%) и *варьирующие* – CFTR dele 2,3 (21kb) (5,5%), R334W (0,7%) [8,16]. Все они определяют аутосомно-рецессивный тип наследования болезни.

Согласно законам менделевского распределения, у родителей, гетерозиготных по гену CFTR, риск рождения ребенка, гомозиготного по аномальному гену CFTR и больного МВ, составляет 25% и не зависит от последующих поколений [7].

Клинически наиболее значимой мутацией, определяющей тяжелую и раннюю манифестацию МВ у гомозигот, следует признать мутацию $\Delta F508$, идентифицируемую у жителей Москвы, имеющих аномальный ген CFTR, в 41%. Она представляет собой 3-базовую делецию в 10-м экзоне, которая приводит к отсутствию фенилаланина в 508-м положении белка CFTR и, не препятствуя трансляции, нару-

шает процессинг белка так, что последний оказывается функционально дефектным [2, 16].

Патогенез МВ расшифрован в последние годы, когда удалось определить, что трансмембранный регулятор кистозного фиброза представляет собой регуляторный белок, расположенный в клеточных мембранах. Он состоит из 1480 аминокислот и обеспечивает регуляцию Cl-каналов клетки [1, 10]. CFTR состоит из 2 мембранных субъединиц, каждая из которых включает 6 фиксированных на мембране сегментов, 2 нуклеотидсвязывающих субъединиц и цитоплазмической регуляторной субъединицы с центрами для фосфорилирования цАМФ-зависимой протеинкиназы А (рис. 1).

В результате фосфорилирования и присоединения к нуклеотидсвязывающим субъединицам CFTR двух молекул АТФ белок меняет свою конформацию, открывая Cl-каналы клетки. CFTR локализуется преимущественно в апикальных мембранах эпителиоцитов интралобулярных протоков экзокринных желез и в результате своей активации обеспечивает цАМФ-зависимый транспорт анионов Cl⁻ из клетки в просвет протоков.

Вслед за транспортом ионов Cl⁻ в просвет канальцев осуществ-

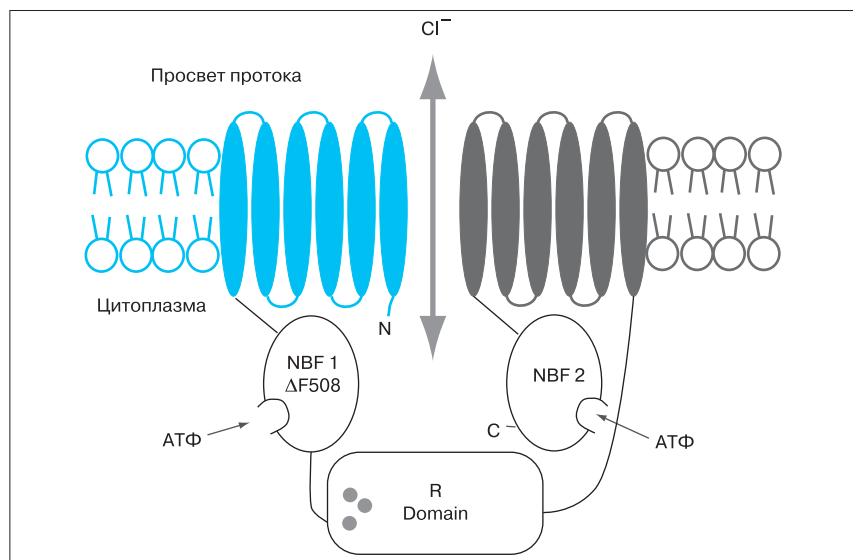


Рис. 1. Структура трансмембранного регулятора кистозного фиброза (по Т. Yamada, 1999)

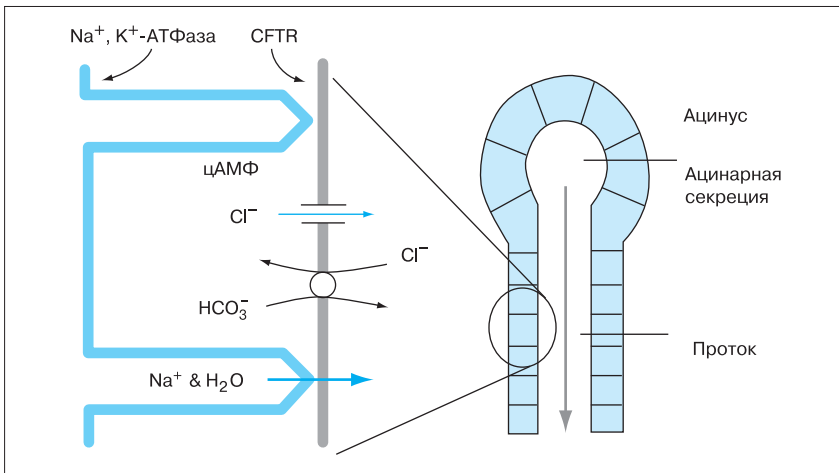


Рис. 2. Регуляция трансмембранного потока ионов в протоке поджелудочной железы

ляется пассивная диффузия катионов Na^+ и воды, активный транспорт ионов Na^+ посредством Na^+ , K^+ -АТФазы, а также обмен анионов Cl^- на гидрокарбонаты, что приводит к гидратации и защелачиванию первичного секрета экзокринных желез (рис. 2).

Помимо своей основной функции регулятора Cl^- -каналов клетки CFTR играет важную роль в процессах активации Na -каналов, трансмембранного транспорта АТФ, построения цитоплазматической мембраны и экзоцитоза, адгезии бактериальных клеток на клеточных мембранах, регуляции функции гликозилтрансфераз внутриклеточных везикул [5, 6, 9].

Расшифровка молекулярной структуры CFTR дала возможность точно генотипировать изменения кодирующих его кодонов. Различают *четыре* класса мутаций CFTR [16]:

- I класс – нарушения трансляции (нонсенс, сплайсинговые мутации, сдвиг рамки считывания);
- II класс – нарушения внутриклеточного транспорта CFTR (миссенс, делеция – сюда относится мутация ΔF508);
- III класс – нарушения регуляции CFTR (миссенс);
- IV класс – нарушения транспортных функций CFTR (миссенс).

Все эти изменения реализуются на клеточном уровне недостаточными гидратацией и защелачиванием первичного секрета экзо-

кринных желез, который меняет свои физико-химические свойства. Он становится вязким и густым. В нем увеличивается концентрация гликопротеинов, экскреция его по протокам затрудняется, последние обтурируются белковыми пробками и расширяются [11].

В ПЖ это приводит к тому, что, как правило, еще до рождения ребенка ее протоки оказываются заблокированными, панкреатические ферменты не достигают двенадцатиперстной кишки, аутоактивируются в ткани pancreas и вызывают аутолиз последней. Тело ПЖ представляет собой скопление кист и фиброзной ткани (рис. 3), что макроскопически обычно вызывает выраженную деформацию и уменьшение размеров органа (рис. 4).

Клинически данное заболевание характеризуется системным поражением экзокринных желез, в том числе ПЖ, печени, кишечника, бронхолегочного аппарата, репродуктивных органов, слюнных, слезных и потовых желез. В зависимости от клинических проявлений различают *легочную, кишечную и смешанную (легочно-кишечную)* формы болезни. При этом у 75–80% больных поражаются органы пищеварения, а у более $\frac{3}{4}$ страдает ПЖ [12].

В клинической картине МВ характерными являются отягощенный семейный анамнез (высокая детская смертность и наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями), отставание в массе тела и росте, нарушения полового развития, соленый привкус кожи (симптом «соленого ребенка»), затяжная неонатальная желтуха, синдром дистальной интестинальной обструкции, неоформленные, обильные, маслянистые, зловонные фекалии, выпадение прямой кишки, которое встречается у 20% больных вследствие ускоренного пассажа по кишке, интенсивного кашля и трофогенной атонии мышц тазовой области.

Весьма патогномичными являются панкреатит с выраженной

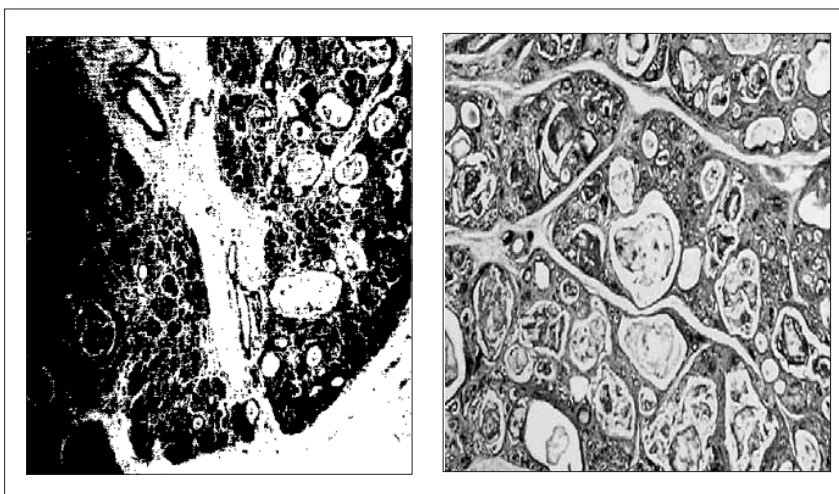


Рис. 3. Кистозно-фиброзные изменения ткани поджелудочной железы у больного муковисцидозом



Рис. 4. Макропрепарат поджелудочной железы больного муковисцидозом: уменьшение размера и выраженные фиброзные и жировые изменения ацинарной ткани

экзокринной недостаточностью, признаки цирроза печени и портальной гипертензии. В печени у 5% больных в портальных полях наблюдается скопление слизи, имеются перипортальное воспаление и фиброз, пролиферация желчных протоков и холестаз вследствие нарушения секреции желчи.

В желчном пузыре в 50% случаев имеется атрофия стенки, в 12% – холелитиаз. Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами встречаются у 1% детей и 14% взрослых [1].

У большинства больных МВ органы дыхания не изменены [12].

Чрезвычайно часто определяются гипозлектролитемия и метаболический алкалоз. Нарушение переваривания жиров и всасывания жирорастворимых витаминов могут вызывать V_{12} -фолиеводефицитную анемию и геморрагический синдром [18].

При характерной клинической картине диагностика МВ не вызывает особых затруднений и, по существу, лишь требует исключения других заболеваний, протекающих с явлениями панкреатита.

При обследовании таких больных следует в первую очередь ориентироваться на типичную клинику, результаты рентгенологического, ультразвукового и томографического исследований ПЖ, оценку функции внешнего дыхания. Целесообразно проведение тестов на экзокринную недостаточность *pancreas* (общий анализ кала, определение концентрации в кале иммунореактивного трипсина и эластазы).

Достаточно характерной является так называемая «потовая проба», которая считается положительной при увеличении концентрации натрия и хлоридов в секрете потовых желез в ответ на их электрофоретическую стимуляцию пилокарпином соответственно более чем 77 и 70 ммоль/л.

В то же время этот тест трудно стандартизировать, и у пациентов с надпочечниковой недостаточностью, нефрогенным диабетом, застойной сердечной недостаточностью, отеками, лихорадкой, дегидратацией возможны ложноотрицательные результаты [17]. В связи с этим место «золотого» стандарта в диагностике МВ заняло генетическое обследование.

Наследственный панкреатит

НП представляет собой наследственное заболевание, характеризующееся периодическими обострениями панкреатита, впервые возникающими, как правило, в раннем детском возрасте, и наблюдающимися на протяжении всей жизни пациента.

НП идентифицирован M.V. Comfort и A.G. Streinberg в 1952 г. и, по последним данным, охватывает около 5% всех случаев панкреатита [20]. Он с одинаковой частотой наблюдается у мужчин и женщин, не имеет расовой вариабельности и характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования с пенетрантностью порядка 80%.

Клиническая манифестация НП появляется чаще всего в возрасте 3–10 лет и имеет второй пик в 20–25-летнем возрасте, совпадающий у большинства пациентов с началом регулярного приема алкоголя [21].

Исторически изучение патогенеза НП сопровождалось появлением нескольких теорий. Выдвигались теория наследственной патологии протоков, объясняющая воспалительные изменения в ПЖ первичными наследственными аномалиями протоковой системы органа,

и теория дефицита антиоксидантов, представляющего в качестве ведущего патогенетического звена НП генетически детерминированный дефицит антиоксидантной системы с развитием в ткани ПЖ неуправляемой активации перекисного окисления липидов и оксидантного стресса.

В 1996 г. D. Whitcomb и соавт. [19] разработали генную теорию, связывающую развитие заболевания с мутацией гена, кодирующего трипсиноген. Они описали взаимосвязь наследования панкреатита в определенных семьях с наследованием специфических маркеров известных локусов хромосом и микросателлитов, что позволило связать данное заболевание с мутацией гена в длинном плече 7-й хромосомы (7q35), кодирующего катионный трипсиноген. Установлено, что транзиция гуанина на аденин с изменением кодонов (CGC→CAC) приводит к замене аргинина на гистидин в 117-м положении (R117H) полипептидной цепи профермента.

Указанная транзиция принципиально меняет всю систему регуляции интрапанкреатической активации энзимов. Известно, что синтезируемый в ацинасах трипсиноген способен аутоактивироваться трипсином, и этот процесс протекает в незначительных количествах в ткани ПЖ, обеспечивая так называемый «запальный» трипсин в панкреатическом секрете, вызывающий инициацию процессов пищеварения в двенадцатиперстной кишке при самых начальных этапах поступления панкреатического секрета в просвет последней.

Помимо аутоактивации трипсиногена трипсин, являющийся эндопептидазой, способен активировать и все остальные панкреатические проферменты, переводя их в активные энзимы (химотрипсин, эластаза 2, протеаза E, карбоксипептидаза A, карбоксипептидаза B, фосфолипаза A_2 и др.). В норме они активируются трипсином в двенадцатиперстной кишке после того, как там под действием другой

эндопептидазы – энтерокиназы кишечной каемки энтероцитов – произойдет активация достаточного количества трипсиногена.

Таким образом, трипсиноген в физиологических условиях способен в незначительных количествах аутоактивироваться в ткани ПЖ и в основной своей массе – энтерокиназой в кишечнике, запуская в дальнейшем каскад активации остальных панкреатических ферментов.

Существуют многочисленные дублирующие механизмы, препятствующие преждевременной активации трипсиногена и других проэнзимов в тканях ПЖ и аутолизу последней. К ним относятся [14]:

- образование ферментов ПЖ в своих биохимически неактивных формах;
- разделение в пространстве процессов образования и активации ферментов в двенадцатиперстной кишке под действием энтерокиназы;
- локализация ферментов в ациноцитах в зимогенных гранулах, предотвращающих выход последних в цитоплазму;
- низкая концентрация в цитоплазме ациноцитов Ca^{2+} , обеспечивающая стабильность трипсина в активной форме;
- секреция панкреатического ингибитора трипсина;

– способность ферментов ПЖ к аутолизу;

– продукция α_1 -антитрипсина и β_2 -макроглобулина в печени, связывающих активные панкреатические ферменты в крови или перитонеальной жидкости.

Молекула трипсина состоит из двух субъединиц, соединенных полипептидной цепью, в положении 117 которой как раз и находится аргинин. Между субъединицами находится активный центр фермента, который способен узнавать аргинин и лизин и осуществлять в месте локализации этих аминокислот лизис полипептидной последовательности субстрата. Именно поэтому трипсин и трипсиноподобные ферменты (мезотрипсин, энзим Y) способны инактивировать интрапанкреатические трипсиноген и трипсин, разрушая в положении аргинин-117 полипептидную цепь последних и обеспечивая до 80% процесс их инактивации [15].

Панкреатический ингибитор трипсина (ПИТ) блокирует активный центр фермента, осуществляя около 20% интрапанкреатической инактивации данной эндонуклеазы или его профермента (рис. 5).

При мутации R117H и замене аргинина на гистидин в положении

117 трипсин и трипсиноподобные ферменты оказываются неспособными лизировать молекулы трипсиногена и трипсина, делая единственным возможным механизмом инактивации ПИТ.

Однако мощности блокирующего эффекта ПИТ оказывается явно недостаточно, и при воздействии какого-либо провоцирующего фактора (например, алкоголя), вызывающего активацию трипсиногена, этот процесс может приобретать каскадообразный неконтролируемый характер и приводить к последующей активации остальных панкреатических проэнзимов и аутолизу ткани ПЖ с клиникой приступа хронического панкреатита. При этом для развития такого приступа достаточно, чтобы около 50% молекул трипсиногена и трипсина было устойчиво к гидролизу [3].

Таким образом, генная теория достаточно аргументированно объясняет аутосомно-доминантный тип наследования НП, его рецидивирующий характер, прогрессирующее течение, провоцирующее действие алкоголя, холелитиаза, ухудшающих течение и прогноз панкреатита при наличии генетического субстрата, представляющего фон для развития данного заболевания.

Клиническая картина НП характеризуется ярко выраженным семейным анамнезом, возрастанием длительности клинической ремиссии с годами, прогрессирующим течением хронического панкреатита, имеющим в стадиях обострения и ремиссии типичные проявления и сопровождающимся нарастанием процессов кальцификации и псевдокистообразования ПЖ, ее экзокринной недостаточности.

На поздних стадиях НП в панкреатических протоках часто обнаруживаются конкременты, развиваются сахарный диабет, тромбозы воротной, селезеночной и нижней полой вен, геморрагии. Как правило, при характерной клинической картине и данных генетического тестирования диагноз не представляет особых затруднений [21].

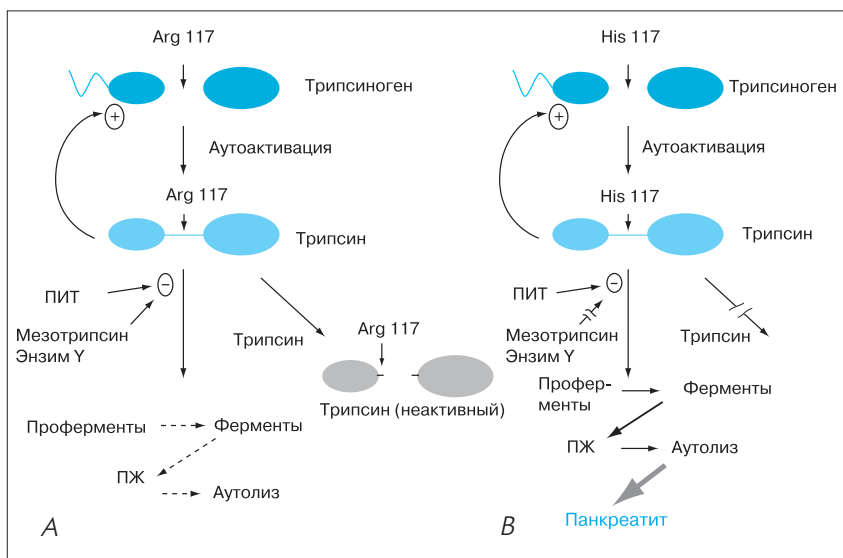


Рис. 5. Замена аргинина на гистидин в положении 117 при наследственном панкреатите. Активация трипсиногена приобретает каскадообразный характер: А – в норме, В – при мутации

Дефицит α_1 -антитрипсина

α_1 -Антитрипсин (α_1 -АТ) был выделен Н.Е. Schultze в 1955 г. Он представляет собой сывороточный α_1 -глобулин с молекулярной массой 50 000–55 000, состоящий из 394 аминокислот, синтезирующийся в печени, ингибирует лизосомальную нейтрофильную эластазу, трипсин, химотрипсин, коллагеназу, тканевой калликреин, фактор Ха и плазминоген.

Описано более 90 различных биохимических вариантов α_1 -АТ – М, S, Z и др. Варианты различаются между собой по некоторым участкам последовательности аминокислот, а также по физическим и химическим свойствам.

Дефицит α_1 -АТ ассоциируется с симптомами панкреатита и эмфиземы легких у взрослых и неонатальным гепатитом и циррозом печени у детей. Эта патология наследуется по аутосомно-доминантному типу и связана с геном Pi, расположенным в длинном плече 14-й хромосомы (14q31–32). Она характеризуется снижением сывороточной активности α_1 -АТ менее чем до 35% нормы (в норме – 150–350 мг/дл).

Наибольшая активность ингибитора наблюдается при MM фенотипе, наименьшая – при ZZ. Распространенность гомозигот Z типа в Северной Европе составляет 0,06. Ее значения несколько ниже у коренного населения Кавказа и существенно ниже в популяции коренных жителей Азии и Африки. Распространенность наследственного дефицита α_1 -АТ в России существенно ниже, чем в странах Северной Европы, и составляет 3,5% (MZ–2,2%, MS–1,3%).

В.Н. Novis и соавт. при исследовании 110 больных хроническим панкреатитом в Южной Африке установили, что низкий уровень α_1 -АТ соответствовал фенотипу MZ, к тому же предрасполагавшему к развитию воспалительного процесса в ПЖ при приемах алкоголя.

Сходные данные были получены и другими исследователями, склонными считать генетически детерминированную недостаточность α_1 -АТ фоном, предрасполагающим к развитию хронического панкреатита по описанному выше механизму, в условиях действия ряда разрешающих факторов, важнейшим из которых является злоупотребление алкоголем.

Синдром Швахмана

Синдром Швахмана – вторая по распространенности причина экзокринной недостаточности ПЖ у детей, представляющая собой семейную патологию, характеризующуюся внешнесекреторной панкреатической недостаточностью, нейтропенией, дизостозом метафизов трубчатых костей, низким ростом и экземой. Реже могут наблюдаться панцитопения, сахарный диабет, болезнь Гиршпрунга. Синдром впервые описан в 1964 г., и его частота составляет около 1 на 20 000 родов.

Заболевание характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования и клинически проявляется симптомами панкреатической недостаточности в раннем детском возрасте. Отмечается тотальный дефицит секреции ферментов ПЖ даже после стимуляции секретинном или холецистокинином. Железа уменьшена в размере, ацинарная система замещена жировой тканью, островковая часть, как правило, морфологически существенно не меняется.

Нейтропения обычно носит циклический характер. У 70% больных она может сочетаться с тромбоцитопенией, у 50% – с анемией. При этом наиболее тяжелый прогноз у больных с аплазией всех трех ростков костного мозга. В 45% случаев может определяться кровь в кале. Метафизарный дизостоз встречается у 10–15% пациентов, преимущественно поражаются бедренная и большеберцовая кости и ребра.

Как правило, при развернутой клинической картине диагноз за-

болевания не представляет особых сложностей и в первую очередь требует исключения другой наследственной патологии ПЖ. Основным осложнением синдрома Швахмана являются оппортунистические инфекции как следствие иммунодефицита, развившегося на фоне костномозговой гипоплазии, которые и являются главной причиной летального исхода.

Течение заболевания характеризуется постепенным снижением тяжести состояния пациентов с возрастом, сочетающимся с одновременным некоторым повышением активности секретируемой ПЖ липазы. Ее активность может увеличиваться к 30–40 годам на 42–45%.

Синдром Иохансона–Близзарда

Синдром Иохансона–Близзарда характеризуется врожденной мальабсорбцией, аплазией крыльев носа, микросомией и отсутствием коренных зубов. Впервые описан А. Johanson и R. Blizzard в 1971 г.

Часто к основным симптомам заболевания присоединяются генитоуринарные, аноректальные и кардиальные аномалии.

Доминирующий признак синдрома – экзокринная панкреатическая недостаточность, морфологической основой которой является замещение ацинарной ткани органа жировыми клетками с относительной сохранностью структуры и функции инсулярного аппарата. Известно, что данное заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако механизмы генетических нарушений до настоящего времени не выяснены.

Врожденная сидеробластная анемия с экзокринной недостаточностью pancreas

Синдром описан в 1976 г. В основе экзокринной недостаточности ПЖ имеется врожденный

дефицит секреции панкреатических амилазы, липазы и бикарбонатов.

Морфологически структура ПЖ представлена атрофированной ацинарной тканью и фиброзными изменениями. Механизм возникновения патологических изменений при данном синдроме также не известен.

Изолированная недостаточность отдельных ферментов pancreas

Недостаточность липазы впервые описана у 4 больных в 1964 г. Характеризуется профузной стеатореей без креатореи, мальабсорбции и задержки роста. Стеаторея обычно появляется в раннем детском возрасте и проявляется частым стулом с обильными жирными фекалиями.

Отсутствие в клинике заболевания мальабсорбционного синдрома, возможно, связано с сохранением активности лингвальной и желудочной липазы, фосфолипазы A₂ и бактериального липолиза, частично компенсирующих дефицит усвоения эссенциальных жирных кислот. Патогенез заболевания не известен, хотя выявлен аутосомно-рецессивный тип его наследования.

В ПЖ отсутствует иммунологически определяемая липаза при сохранении синтеза остальных ферментов. Отсутствие активности панкреатической липазы демонстрируют также холецистокининовый и секретинный тесты.

Недостаточность колипазы впервые описана у 2 братьев. Проявляется стеатореей с раннего детского возраста и отсутствием секреции колипазы при нормальной активности амилазы, химотрипсина, липазы и концентрации солей желчных кислот в дуоденальном содержимом.

Недостаточность амилазы характеризуется непереносимостью пищи, богатой углеводами, низкой активностью амилазы дуоденального содержимого в сочетании с нормальной активностью липазы и трипсиногена при холецистокинин-секретинной стимуляции, нормальными значениями интрадуоденального pH.

Следует помнить, что клинически важны эти изменения у детей старше 1 года, когда процесс нормальной активации экспрессии амилазы оказывается завершённым.

Недостаточность трипсиногена характеризуется снижением активности трипсиногена ПЖ в сочетании с задержкой роста, гипопротемией, эдемой и анемией. В дуоденальном содержимом активность трипсина, химотрипсина и карбоксипептидазы не определяется, но достигает нормы при добавлении трипсина. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с недостаточностью энтерокиназы.

Несмотря на то что энтерокиназа является дуоденальным ферментом, который образуется в секреторных клетках двенадцатиперстной кишки, уместно привести клинические проявления, возника-

ющие при ее недостаточности, с целью возможной дифференциальной диагностики между недостаточностью панкреатических ферментов и энтерокиназы.

Недостаточность энтерокиназы появляется в раннем детском возрасте и характеризуется мальабсорбцией, креатореей, гипопротемией, эдемой и задержкой роста. У 50% больных наблюдается рвота. В дуоденальном содержимом выражено снижена активность трипсина при нормальных показателях активности амилазы и липазы. Добавление энтерокиназы корректирует трипсиновую недостаточность. Морфология и активность ферментов щеточной каемки тонкой кишки не нарушены, тесты на MB отрицательны. Необходимо исключить вторичную недостаточность энтерокиназы, вызванную целиакией с атрофией слизистой оболочки тонкой кишки.

Лечение наследственных болезней поджелудочной железы

Наиболее перспективным является этиотропное лечение, представленное в данном случае генной терапией, которая находится в стадии разработки. Она предполагает точную расшифровку генетических механизмов развития каждой наследственной болезни ПЖ, клонирование фрагментов ДНК, комплементарных тем, в которых выявлены мутации, создание на их основе системы переносчиков, эффекторных векторов, каковыми могут являться рекомбинантные фаги, аденовирусы, дрожжевые или бактериальные ДНК или РНК, липосомы, плазмиды, и обеспечение с их помощью проникновения клонированной ДНК в клетки пациента. Наиболее близко к практической реализации данной задачи подошли в отношении кистозного фиброза и НП, генетический субстрат которых является наиболее изученным [4].

Использование жирорастворимых витаминов

Витамин	Возраст	Суточная доза
A	—	5–10 тыс. ЕД
D	—	400–800 ЕД
E	От 0 до 6 мес	25 мг
	От 6 до 12 мес	50 мг
	От 1 года до 10 лет	100–200 мг
	Старше 10 лет	200–400 мг
K	0–1 год	2–5 мг 1–2 раза в неделю
	Старше 1 года	5 мг 2 раза в неделю

Примечание. Суточная доза должна превышать стандартную в 2 раза и более.

Патогенетическая терапия наследственных болезней ПЖ в настоящее время получила наибольшее распространение. В первую очередь она направлена на купирование внешнесекреторной недостаточности, мальабсорбционного синдрома и их последствий. Для этого назначаются панкреатические ферменты, специфическая диета, богатая белковыми гидролизатами, углеводными полимерами и среднепочечными триглицеридами, и витамины.

Заместительная ферментная терапия должна включать препараты, содержащие кислотоустойчивые микрогранулы, высвобождающие ферменты в двенадцатиперстной кишке, которые должны отвечать следующим требованиям:

- иметь оболочку, защищающую ферменты от инактивации желудочным соком;
- обеспечивать высокое содержание липазы (до 30 000 ЕД на один прием пищи), так как при экзокринной недостаточности ПЖ в

первую очередь нарушено переваривание жиров;

- характеризоваться малым размером гранул, содержащих ферменты (только при их диаметре менее 2 мм удается добиться равномерного перемешивания и эвакуации из желудка в двенадцатиперстную кишку пищи и препарата);
- быстро высвобождаться в тонкой кишке;
- не содержать желчных кислот, усиливающих секрецию ПЖ и приводящих к хологенной диарее;
- быть безопасными.

Этим критериям в первую очередь отвечают микрокапсулированные препараты *креон* и *панцитрат*, энтеросолюбильная оболочка которых надежно защищает липазу и трипсин от инактивации при $pH < 4$ и < 3 соответственно. При этом креон, содержащий минимикросферы диаметром 1,25 мм с ферментами, обладает большей эффективностью, чем препарат с микроферами большего диамет-

ра (1,8–2,0 мм), благодаря 25% увеличению своих фармакокинетических параметров.

Суточные дозы ферментных препаратов должны исходить у детей грудного возраста из расчета 4000 ЕД липазы/100–150 мл молока, у детей старше 1 года – 2000–6000 ЕД липазы/(кг×сут), у взрослых – 80 000–100 000 ЕД липазы/сут.

Нарушение утилизации жиров требует одновременного назначения таким пациентам жирорастворимых витаминов, суточная доза которых должна превышать стандартную в 2 раза и более (см. таблицу).

Водорастворимые витамины обычно хорошо усваиваются. Исключение составляет витамин B_{12} , абсорбция которого зависит от его разделения с помощью панкреатических ферментов с R-белком. При этом назначение адекватных доз ферментов оказывается достаточным для снятия симптомов авитаминоза.

Список литературы

1. Капранов Н.И. Муковисцидоз // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – Т. 10, № 1. – С. 62–66.
2. Bhura-Bandali F.N., Suh M., Man S.F., Clandinin M.T. The deltaF508 mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator alters control of essential fatty acid utilization in epithelial cells // J. Nutr. – 2000. – Vol. 130, N 12. – P. 2870–2875.
3. Chen J.M., Montier T., Ferec C. Molecular pathology and evolutionary and physiological implications of pancreatitis-associated cationic trypsinogen mutations // Hum. Genet. – 2001. – Vol. 109, N 3. – P. 245–252.
4. Eastman S.J., Scheule R.K. Cationic lipid: pDNA complexes for the treatment of cystic fibrosis // Curr. Opin. Mol. Ther. – 1999. – Vol. 1, N 2. – P. 186–196.
5. Gray M.A. et al. Secretin-regulated chloride channel on the apical plasma membrane of pancreatic duct cells // J. Membr. Biol. – 1988. – Vol. 105. – P. 131.
6. Gray M.A. et al. Two types of chloride channels on duct cells cultured from humans fetal pancreas // Amer. J. Physiol. – 1989. – Vol. 257. – P. C240.
7. Hamosh A. et al. New CF incidence data and phenotype-genotype comparison of African-American and Caucasian CF patients // Pediatr. Pulmonol. – 1996. – Vol. 13S. – P. 104.
8. Kerem E., Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis // Pediatr. Pulmonol. – 1996. – Vol. 22. – P. 387.
9. Kulaksiz H., Schmid A., Honscheid M. et al. Guanylin in the human pancreas: a novel luminocrine regulatory pathway of electrolyte secretion via cGMP and CFTR in the ductal system // Histochem. Cell. Biol. – 2001. – Vol. 115, N 2. – P. 131–145.
10. Marino C.R. et al. Localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in pancreas // J. Clin. Invest. – 1991. – Vol. 88. – P. 712.
11. O'Reilly C.M., Winpenny J.P., Argent B.E., Gray M.A. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator currents in Guinea pig pancreatic duct cells: inhibition by bicarbonate ions // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118, N 6. – P. 1187–1196.
12. Rich D.P. et al. Expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator corrects defective chloride channel regulation in cystic fibrosis airway epithelial cells // Nature. – 1990. – Vol. 347. – P. 358.
13. Rommens J.M. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping // Science. – 1989. – Vol. 245. – P. 1059.
14. Sahin-Toth M., Toth M. Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2000. – Vol. 278, N 2. – P. 286–289.
15. Sahin-Toth M., Toth M. High-affinity Ca^{2+} binding inhibits autoactivation of rat trypsinogen // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2000. – Vol. 275, N 2. – P. 668–671.
16. Sharer N. et al. Mutation of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 645.
17. Shwachman H. et al. The sweat test: sodium and chloride values // J. Pediatr. – 1981. – Vol. 98. – P. 576.
18. Walkowiak J., Herzig K.H., Witt M. et al. Analysis of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis: one mild CFTR mutation does not exclude pancreatic insufficiency // Europ. J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 31, N 9. – P. 796–801.
19. Whitcomb D. et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35 // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110. – P. 1975.
20. Whitcomb D.C. et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene // Nat. Genet. – 1996. – Vol. 14. – P. 141.
21. Whitcomb D.C., Ulrich C.D. 2nd. Hereditary pancreatitis: new insights, new directions. Baillieres // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 13, N 2. – P. 253–263.

Полоса под рекламу
Не выводить на пленку!

УДК (616.136.41-089.86-031:616.149)-089

Использование пеногасителей в практике эндоскописта

П.Л. Щербаков¹, С.В. Кашин²

(¹Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, ²Ярославский областной онкологический диспансер)

Эндоскопические исследования желудочно-кишечного тракта прочно вошли в повседневную практику гастроэнтерологов. Ибо без визуального контроля слизистой оболочки практически невозможно создать правильное представление о состоянии органов пищеварения.

Эндоскопические исследования далеко не ограничиваются только осмотром слизистой оболочки отделов пищеварительного тракта. В настоящее время широко используются прицельная биопсия и различные методы лечения, требующие от эндоскописта, без преувеличения, ювелирной работы в условиях небольшого пространства операционного поля.

Но какие бы задачи ни ставились перед врачом-эндоскопистом (проведение только диагностического осмотра отдельных участков слизистой оболочки или выполнение сложнейших эндоскопических операций), на каком бы оборудовании ни проводилось исследование (традиционный фиброэндоскоп или новейшая видеосистема с цифровым изображением), всегда должно соблюдаться одно правило: максимальный доступ и осмотр исследуемого участка слизистой оболочки.

Детальной оценке структурных изменений исследуемого органа и осмотру слизистой оболочки часто

препятствуют различные наложения на ее поверхности. Однако если слизь, желчь или кровь можно смыть, удалить электроотсасывателем, освобождая тем самым слизистую оболочку для осмотра, то с пенистым содержимым традиционные методы справляются менее эффективно.

Пенистый секрет, практически или почти всегда обнаруживаемый при эндоскопии, создает условия, при которых эндоскопическое исследование становится порой просто невозможным. На поверхности слизистой оболочки возникают блики, препятствующие ее осмотру. Крупно- или мелкопузырчатая пена залепляет объектив эндоскопа, густым белесым слоем покрывает значительные пространства слизистой оболочки или существенно затрудняет манипуляции в узком просвете тонкой кишки при выполнении эндоскопических операций.

Удаление такого секрета традиционными способами (отсасывание, «сдувание») занимает много времени, и полностью удалить его удается далеко не всегда. Более того, при попытке удалить пенистое содержимое нередко возникает ситуация, обратная ожидаемой – в ответ на введение воздуха в просвет кишки количество пены увеличивается, что сводит почти на нет все предыдущие усилия (рис. 1).

Использование в практике вра-

чей-эндоскопистов пеногасителей значительно облегчило проведение диагностических и лечебных исследований. Как предварительная подготовка к исследованию больного в виде приема пеногасителей за 15–20 мин до исследования, так и непосредственное их использование при эндоскопии позволили осматривать слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта без каких-либо технических затруднений.

После орошения слизистой оболочки такими препаратами в первые 30–40 с резко уменьшается количество пузырьков пены (не только крупных, но даже мелких и мельчайших). Слизь при этом, как правило, разжижается и легко удаляется с поверхности слизистой оболочки, открывая широкий доступ к исследуемому участку (рис. 2).

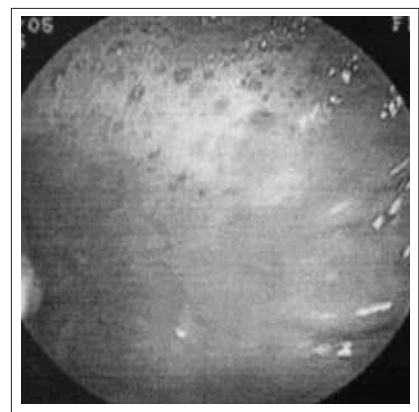


Рис. 1. Пенистое содержимое в просвете желудка

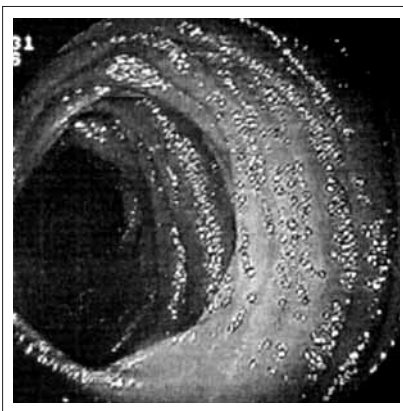


Рис. 2. Свободная для осмотра слизистая оболочка

С целью повышения информативности эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного тракта нами разработан *диагностический алгоритм*, позволяющий квалифицированно проводить больному эзофагогастродуоденоскопию в любом возрасте, улучшить диагностику ранних форм рака и предраковых изменений желудка.

Алгоритм является основой современной модели организации эндоскопического исследования слизистой оболочки органов пищеварения. Он включает последовательные этапы эндоскопического исследования желудка, детальное описание всех диагностических манипуляций, условия и техническое обеспечение их проведения (рис. 3).

В целях создания диагностического алгоритма нами проведено клиническое исследование эффективности препарата «Эспумизан 40»® при подготовке слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки к эндоскопическому осмотру.

Исследуемый орган готовили к осмотру с использованием эспумизана 40 у 45 пациентов с хроническим гастритом (35), язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (8) и ранним раком желудка (2) для очищения поверхности слизистой оболочки желудка от пенистого секрета как перед началом эндоскопического исследования, так и во время его.

За 5–10 мин до начала исследования пациенты принимали 5 мл эмульсии эспумизана 40. Непосредственно в процессе эндоскопического исследования желудка и двенадцатиперстной кишки дополнительно прицельно отмывали пенистый секрет, расположенный на стенках органа, с помощью эмульсии эспумизана 40.

Раствор для такой манипуляции приготавливали перед исследованием: в 500 мл дистиллированной воды комнатной температуры разводили 50 мл эспумизана 40. Такой раствор вводили в просвет исследуемого органа с помощью шприца объемом 20 мл через биопсийный канал.

Эспумизан 40, действующим веществом которого является *симетикон*, снижает поверхностное

натяжение на границе раздела фаз, затрудняет образование газовых пузырьков секрета пищеварительного тракта и способствует их разрушению. При введении эспумизана 40 в желудок или кишечник находящиеся там пузырьки разрушаются, пенистый секрет превращается в жидкость, которая легко удаляется через канал эндоскопа из просвета органа.

У всех 45 пациентов такая новейшая методика подготовки исследуемого органа к осмотру позволила провести тщательную визуальную оценку минимальных изменений слизистой оболочки, а при необходимости – выполнить такие дополнительные диагностические манипуляции, как хромогастроскопия и прицельная биопсия.

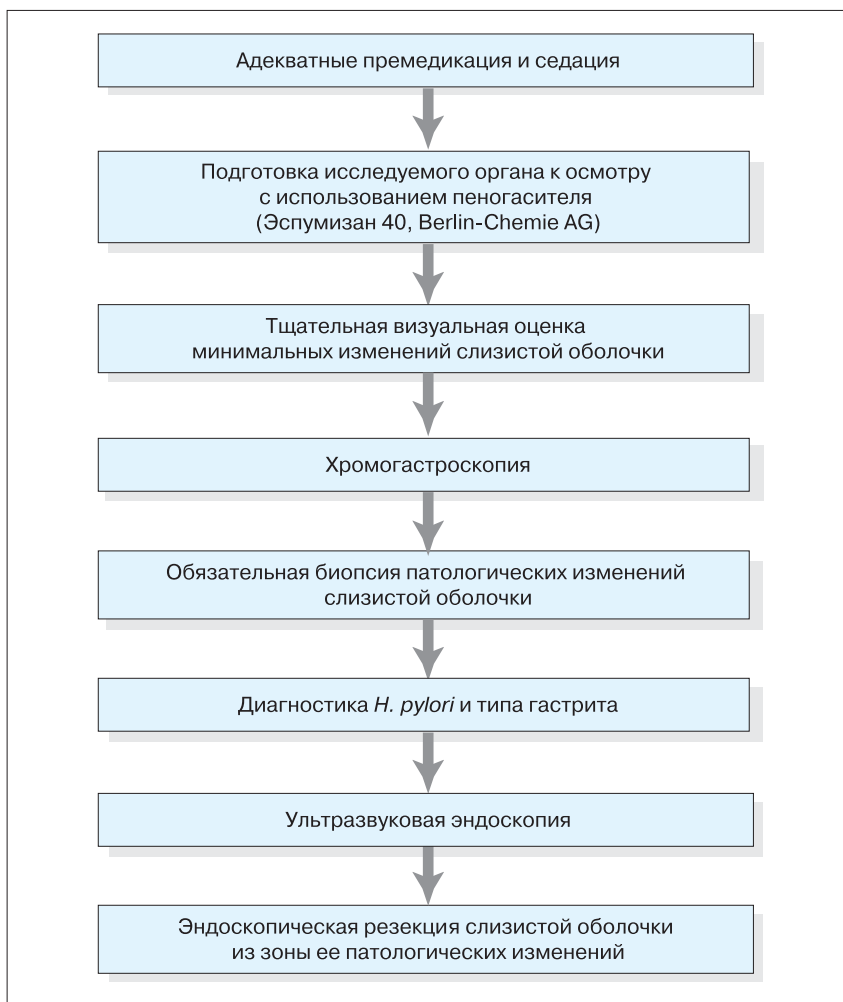


Рис. 3. Принципы и методики диагностики предопухолевой патологии и раннего рака желудка, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (диагностический алгоритм)

При исследовании нами не отмечено никаких побочных действий препарата, так как вследствие своей физиологической и химической инертности эспумизан 40 не усваивается организмом и после прохождения через пищеварительный тракт выводится в неизменном виде. Большая же часть введенного в желудок и кишечник

эспумизан 40 удаляется из просвета этих органов через канал эндоскопа медицинским отсасывателем.

Таким образом, широкое клиническое применение диагностического алгоритма, основанного на новой методике подготовки к эндоскопическому исследованию с помощью эспумизан 40, повыша-

ет качество эндоскопического исследования желудка, существенно улучшает визуализацию слизистой оболочки отделов органов пищеварения, в том числе и раннюю диагностику предраковых состояний и изменений слизистой оболочки желудка.

УДК 616.33-002.44-036.66+(616.98:579.835.12)-07

Предложения по использованию рекомендаций второго Маастрихтского соглашения по эрадикации *Helicobacter pylori*

В.А. Исаков, П.Л. Щербаков

(Российская группа по изучению *Helicobacter pylori*)

Текст II Маастрихтского соглашения (2000) [14] в сокращенном виде был представлен сразу же после завершения консенсусной конференции. Однако его полный текст был опубликован лишь спустя 2 года. Это не удивительно, так как за прошедшее время сокращенная версия документа подвергалась критическому разбору как за рубежом [3, 5, 11], так и в России.

Следует отметить, что в ряде положений финальный документ II Маастрихтского соглашения является действительно революционным. Даже его название существенно изменилось. Если документ 1996 г. назывался Европейским [4], то в нынешнем это слово заменено на более простые и емкие: «Современные концепции ...».

Связано это с тем, что настоящий документ вообрал в себя уже многое из того, что предлагалось в

рекомендациях, изданных в других регионах мира после I Маастрихтского соглашения, а также с тем, что значительное число вопросов, связанных с диагностикой и лечением *H. pylori*, в настоящем документе отнесены к компетенции рекомендаций, принимаемых локально.

В частности, возраст больных, до которого можно проводить лечение *H. pylori* у больных с диспептическими жалобами без проведения эндоскопического исследования, должен быть определен на основании результатов исследований, проведенных в той популяции, для которой такие рекомендации предлагаются.

Главными отличиями нынешнего документа от соглашения пятилетней давности (Маастрихт I) являются пять важных тезисов.

1. Впервые лечение инфекции *H. pylori*, а следовательно, и ассоциированных с ней заболеваний

переложено на плечи врача общей практики, а не специалиста-гастроэнтеролога, как это было принято ранее.

К компетенции гастроэнтеролога отнесены те случаи, лечение которых оказалось неудачным, включая уже использование терапии второй линии, либо если течение заболевания такое, что оно требует вмешательства специалиста.

2. Впервые введено двухступенчатое лечение: одновременно с выбором схемы первой линии врач сразу должен планировать резервную терапию.

3. Рекомендуются использовать антигеликобактерную терапию у больных функциональной диспепсией, а также в случаях, если пациенту планируется длительная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами.

4. У больных с неосложненной язвенной болезнью двенадцати-

перстной кишки предлагается использовать только рекомендованные курсы антигеликобактерной терапии без последующего назначения антисекреторных препаратов.

5. Подчеркивается, что эрадикация *H. pylori* должна обязательно подтверждаться результатами неинвазивных методов исследований или методов с использованием эндоскопии, если последняя показана больному.

В настоящей публикации мы ограничимся лишь своими замечаниями по поводу схем антигеликобактерной терапии и контроля за эффективностью лечения.

Безусловно, указанные рекомендации, несмотря на универсальный характер (о чем можно судить по их названию), отражают сложившиеся реалии медицинской практики и фармацевтического рынка стран Евросоюза. Об этом можно судить хотя бы потому, что в состав терапии первой линии не включены схемы на основе препаратов висмута, хотя в цитированных авторами финального документа национальных консенсусах [12] аналогичные схемы лечения занимают такое же место, как и схемы на основе ингибиторов протонного насоса или ранитидин-висмут-цитрата.

Есть ли на самом деле основания полагать, что схемы, базирующиеся на препаратах висмута, сохраняют свою актуальность в эпоху широкого распространения ингибиторов протонного насоса? Безусловно, есть.

С одной стороны, схемы, включающие производные имидазола как в сочетании с препаратами висмута, так и в сочетании с ингибиторами протонного насоса, полагаются сегодня менее эффективными, чем 5 лет назад, что обусловлено широким распространением в популяции штаммов *H. pylori*, резистентных к производным имидазола, прежде всего в развивающихся странах.

Среди схем на основе ингибиторов протонного насоса более эффективными в качестве схем первой

линии в настоящее время (на это прямо указано в тексте последнего Маастрихтского соглашения) являются схемы, включающие кларитромицин и амоксициллин.

Для схем на основе препаратов висмута такими схемами являются схемы, включающие фуразолидон и кларитромицин или тетрациклин. Последние были изучены достаточно хорошо.

В частности, было показано, что при использовании такой схемы, как коллоидный субцитрат висмута – 240 мг 2 раза в день вместе с кларитромицином – 250 мг 2 раза в день и фуразолидоном – 100 мг 2 раза в день в течение 7 дней, удается достичь эрадикации как минимум у 88% (53/60) больных.

При применении аналогичной схемы, где вместо кларитромицина использовался амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день, уровень эрадикации составил 58% (35/60), $p < 0,01$ [14], что, возможно, связано с низкой дозой фуразолидона (100 мг 2 раза в день).

В другом мультицентровом исследовании было установлено, что указанная однонедельная схема, включающая коллоидный субцитрат висмута + кларитромицин + фуразолидон, по своей эффективности эквивалентна такой же схеме, в которой препарат висмута был заменен на лансопризол в дозе 30 мг/сут 91% (32/35, 95% CI:

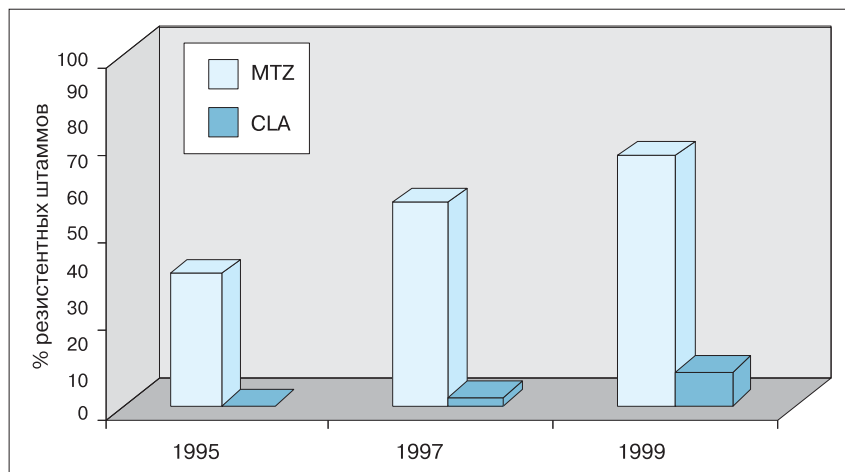
82–99%) против 91% (32/35, CI: 82–99%) [8].

Все эти исследования – мультицентровые. Они включали в себя значительное число пациентов.

Изучение этих схем лечения в различных регионах Китая показало их высокую эффективность независимо от региона [13]. По данным этого исследования, эффективность стандартной схемы тройной терапии омепразол+кларитромицин+метронидазол составила лишь 65%.

Очевидно, что причиной таких стабильно высоких результатов терапии, включающей препарат висмута и фуразолидон, является меньшая зависимость ее эффективности от резистентности штамма *H. pylori* к метронидазолу. Резистентность *H. pylori* к этой группе препаратов – основная причина неудач стандартных схем антигеликобактерной терапии в развивающихся странах. Это обстоятельство связано с тем, что в них отмечается исключительно высокая распространенность штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу. В частности, в Китае она достигла уже 70% (см. рисунок) [10].

Эта динамика очень напоминает ту, которая наблюдается сейчас в России: значительная распространенность штаммов *H. pylori*, устойчивых к метронидазолу, значительно меньшая –



Динамика распространенности в Китае штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу и кларитромицину, в 1995–1999 гг.: MTZ – метронидазол, CLA – кларитромицин [11]

к кларитромицину. Л.В. Кудрявцевой представлены материалы о динамике распространенности штаммов *H. pylori* в различных регионах России, где в крупных городах, таких, как Москва и Санкт-Петербург, этот показатель составил около 50%, в то же время в Абакане он достиг 79%.

Ретроспективный анализ динамики вроде бы свидетельствует, что в последние два года роста числа таких штаммов не наблюдается. Однако данные, полученные в Абакане, не позволяют надеяться на оптимистический прогноз. Очевидно, что в России воплотится скорее «азиатский» сценарий, чем «европейский».

Решение группы экспертов II Маастрихтского консенсуса оставить в числе схем первой линии схемы, включающие метронидазол, понятно; лишь в отдельных странах Евросоюза распространенность штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу, достигает 40%.

В связи с изложенным основная задача на сегодняшний день заключается в необходимости разработки и внедрения в практику схемы антигеликобактерной терапии по эрадикации штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу. Такое лечение должно быть также и рентабельным.

По результатам исследований членов Российской группы по изучению *H. pylori*, опубликованы материалы, в которых убедительно показано, что тройная терапия

коллоидным субцитратом висмута, тетрациклином и фуразолидоном не уступает по эффективности классической квадротерапии у больных со штаммами *H. pylori*, резистентными к метронидазолу.

Данные этого исследования на последней сессии Европейской группы по изучению *H. pylori* были доложены в виде устного доклада [6] и будут опубликованы в журнале «Alimentary Pharmacology & Therapeutics» [7]. Учитывая их и результаты другого мультицентрового исследования, которые были опубликованы в 2000 г. [1], а также значительный опыт, накопленный в Китае, Бразилии и других странах, мы считаем возможным:

– вывести из списка схем первой линии, схемы, включающие производные нитроимидазола;

– включить в список схем первой линии схемы на основе коллоидного субцитрата висмута, фуразолидона и тетрациклина.

Следует отметить, что в данной статье мы представляем лишь проект рекомендаций по лечению инфекции *H. pylori* и надеемся получить через год отзыв специалистов о том, насколько рекомендованные нами схемы лечения эффективны в различных регионах страны. Лишь тогда на очередной сессии группы сможем аргументированно говорить о рекомендациях.

Следует коснуться вопроса о диагностике *H. pylori* и определении эрадикации. Безусловно,

II Маастрихтское соглашение определило стандартными оптимально точными из наиболее удобных для больного методов диагностики – дыхательный тест с мочевиной, меченной ¹³C, и иммуноферментный анализ *H. pylori* в кале. Оба эти метода в России практически недоступны. Возможно, для нас лучше сделать так, как поступили коллеги в Китае, которые в своих рекомендациях разделили методы диагностики *H. pylori* на две большие группы:

1) методы, используемые в научных или исследовательских целях, куда наряду с уже указанными неинвазивными методами вошли полимеразная цепная реакция, иммуноблоттинг и т. д.;

2) методы для широкого клинического использования – гистологическое исследование и быстрый уреазный тест.

Вновь мы вносим это положение для всесторонней оценки клиницистами как проект для обсуждения в течение года. Конечно, если врачи и их пациенты способны полностью следовать современным Европейским рекомендациям, в том числе и в финансовом отношении, то, безусловно, это нужно делать. Если же такой возможности нет, то, очевидно, что необходимо следовать тем рекомендациям, содержание которых будет апробировано в России и обеспечит приемлемый уровень диагностики и лечения инфекции *H. pylori*.

Список литературы

1. Абдулхаков Р.А., Гриневиц В.Б., Иваников И.О. и др. Схемы тройной терапии язвы луковицы двенадцатиперстной кишки на основе препарата де-нол (Результаты мультицентрового исследования) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – Т. 10, № 2. – С. 26–30.
2. Ивашкин В.Т., Исаков В.А. Основные положения II Маастрихтского соглашения: какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, нужны в России? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. 11. – № 3. – С. 77–85.

3. Bazzoli F. Key points from the revised Maastricht Consensus Report: the impact on general practice // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol. 13, suppl. 2. – P. S3–S7.
4. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter pylori* Study Group // Gut. – 1997. – Vol. 41, N 1. – P. 8–13.
5. Consensus on some issues regarding *Helicobacter pylori* // Chin. J. Dig. Dis. – 2001. – Vol. 2. – P. 53–56.
6. Domareva I.V., Isakov V.A., Koudryavtseva L.V. et al. Furazolidone-based triple therapy versus quadruple therapy for the eradication of *H. pylori* resistant to metronidazole // Gut. – 2001. – Vol. 49, suppl. 2. – P. A86.

7. Isakov V., Domareva I., Koudryavtseva L. et al. Furazolidone-based triple «rescue therapy» versus quadruple «rescue therapy» for the eradication of *Helicobacter pylori* resistant to metronidazole // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – In Press.
8. Liu W.Z., Xiao S.D., Shi Y. et al. Furazolidone-containing short-term triple therapies are effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13, N 3. – P. 317–322.
9. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2–2000 Consensus Report // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16, N 2. – P. 167–180.

10. Shi Tong, Liu Wenzhong, Xiao Shudong, Xu Weiwen. Prevalences of metronidazole- and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* isolates in Shanghai and molecular mechanism of resistance to clarithromycin // Chin. Dig. Dis. – 2001. – Vol. 2, N 4. – P. 174–178.

11. Sjolund K., Ljungh A. Report from an international consensus conference in Maastricht. Management and treatment of

Helicobacter pylori infection // Lakartidningen. – 2001. – Vol. 98, N 11. – P. 1235–1238.

12. Treatment of *H. pylori* infection: The guidelines of Chinese society of gastroenterology // Chin. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 5. – P. 77.

13. Xiao S.D., Liu W.Z., Hu P.J. et al. A multicentre study on eradication of *Helicobacter pylori* using four 1-week triple

therapies in China // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 15, N 1. – P. 81–86.

14. Xiao S.D., Liu W.Z., Hu P.J. et al. High cure rate of *Helicobacter pylori* infection using tripotassium dicitrato bismuthate, furazolidone and clarithromycin triple therapy for 1 week // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13, N 3. – P. 311–315.

Комментарий

Редакционная коллегия журнала «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии», с уважением относясь к позиции авторов статьи, обращает внимание читателей на возможность существования иных взглядов на приоритеты в выборе схем эрадикационной терапии. Российская гастроэнтерологическая ассоциация считает целесообразным ориентироваться на рекомендации, выработанные на основе опыта ведущих европейских стран.

Риск внутрисемейной передачи вируса гепатита С относительно низок

Итальянские исследователи изучали семейные пары, имевшие в своем составе по крайней мере одного носителя *вируса гепатита С* (HCV), для оценки риска передачи возбудителя от инфицированного супруга неинфицированному.

Обследованы 311 хронических носителей HCV и их супруги. Принималось во внимание наличие в анамнезе внутривенного введения наркотиков и гемотрансфузий. После исключения этих факторов об-

наружено, что риск передачи HCV половым путем от одного супруга другому составил около 10% для семей с отсутствием анамнестических указаний на гемотрансфузии и внутривенное введение наркотиков.

Также отмечено, что распространенность инфекции среди супругов возрастала с увеличением продолжительности брака.

Вместе с тем установлено, что обоюдная инфицированность HCV значительно выше (66%) у супругов, использующих одни и те же

шприцы. У партнеров, использующих один шприц для инъекций, чаще обнаруживали одинаковый генотип HCV, чем у обоюдно инфицированных, но пользующихся разными иглами.

Эти данные позволили сделать вывод, что неоднократное использование игл, особенно в сочетании со стеклянными шприцами, является существенно более важным фактором, способствующим коинфицированию супругов, чем половые контакты.

Spousal transmission of hepatitis C is relatively low // Amer. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, N 11. – P. 3138–3141.

Влияние пищи на риск развития рака пищевода и желудка

Согласно последним данным, диета с повышенным содержанием фруктов и овощей может уменьшить риск развития рака пищевода, в то время как повышенное содержание мяса в рационе повышает риск заболевания раком желудка.

Дизайн исследования был представлен опросом большой группы жителей штата Небраска (США),

состоявшей из пациентов, страдавших раком пищевода и желудка, и контрольной подгруппы.

Тогда как предыдущие публикации концентрировали внимание на предрасполагающем или протективном эффекте того или иного пищевого продукта, данное исследование позволяло оценить ежедневный рацион в целом.

Результаты исследования продемонстрировали, что люди, упо-

требляющие пищу, состоящую преимущественно из фруктов, овощей и злаков, приблизительно на 30% менее подвержены развитию любого из рассматриваемых видов рака, чем питающиеся в основном мясом, особенно непрожаренным. Употребление большого количества соли, сладостей и хлеба ассоциировано со средним риском канцерогенеза.

Diet affects esophageal and stomach cancer risk // Amer. J. Clin. Nutrition. – 2002. – Vol. 75. – P. 137–144.

Школа клинициста

Задача

1. Мужчина 52 лет обратился к гастроэнтерологу с жалобами на затруднение глотания на уровне нижней трети грудины при приеме любой пищи, но преимущественно

свежих фруктов, хлеба и кисломолочных продуктов. Проглатывание пищи облегчается после предварительной задержки дыхания.

Нарушение глотания впервые возникло 2 года назад. Однако оно значительно усилилось около

месяца назад наряду с появлением неприятного запаха изо рта, слюнотечения, жжения за грудиной после еды. Отмечает похудание на 5 кг за последний год.

Вопросы

1.1. Какое заболевание следует заподозрить в первую очередь?

- А) Гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь.
- Б) Ахалазию кардии.
- В) Гипермоторную дискинезию пищевода.

- Г) Ценкеровский дивертикул.
- Д) Рак пищевода.

1.2. Чем вызвано появление новых жалоб у пациента?

2. Больному выполнено рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием сульфатом бария (микрофотография А на

1-й стороне обложки) и эзофагогастродуоденоскопия – ЭГДС (микрофотография Б, там же). Какие изменения видны на снимках?

3. После ЭГДС пациент обратил внимание на уменьшение дисфагии, сохранявшееся в течение нескольких дней. Чем это обусловлено?

Ответы

1.1. Ответ Б.

Избирательная дисфагия с длительным анамнезом позволяет предположить у больного *ахалазию кардии*. Эмпирически применяемая пациентом задержка дыхания способствует облегчению проглатывания пищи за счет повышения внутригрудного и внутрипищеводного давления.

Для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни наиболее типичным симптомом является изжога, в то время как дисфагия для несложившихся форм нетипична.

Гипермоторная дискинезия пищевода обычно сопровождается непостоянной дисфагией, прово-

цирующейся холодной пищей, алкоголем, газированными напитками и т. д., а также загрудинной болью спастического характера.

Глоточно-пищеводный (ценкеровский) дивертикул может вести к ощущению пищевого комка, локализуемого больным, однако на уровне хрящевой гортани или верхней трети грудины.

Двухлетний анамнез не характерен для злокачественной опухоли пищевода, клинически проявляющейся дисфагией.

1.2. Длительное течение ахалазии кардии может осложняться развитием застойного эзофагита, сопровождающегося описанными симптомами.

2. При рентгенологическом исследовании с бариевым контрастированием определяются сужение дистального отдела пищевода («хвост моркови»), значительное супрастенотическое расширение и отсутствие перистальтических волн.

Изменения, выявленные при ЭГДС, представлены «розеткой» на уровне гастроэзофагеального перехода, формирование которой обусловлено сомкнутым нижним пищеводным сфинктером.

3. Временное уменьшение выраженности симптоматики после ЭГДС связано с бужирующим действием эндоскопа при его введении в желудок.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буеверов