

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

2008, № 5

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:
А.О. Буеверов (ответственный секретарь),
Л.И. Буторова,
П.С. Ветшев,
А.В. Калинин,
Т.Л. Лапина,
Е.Г. Лебедева,
А.Ф. Логинов,
И.В. Маев,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
А.А. Шептулин,
Н.Д. Ющук

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 5000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписной индекс:
82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать»

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

Для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 74

E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий ВАК Минобрнауки
России, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени доктора наук

Информация о журнале на веб-сайте <http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2008

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>В.Т. Ивашкин, Е.А. Федосына, М.В. Маевская, А.О. Буеверов, В.Б. Золотаревский, Е.Н. Широкова, Н.И. Кокина, Д.В. Глушенков, Ч.С. Павлов, И.А. Соколова</i> Сфера применения эссенциальных фосфолипидов (Клинические наблюдения)	3
<i>В.Б. Ларионова, Э.Г. Горожанская, А.О. Буеверов, И.И. Матвеева, М.М. Добровольская</i> Возможности коррекции нарушений печеночного метаболизма при химиотерапии онкогематологических больных	9
<i>Ю.П. Успенский, И.Г. Пахомова</i> Хронический панкреатит и алкоголь: время поиска новых решений старой проблемы	16
<i>А.В. Горковцов, Е.М. Ромашка, А.И. Левушкина, Б.Ю. Ракчеев</i> Метод подготовки толстой кишки к ректосигмоскопии в амбулаторно-поликлинических условиях	23
<i>А.В. Березников, В.П. Конев, В.А. Ахмедов</i> Технология экспертизы качества медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника	27
<i>А.Ф. Филон, И.Д. Калганов, Г.М. Китчиева</i> Эффективность применения нормазе в ранний послеоперационный период после хирургических вмешательств на толстой кишке	32
Резюме диссертаций: информация из ВАК России	36
Школа клинициста	40

Scientific
and practical
journal
for clinicians

2008, No 5

Editor-in-chief:
V.T. Ivashkin

Production Manager:
G.G. Piskunov

Editorial Board:
A.O. Bueverov (secretary-editor),
L.I. Butorova,
P.S. Vetshev,
A.V. Kalinin,
T.L. Lapina,
E.G. Lebedeva,
A.F. Loginov,
I.V. Mayev,
M.V. Mayevskaya,
A.V. Okhlobystin,
A.S. Troukhmanov,
A.A. Sheptulin,
N.D. Yuschuk

Founders:
Russian gastroenterological
association,
Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

The publisher:
Open Venture «M-Vesti»
Publishing house»

Periodicity of the edition:
bimonthly

The magazine is registered by the Ministry
for the Russian Federation on affairs of press,
TV-radio broadcasting and mass media
on 30.06.2000
(PI № 77-3872)

For the correspondence:
125284, Moscow, p.o. 74
E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Russian gastroenterological association
Russian society for the study of the liver (RSSL)

Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

Contents

<i>V.T. Ivashkin, Ye.A. Fedos'ina, M.V. Mayevskaya, A.O. Buyeverov, V.B. Zolotarevsky, Ye.N. Shirokova, N.I. Kokina, D.V. Glushenkov, Ch.S. Pavlov, I.A. Sokolina</i> Sphere of essential phospholipids application (Clinical case observations)	3
<i>V.B. Larionova, E.G. Gorozhanskaya, A.O. Bueverov, I.I. Matveyeva, M.M. Dobroval'skaya</i> Potentials for correction of hepatic metabolism disorders at chemotherapy of oncohematological patients	9
<i>Yu.P. Uspensky, I.G. Pakhomova</i> Chronic pancreatitis and alcohol: a time to search for new answer of an old problem	16
<i>A.V. Gorkovtsov, Ye.M. Romashka, A.I. Levushkina, B.Yu. Rakcheyev</i> The method of outpatient large intestine preparation for rectosigmoidoscopy	23
<i>A.V. Bereznykov, V.P. Konev, V.A. Akhmedov</i> Expertise of quality of medical care examination at irritable bowel syndrome	27
<i>A.F. Filon, I.D. Kalganov, G.M. Kitchiyeva</i> Efficacy of Normase in early postoperative period after large intestine surgery	32
Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	36
Tutorial for clinician	40

УДК 616.36-61.89-008.441.13

Сфера применения эссенциальных фосфолипидов

(Клинические наблюдения)

В.Т. Ивашкин, Е.А. Федосына, М.В. Маевская, А.О. Буеверов,
В.Б. Золотаревский, Е.Н. Широкова, Н.И. Кокина, Д.В. Глушенко,
Ч.С. Павлов, И.А. Соколова

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

Цель: ознакомить врачей широкого профиля о возможной сфере применения эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) в клинической практике.

Основные положения. В России около 30 лет применяются ЭФЛ. Эффективность их действия доказана результатами многих клинических исследований. Первое клиническое наблюдение, изложенное в данной статье, демонстрирует успешное применение метаболитических препаратов (эссенциале N) при алкогольном циррозе печени наряду с традиционно применяющейся терапией.

В настоящее время актуальна проблема лекарственных гепатитов. Во втором наблюдении представлены разрешение лекарственного гепатита и положительная динамика активности сывороточных аминотрансфераз на фоне отмены противотуберкулезных препаратов и назначения ЭФЛ.

В России имеется много пациентов, испытывавших сочетанное действие алкогольного фактора с другими причинами повреждения печени. ЭФЛ активно применяются в качестве мембраностабилизирующего препарата при алкогольно-вирусных гепатитах в дополнение к противовирусной терапии, что подтверждает третье наблюдение.

Заключение. Представленные три клинических наблюдения иллюстрируют спектр применения ЭФЛ в качестве метаболитического (мембраностабилизирующего) препарата в практике врачей.

Ключевые слова: эссенциальные фосфолипиды, алкогольный гепатит, лекарственное поражение печени, алкогольно-вирусный гепатит, эссенциале.

Sphere of essential phospholipids application

(Clinical case observations)

V.T. Ivashkin, Ye.A. Fedos'ina, M.V. Mayevskaya, A.O. Buyeverov, V.B. Zolotarevsky,
Ye.N. Shirokova, N.I. Kokina, D.V. Glushenkov, Ch.S. Pavlov, I.A. Sokolina

The aim. To accustom doctors with wide profile of application of *essential phospholipids* (EPL) in clinical practice.

Original positions. In Russia EPL are applied for about 30 years. EPL efficacy is proved by results of many clinical studies. The first clinical case presented in this article, shows successful application of metabolic agents (*Essentiale N*) at alcohol-induced liver cirrhosis along with traditional therapy.

Nowadays the problem of drug-induced hepatitis is actual. The second case demonstrates resolution of drug-induced hepatitis and improvement of serum aminotransferases activity at cancellation of antituberculous agents and prescription of EPL.

In Russia there are many patients with combined alcohol-induced and other causes of liver damage. EPL are actively applied as membrane-stabilizing drug at mixed alcohol and viral hepatitis in addition to antiviral therapy that is confirmed by the third observation.

Conclusion. Three clinical cases illustrate a spectrum of EPL application as metabolic (membrane-stabilizing) drug «Essentiale N» in clinical practice.

Key words: essential phospholipids, alcohol-induced hepatitis, drug-induced lesion of liver, mixed alcohol and viral hepatitis, Essentiale.

Количество лекарственных препаратов, предлагаемых для лечения болезней печени и желчного пузыря, превышает не одну тысячу наименований. Среди них важное место занимают *эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)*.

В нашей стране накоплен большой опыт применения этих соединений в лечении различной патологии, в том числе и в комплексной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта.

В России препарат «*Эссенциале*» зарегистрирован в 1976 г. В последующие три десятилетия он получил признание гастроэнтерологов, кардиологов, терапевтов, акушеров-гинекологов, дерматологов и врачей других специальностей.

По химическому строению *фосфатидилхолин (ФХ)* (основной активный компонент препарата) представляет собой эфир фосфатидной и ненасыщенных жирных кислот, преимущественно линолевой и линоленовой. ФХ служит главным липидным компонентом клеточных мембран, оказывает антиоксидантное действие, поддерживает тканевый и клеточный гомеостаз.

Спектр применения ЭФЛ в патологии очень широк и включает: алкогольную болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, лекарственный и токсический гепатит, цирроз печени и ее изменения при застойной сердечной недостаточности (рис. 1).

В клинической практике мы используем данные более 1000 научных работ, посвященных различным аспектам действия ЭФЛ. Из них в России опубликовано более 70. Эффективность препарата «*Эссенциале*» доказана результатами более 217 исследований (из которых более 30 проведены в России) с участием более 13 тыс. пациентов.

По результатам исследования СНОЦ L 02519 2007 г., которое оценивало частоту применения инъекционной формы эссенциале в различных стационарах Россий-

ской Федерации, в 44,5% случаев препарат назначался в отделении гастроэнтерологии, а в отделении терапии и хирургии – 13% и 9,2% соответственно. Большинство показаний (78%) для использования препарата связаны с функциональными нарушениями или заболеваниями печени. У 18% пациентов поводом для назначения эссенциале явились другие заболевания ЖКТ.

Представляем *три* клинических наблюдения успешного использования препарата «*Эссенциале Н*» в отделении гепатологии клиники им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова.

Наблюдение 1-е. Больной К., 47 лет, поступил в клинику с жалобами на выраженную слабость, одышку при физической нагрузке, желтушное окрашивание кожи и склер, похудание на 15 кг в течение 3 мес, увеличение живота, отеки голеней и стоп, нарушение чувствительности стоп, недержание кала.

Из анамнеза известно, что пациент злоупотреблял алкоголем в течение 10 лет. В последние 5 лет ежедневно выпивал 300–1000 мл водки, что в пересчете на этанол составило 120–400 г (!). В течение 2 лет беспокоили слабость, одышка и недержание кала. Однако продолжал употреблять спиртные напитки.

Состояние прогрессивно ухудшалось. Около полутора месяцев назад начал увеличиваться живот, появились отеки голеней и стоп, нарушение чувствительности, желтуха, не сопровождавшаяся кожным зудом.

Больной госпитализирован в отделение для обследования и лечения.

При поступлении: состояние тяжелое, обусловлено астеническим синдромом и печеночной недостаточностью.

Температура тела 38,2 °С. *Индекс массы тела (ИМТ)* снижен до 16 кг/м². Кожа и склеры желтушные. Сосудистые звездочки в области плечевого пояса, пальмарная эритема.

Ниже угла лопатки – притупление перкуторного звука с обеих сторон. Аускультативно в межлопаточном пространстве – жесткое дыхание, над областью притупления ослабленное. Границы сердца расширены вправо и влево. Сердечный ритм правильный. Тоны сердца приглушены. Над всеми точками аускультации выслушивается систолический шум. Число сердечных сокращений – 100 в минуту. АД 90 и 60 мм рт. ст.

Живот увеличен за счет асцита и метеоризма, болезненный при пальпации в правых отделах. Печень на 5 см выступает ниже края реберной дуги по *linea medioclavicularis dextra*, плотной консистенции. Пальпируется нижний полюс селезенки. Отеки голеней и стоп.

Повышение температуры тела до фебрильного уровня у пациента можно было расценить как проявление либо алкогольного гепатита, либо бактериальной инфекции (плевропневмонии, спонтанного бактериального перитонита, сепсиса).

ИМТ 16 кг/м² при нормальной величине 20–25 кг/м² свидетельствовал о трофологической недостаточности, иктеричная окраска кожи и слизистых оболочек – о желтушной форме алкогольного гепатита (встречается чаще всего). Сосудистые звездочки в области плечевого пояса и пальмарная эритема – стигмы уже имевшегося цирроза печени.

Изменения над легкими дали основание предположить скопление жидкости в плевральной полости вследствие гидроторакса или плевропневмонии. Физикальные данные о сердечно-сосудистой системе укладывались в клиническую картину алкогольной кардиомиопатии. Низкое АД и тахикардию можно было связать с септическим шоком, надпочечниковой недостаточностью либо с развитием гепаторенального синдрома.

Асцит, увеличенная плотная печень, спленомегалия и отеки ног подтверждают наличие цирроза печени, осложненного печеночной

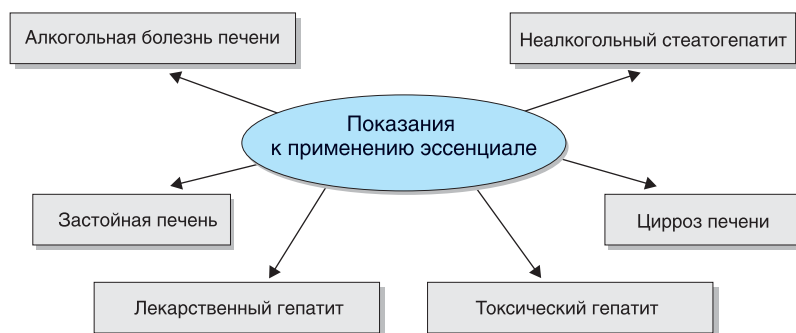


Рис. 1. Спектр применения эссенциальных фосфолипидов



Рис. 2. КТ брюшной полости больного К.: гепатомегалия, диспропорция сегментов печени, спленомегалия, асцит

Результаты лабораторных тестов пациента К.

Анализ крови	
общий	биохимический
Эритроциты – $2,6 \times 10^{12}/л$	АлАТ – 72 ед./л
Гемоглобин – 98,8 г/л	АсАТ – 221 ед./л
Гематокрит – 27%	Гамма-глутамилтранспептидаза – 511 ед./л
Цветной показатель – 1,2	Щелочная фосфатаза – 224 ед./л
Тромбоциты – $57,7 \times 10^9/л$	Общий белок – 4,6 г/дл
Макроцитоз, анизоцитоз	Альбумин – 1,4 г/дл
Увеличение протромбинового времени на 4 с	Общий билирубин – 21,0 г/дл
HBsAg – neg., HCV Ab – neg.	Прямой билирубин – 11,4 г/дл
	Креатинин – 1,2 мг/дл
	Кортизол – 254 нмоль/л (норма – 138–635 нмоль/л)



Рис. 3. КТ брюшной полости больного К.: двусторонний гидроторакс, гидрореперикард

недостаточностью и портальной гипертензией. Недержание кала расценено как висцеральная полинейропатия, а нарушение чувствительности стоп – как периферическая полинейропатия (часто встречается у алкоголиков).

Обращали внимание следующие изменения лабораторных показателей: макроцитарная анемия, характерная для лиц, злоупотребляющих алкоголем (уровень гемоглобина – 98,8 г/л, цветной показатель – 1,2, макроцитоз), тромбоцитопения, свидетельствовавшие о далеко зашедшей стадии болезни – циррозе печени.

Биохимический анализ крови: повышение активности всех сывороточных ферментов. Соотношение активности АсАТ/АлАТ (коэффициент де Ритиса – больше 2). Уровень билирубина выше нормы в 21 раз за счет обеих фракций. Низкое содержание сывороточно-

го альбумина (1,4 мг/дл) и удлинение протромбинового времени – признак нарушения синтетической функции печени. Нормальный уровень сывороточного креатинина позволил исключить гепаторенальный синдром, а нормальный уровень кортизола – надпочечниковую недостаточность (см. таблицу).

Результаты исследования асцитической жидкости при диагностическом парацентезе исключили спонтанный бактериальный перитонит, а отрицательный посев крови – сепсис.

Анализ мочи – без особенностей.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости обнаружены увеличение печени и селезенки, расширение сосудов портальной системы и свободная жидкость, что подтвердило диагноз цирроза печени с портальной гипертензией.

Для исключения гепатоцеллюлярной карциномы выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости (рис. 2), сопоставимая с данными УЗИ.

Учитывая физикальные данные, полученные при обследовании дыхательной и сердечно-сосудистой систем, в план обследования включена КТ органов грудной клетки. По ее данным выявлены гидроперикард и двусторонний гидроторакс без признаков пневмонии (рис. 3).

Отрицательный посев крови, данные КТ органов грудной клетки, исследование асцитической жидкости позволили исключить бактериальные осложнения цирроза печени.

Опираясь на клинико-лабораторные данные, определена тяжесть состояния пациента по классификации *Child-Pugh*: 2 балла (ненапряженный асцит) + 1 балл (нет признаков печеночной энцефалопатии) + 3 балла (уровень билирубина > 3 мг/дл) + 3 балла (содержание альбумина < 2,8 мг/дл) +



Рис. 4. Фотоснимки больного К. до болезни (а), при поступлении в клинику (б) и через 1,5 мес после госпитализации (в)

2 балла (удлинение протромбинового времени на 4 с). Итого 11 баллов, что соответствовало классу С.

Для оценки степени тяжести алкогольного гепатита использовали индекс Маддрей:

$4,6 \times [\text{протромбиновое время больного } (=21) - \text{протромбиновое время контроля } (=17)] + \text{уровень билирубина } (21 \text{ мг/дл}) = 39,4.$

У больных с этим показателем, превышающим 32, вероятность летального исхода в текущую госпитализацию составляет более 50%.

Итак, сформулирован клинический диагноз: *алкогольный цирроз печени, класс С по Child-Pugh (11 баллов); алкогольный гепатит тяжелого течения (индекс Маддрей более 32); портальная гипертензия: асцит, спленомегалия; печеночная недостаточность: желтуха, гипоальбуминемия; двусторонний гидроторакс; гидроперикард; трофологическая недостаточность; кахексия (ИМТ 16кг/м²); макроцитарная анемия; алкогольная периферическая и висцеральная полинейропатия.*

Лечение пациента включало прием преднизолона по 40 мг/сут в течение месяца с постепенным снижением дозы и отменой препарата, диуретиков, дезинтоксикационных средств, витаминов группы В, а также инфузии альбумина (20% раствор 200 мл/сут общим объемом 1,4 л), метаболические

препараты, в частности эссенциале Н вначале внутривенно 10 мл/сут, затем перорально по 2 капсулы 3 раза в день. Постепенное состояние больного улучшалось с полной компенсацией цирроза печени через 3 мес на фоне абстиненции. Фотоснимки пациента до болезни, при поступлении и через 1,5 мес после госпитализации говорят о положительном эффекте терапии (рис. 4).

В настоящее время пациент чувствует себя удовлетворительно, имеет нормальные показатели клинического анализа крови и сывороточных аминотрансфераз, ведет активный образ жизни. Цирроз печени соответствует классу А по Child-Pugh. Жизненный прогноз пациента К. при условии полной абстиненции можно рассматривать как благоприятный.

Имеются данные литературы о применении эссенциале при лекарственных поражениях печени. Опубликованы результаты клинических исследований, показавших эффективность данного препарата в лечении лекарственного гепатита, вызванного противотуберкулезной терапией. Приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее данную проблему.

Наблюдение 2-е. Пациент Д., 46 лет, поступил в клинику с жалобами на периодический приступообразный кашель, боль в левой половине грудной клетки, возникаю-

щую при глубоком вдохе, слабость, повышенную утомляемость.

В анамнезе: множественные травмы органов грудной клетки и брюшной полости (автомобильная авария), несколько оперативных вмешательств по этому поводу. У пациента 2 года назад определялись маркеры вируса гепатита С (какие – не известно). Однако уровень активности аминотрансфераз оставался в пределах нормы. Противовирусная терапия не проводилась. Указанные жалобы возникли около 2 мес назад и послужили поводом к обращению к врачу и госпитализации.

Объективно при поступлении: состояние удовлетворительное, патологии внутренних органов не обнаружено. Обращало внимание небольшое повышение активности сывороточных аминотрансфераз – до 42–44 ед./л. Остальные показатели в норме. При генотипировании определялся *вирус гепатита С, генотип 1b.*

Для уточнения индекса гистологической активности, степени фиброза и определения тактики ведения пациента выполнена биопсия печени.

На рис. 5 представлен портальный тракт со слабой лимфогистиоцитарной инфильтрацией без фиброзных изменений, что соответствует минимальной активности гепатита. Генотип 1b HCV и отсутствие гистологических признаков фиброза дали основание воздержаться от противовирусной терапии. Больному рекомендовано динамическое наблюдение (контроль активности сывороточных аминотрансфераз, УЗИ органов брюш-

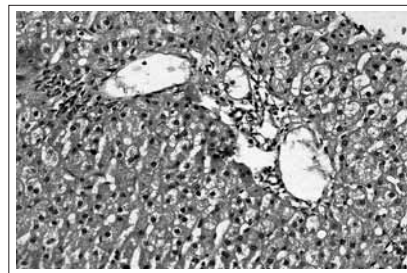


Рис. 5. Биоптат печени больного Д. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

ной полости и исследование α -фетопротейна 1 раз в 6 мес).

Поскольку пациента беспокоил кашель, в клинике был проведен анализ мокроты (до 20 лейкоцитов в поле зрения, *Mycobacterium tuberculosis* не найдена). Выполнена спирография (умеренно выраженное нарушение бронхиальной проходимости на уровне трахеи и крупных бронхов). Для уточнения характера поражения легких выполнено рентгенологическое, а затем КТ-исследование органов грудной клетки, при котором обнаружено периферическое образование левого легкого, предположительно туберкулема, в связи с чем пациент оперирован. Резекцирован VI сегмент левого легкого.

Гистологическое исследование: *туберкулема*.

Пациенту назначена специфическая противотуберкулезная терапия этамбутолом и пиперазидом. Через 3 нед у него появилась слабость. Активность сывороточных аминотрансфераз повысилась в 5 раз, что привело к повторной госпитализации с предварительным диагнозом: *острый лекарственный гепатит на фоне приема пиперазида и этамбутола*. Проводился дифференциальный диагноз с обострением хронического гепатита С.

Противотуберкулезные препараты были отменены, назначен эссенциале Н: вначале в инъекционной форме, затем перорально по 2 капсулы 3 раза в день. Благодаря этому нормализовалась активность печеночных ферментов через 2 нед. Данный факт подтвердил правильность гипотезы о лекарственном происхождении обострения печеночного процесса, а не активации вирусной инфекции.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует благоприятное течение лекарственного гепатита на фоне отмены токсичного препарата и метаболической терапии.

ЭФЛ активно применяются при сочетании алкогольного фактора с такими причинами повреждения

печени, как вирусно-алкогольный гепатит (дополнительно к противовирусной терапии), комбинация алкогольного и неалкогольного стеатогепатита и т. д.

Наблюдение 3-е – применение эссенциале Н в дополнение к противовирусной терапии.

Пациент П., 30 лет, на протяжении нескольких лет употреблял внутривенные наркотики (героин), затем алкоголь в «опасных» дозах и марихуану. Впервые обратился в клинику 5 лет назад с жалобами на общую слабость, чувство дискомфорта в правом подреберье. При осмотре обращала на себя лишь незначительно увеличенная печень.

При дальнейшем обследовании в клинике обнаружены изменения лишь биохимических показателей крови: повышение активности сывороточных аминотрансфераз – АлАТ в 10 раз (397 ед./л) и АсАТ в 9 раз (358 ед./л). Синтетическая функция печени сохранилась. При вирусологическом исследовании выявлены признаки репликации HCV-инфекции (генотип 1b).

Данные УЗИ органов пищеварения: гиперэхогенность паренхимы печени, нормальный диаметр сосудов портальной системы.

Для уточнения диагноза выполнено морфологическое исследование ткани печени. Обнаружена выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов, проникающая в паренхиму, портальный и перипортальный фиброз. Эти данные указывали на умеренно выраженный хронический вирусный гепатит (10 баллов по

R.G. Knodell), с умеренным фиброзом (рис. 6).

Таким образом, по результатам обследования, клинический диагноз сформулирован как хронический гепатит С (HCV RNA+, генотип 1b), с умеренной гистологической активностью и умеренно выраженным фиброзом (ИГА 10 баллов, фиброз II ст.).

Больной отказался от внутривенного введения наркотиков, сократил объем выпиваемого алкоголя (до 20 г/сут). Учитывая риск прогрессирования болезни, проведен 48-недельный курс комбинированной противовирусной терапии стандартным интерфероном в дозе 3 МЕ 3 раза в неделю и рибавирином по 1000 мг/сут.

В качестве дополнения к противовирусному лечению пациент принимал 6 капсул в день эссенциале Н. На фоне лечения достигнут стойкий вирусологический ответ, подтвержденный неоднократными отрицательными результатами полимеразной цепной реакции.

В настоящее время больной социально адаптирован, работает. Ежегодно госпитализируется в клинику для контрольных обследований. Состояние его без отрицательной динамики. Активность сывороточных ферментов в пределах нормы. Синтетическая функция печени сохранна, признаков портальной гипертензии нет, что указывает на благоприятный долгосрочный жизненный прогноз.

Заключение

В лечении алкогольной болезни печени нередко используют мембраностабилизирующие препараты, в частности ЭФЛ. Опубликованы результаты клинических исследований, показавших эффективность данного препарата в лечении лекарственного гепатита, вызванного противотуберкулезной терапией. ЭФЛ активно применяются при сочетании алкогольного фактора с другими причинами повреждения печени, такими как вирусно-алко-

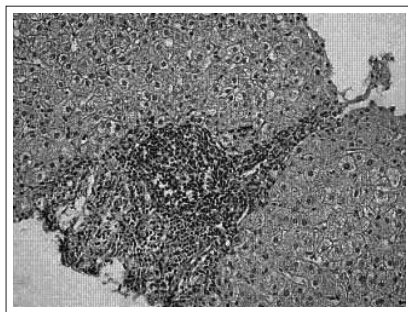


Рис. 6. Биоптат печени больного П.: R.G. Knodell – 10 баллов, фиброз II ст. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

гольный гепатит (дополнительно к противовирусной терапии), комбинация алкогольного и неалкогольного стеатогепатита и т. д.

Нами приведены три клинических наблюдения пациентов: с ал-

когольным, лекарственным и алкогольно-вирусным повреждением печени. В комплексной их терапии успешно использовались ЭФЛ.

Описанные наблюдения проиллюстрировали возможность на-

значения ЭФЛ в качестве метаболического (мембраностабилизирующие) препарата при алкогольном, лекарственном и алкогольно-вирусном поражении печени.

Литература

1. Буевров А.О., Ешану В.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Применение эссенциальных фосфолипидов в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* – 2008. – № 1. – С. 17–22.
2. Буевров А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2005. – Т. 15, № 5. – С. 4–9.
3. Статистический отчет CHOLT_L_02519 «Частота применения ампулированной формы Эссенциале в многопрофильных стационарах РФ», 2007.
4. Шульпекова Ю.О. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени // *РМЖ.* – 2003. – Т. 11, № 5. – С. 300–302.
5. Калинин А.В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* – 2001. – № 4. – С. 8–14.
6. Lieber C.S. et al. Veterans affairs cooperative study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease // *Alcoholism: clinical and experimental research.* – 2003. – Vol. 27, N 11. – P. 1765–1772.
7. Lieber C.S. et al. Polyenylphosphatidylcholine (PPC) is beneficial for the treatment of hepatitis C patients // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42, N 4, suppl.1. – AASLD Abstr. 695A.

УДК 616.155.392-085.277-07:616.36-008.931-085

Возможности коррекции нарушений печеночного метаболизма при химиотерапии онкогематологических больных

В.Б. Ларионова, Э.Г. Горожанская, А.О. Буеверов¹,
И.И. Матвеева, М.М. Добровольская

(Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва)

¹Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Цель. Продемонстрировать возможность предотвращения и коррекции гепатотоксических осложнений химиотерапии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями путем назначения адеметионина.

Последние данные литературы. Противоопухолевые и цитостатические препараты, в том числе применяемые в онкогематологии, у многих пациентов приводят к развитию лекарственного поражения печени, которое нередко обуславливает отмену или отсрочку следующего курса химиотерапии. Врач нередко оказывается в ситуации, когда отмена гепатотоксичного препарата невозможна без создания непосредственной или отсроченной угрозы для жизни пациента. В данных случаях целесообразным представляется назначение лекарственных средств, обладающих защитным действием на клетки печени.

С точки зрения доказательной медицины к числу наиболее эффективных в этом отношении препаратов относится S-аденозил-L-метионин (*адеметионин, гептрал*). Результаты отечественных и зарубежных исследователей свидетельствуют об улучшении под влиянием адеметионина антиоксидантной защиты печени, клинических и биохимических показателей.

Заключение. Защитное действие адеметионина позволяет у большинства больных сократить количество вынужденных изменений протоколов полихимиотерапии, связанных с поражением печени.

Ключевые слова: гемобластозы, химиотерапия, лекарственная гепатотоксичность, лечение, адеметионин.

Potentials for correction of hepatic metabolism disorders at chemotherapy of oncohematological patients

V.B. Larionova, E.G. Gorozhanskaya, A.O. Bueverov,
I.I. Matveyeva, M.M. Dobrovolskaya

The aim of review. To show options for prevention treatment of hepatotoxic complications of chemotherapy at patients with oncohematological diseases by ademetionine.

Recent literature data. Antineoplastic and cytostatic agents, including those, used in oncohematology, at many patients result in development of a drug-induced lesion of the liver which quite often results in cessation or delay of the following chemotherapy. The doctor quite often is put in a situation when cancelling of hepatotoxic drug is impossible without immediate or deferred threat for patient's life. In these cases it is reasonable to prescribe pharmaceuticals having a protective action on liver cells.

From the view point of evidence-based medicine S-adenosil-L-metionine (*ademetionine, heptra*) is one of the most efficient in this respect agents. Results of Russian and foreign researches testify improvement due to effect of ademetionine on anti-oxidative liver protection, clinical and biochemical scores.

Conclusion. Protective action of ademetionine allows to reduce the number of the compelled changes of polychemotherapy protocols related to the liver problems at the majority of patients.

Key words: hemoblastoses, chemotherapy, drug-induced hepatotoxicity, treatment, ademetionine.

В современной онкогематологии достичь заметных успехов лечения стало возможным благодаря разработке новых подходов и интенсификации режимов химиотерапии. Однако негативной стороной химиотерапии остаются побочные эффекты противоопухолевых препаратов, обусловленные низкой селективностью действия большинства из них, что ограничивает достижение их максимального лечебного действия [2, 5, 12, 17]. И хотя все врачи осведомлены о возможности развития гепатотоксических реакций на разнообразные препараты, в клинической практике диагноз лекарственного поражения печени формулируется неоправданно редко.

Между тем лекарственные поражения печени различной степени тяжести развиваются у 2–10% госпитализированных больных [20]. Вместе с тем практически все исследователи подчеркивают, что истинную распространенность лекарственных поражений печени оценить очень трудно. Данное предположение обусловлено влиянием нескольких факторов:

- латентным течением многих лекарственных поражений печени;
- нередко неадекватным трактованием клинической симптоматики и лабораторных показателей;
- недостаточно тщательным сбором анамнестических данных.

Повреждение печени – от субклинических форм до фульминантной печеночной недостаточности – описано приблизительно для 1000 лекарственных средств [8, 9, 13, 20, 22]. В последние годы наблюдается четкая тенденция к росту числа лекарственных поражений, вызванная постоянным расширением фармацевтического рынка.

Особо сложную задачу для врача представляет развитие лекарственной гепатотоксичности у пациентов, которым «причинный» препарат назначен по витальным показаниям. В частности, полихимиотерапия у онкологических больных, комплексная антими-

кробная и противовирусная терапия при фебрильной нейтропении или сепсисе и т. д. В этих ситуациях, с одной стороны, отмена лечения невозможна из-за опасности прогрессирования основного заболевания, а с другой, продолжение его нежелательно ввиду риска развития тяжелого гепатита.

Кроме того, многокомпонентная терапия, представляющая собой комплекс потенциально гепатотоксичных субстанций, нередко не позволяет конкретизировать вещество, вызвавшее патологическую реакцию.

Патогенетические механизмы повреждения печени весьма многообразны. Однако все они характеризуются клеточным повреждением, сопровождающимся воспалительной реакцией, цитолизом и развитием фиброза. Очевидно, что центром органопатологии остается *гепатоцит* – основная клетка печеночной паренхимы.

При лекарственной печеночной токсичности оказываются угнетенными в той или иной степени все функции печени. Накопилось значительное количество данных, демонстрирующих участие монооксигеназ печени в метаболизме большинства цитостатиков [15, 19, 21, 23].

Снижение эффективности этой ферментной системы увеличивает токсичность цитостатиков. Поскольку в этих условиях возможность выведения вредных для печени веществ проблематична, то противоопухолевые агенты могут проявить кумулятивное токсическое действие на ее функциональное состояние [14, 21].

Однако, как показывают клинические наблюдения, наиболее серьезным является нарушение ее детоксикационной способности [5, 11]. Важное место в развитии печеночной токсичности отводится поражению клеточных мембран. Ведущее звено в патогенетическом механизме нарушений барьерной функции мембран и их функциональных свойств принадлежит активации процессов свободного

перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижению защиты антиоксидантной системы и повышению активности лизосомальных ферментов [4, 30].

Нарушения регуляции свободнорадикальных процессов в конечном счете разрушают структурную целостность клеточных мембран и обуславливают накопление токсичных продуктов (липоперекисей, альдегидов, кетонов, оксикислот) в концентрациях, опасных для жизнедеятельности. В итоге это способствует развитию токсических симптомов, снижающих качество жизни больного и ухудшающих результаты лечения.

Особую роль в детоксикационных процессах играет группа связанных с *глутатионом* (GSH) ферментов, которые катализируют реакцию конъюгирования тиоловых групп GSH с токсичными веществами [3, 32].

Глутатион – небелковый тиол, обладающий полифункциональными свойствами, играет важную роль во многих внутриклеточных процессах, включая синтез белка, регуляцию и экспрессию генов клеточного цикла, восстановление гидроперекисей в процессах ПОЛ. Он непосредственно участвует в детоксикации различных ксенобиотиков [14, 29].

Изменения в активности антиоксидантной системы гепатоцита приводят к накоплению высокотоксичных интермедиатов ПОЛ, нарушающих общий гомеостаз организма. К основным компонентам глутатионовой антипероксидной системы, являющейся частью общей антиоксидантной системы организма, относят глутатионредуктазу, глутатионпероксидазу, глутатионтрансферазу [6, 16, 31], которые при участии NADPH защищают клетки от пероксидного стресса.

Установлено, что ключевым медиатором деструкции клеточных биомембран наряду с супероксиданионом и гидроксильным радикалом также является NO – оксид азота.

NO относится к универсальным медиаторам метаболизма, и резкое изменение его генерации может нарушить функциональную активность многих биосистем, в том числе способствовать инициации окислительного стресса. В этом случае проявляется токсическое действие NO, приводящее к развитию синдрома эндогенной интоксикации организма.

В организме человека NO непрерывно продуцируется ферментативным путем из аминокислоты L-аргинина при помощи синтазы оксида азота. Молекула NO содержит неспаренный электрон, то есть является свободным радикалом, и легко реагирует с другими соединениями, имеющими свободный радикал.

Следует подчеркнуть, что генерирование свободных радикалов – частиц, имеющих неспаренный электрон и обладающих вследствие этого высокой реакционной способностью, – является необходимым процессом нормальной клетки и стабильности гомеостаза организма. С другой стороны, эта молекула потенциально токсична, так как при взаимодействии с супероксидным анионом NO образует пероксинитрит (ONOO⁻), который может продуцировать высокорекреационные гидроксильные радикалы, способствуя развитию окислительного стресса [1].

Все нежелательные эффекты лекарственных средств на печень с патогенетической точки зрения можно подразделить на следующие варианты:

- 1) токсические;
- 2) реакции гиперчувствительности:
 - а) аллергические;
 - б) псевдоаллергические;
 - в) идиосинкразические.

Необходимо принимать во внимание, что в некоторых случаях механизмы повреждения печени могут сочетаться [9, 10, 22]. Известно, что у детей реакции на лекарства развиваются редко, за исключением существенного превышения дозы препарата. У пожилых людей выведение лекарств из ор-

Таблица 1. Патогистологические варианты поражения печени, развивающиеся на фоне приема цитостатиков

Гистологические особенности	Лабораторные исследования	Цитостатик
<i>Гепатоцитарная дисфункция</i> Клеточные поражения (некроз)	АсАТ, АлАТ, непрямой билирубин	L-аспарагиназа Кармустин Цитарабин Этопозид 6-Меркаптопурин Стрептозотозин Митамицин
<i>Внутригепатический холестаз</i> Набухание эпителия желчных протоков	Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), общий билирубин	6-Меркаптопурин 5 FudR (артериально)
<i>Стеатоз с развитием фиброза (цирроз)</i> Стеатоз Избыточное развитие соединительной ткани Некроз гепатоцитов и их замещение соединительной тканью	АсАТ, АлАТ, ГГТП, альбумин, липопротеины, холинэстераза	Метотрексат L-аспарагиназа Азатиоприн Ара-С
<i>Доброкачественные и злокачественные опухоли печени, гиперплазия печеночных клеток</i> Рак, аденома, фокально-узловая гиперплазия	АлАТ, АсАТ, билирубин, ГГТП, лактатдегидрогеназа, холинэстераза	Андрогены Антиандрогены Эстрогены Гестаген Глюкокортикоиды
<i>Венозные окклюзии</i> Набухание эндотелия, тромбоз, ишемия, некроз, фиброз, портальная гипертензия, печеночная недостаточность	Изменения печеночных параметров	6-Тиогуанин Митомицин С 6-Меркаптопурин Декарбазин Циклофосфамид Цитарабин

ганизма замедляется из-за уменьшения объема печеночной паренхимы и снижения в ней интенсивности кровотока. Отмечено, что лекарственные поражения печени статистически достоверно чаще возникают у женщин.

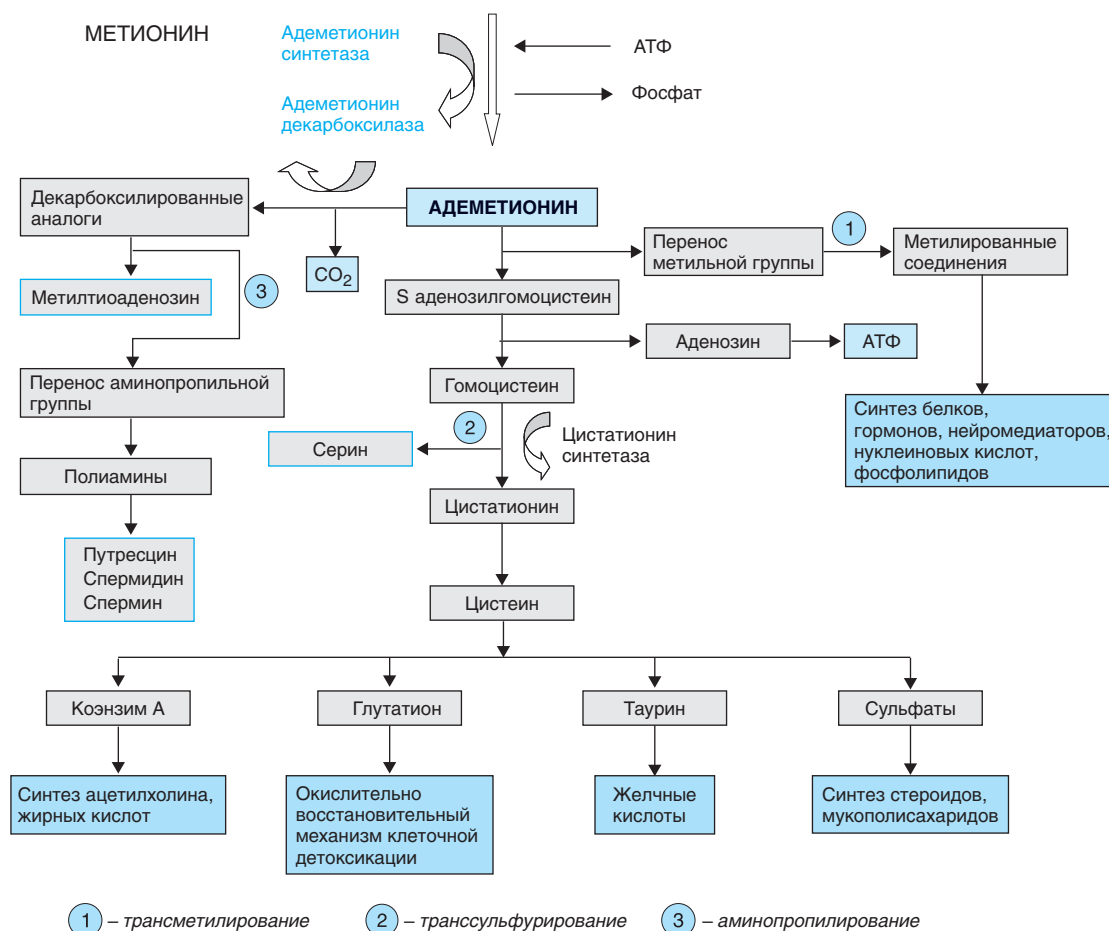
Большое значение в патогенезе лекарственных поражений печени придается процессам биотрансформации, подразделяющимся на фазы [8–10, 22].

Успех лечения лекарственной гепатотоксичности определяется возможностью распознавания этиологического фактора, ведущего патогенетического механизма его развития и адекватно подобранной терапии. В большинстве случа-

ев острых лекарственных поражений печени отмена «причинного» препарата – достаточное условие для обратного развития патологических изменений, что обуславливает особую важность точного дифференциального диагноза.

Хронические поражения печени при отмене вызвавшего их препарата также нередко редуцируют или, по крайней мере, останавливаются в развитии, в связи с чем их прогрессирование диктует необходимость тщательного дополнительного обследования с целью исключения влияния других этиологических факторов (табл. 1).

Как отмечалось, врач нередко сталкивается с ситуацией, когда



Основные метаболические пути с участием гептрала (адеметионина) [по Friedel и соавт., 1989; Stramentinoli и соавт., 1997]

отмена гепатотоксичного препарата невозможна без создания непосредственной или отсроченной угрозы для жизни пациента. В данных случаях целесообразно назначение лекарственных средств, обладающих защитным действием на клетки печени.

С точки зрения доказательной медицины к числу наиболее эффективных в этом отношении препаратов относится S-аденозил-L-метионин – адеметионин, гептрал (см. рисунок) [24, 25, 27].

К числу наиболее важных реакций адеметионинзависимого *трансметилирования* относится синтез белков, гормонов, нуклеиновых кислот, фосфолипидов, нейромедиаторов. В результате угнетения трансметилирования в мембранах гепатоцитов снижается содержание фосфолипидов, падает активность Na/K-АТФазы и других белков-переносчиков, что наруша-

ет текучесть мембран, захват и выведение компонентов желчи.

Нарушение реакций *транссульфурирования* уменьшает клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона – эндогенного пептида, таурина и др.), которые, как указывалось, являются главными детоксицирующими субстанциями в отношении эндо- и экзогенных токсинов, включая желчные кислоты, обладают выраженным антиоксидантным эффектом [20].

Недостаточность глутатиона и изменение активности глутатион-трансферазы снижает устойчивость печени к повреждающему действию свободных радикалов и других гепатотоксических воздействий [6, 18].

Реакции *аминопропилирования* имеют непосредственное отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени (синтез полиаминов).

В последние годы появились новые данные о гепатопротективном действии адеметионина. Установлено, что он способен вмешиваться в цитокиновый каскад и уменьшать продукцию фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), стимулированную бактериальным липополисахаридом (ЛПС), усиливать синтез физиологического антагониста TNF-α – интерлейкина-10 [24, 28].

Кроме того, адеметионин подавляет активацию NFκB путем ускорения ресинтеза ингибитора κBα. В результате уменьшается продукция монооксида азота (NO) и NO-опосредованного повреждения печени.

Следует принимать во внимание также антидепрессивные свойства адеметионина.

Помимо теоретического обоснования стали появляться результаты клинических исследований, обосновывающих целесообраз-

ность применения адеметионина у рассматриваемого контингента больных. Так, D. Santini [27] и соавт. опубликовали результаты открытого исследования влияния адеметионина у 50 больных со злокачественными опухолями и обусловленной химиотерапией впервые развившейся гепатотоксичностью. Контингент был представлен в основном пожилыми пациентами: медиана возраста составила 63 года (36–76 лет).

В качестве критерия гепатотоксичности рассматривалось впервые выявленное повышение активности аминотрансфераз в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы. Если их активность превышала норму более чем в 4 раза, больных в исследование не включали, а очередной курс химиотерапии откладывали. При повышении активности аминотрансфераз в пределах 2,5–4 норм перед началом следующего курса химиотерапии пациентам назначался адеметионин *per os* по 400 мг дважды в день. Лечение продолжалось также в интервале между циклами химиотерапии.

Эффективность адеметионина анализировали на основании динамики активности печеночных ферментов через 1 и 2 нед после начала терапии. Сравнилась также активность АлАТ и АсАТ через 2 нед лечения и их максимальная активность при последующих курсах химиотерапии.

Двухнедельный курс лечения адеметионином привел к значительному снижению активности аминотрансфераз (более чем на 30% от исходной). Этот эффект сохранялся при последующих курсах химиотерапии. Ответ на лечение был однотипен у больных как без метастатического поражения печени, так и с метастазами – 75 и 70% соответственно, хотя активность аминотрансфераз была исходно выше в последней группе.

Снижение дозы химиопрепаратов в связи с гепатотоксичностью потребовалось только 1 больному, а последующие циклы были отло-

жены у 3 пациентов, что можно рассматривать как весьма хороший результат.

Многообразие биохимических процессов, протекающих при непосредственном участии адеметионина, послужило основанием к проведению клинических исследований с целью изучения его эффективности при лекарственной гепатотоксичности в отделении химиотерапии гемобластозов ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН». В схемы интенсивной терапии при развившейся печеночно-клеточной недостаточности был включен препарат «Гептрал» (адеметионин). Полученные результаты явились основой разработки программ сопроводительной терапии для предупреждения и уменьшения печеночной токсичности при химиотерапии.

Результаты исследования и их обсуждение

Обследованы 20 больных гемобластозами с печеночно-клеточной недостаточностью. В схемы лечения при лекарственной гепатотоксичности включали гептрал, который назначали или парентерально по 5–10 мл (400–800 мг) внутривенно, или внутримышечно, или внутрь по 400–800 мг (1–2 таблетки) 2 раза в день до устойчивой нормализации функционального состояния печени.

Изучены и проанализированы биохимические показатели, связанные с метаболизмом клетки – процессы ПОЛ, содержание NO, нарушение детоксикационной способности печени по содержанию глутатиона и активности глутатион-S-трансферазы. Проводился мониторинг активности аминотрансфераз, ГТПП, щелочной фосфатазы (ЩФ), содержания билирубина в сыворотке крови.

Все исследования проведены также в контрольной группе, которую составили 60 практически здоровых людей. Их показатели приняты за норму.

Этапы исследования:

- 1) функциональные нарушения печени до лечения гептралом;
- 2) период восстановления функциональной способности печени.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы «Statistica 6» непараметрическим методом с использованием в зависимых группах критерия Вилкоксона, в независимых группах – U-критерия Манна–Уитни.

Согласно современным представлениям изменение метаболических процессов при лекарственной гепатотоксичности у онкологических больных обусловлено развитием окислительного стресса и сопровождается симптомами эндогенной интоксикации.

Период клинически значимых функциональных нарушений печени, характеризующийся синдромом холестаза и цитолиза (увеличением значений показателей АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГТПП, билирубина и протромбинового времени), сопровождался пероксидным стрессом и нарастанием признаков синдрома эндогенной интоксикации. При анализе результатов у всех больных при развившейся печеночной недостаточности обнаружены нарушения метаболических процессов (табл. 2).

Исследования ферментативной системы антиоксидантной защиты показали повышение содержания супероксиддисмутазы (СОД) в 3 раза ($p < 0,01$) по сравнению с нормой. Изменения, связанные с процессами пероксидации, сопровождались накоплением токсических продуктов.

В частности, исследование содержания малонового диальдегида (МДА) свидетельствует о том, что у большинства больных (75%) уровень этого метаболита в 1,5–1,8 раза выше, чем в норме ($p < 0,01$). Имеются многочисленные публикации, указывающие на повышение содержания МДА как промежуточного продукта свободнорадикального окисления при интенсификации окислительного стресса,

Таблица 2. Показатели детоксикационной системы у больных до и после применения гептрала

Группа больных	NO, мкмоль/л	СОД, нг/мл	МДА, мкмоль/мл	Глутатион, мкмоль/мл эр.	Глутатион-S-трансфераза, мкмоль/мл эр./мин
До лечения	34,6±1,4	145,0±4,2	5,1±0,4	1,20±0,06	0,50±0,03
После лечения	26,5±2,5*	57,2±7,4*	4,6±0,7*	1,50±0,07*	0,80±0,02*

* $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения.

что способствует развитию эндогенной интоксикации организма.

Выявленная корреляция между повышением содержания МДА и степенью интоксикации организма позволило предложить термин «индекс присутствия реактивных разновидностей кислорода», а МДА назвать «маркером липидной пероксидации и маркером повреждения тканей» [18].

При исследовании содержания NO оказалось, что в сыворотке крови большинства обследованных больных (68,1%) при лекарственной гепатотоксичности его содержание достоверно повышено. Установлено, что NO, продуцируемый NO-синтазой (NOS), функционирует в биосистемах как высокоэффективный регулятор метаболизма.

При ряде физиологических и патофизиологических воздействиях, влияющих на печень, в гепатоцитах экспрессируется ген индуцибельной NO-синтазы. Индуцированный в печени синтез NO существенно влияет на функции гепатоцитов.

Кроме того, NO играет важную роль в регуляции патофизиологических механизмов развития эндотоксикоза, инициируя образование активированных кислородных метаболитов при окислительном стрессе [7]. Это сопровождается накоплением токсичных продуктов пероксидации и повышением уровня МДА в организме.

Вместе с тем при сравнительном анализе изучаемых показателей оказалось, что одновременно с высоким уровнем NO в сыворотке крови у этих больных значительно повышена активность СОД, что указывает на существенные расстройства регуляторных процессов

свободнорадикального окисления [26]. Эти изменения отражаются на состоянии детоксикационной системы организма онкологического больного.

Исследования показателей системы глутатиона для оценки степени эндотоксикоза вызывают особый интерес. Участвуя в обезвреживании перекисей и гидроксильных радикалов, глутатион непосредственно влияет на развитие окислительного стресса, становясь эффективной ловушкой свободных радикалов [6, 18] и играя существенную роль в детоксикационных процессах.

Кроме того, имеются сведения о важной роли глутатиона при взаимодействии с глутатион-S-трансферазой в детоксикации ксенобиотиков [14]. В эритроцитах онкологических больных при развитии лекарственной гепатотоксичности уровень глутатиона был на 30% ниже нормы, а активность глутатион-S-трансферазы снижена в среднем на 20%.

Полученные результаты свидетельствуют о несомненном участии ПОЛ и системы глутатиона в реализации компенсаторных возможностей организма при развитии лекарственной гепатотоксичности. Расстройство регуляции окислительно-восстановительных процессов закономерно ведет к повреждению гепатоцитов продуктами ПОЛ, нарушению их функции и гибели. В связи с этим логичным представляется применение препарата, регенерирующего антиоксидантную систему глутатиона и восстанавливающего структуру клеточных мембран.

Применение адеметионина при лекарственной гепатотоксичности продемонстрировало значимые

результаты. Клиническое состояние пациентов начинало улучшаться к 8–14-му дню лечения гептралом и характеризовалось нормализацией ритма сна или значительным уменьшением дневной сонливости, улучшением памяти и общего самочувствия, уменьшением выраженности астенического синдрома и признаков депрессии, повышением антидиспепсического эффекта, что также отмечает большинство исследователей [8, 27].

Показатели NO и СОД у большинства пациентов значительно снижались и практически соответствовали норме. Наблюдалась также нормализация показателей системы глутатиона.

Одним из механизмов защитного действия гептрала является повышение синтеза глутатиона. Существует мнение, что адеметионин подавляет спиртовое и липидное окисление главным образом посредством хелатообразования Fe^{2+} и подавления самоокисления Fe^{2+} . Возможно, в этом и состоит важный механизм, посредством которого адеметионин оказывает защитное воздействие на клетку и снижает окислительный стресс в биологических системах.

Полученные данные указывают на эффективность применения адеметионина для восстановления функциональных свойств гепатоцитов. Среди биохимических показателей наиболее выраженной редукции при применении адеметионина подвержены такие, как ЩФ и ГТПП, – маркеры синдрома холестаза.

Кроме того, существенно снижались концентрация сывороточного билирубина и активность (хотя и в меньшей степени) аланиновой и аспарагиновой аминотранс-

фераз. Положительное влияние на клинические и биохимические показатели адеметионин оказывал также при состояниях, характеризующихся развитием острого внутрипеченочного холестаза, таких как холестатические варианты вирусного и лекарственного гепатитов. Клинический и биохимический эффекты, как правило, сохранялись несколько месяцев после завершения курса терапии.

Заключение

Низкая предсказуемость большинства гепатотоксических

реакций лекарственных средств существенно осложняет возможность их предотвращения. Безусловно, при назначении того или иного препарата врач должен быть осведомлен о вероятности развития нежелательных эффектов, что повышает эффективность их контроля.

К сожалению, не всегда лекарство, неблагоприятно влияющее на печень, можно отменить или заменить другим, более безопасным. В данной ситуации рациональным выходом из сложившейся непростой ситуации может быть назначение препаратов с гепатопротек-

тивными свойствами, предшествующем или сопровождающем приращением потенциально гепатотоксических средств.

Рациональные подходы к коррекции нарушений метаболических процессов в печени – реальный путь повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни онкогематологических больных.

Опыт работы клиники показал, что благодаря защитному действию гептрала сократилось количество вынужденных изменений протоколов полихимиотерапии, связанных с поражением печени у большинства больных.

Список литературы

1. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NO_x) в сыворотке крови // Биомед. химия. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 79–85.
2. Городецкий В.М. Осложнения противоопухолевой терапии // Гематол. трансфузиол. – 1998. – № 1. – С. 11–15.
3. Горожанская Э.Г., Ларионова В.Б., Зубрихина Г.Н. и др. Роль глутатионзависимых пероксидаз в регуляции утилизации липопероксидов в злокачественных опухолях // Биохимия. – 2001. – Т. 66, № 2. – С. 273–278.
4. Зубрихина Г.Н., Горожанская Э.Г., Добровольская М.М., Матвеева И.И. Оксид азота и супероксиддисмутаза при интенсивной химиотерапии онкологических больных // Вестн. интенс. тер. – 2007. – № 2. – С. 14–18.
5. 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. 86–87.
6. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. // Успехи совр. биол. – 1990. – № 110. – С. 20–33.
7. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. // Окислительный стресс: прооксиданты и антиоксиданты. – М., 2006. – 553 с.
8. Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность // Клин. фармакол. тер. – 2005. – № 1. – С. 1–4.
9. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Буверов А.О. Лекарственные поражения печени // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. – 2-е изд., испр. и доп. / Гл. ред. В.Т. Ивашкин. – М.: ООО «Изд. дом «М-Вести», 2005. – С. 217–223.
10. Cassavaal R.J., Lancaster D.J. Hypersensitivity syndrome associated with azithromycin // Am. J. Med. – 2001. – Vol. 110, N 4. – P. 330–332.
11. Desmet V., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. Классификация хронического гепатита, диагностика, определение степени тяжести и стадии лечения: Обзор // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1995. – Т. 5, № 2. – С. 38.
12. Fowler R., Imrie K. Thalidomide – associated hepatitis: a case report // Am. J. Hematol. – 2001. – Vol. 66, N 4. – P. 300–302.
13. 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.
14. Glutathione Metabolism and Physiological Functions / Ed. J. Vina. – Boston, 1990. – 378 p.
15. Groeneweg M., Quero J.C., De Brujin I. et al. Хроническая печеночная недостаточность: Влияние субклинической печеночной энцефалопатии на качество жизни // МБГ. – 2000. – № 3.
16. Habig W., Jakoby W. Methods in Ensimology / Ed. S.P. Colowik, N.O. Kaplan. – 1981. – Vol. 77. – P. 398–405.
17. Healy H.G., Clarkson A.R. Renal complications of cytotoxic therapy // Austral. N. Z. J. Med. – 1983. – Vol. 13, N 5. – P. 531–539.
18. Hultqvist M., Hegbrant J. et al. Plasma concentrations of vitamin C, vitamin E and/or malondialdehyde is markers of oxygen free radical production during hemodialysis // Clin. Nephrol. – 1997. – Vol. 47, № 1. – P. 37–46.
19. Jansen P.L., Van der Lelie H. Intrahepatic cholestasis and biliary cirrhosis associated with extrahepatic Hodgkin's disease // Neth. J. Med. – 1994. – Vol. 44, N 3. – P. 99–102.
20. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice. – Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2006. – P. 542–562.
21. Laidlaw S.T., Reilly J.T., Suarna S.K. Fatal hepatotoxicity associated with 6-mercaptopurine therapy // Postgrad. Med. J. – 1995. – Vol. 71, N 849. – P. 639.
22. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 474–485.
23. Levis J.H., Schiff E. Methotrexate – induced chronic liver injury: guidelines for detection and prevention // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 83. – P. 1337.
24. Martinez-Chantar M.L., Garsia-Trevijano E.R., Latasa M.U. et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of the liver injury // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76. – P. 1177S–1182S.
25. Nei S., Signorelli S., Sterna D. et al. The role of ademetionine (S-adenosylmethionine) in the prevention of cyclosporine-induced cholestasis // Clin. Drug. Invest. – 2002. – Vol. 22. – P. 191–195.
26. Porstmann T., Wietschke R., Jahn S. et al. A rapid and sensitive enzyme immunoassay for Cu/Zn superoxide dismutase with polyclonal and monoclonal antibodies // Clin. Chim. Acta. – Vol. 171. – P. 1–10.
27. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury // Anticancer Res. – 2003. – Vol. 23. – P. 5173–5180.
28. Song Z., Barve S., Chen T. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) modulates endotoxin stimulated interleukin-10 production in monocytes // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2003. – Vol. 284. – P. G949–G955.
29. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione; applications to mammalian blood and other tissues // Anal. Biochem. – 1969. – Vol. 27, № 3. – P. 502–522.
30. Tung B.Y., Carrithers R.L.Jr. Cholestasis and alcoholic liver disease // Clin. Liver. Dis. – 1999. – Vol. 3, N 3. – P. 585–601.
31. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // Anal. Biochem. – 1978. – Vol. 86. – № 1. – P. 71–278.
32. Wang L., Gloves J., Hepburn M., Bowen D. Glutathione-S-transferase enzyme expression in hematopoietic cell lines implies a differential protective role for TI, and AI isoenzymes in erythroid and for MI in lymphoid lineages // Haematologica. – 2000. – Vol. 85, № 6. – P. 573–579.

УДК 616.37-002.2-02

Хронический панкреатит и алкоголь: время поиска новых решений старой проблемы

Ю.П. Успенский, И.Г. Пахомова

(Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова)

Цель. Показать актуальность и значимость алкогольного поражения *поджелудочной железы* (ПЖ), обосновать терапевтический подход к решению данной проблемы с использованием полиферментных препаратов.

Последние данные литературы. Проблема злоупотребления спиртными напитками и сегодня сохраняет свою актуальность. Алкоголь является одним из основных этиологических факторов поражения ПЖ. Терапия *хронического алкогольного панкреатита* (ХАП) остается одной из наиболее трудных проблем клинической панкреатологии и, несмотря на все усилия, может быть недостаточно эффективной. Доминирующие проблемы в лечении ХАП – абдоминальная боль и синдром малассимиляции. В последнее время рассматриваются возможные варианты купирования болевого абдоминального синдрома и коррекции экзокринной недостаточности функции ПЖ при ХАП с использованием полиферментной терапии.

Заключение. В терапии (как в моно-, так и в комплексной) болевого абдоминального синдрома панкреатического происхождения и для коррекции синдрома малассимиляции необходимо использовать препараты с суммационным клиническим эффектом, к которым относятся полиферментные препараты.

Ключевые слова: алкоголь, хронический панкреатит, абдоминальная боль, лечение, ферментные препараты.

Chronic pancreatitis and alcohol: a time to search for new answer of an old problem

Yu.P. Uspensky, I.G. Pakhomova

The aim of review. To illustrate urgency and significance of alcohol-induced lesions of the *pancreas*, to prove the therapeutic approach to decision of this problem with application of enzyme preparations.

Recent literature data. The problem of alcohol abuse is still urgent. Alcohol is one of main etiological factors of pancreatic diseases. Therapy of *chronic alcoholic pancreatitis* (CAP) remains to one of the most difficult problems of clinical pancreatology and, in spite of all efforts, can be inefficient. Predominant problems in treatment CAP – abdominal pain and malassimilation syndrome. Recently options of abdominal pain relief and correction of exocrine pancreatic insufficiency at CAP with application of polyenzyme drugs therapy are surveyed.

Conclusion. In treatment (both in monotherapy and in combined treatment) of abdominal pain of pancreatic origin and for treatment of malassimilation it is necessary to use agents with summational clinical effect, i. e. enzyme preparations.

Key words: alcohol, chronic pancreatitis, abdominal pain, treatment, enzyme preparations.

Актуальность проблемы пьянства очевидна и вызывает обоснованную тревогу, поскольку существенно возрастает число лиц, злоупотребляющих спиртными напитками. Особенно неблагоприятна ситуация, сложившаяся среди детей, подростков, молодежи и будущих матерей. Можно утверждать, что проблема алкоголизации населения приобрела социально-экономический и духовно-нравственный характер, что пагубно отражается на жизнедеятельности общества, интеллектуальном и трудовом потенциалах, культурных ценностях и национальной безопасности государства.

Хорошо известны психологические предпосылки употребления алкоголя. Для одних его целью является снятие напряжения и расслабление, для других – приятное разнообразие в монотонности «серой» жизни, третьим необходим уход от решения проблем и т. д.

«Похититель рассудка» – так именуют алкоголь с древних времен.

Алкоголь и органы пищеварения, алкогольный панкреатит и дозы алкоголя

Хорошо известно, что злоупотребление спиртными напитками пагубно влияет на все системы и органы человека. Так, один из первых Пироговских съездов русских врачей более 100 лет тому назад принял резолюцию о вреде алкоголя, в которой подчеркивалось, что «нет ни одного органа в человеческом теле, который бы не подвергался разрушительному действию алкоголя...».

Болезни желудочно-кишечного тракта у злоупотребляющих алкоголем лиц занимают существенное место в структуре соматической патологии данного контингента. Характерная особенность алкогольных заболеваний – их полисистемность с преимущественным поражением тех органов и тканей,

которые выполняют барьерные функции и первыми испытывают влияние этанола, поступающего в них в наибольших концентрациях. Подобным барьером и являются органы пищеварения, контактирующие с алкоголем с момента его поступления до полной биотрансформации этанола в печени.

Патогенетические аспекты повреждающего действия этанола определяются, во-первых, прямым повреждающим действием, вызывая клеточную дегидратацию, снижая толерантность органов пищеварения к влиянию ряда экзогенных факторов, разобщая течение энергетически зависимых биохимических процессов (клеточное дыхание и окислительное фосфорилирование, активный транспорт и секреция веществ в клетке).

Во-вторых, немаловажную роль имеет не прямое опосредованное действие этанола, обусловленное образующимися при его конвертировании в печени ацетатом и ацетальдегидом, повреждающими хромосомный аппарат и нарушающими клеточный метаболизм [16].

Из всех внутренних органов наиболее чувствительными к действию спиртных напитков являются печень и *поджелудочная железа* (ПЖ). Изменения в печени связаны с активным (до 75% принятого этанола) метаболизмом алкоголя, тогда как экзокринные клетки ПЖ содержат незначительное количество ферментов, расщепляющих этанол.

По данным А.А. Шелагурова, причиной острого панкреатита примерно в 60% случаев является злоупотребление алкоголем [13]. При этом хронический панкреатит с обострением наиболее характерен после алкогольных эксцессов. Частота поражений печени, согласно S. Sherlock, у больных хроническим алкоголизмом достигает 80% и четко коррелирует с уровнем потребления спиртных напитков.

Косвенное, но важное подтверждение причинной роли алкоголя – результаты анализа секци-

онных данных больных алкогольным *циррозом печени* (ЦП). Заболеваемость и смертность больных ЦП находятся в высокодостоверной прямой зависимости от величины среднегодового потребления этанола на душу населения. У большей части погибших от ЦП (в 70–100%) находят при микроскопии ткани ПЖ изменения, характерные для *хронического алкогольного панкреатита* (ХАП) [5, 6, 20].

Один из первых случаев ХАП в 1788 г. описал Cawley, наблюдавший молодого, «беспечно живущего» мужчину, погибшего от сахарного диабета и истощения. На вскрытии в ПЖ были выявлены многочисленные камни.

Существует прямая корреляция между заболеваемостью хроническим панкреатитом и потреблением алкоголя мужчинами в возрасте 20–40 лет [2, 5]. Опасными дозами считается прием 80–120 мл/сут чистого этанола в течение 3–10 лет [12].

Разработаны токсические дозы этанола для печени (табл. 1).

Опасная доза для ПЖ в 2 раза меньше, чем для печени. Важно отметить, что токсическая доза этанола у женщин в 2 раза меньше, чем у мужчин. Тем не менее не выявлена четкая граница токсичности, ниже которой ХАП не развивается. Хотя риск развития заболевания возрастает в геометрической прогрессии с повышением дозы употребляемого алкоголя, есть данные о том, что ХАП может сформироваться и при умеренном употреблении алкоголя, например 20 г/сут [8].

Для развития приступов ХАП абсолютное количество принятого алкоголя не является решающим, как и вид напитка. Даже первая рюмка может оказаться значимой. Однако необходимо учитывать и тот факт, что абсолютная связь между приемом спиртного и развитием панкреатита не всегда имеется.

Так, только у 10% лиц, злоупотребляющих алкоголем, отмечены выраженные клинические проявле-

Таблица 1. Дозы алкоголя, связанные с риском повреждения печени

«Безопасные» дозы алкоголя	210 мл/нед этанола (530 мл водки)
Опасные дозы алкоголя	80–160 мл/сут этанола (200–400 мл водки)
Очень опасные дозы алкоголя	>160 мл/сут этанола (>400 мл водки)

ния ХАП, тогда как у трети пациентов доминируют проявления алкогольного ЦП. При этом острый алкогольный панкреатит не всегда переходит в кальцинирующий вариант ХАП.

Следовательно, частота заболеваемости алкогольным панкреатитом в большинстве случаев может зависеть от генетической предрасположенности к развитию данного заболевания.

Важно отметить, что такой привычный вид интоксикации, как курение, в сочетании с приемом спиртных напитков обуславливает выраженное суммарное влияние на развитие и течение ХАП. Известно, что темпы прогрессирования ХАП пропорциональны употреблению алкоголя и ассоциированы с продолжением курения.

Эпидемиология алкогольных панкреатитов

Число больных панкреатитами, возникающими на фоне злоупотребления спиртными напитками, неуклонно растет. По данным статистики, частота алкогольного поражения составляет от 40 до 95% в структуре всех иных каузальных этиологических факторов.

Доказано, что употребление 100 г крепких алкогольных напитков или 2 л пива в день в течение 3–5 лет приводит к гистологическим изменениям ПЖ. Клинически выраженные проявления хронического панкреатита развиваются у женщин через 10–12 лет, у мужчин – через 17–18 лет от начала систематического употребления алкоголя [1].

В 65% случаев удается проследить прямую связь между длительным приемом алкогольных напитков и раком ПЖ. В странах Северной Европы заболеваемость ХАП

составляет 8,2 случая на 100 тыс. населения в год, а распространенность – 27,4 на 100 тыс. [18].

Патогенетические механизмы формирования алкогольного панкреатита

В патогенезе ХАП участвуют несколько механизмов, основанных на ряде теоретических предположений (гипотез):

- гипотеза закупорки протоков;
- гипотеза панкреотоксического действия метаболитов этанола;
- гипотеза окислительного стресса;
- некротически-фиброзная теория и т. д. [15, 18].

Вместе с тем, по всей видимости, именно единство данных теоретических обоснований объясняет патогенетические механизмы формирования панкреатита алкогольной этиологии.

Алкоголь и его метаболиты оказывают прямое токсическое действие на ткань ПЖ. Этанол вызывает спазм сфинктера Одди, способствуя развитию внутрипротоковой гипертензии, нарушает синтез фосфолипидов клеточных мембран. В результате стенки протоков становятся проницаемыми для ферментов, запускается аутолиз ткани ПЖ [19]. При этом в патогенезе ХАП имеет важное значение ослабление апоптоза, из-за чего замедляется ограничение очага аутолиза при панкреатических атаках.

Кроме того, этанол угнетает биоэнергетические процессы в клетках, уменьшая их устойчивость к повреждающим влияниям и ускоряя некротический процесс. Также важно, что при злоупотреблении алкоголем активность фермента, инактивирующего уксусный альдегид (первичный метаболит этанола, оказывающий на клетку значитель-

но большее токсическое влияние, чем сам этанол), снижается.

Клинически значимым представляется параллельно происходящее под влиянием этанола увеличение продукции гастрина и холецистокинина (панкреозимина), фиброза мелких сосудов с нарушением микроциркуляции [5, 8].

В результате повышается синтез ПЖ ферментов при прежней продукции объема секрета и бикарбонатов. Вследствие этого образуются белковые преципитаты в виде пробок, которые кальцифицируются и обтурируют панкреатические протоки, что приводит к самоперевариванию ПЖ.

Алкоголь также приводит к рефлекторному спазму большого сосочка двенадцатиперстной кишки, а затем и к его воспалительным изменениям, отеку, что препятствует оттоку секрета ПЖ, повышению его вязкости. Кроме того, алкоголь и продукты его метаболизма снижают активность оксидазы. В результате образуются свободные радикалы, ответственные за развитие некрозов и воспаления с последующим формированием фиброза и жирового перерождения ткани ПЖ.

Следует помнить, что помимо токсического действия этанола на ПЖ влияют и другие компоненты алкогольных напитков: кверцетин, ресвератрол, эллагиновая кислота и др.

Клинические проявления хронического алкогольного панкреатита

В клинической практике определение алкогольного генеза хронического панкреатита, как правило, базируется на анамнестических данных и исключении действия других причинных факторов. Возможно, что с отсутствием четких критериев связано различие в определении доли ХАП в общей группе хронических панкреатитов (от 25 до 90%). Многоцентровые исследования в странах Западной Европы определяют эту долю в 75% [15, 19].

В отличие от острого панкреатита, характеризующегося приступами резчайшей интенсивной боли опоясывающего характера, проявления болевого абдоминального синдрома при хроническом панкреатите алкогольной этиологии могут быть выражены в разной степени. Чаще это тупая постоянная боль в эпигастральной области, ощущение распирания и дискомфорта в верхнем отделе живота. Боль обычно усиливается после алкогольных эксцессов, погрешностей в диете, при приеме жирной пищи, переедании.

При рецидивирующей форме хронического панкреатита на фоне постоянной тупой боли возникают приступы острой боли в эпигастральной области, принимающей нередко опоясывающий характер.

По интенсивности боль во время приступа существенно не отличается от боли при остром панкреатите. Часто отмечается сочетание болевого абдоминального синдрома с болезненностью при пальпации в эпигастральной и мезогастральной областях той или иной степени выраженности.

Кроме того, для ХАП характерна диспепсическая симптоматика, проявляющаяся снижением аппетита, тошнотой, иногда рвотой, расстройством стула, что связано в первую очередь с нарушением внешнесекреторной функции ПЖ.

Поражение ПЖ при злоупотреблении алкоголем иногда приводит к нарушению функции островкового аппарата – инсулярной недостаточности. Чаще недостаточность имеет скрытый характер и выявляется при проведении проб с сахарной нагрузкой. Иногда наблюдается клиническая картина нетяжелого сахарного диабета.

Диагностические критерии хронического алкогольного панкреатита

Диагностика ХАП основывается на тщательно собранном анамнезе заболевания, данных объектив-

Таблица 2. Биохимические тесты для объективизации приема алкоголя (по J. Chik и соавт., 2007) [17]

Тест	Уровень доказательности	Актуальность теста после приема алкоголя
Этанол в крови (моче), выдыхаемом воздухе	C	0–12 ч
CDT, %	A	3 нед
ГТПП	A	3 нед
MCV	A	4 нед
AcAT/AlAT > 2	C	3 нед
EtG	C	12–24 ч

ного осмотра, результатах лабораторно-диагностических анализов и тестов. Вместе с тем установление диагноза ХАП требует от врача особого подхода.

Несмотря на достижения в клинической панкреатологии, проблема верификации алкогольной зависимости у пациентов, страдающих данной патологией, остается актуальной и сегодня. При этом необходимо учитывать влияние как социально-трудовых факторов (поведение, прогулы на работе и т. д.), так и психические аспекты (агрессия, эмоциональное возбуждение, галлюцинации и т. д.).

Существуют определенные биохимические маркеры злоупотребления алкоголем (табл. 2).

Часто можно выявить этанол не только в крови, но и в выдыхаемом воздухе. Тем не менее данный тест актуален лишь в первые 12 ч после употребления алкоголя, тогда как этанол и его метаболиты, в частности *этилглюкуронид* (EtG), могут быть определены в моче в течение нескольких часов после исчезновения его из крови и выдыхаемого воздуха.

Однако наиболее достоверным маркером регулярного злоупотребления алкоголем является активность γ -глутамилтранспептидазы (ГТПП). Данный показатель повышается не всегда, а только в $2/3$ случаев. При этом необходимо помнить о возможности получения ложноположительных результатов теста на ГТПП, что может быть связано с сопутствующими вирусными болезнями печени, беременностью, приемом антидепрессантов, про-

тивосудорожных препаратов, статинов [17].

Данные биохимического анализа крови также позволяют оценить такие показатели, как активность АлАТ и АсАТ, а также соотношение их активности – АсАТ/АлАТ. Если полученный показатель более 2, то это свидетельствует о злоупотреблении алкоголем с сопутствующей патологией печени [14, 17].

Еще одним маркером злоупотребления алкоголем считают также *карбогидрат-дефицитный трансферрин* (CDT). Определяют процентное соотношение содержания карбогидрат-дефицитного трансферрина к общему уровню трансферрина крови (% CDT). Известно, что трансферрин имеет карбогидратный компонент. Но он исчезает, если пациент употреблял более 60 г этанола в день в предшествующие 3 и более недель. Кроме того, определяется средний объем эритроцита – *mean corpuscular (cell) volume* (MCV), который повышается у трети пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Важно отметить, что чувствительность теста на определение соотношения уровней CDT (в %) как маркера регулярного злоупотребления алкоголем ниже, чем активность ГТПП, но выше, чем MCV. Однако специфичность CDT выше, чем MCV и ГТПП, так как показатель (% CDT) не изменяется при лекарственном поражении печени. В связи с этим уровень CDT может быть повышен у алкоголиков при нормальной активности ГТПП.

Диагностика панкреатогенного сахарного диабета проводится с

помощью стандартных диагностических тестов.

Терапевтический подход к лечению хронического алкогольного панкреатита

Лечение ХАП является непростой задачей ввиду необходимости комплексного подхода и привлечения специалистов различного профиля (хирурга, гастроэнтеролога, эндокринолога и психиатра). Объем терапии зависит от фазы заболевания и степени функциональной недостаточности ПЖ.

Основными целями терапии ХАП являются:

- 1) обязательное устранение причинного фактора (базисная терапия);
- 2) купирование болевого абдоминального синдрома;
- 3) коррекция экзокринной недостаточности функции ПЖ;
- 4) коррекция эндокринной недостаточности функции ПЖ.

Базисная терапия заключается не только в прекращении употребления алкоголя, но и курения. В ряде исследований показано, что курение не только усиливает абдоминальную боль панкреатического происхождения, но и повышает внешнесекреторную деятельность функции ПЖ, что в период обострения ХАП является крайне неблагоприятным [15].

Для купирования абдоминальной боли при ХАП используются различные методы лечебного воздействия, включающие: диетические мероприятия, применение лекарственных средств, действие которых направлено на ингибирование панкреатической секреции, спазмолитики и анальгетики, ферментные препараты [4].

Диета является одной из составляющих терапии при ХАП. Без применения диетотерапии трудно рассчитывать на достаточный лечебный эффект у таких больных. Для уменьшения болевого синдрома она не должна существенно влиять на продукцию панкреатического сока. При этом необходимо

соблюдать два основных диетических принципа: дробный прием пищи (5–6 раз в день) и ограничение потребления стимуляторов панкреатической секреции (механически и химически щадящая пища).

Важно помнить, что содержание жира должно быть уменьшено до 80 г/сут.

Количество жира должно быть равномерно распределено в течение дня. Жиры в чистом виде из рациона исключаются. Используются растительные жиры. Ограничение в рационе квоты углеводов (до 350 г/сут), преимущественно за счет простых сахаров (не более 30 г/сут). Ограничение поваренной соли (до 6–8 г/сут). Уменьшению боли способствует включение в рацион среднепочечных триглицеридов и гидролизованных пептидов [14].

При стихании обострения ХАП, а также больным в стадии экзокринной недостаточности функции ПЖ показан вариант высокобелковой диеты, которая строится на тех же принципах, что и диета с механическим и химическим щажением.

Необходимость ограничения продуктов, стимулирующих внешнюю секрецию ПЖ, связана с возможностью повышения при их приеме внутрипротокового давления с усилением боли. Включение в рацион повышенного количества белков (110–120 г/сут) необходимо для усиления синтеза ферментов и их ингибиторов.

В связи со значением оксидативного стресса при ХАП рекомендуется применение антиоксидантных компонентов терапии: витамины А, Е, селен и т. д. [9]. Показано, что такое лечение снижает степень повреждения в панкреоцитах.

Для купирования болевого абдоминального синдрома предлагается ряд подходов, включающих использование ингибиторов панкреатической секреции, таких как соматостатин и энкефалины. Кроме того, учитывая тесную сопряженность между характером кислотообразующей функции желудка и

выраженностью клинических проявлений хронического панкреатита, для создания функционального покоя ПЖ необходимо использование антисекреторных средств, лидирующие позиции среди которых занимают ингибиторы протонного насоса.

Анальгетики и спазмолитики практически всегда используются в терапии обострений хронического панкреатита, обладая универсальными свойствами купирования абдоминальной боли, особенно при ишемии органа, перинеуральном воспалении и фиброзе [4, 11]. Существуют различные адаптивные варианты пошагового (ступенчатого) использования спазмолитиков в рекомендациях ВОЗ (1995) и алгоритм купирования абдоминальной боли, предложенный В.Т. Ивашкиным (2002).

В последние годы для купирования боли панкреатического происхождения особое внимание уделяется возможности использования ферментных препаратов. Известно, что они могут назначаться по двум основным показаниям: ранним (уменьшение болевого синдрома) и поздним (коррекция внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ).

Противоболевой эффект ферментных препаратов проявляется за счет механизма обратного торможения их выработки ПЖ при поступлении в двенадцатиперстную кишку.

Так, в ряде зарубежных исследований продемонстрировано уменьшение выраженности болевого абдоминального синдрома на фоне приема полиферментных препаратов. При этом обосновывается, в частности, точка зрения о том, что таблетированные полиферментные препараты имеют преимущества в купировании болевого абдоминального синдрома, поскольку активация содержащихся в них энзимов начинается непосредственно в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, что способствует быстрейшему созданию функционального покоя

ПЖ и стиханию абдоминальной боли панкреатического происхождения [7].

Кроме того, алгоритм лечения хронического панкреатита с болевым синдромом, предложенный в 1998 г. Американской гастроэнтерологической ассоциацией, ориентирует врача на использование именно таблетированных ферментных препаратов.

Возможности энтеросолюбильных микросферических ферментных препаратов в купировании болевого синдрома панкреатического происхождения по сравнению с таблетированными проявляются в меньшей степени. Известно, что главную роль в торможении панкреатической секреции по механизму обратной связи (инактивации холецистокинин-релизинг-пептида) играют протеазы, в частности трипсин. Важны высокие концентрации протеаз именно в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, а энтеросолюбильные ферментные препараты достигают максимальной активности в дистальном отделе последней, обладая меньшей эффективностью в инактивации холецистокинин-релизинг-пептида.

Среди таблетированных ферментных препаратов с кислотоустойчивой оболочкой широкое применение в лечении различных форм хронического панкреатита находит препарат «Мезим® форте 10000».

Таблетки мезим® форте 10000 покрыты кислотоустойчивой оболочкой, которая не растворяется под действием соляной кислоты в желудке и тем самым предохраняет содержащиеся в препарате энзимы от инактивации. Растворение оболочки и высвобождение ферментов происходят при значениях pH, близких к нейтральным, что имеет место в проксимальных отделах двенадцатиперстной кишки.

В терапии внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ наряду с соблюдением диетических рекомендаций необходимо также

Таблица 3. Варианты, режимы дозирования и длительность приема мезим® форте 10000 в терапии хронического алкогольного панкреатита

Клинический вариант ХАП	Доза мезим® форте 10000	Длительность приема
С изолированным болевым синдромом	При умеренной выраженности боли: 1 таблетка 3 раза в день При выраженной боли: 2 таблетки 3 раза в день (наряду с приемом спазмолитиков либо анальгетиков)	До купирования боли (в среднем 10–14 дней), затем – по требованию
С болевым синдромом и экзокринной недостаточностью функции ПЖ	В среднем по 2 таблетки 3 раза в день	От 10 дней до 1 мес, затем – по требованию
С внешнесекреторной недостаточностью функции ПЖ	При легкой степени: 1 таблетка 3 раза в день При умеренной: 2 таблетки 3 раза в день При выраженной: 3 таблетки 3 раза в день	1 мес учетом выраженности (вплоть до постоянного приема при необходимости)

использовать ферментные препараты. Наш опыт показывает, что применение мезим® форте 10000 по клинической эффективности не уступает препаратам капсулированного панкреатина [10].

Таким образом, в зависимости от наличия и (или) преобладания болевого синдрома и экзокринной недостаточности функции ПЖ может быть использован ряд вариантов и режимов дозирования ферментного препарата «Мезим® форте 10000» у пациентов, страдающих ХАП (табл. 3).

Для купирования абдоминальной боли мезим® форте 10000 следует назначать по 1–2 таблетки 3 раза в день во время основного приема пищи. По 2 таблетки на каждый прием пищи следует принимать при выраженном болевом синдроме, когда увеличение концентрации вводимых *per os* в составе ферментного препарата протеаз будет способствовать скорейшему достижению желаемого клинического эффекта.

Критерий прекращения лечения препаратом «Мезим® форте 10000» при изолированном болевом синдроме – стойкое купирование болей. В дальнейшем возможен его прием в режиме *on demand* (по требованию). При со-

четании болевого абдоминального синдрома и синдрома экзокринной недостаточности функции ПЖ именно последний будет определять длительность заместительной полиферментной терапии вплоть до необходимости (в тяжелых случаях выраженной внешнесекреторной недостаточности) постоянного приема препарата «Мезим® форте 10000».

Лечение эндокринной недостаточности функции ПЖ является непростой задачей, поскольку панкреатогенный сахарный диабет развивается вследствие недостатка продукции инсулина, а подбор его дозы сложен. Кроме того, важно отметить, что при ХАП продукция глюкагона α -клетками панкреатических островков также ухудшается. Следовательно, возможны длительные периоды гипогликемии, которые могут заканчиваться серьезными последствиями.

Сложность выбора адекватной дозы инсулина обусловлена также нерегулярным приемом пищи лицами, склонными к злоупотреблению алкоголем. Поэтому при лечении панкреатогенного сахарного диабета не следует стремиться к нормогликемии, а целесообразно добиваться несколько повышенного уровня глюкозы в крови.

Нельзя не отметить появление нарушений микробиоценоза толстой кишки, возможное инфицирование желчи у пациентов с ХАП. Это является основой эндогенной интоксикации, бактериальных осложнений, способствует прогрессированию мальдигестии и мальабсорбции, снижению эффективности ферментных препаратов из-за изменения среды в просвете кишки [6, 9]. Следовательно, таким пациентам необходимо также назначать пре- и пробиотическую терапию.

ХАП протекает тяжело и с высоким риском развития осложнений. Очевидно, что в ряде ситуаций необходимо решать вопрос об эндо-

скопическом или хирургическом лечении, например, при обструкции протоков: о папиллосфинктеротомии, стентировании вирзунгова протока (при псевдокистах, раке ПЖ и т. д.).

Кроме того, хирургическое вмешательство показано при невозможности эндоскопической декомпрессии у больных с обструкцией вирзунгова протока, при осложнениях ХАП (дуоденостенозе, холедохостенозе, тромбозе селезеночной вены и др.) [14].

В заключение следует отметить, что терапия ХАП, по нашему мнению, является одной из наиболее сложных задач клинической гастроэнтерологии.

Важность активной терапии обострений ХАП подчеркивает тот факт, что его итогом является прогрессирующее замещение активной ткани ПЖ соединительной и жировой тканями с развитием необратимой внешне- и внутрисекреторной недостаточности функции.

Следует согласиться с мнением В.И. Симаненкова и соавт. о том, что хронический панкреатит (что в полной мере относится и к панкреатиту алкогольной этиологии) – это лестница, ведущая вниз, однако скорость передвижения по ней во многом зависит от самого пациента и его образа жизни [9].

Список литературы

1. Бацков С.С., Гордиенко А.В. Введение в практическую панкреатологию. – СПб: Би., 1996. – 70 с.
2. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М. Ферментные препараты: от теории к практике. – Донецк: Лебедь, 2002. – 44 с.
3. Маев И.В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. – М., 2005. – 504 с.
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В. Возможности фармакотерапии в купировании болевого абдоминального синдрома у больных хроническим панкреатитом // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – № 6. – С. 103–109.
5. Махов В.М. Хронический алкогольный панкреатит: имеются ли основания для выделения его в отдельную рубрику? // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2000. – Т. 10, № 5. – С. 76–79.
6. Осадчук М.А., Кашкина Е.И. Динамика формирования этиологических форм хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2000. – Т. 10, № 5. – С. 39–42.
7. Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – № 2. – С. 34–39.

8. Пауков В.С., Беляева Н.Ю., Воронина Т.М. Алкоголизм и алкогольная болезнь // Тер. арх. – 2001. – Т. 73, № 2. – С. 65–67.
9. Симаненков В.И., Кнорринг Г.Ю. Возвращаясь к проблеме хронического панкреатита // Клин. мед. – 2001. – Т. 79, № 10. – С. 54–59.
10. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом // Consilium med. – 2006. – Т. 8, № 2, прил. [Гастроэнтерология]. – С. 38–42.
11. Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Синдром абдоминальной боли в гастроэнтерологической практике (анализ проблемы) // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2007. – № 5. – С. 21–31.
12. Хазанов А.И., Васильев А.П., Слесивцев В.Н. и др. Хронический панкреатит, его течение и исходы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 4. – С. 24–30.
13. Шелагуров А.А. Болезни поджелудочной железы. – М.: Медицина, 1970. – 392 с.

14. Ahmed S.A., Wray C., Rilo H.L. et al. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges // Curr. Probl. Surg. – 2006. – Vol. 43, N 3. – P. 127–238.
15. Apte M.V., Wilson J.S. Alcohol-induced pancreatic injury // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 17. – P. 593–612.
16. Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95, № 12. – P. 3374–3382.
17. Chik J., Kempainen E. Estimating alcohol consumption // Pancreatology. – 2007. – Vol. 7, N 2–3. – P. 157–161.
18. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed. J.E. Dominguez-Munoz. – Oxford etc.: A Blackwell Publ. Co., 2005. – 535 p.
19. Copenhagen Pancreatitis Study: An interim report from a prospective multicentre study // Scand. J. Gastroenterol. – 1981. – Vol. 16. – P. 305.
20. Johnson C.D., Imrie C.W. Pancreatic Disease: Basic Science and Clinical Management. – London; Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2004. – 490 p.

УДК 616.345-07

Метод подготовки толстой кишки к ректосигмоскопии в амбулаторно-поликлинических условиях

А.В. Горковцов, Е.М. Ромашка, А.И. Левушкина, Б.Ю. Ракчеев

(МУЗ «Городская клиническая больница № 11», г. Рязань)

Цель. Обоснование применения бисакодила для подготовки пациента к ректосигмоскопии.

Материал и методы. 50 пациентам основной группы проводилась подготовка к ректосигмоскопии с помощью ректальной формы бисакодила (препарат «Дульколак»). Контрольную группу составили 30 пациентов, которых к исследованию готовили традиционным методом: 2 очистительные клизмы накануне исследования и 2 – утром в день исследования.

Результаты. В контрольной группе неудовлетворительная подготовка, исключавшая осмотр даже прямой кишки, наблюдалась у 10% пациентов; у 40% больных подготовка была удовлетворительной, у 33% – хорошей, у 17% – очень хорошей.

В основной группе подготовка к ректосигмоскопии была признана неудовлетворительной у 2% пациентов, удовлетворительной – у 10%, хорошей – у 40% и очень хорошей – у 42%. У абсолютного большинства больных этой группы были созданы хорошие условия для проведения внутрисветных манипуляций: значительно уменьшились такие явления, как «бликование» слизистой оболочки кишки и «сухое» операционное поле. Побочные эффекты подготовки бисакодилем у подавляющего большинства больных были незначительными.

Выводы. Метод подготовки толстой кишки к осмотру с использованием ректальной формы бисакодила зарекомендовал себя как быстрый, физиологичный и с хорошим качеством подготовки прямой, сигмовидной и нисходящей ободочной кишки, хорошо переносимый пациентами.

Ключевые слова: ректосигмоскопия, толстая кишка, бисакодил.

The method of outpatient large intestine preparation for rectosigmoidoscopy

A.V. Gorkovtsov, Ye.M. Romashka, A.I. Levushkina, B.Yu. Rakcheyev

Aim. To evaluate Bisakodil application for rectosigmoidoscopy preparation.

Methods. Basic group included 50 patients that were prepared for rectosigmoidoscopy by the rectal form of bisakodil (dulkolax). Control group included 30 patients, that were prepared for investigation by traditional method: 2 irrigation enemas the day before investigation and 2 irrigation enemas at the very day of investigation.

Results. At the control group unsatisfactory preparation, that made impossible assessment even of the rectum was noticed in 10% of the cases; in 40% of the cases preparation was satisfactory, in 33% – good, in 17% – very good.

At the basic group preparation of patients for rectosigmoidoscopy was unsatisfactory in 2% of the cases, satisfactory – in 10%, good – in 40% and very good – in 42%. Absolute majority of patients had beneficial conditions for intraluminal procedures: there was significant decrease in reflexions of the large intestine and «dry operation area». Side effects after bisakodil preparation were insignificant in the most of patients.

Conclusions. The method of preservation of the large intestine for inspection using the rectal form of bisakodil proved itself as rapid, physiological with good quality of preparation of rectum, sigmoid and descending colon with good tolerability by patients.

Key words: rectosigmoidoscopy, large intestine, bisakodil.



Иброкколоноскопия занимает ведущее место в диагностике и лечении болезней в колопроктологии [5]. Совершенствование технических характеристик эндоскопов и инструментов к ним, рост профессионализма врачей-эндоскопистов позволяют все более качественно осмотреть всю толстую, а иногда частично и подвздошную кишку, проводить все более сложные инвазивные внутрипросветные операции. Это диктует постоянно растущие требования к подготовке толстой кишки к исследованиям и манипуляциям: полное отсутствие кишечного содержимого, быстрота подготовки, безвредность и хорошая их переносимость пациентами, экономичность.

Рутинный метод подготовки с применением очистительных клизм и слабительных препаратов дает хороший эффект только в 29–37% случаев. В настоящее время он используется крайне редко в клинической практике. Отечественные проктологи пытались проводить ректороманоскопию без подготовки, после обычного утреннего стула, что давало достаточно высокий положительный результат [1].

Альтернативой традиционному методу стало применение растворов высокомолекулярного полимера (полиэтиленгликоля-4000) и лактулозы [8]. Благодаря использованию полиэтиленгликоля-4000 в дозе 2–4 л, адекватная подготовка достигается у 88,5% больных.

Однако в 10–11% случаев завершить полноценную подготовку этим препаратом не удается [4, 7]. Большой объем жидкости и строгие временные рамки приема препарата (1 л/ч) в течение 3–4 ч подряд для многих пациентов нередко являются невыполнимыми. Уменьшение дозы препарата или увеличение времени его приема приводит к неудовлетворительной или плохой подготовке больного. В ряде случаев эндоскописту становится трудно осмотреть толстую кишку после подготовки фортрансом из-за обильного пенистого содержи-

мого или постоянного сброса жидкости из ее проксимальных отделов при перистальтике.

Данные обстоятельства особенно мешают при выполнении внутрипросветных оперативных манипуляций. В этом мы убедились на собственном 8-летнем опыте применения фортранса в Городской клинической больнице № 11 (г. Рязань).

Применение *лактолозы (дюфалака)*, по нашим и литературным данным [2, 3], имеет примерно одинаковую эффективность в сравнении с действием полиэтиленгликоля. Комбинированное применение лактулозы и полиэтиленгликоля обладает более щадящим режимом подготовки, лучшей переносимостью и является менее затратным [4].

Не получил широкого распространения метод подготовки путем промывания кишечника с помощью больших объемов различных солевых растворов через установленный в двенадцатиперстную кишку зонд [8].

Как известно, врачам приходится ежедневно решать проблему быстрой диагностики, когда пациенту необходимо провести минимальный набор исследований в день обращения. Для рутинного минимального исследования толстой кишки таким больным достаточно провести *ректосигмоскопию*.

Цель настоящего исследования – поиск и обоснование для дальнейшего использования в клинической практике рутинного метода обследования, отвечающего следующим основным критериям подготовки:

- 1) физиологичность;
- 2) качественность;
- 3) быстрота;
- 4) экономичность.

В этих целях использовали препарат «*Дульколак*» (бисакодил, фирма «Берингер Ингельхайм»), выпускаемый в виде ректальных суппозиторий № 6 и таблеток, покрытых оболочкой, № 30. В данном исследовании предпочитали назначать ректальную форму препарата. Одна суппозитория содержит 10 мг би-

саконила и витепсол E45 – вспомогательное вещество.

В доступной нам литературе информации по применению бисакодила в ректальной форме в качестве препарата для подготовки толстой кишки к эндоскопии мы не нашли [7].

При применении дульколакса увеличивается секреция слизи в толстой кишке, ускоряется и возрастает ее перистальтика. Действие препарата обусловлено прямой стимуляцией нервных окончаний в слизистой оболочке толстой кишки.

Имеющиеся в литературе данные о случаях канцерогенеза при использовании дифенилметановых слабительных, к которым относится бисакодил, в более поздних исследованиях не подтвердились, как и взаимосвязь между регулярным приемом дульколакса и гутталакса (слабительных средств, производимых компанией «Берингер Ингельхайм») и развитием кишечных новообразований [9].

Дульколак достоверно увеличивает объем кала и улучшает его консистенцию, что является наиболее физиологичным для опорожнения кишки [6].

При подготовке с использованием клизм в слизистой оболочке после механического раздражения водой и клистирным наконечником могут появляться легкие симптомы воспаления в виде отека, гиперемии, отделения слизи и даже точечных кровоизлияний.

Задачи исследования

1. Оработать новый метод подготовки толстой кишки к ректосигмоскопии с применением *ректальной формы слабительного препарата «Дульколак» (бисакодил)*.
2. Оценить степень очистки толстой кишки и уровень возможного осмотра при эндоскопическом исследовании.
3. Сравнить эффективность и переносимость традиционного метода подготовки с очистительными клизмами и с применением *ректальной формы слабительного*

препарата «Дульколак» (бисакодил) в качестве монопрепарата.

Методы исследования

Из общего потока пациентов, направленных на ректосигмоскопию, 1-я группа подобрана методом случайной выборки. Показания к исследованию определяли проктолог и участковые терапевты. Пациентам предлагались 2 варианта подготовки: с использованием фортранса или ректальных суппозиториев «Дульколак».

Все 50 больных предпочли подготовку с помощью препарата «Дульколак». Из них было 16 (32%) мужчин и 34 (68%) женщины, 43 (86%) – горожане, 7 (14%) – сельские жители.

Характер опорожнения кишечника в 1-й группе (опытной) распределился следующим образом: ежедневный стул был у 32 (64%), опорожнение кишечника 2–3 раза в неделю – у 12 (24%), 1 раз в неделю – у 5 (10%). У 2 (4%) пациентов наблюдался учащенный стул до 4–5 раз в день.

Свечу препарата «Дульколак» (бисакодил) вводили в прямую кишку за внутренний сфинктер. Ожидался позыв на опорожнение кишечника. Пациента просили потерпеть 5–7 мин, затем кишка опорожнялась. Через 20 мин опорожнение произошло у 23 (46%) больных, до 40 мин – у 23 (46%). У 4 (8%) пациентов опорожнение наступило через 60 мин; их возраст – 70 лет. Частота стула у них наблюдалась 1 раз в неделю или был сахарный диабет 1-го типа. Исследование проведено через 20 мин после опорожнения у 20 (40%) пациентов, через 60 мин – у 30 (60%).

В контрольную (2-ю группу) вошли 30 пациентов отделений стационара (в стандарт исследования входила ректоскопия). Их готовили традиционным методом: 2 очистительные клизмы накануне исследования и 2 очистительные клизмы утром в день исследования.

Распределение больных 1-й

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от возраста, абс. число

Группа	6–18 лет	19–30 лет	31 год – 49 лет	50–69 лет	70 лет и более
1-я	1	3	16	21	9
2-я	4	5	18	3	–

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от оценки (в баллах) качества подготовки толстой кишки, абс. число (%)

Группа	Баллы			
	2	3	4	5
1-я	4 (8)	5 (10)	20 (40)	21 (42)
2-я	3 (10)	12 (4)	10 (33)	5 (17)

и 2-й групп по возрасту представлено в табл. 1.

При оценке качества подготовки использовали впервые разработанную нами балльную систему оценки (от 2 – плохо, до 5 – очень хорошо):

– 2 – плохо: в кишке твердое или кашицеобразное кишечное содержимое в 2 и более отделах толстой кишки; осмотру доступно менее $\frac{2}{3}$ слизистой оболочки кишки; оценка внутрипросветных образований невозможна;

– 3 – удовлетворительно: умеренное твердое или кашицеобразное кишечное содержимое в одном или двух отделах толстой кишки; слизистая оболочка доступна осмотру, за исключением небольших участков; возможно оценить внутрипросветные образования величиной 1 см и более;

– 4 – хорошо: в просвете прямой кишки слизь, незначительное количество твердого содержимого; сигмовидная и нисходящая ободочная кишка свободны; единичные мазки кишечного содержимого на слизистой оболочке; адекватная оценка всех внутрипросветных образований до селезеночного изгиба;

– 5 – очень хорошо: в просвете прямой кишки незначительное количество слизи; сигмовидная и нисходящая ободочная кишка свободны, в поперечной и восходящей ободочной – единичные мазки кишечного содержимого на слизис-

той оболочке. Адекватная оценка внутрипросветных образований до печеночного изгиба.

Статистическую обработку (значимость различий) проводили по Каменской и Стьюденту.

Результаты исследования

Распределение пациентов в зависимости от качества подготовки толстой кишки представлено в табл. 2.

У 8% больных 1-й группы наблюдали твердое или кашицеобразное содержимое в просвете толстой кишки, оценка внутрипросветных образований оказалась невозможной. Такая подготовка признана неудовлетворительной, что потребовало повторной подготовки толстой кишки и проведения исследования (2 балла).

У 10% пациентов в кишке наблюдалось умеренное количество твердого или кашицеобразного содержимого, затруднявшего осмотр. Однако слизистая оболочка была доступной для осмотра, за исключением небольших участков. Такая подготовка признана удовлетворительной (3 балла).

В 40% случаев в просвете прямой кишки находились слизь и незначительное количество твердого содержимого, сигмовидная и нисходящая ободочная кишка свободны; возможна адекватная оценка слизистой оболочки и всех внутри-

Таблица 3. Уровень осмотра толстой кишки в 1-й группе

Уровень осмотра	Число больных	
	абс.	%
Сигмовидная ободочная кишка	5	10
До селезеночного изгиба	24	48
До печеночного изгиба	16	32
Тотальный осмотр	1	2
Осмотр не выполнен	4	8

просветных образований до селезеночного изгиба (4 балла). У 42% больных в просвете прямой кишки незначительное количество слизи. Сигмовидная и нисходящая ободочная кишка свободна, в поперечной и восходящей ободочной кишке единичные мазки содержимого на слизистой оболочке. Возможна адекватная оценка слизистой оболочки и внутрипросветных образований до печеночного изгиба (5 баллов).

Обращало на себя внимание полное отсутствие жидкости в просвете кишки. Слизистая оболочка «сухая» со значительно меньшим бликованием, что облегчало оценку слизистой оболочки и образований при тангенционной визуализации.

Таким образом, прямая и сигмовидная ободочная кишка осмотрены у 96% (46) больных, до селезеночного угла кишки у 48% (24), до печеночного изгиба – у 32% (16). У 1 (2%) больного проведен тотальный осмотр кишки (табл. 3).

После подготовки кишки с помощью дюльколакса выполнено 5 эндоскопических полипэктомий в сигмовидной и нисходящей ободочной кишке размерами от 0,8 до 3,5 см в диаметре – на широких основаниях

и тонкой длиной ножке до 5 см.

Эндоскопистами отмечены различные условия для проведения внутрипросветных манипуляций после данной подготовки кишки: значительно меньшее «бликование» слизистой оболочки и «сухое» операционное поле.

Во 2-й группе *неудовлетворительная* подготовка, исключавшая осмотр даже прямой кишки (2 балла) наблюдалась у 10% пациентов. У 40% больных подготовка была *удовлетворительной*, у 33% – *хорошей*, у 17% – *очень хорошей* (табл. 3). Но даже при хорошей и очень хорошей оценках в просвете кишки оставалось небольшое количество светлой жидкости, нередко мешавшей осмотру через тубус ректоскопа.

Переносимость различных методов подготовки толстой кишки, неблагоприятные ощущения во время подготовки оценены анкетным опросом. Неудобства в виде жжения, иррадиации жжения во влагалище, чувство распирания в прямой кишке, урчание в животе, покальвание в животе отметили 12 (24%) больных. В основном неприятные ощущения были умеренными и лишь в 2 (4%) случаях ощущалось

сильное жжение в прямой кишке в течение 1,5–2 ч, а в 1 (2%) в течение 1,5 ч были позывы на дефекацию.

При оценке фармакоэкономических аспектов подготовка дюльколаксом является значительно более экономичной, чем фортрансом.

Выводы

1. Метод подготовки толстой кишки к осмотру с использованием препарата «Дюльколак» (бисакодил) зарекомендовал себя как быстрый, физиологичный и с хорошим качеством подготовки прямой, сигмовидной и нисходящей ободочной кишки, хорошо переносимый пациентами.

2. При его использовании данного метода очевидна экономическая выгода для пациента.

3. Метод подготовки кишечника дюльколаксом можно рекомендовать проктологам и эндоскопистам, использовать его для проведения скрининговых ректоскопий и ректосигмоскопий в амбулаторно-поликлинических условиях, а также для трансэндоскопических оперативных вмешательств на прямой, сигмовидной и нисходящей ободочной кишке.

4. Метод заинтересовал врачей уронефрологического центра нашей клиники и может быть рекомендован урологам для подготовки пациентов к трансректальному ультразвуковому исследованию и термальным трансректальным методам лечения патологии предстательной железы.

Список литературы

1. Аминев А.М. Руководство по проктологии. Куйбышев: Куйбышевское кн. изд-во, 1965. – Т. 1. – С. 134–134.
2. Иванов Ю.В., Пастухов А.И. Первый опыт использования дюфалака при подготовке больных к операциям на толстой кишке и к ее исследованиям // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2004. – № 6. – С. 27–29.
3. Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В. Использование дюфалака (лактюлоза) для подготовки толстой кишки // РМЖ. – 2004. – Т. 12, № 24.
4. Лобач С.М., Назаров В.Е., Сишкова Е.А. и др. Дифференцированная подготовка толстой кишки к эндоскопическим исследованиям в амбулаторных условиях // Амбулатор. хирург. Стационарозамещающие технологии. – 2005. – № 2 (18). – С. 50–52.
5. Савельев В.С., Буянов В.М., Балалыкин А.С. Эндоскопия органов брюшной полости. – М.: Медицина, 1977. – С. 133–134.
6. Ewe K., Ueberschaer B., Press A.G. et al. Effect of lactose, lactulose and bisacodyl on gastrointestinal transit studied by metal detector // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1995. – Vol. 9. – P. 69–73.
7. Hawes R.H., Lowry A., Deziel D. A Consensus Document on Bowel Preparation Before Colonoscopy // Gastrointest. Endosc. – 2006. – Vol. 63, N 7. – P. 894–909.
8. Rings E.H.H.M., Mulder C.J.J., Tytgat G.N.J. The Effect of Bisacodyl on Whole-Gut Irrigation in Preparation for Colonoscopy // Endoscopy. – 1989. – Vol. 21. – P. 172–173.
9. Wald A. Chronic constipation: advances in management // Neurogastroenterol. Motil. – 2007. – Vol. 19. – P. 4–10.

УДК 616.345-008.6-08

Технология экспертизы качества медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника

А.В. Березников, В.П. Конев, В.А. Ахмедов

(Государственное общеобразовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Росздрава»)

Цель исследования. Разработка технологии оценки качества и последствий медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (СРК) экспертом – терапевтом, гастроэнтерологом.

Материал и методы. Проведен анализ 49 случаев экспертизы качества медицинской помощи (КМП) при СРК. Наблюдали динамику патологического процесса во всех случаях на протяжении 24 мес. Экспертную оценку КМП проводили методом сравнения с эталоном – стандартом диагностики и лечения СРК. Для выявления дефектов, имеющих связь с отрицательными последствиями медицинской помощи, рассчитывали статистические критерии для оценки зависимости между показателями накопленной информативности и последствиями оказания медицинской помощи.

Результаты. По критериям оценки КМП пациентов разделили на две группы: 1-ю – 25 пациентов с отрицательными последствиями оказания медицинской помощи, 2-ю (контроль) – 24 пациента с положительными последствиями оказания медицинской помощи. Выделенные дефекты, достоверно определяющие отрицательные исходы, имели определенное распределение в группах по частоте встречаемости данных дефектов. Итогом анализа явился расчет показателя накопленной информативности каждого случая отдельно для процессов диагностики и лечения с определением методом бинарной логистической регрессии вероятностных границ данных показателей с разработкой границ надлежащего и ненадлежащего оказания медицинской помощи пациентам с СРК.

Выводы. Не все дефекты, выявленные экспертами, влияют на последствия и КМП при СРК. Применение алгоритмированной научно обоснованной экспертной оценки случаев оказания медицинской помощи позволяет объективизировать заключение и выводы эксперта, обеспечить повторяемость экспертизы. Необходимо проводить обучение врачей – гастроэнтерологов и терапевтов, – привлекаемых в качестве экспертов, основам экспертной деятельности.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, стандартизация, экспертиза качества медицинской помощи, критерии, определяющие качество медицинской помощи.

Expertise of quality of medical care examination at irritable bowel syndrome

A.V. Bereznikov, V.P. Konev, V.A. Akhmedov

The aim. Development of quality and consequences of medical care evaluation test at irritable *bowel syndrome* (IBS) by the expert – physician, gastroenterologist.

Methods. Analysis of *quality of medical care* (QMC) examination for 49 IBS cases was carried out. Dynamics of pathological process in all cases for 24 months was monitored. Expert QMC assessment was accomplished by comparison with the standard of IBS diagnostics and treatment. To reveal defects, related to negative consequences of medical care, statistical criteria for evaluation of relation between cumulative information value and consequences of medical care were calculated.

Results. By criteria of QMC assessment patients have divided into two groups: the first included 25 patients with negative effects of medical care, the second (control group) included 24 patients with positive effects of medical care. Defined defects, that statistically significantly determined negative outcomes, had fixed distribution within groups by frequency of these defects. Analysis resulted in calculation of the cumu-

lative information value score of each case separately for diagnostics and treatment processes with assessment of probabilistic limits by binary logistical regression method with determination of limits of appropriate and inadequate medical care provision to IBS patients.

Conclusions. Not all defects revealed by experts, influence QMC and consequences at IBS. Application of algorithmic, scientifically proved expert assessment of medical care allows to objectify the conclusion and expert assumptions, to provide repeatability of examination. It is necessary to teach gastroenterologists and physicians, involved into expertise, to the bases of expert activity.

Key words: irritable bowel syndrome, standardizing, quality of medical care examination, quality of medical care criteria.

Вопросы функциональной патологии кишечника по-прежнему остаются весьма актуальными в современной гастроэнтерологии. Большинство авторов определяет *синдром раздраженного кишечника (СРК)* как функциональную патологию. При этом нередко подчеркивается ее психосоматический характер.

В последние годы в клинической практике СРК как нозологическая форма прочно занял свое место. Разработаны и применяются стандарты диагностики и лечения данной нозологии [4–6]. Однако результаты экспертной деятельности показывают, что часто за подобным диагнозом скрывается органическая патология кишечника, что противоречит действующим критериям диагностики.

В лечении СРК сохраняется ряд вопросов, в частности проблема коррекции психосоматического компонента. Все это вызывает не только клинические затруднения, но и некоторые вопросы экспертной оценки случаев данной патологии.

В свете реформирования здравоохранения России и внедрения национальных проектов существенным становится вопрос управления *качеством медицинской помощи (КМП)*. Один из основных механизмов управления – ведомственная (внутри лечебно-профилактического учреждения или в рамках системы управления здравоохранением) экспертиза КМП.

Кроме того, проблема экспертной оценки существует как при вневедомственных экспертизах КМП, осуществляемых в порядке

контроля страховыми медицинскими организациями, так и органами надзора по жалобам пациентов (Росздравнадзор, в ряде случаев – Роспотребнадзор). Иногда проводится судебно-медицинская экспертиза по решению Прокуратуры РФ или суда.

Независимо от вида экспертизы в качестве эксперта по случаям оказания медицинской помощи при СРК привлекается клиницист – терапевт или гастроэнтеролог. Суть работы эксперта – терапевта или гастроэнтеролога – выявление дефектов оказания лечебно-диагностической помощи методом сравнения со стандартом и их соответствующее трактование, основанное на компетентности и мнении специалиста-эксперта.

Следует подчеркнуть, что при привлечении эксперта в состав судебно-медицинской экспертной комиссии, а также при использовании экспертного заключения в суде на эксперта ложится ответственность, предусмотренная законодательством РФ. Субъективность оценок в данном случае недопустима, а экспертиза должна быть повторяема другим экспертом или экспертным учреждением.

Ныне при выявлении одинаковых дефектов в одном и том же случае специалисты иногда дают диаметрально противоположное их трактование. Поэтому необходимо создание *единой технологии экспертизы КМП* [1, 2, 7], в том числе и для СРК.

Цель исследования: разработка технологии оценки КМП и ее последствий при СРК экспертом – терапевтом, гастроэнтерологом.

Материал и методы исследования

Проведен анализ 49 случаев экспертизы КМП при СРК.

1. *Проспективное наблюдение* за динамикой патологического процесса на протяжении 24 мес.

2. *Экспертная оценка КМП* методом сравнения с эталоном – стандартом диагностики и лечения СРК [4–6].

3. *Статистические методы.* Для выявления дефектов, имеющих связь с отрицательными последствиями медицинской помощи, рассчитывались критерии *Краскелла–Уоллеса* и *Манна–Уитни* [8]. Степень влияния дефекта на отрицательные последствия оценивалась при помощи диагностического коэффициента по *Вальду* [3], информативности – по *Кульбаку* [3]. В последующем методом *бинарной логистической регрессии* [8] выявлена вероятностная зависимость между показателями накопленной информативности и последствиями оказания медицинской помощи.

Результаты исследования

На первом этапе исследования проведен анализ заключений экспертов о КМП при обострении СРК. Эксперты выделили широкий спектр дефектов (табл. 1).

Следующий этап исследования (исходя из целей лечебно-диагностического процесса) – формулирование критериев положительных последствий оказания медицинской помощи при СРК:

Таблица 1. Дефекты медицинской помощи при обострении синдрома раздраженного кишечника, выявленные экспертами

№ п/п	Наименование дефекта	Частота встречаемости, доли единицы
1.	Несоответствие клинических данных диагнозу	0,04
2.	Ректороманоскопия не проводилась	0,47
3.	Фиброколоноскопия не проводилась	0,49
4.	Биопсийные исследования слизистой оболочки кишечника не проводились	0,47
5.	Ирригоскопия не проводилась	0,27
6.	Отсутствие рентгенологического исследования пассажа бария по тонкой кишке	0,49
7.	В дифференциальном и скрининговом плане пациент не обследован: не исключена патология желудка, двенадцатиперстной кишки, печени и поджелудочной железы	0,27
8.	Не проведены рутинные методы обследования: общие анализы мочи, реакция Вассермана, электрокардиография, флюорография или рентгенография органов грудной клетки	0,16
9.	Копрограмма не проведена	0,22
10.	Тесты на нарушение всасывания и переваривания не проводились	0,53
11.	Кал на скрытую кровь не исследован	0,18
12.	Кал на наличие паразитов не исследован	0,27
13.	Консультация психотерапевта или психиатра не проведена	0,51
14.	Назначена неверная диета	0,08
15.	Психотерапия не проводилась	0,43
16.	Психотропные препараты при необходимости не использовались, неадекватно уменьшены дозы или отменены психотропные препараты в процессе лечения	0,51
17.	Отсутствует или проводилась неадекватная медикаментозная коррекция моторики кишечника	0,45
18.	Отсутствие контроля динамики	0,45
19.	Рекомендации отсутствуют или не содержат информации о дальнейшем медикаментозном лечении	0,16
20.	Отсутствие поддерживающей терапии	0,45
21.	Необоснованная госпитализация	0,53
22.	Непрофильная госпитализация	0,16
23.	Неадекватное ведение медицинских документов	0,49

1) купирование клинической картины СРК;

2) устранение дисфункции кишечника;

3) период ремиссии не менее 12 мес (ремиссия в данном случае – отсутствие эпизодов возникновения клинических симптомов).

По данным критериям пациентов разделили на две группы: 1-я – 25 больных с отрицательными последствиями оказания медицинской помощи, 2-я – группа контро-

ля – 24 пациента с положительными последствиями оказания медицинской помощи.

Для выявления дефектов, определяющих отрицательные последствия оказания медицинской помощи, рассчитали критерии Краскела–Уоллеса и Манна–Уитни. Дефекты, статистически достоверно влияющие на КМП, представлены в табл. 2.

Выделенные дефекты, достоверно определяющие отрицатель-

ные исходы, имели определенное распределение в группах. Частота встречаемости данных дефектов в группах отражена в табл. 3.

Определили также значимость каждого выделенного дефекта, определяющего отрицательные последствия оказания медицинской помощи при СРК посредством диагностического коэффициента по Вальду и информативности по Кульбаку (табл. 4).

Следующий этап исследования – расчет показателя накопленной информативности каждого случая отдельно для процессов диагностики и лечения. Методом бинарной логистической регрессии определены вероятностные границы данных показателей в рамках полученного числового ряда по отношению к последствиям медицинской помощи.

С учетом полученных числовых границ дано трактование взаимосвязи между показателем накопленной информативности и уровнем КМП. Кроме того, разработаны границы надлежащего и ненадлежащего оказания медицинской помощи (табл. 5).

Обсуждение результатов исследования

Результаты исследования позволяют сформировать алгоритм работы гастроэнтеролога и терапевта в составе экспертной комиссии по оценке КМП при СРК:

1) изучение представленной на экспертизу медицинской документации;

2) выявление дефектов оказания медицинской помощи методом сравнения с эталоном (стандартом);

3) выявление дефектов, определяющих отрицательные исходы;

4) подсчет согласно показателям табл. 4 накопленной информативности случая;

5) при возможности сравнение результатов с критериями положительных последствий медицинской помощи;

6) выявление вероятных последствий оказанной медицинской по-

Таблица 2. Дефекты, определяющие отрицательные последствия медицинской помощи

№ п/п	Наименование дефекта	Критерий	
		Краскела–Уоллеса	Манна–Уитни
1.	Ректороманоскопия не проводилась	< 0,05	< 0,05
2.	Фиброколоноскопия не проводилась	< 0,05	< 0,05
3.	Биопсийные исследования слизистой оболочки кишечника не проводились	< 0,05	< 0,05
4.	Ирригоскопия не проводилась	< 0,05	< 0,05
5.	Кал на наличие паразитов не исследован	< 0,05	< 0,05
6.	В дифференциальном и скрининговом плане пациент не обследован: не исключена патология желудка, двенадцатиперстной кишки, печени и поджелудочной железы	< 0,05	< 0,05
7.	Консультация психотерапевта или психиатра не проведена	< 0,05	< 0,05
8.	Психотропные препараты при необходимости не использовались, неадекватно уменьшены дозы или отменены психотропные препараты в процессе лечения	< 0,05	< 0,05
9.	Отсутствует или проводилась неадекватная медикаментозная коррекция моторики кишечника	< 0,05	< 0,05

Таблица 3. Частота встречаемости дефектов, определяющих отрицательные последствия медицинской помощи в группах, доли единицы

№ п/п	Наименование дефекта	Группа	
		исследования	контроля
1.	Ректороманоскопия не проводилась	0,84	0,08
2.	Фиброколоноскопия не проводилась	0,96	0,00
3.	Биопсийные исследования слизистой оболочки кишечника не проводились	0,84	0,08
4.	Ирригоскопия не проводилась	0,52	0,00
5.	Кал на наличие паразитов не исследован	0,52	0,00
6.	В дифференциальном и скрининговом плане пациент не обследован: не исключена патология желудка, двенадцатиперстной кишки, печени и поджелудочной железы	0,52	0,00
7.	Консультация психотерапевта или психиатра не проведена	1,00	0,00
8.	Психотропные препараты при необходимости не использовались, неадекватно уменьшены дозы или отменены психотропные препараты в процессе лечения	1,00	0,00
9.	Отсутствует или проводилась неадекватная медикаментозная коррекция моторики кишечника	0,88	0,00

мощи, определение ее качества (табл. 5).

Алгоритмизация и применение единых критериев и границ уровней КМП, судебно-медицинских оценок позволят объективизировать не только выявление несоответствий экспертного случая стандарту диа-

гностики и лечения, но и интерпретацию выявленных дефектов гастроэнтерологами и терапевтами, входящими в состав экспертной комиссии. Кроме того, это обеспечит общность экспертных оценок при экспертизах любого уровня и повторяемость экспертизы.

Следует подчеркнуть, что только при внутриведомственной экспертизе эксперту или экспертной комиссии допустимо устанавливать причинно-следственные связи, выявлять виновных. Вневедомственная экспертиза КМП в системе обязательного медицинского страхования не предполагает выявления причинно-следственных связей. Она решает лишь одну задачу – определяет уровень КМП.

Судебно-медицинская экспертиза отвечает на вопросы следственных органов и суда, определяет, надлежащие или ненадлежащие оказаны помощь и уровень ее качества. Определение непосредственных причин происшедшего и виновных лиц не входит в ее компетенцию. Это прерогатива следственных органов и суда.

Таким образом, в экспертном заключении при оценке последствий оказания медицинской помощи могут констатироваться факты, полученные при исследовании медицинской документации или обследовании больного, их последующий анализ (определения уровня качества), а также надлежащим или ненадлежащим образом была оказана медицинская помощь.

Область практического применения полученных результатов широка:

- работа гастроэнтеролога и терапевта в составе экспертной комиссии любого уровня;
- обеспечение внутриведомственного, внутрибольничного контроля качества;
- проведение вневедомственных и судебно-медицинских экспертиз по оценке последствий оказания медицинской помощи.

Кроме того, знание стандартов диагностики и лечения, основ экспертной оценки КМП позволит практикующему врачу избежать грубых дефектов в работе с больным и медицинской документацией, обеспечит более высокий уровень качества оказываемой помощи.

Таблица 4. Значимость дефектов, определяющих отрицательные последствия медицинской помощи

№ п/п	Наименование дефекта	Диагностический коэффициент	Информативность
<i>Дефекты диагностики</i>			
1.	Ректороманоскопия не проводилась	9,98	3,77
2.	Фиброколоноскопия не проводилась	29,82	14,30
3.	Биопсийные исследования слизистой оболочки кишечника не проводились	9,98	3,77
4.	Ирригоскопия не проводилась	27,16	7,05
5.	Кал на наличие паразитов не исследован	27,16	7,05
6.	В дифференциальном и скрининговом плане пациент не обследован: не исключена патология желудка, двенадцатиперстной кишки, печени и поджелудочной железы	27,16	7,05
7.	Консультация психотерапевта или психиатра не проведена	30,00	14,99
<i>Дефекты лечения</i>			
8.	Психотропные препараты при необходимости не использовались, неадекватно уменьшены дозы или отменены психотропные препараты в процессе лечения	30,00	14,99
9.	Отсутствует или проводилась неадекватная медикаментозная коррекция моторики кишечника	29,44	12,94

Таблица 5. Наиболее вероятные последствия оказания медицинской помощи в зависимости от значения накопленной информативности

Значение накопленной информативности для процесса		Уровень качества	Судебно-медицинская характеристика медицинской помощи	Вероятные последствия от медицинской помощи
диагностики	лечения			
0–3,77	0	Высокий	Надлежащая	Положительные
3,78–21,64	0,1–14,99	Сомнительный	Надлежащая	Положительные Отрицательные
Более 21,64	Более 15,00	Низкий	Надлежащая	Отрицательные
Более 50,93	27,93	Очень низкий	Ненадлежащая	Отрицательные

Список литературы

1. Бояджан В.А., Семенов Ю.Н. Проблема стандартизации оценки деятельности учреждений здравоохранения // Бюл. НИИ им. Н.А. Семашко. – М., 1992. – С. 29 – 31.
 2. Быховская О.А. Судебно-медицинская оценка дефектов оказания медицинской помощи в условиях крупного города: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2002. – 24 с.
 3. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Стандарты диагностики и лечения заболеваний

органов пищеварения: Методические рекомендации для врачей. – М., 2005. – 40 с.
 4. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.
 5. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. – М.: Литтерра, 2003. – 1056 с.
 6. Калинин А.В., Хазанов А.И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей. – М.: Миклош, 2007. – 600 с.

Выводы

1. Не все дефекты, выявленные экспертами, влияют на последствия и качество оказания медицинской помощи при СРК.
2. Показатель информативности отражает значимость конкретного дефекта в формировании отрицательных последствий оказания медицинской помощи.
3. Показатель накопленной информативности случая позволяет прогнозировать исходы и последствия от оказания медицинской помощи при СРК и определять уровень ее качества.
4. Применение алгоритмированной научно обоснованной экспертной оценки случаев оказания медицинской помощи позволяет объективизировать заключение и выводы эксперта, обеспечить повторяемость экспертизы.
5. Необходимо проводить обучение врачей – гастроэнтерологов и терапевтов, – привлекаемых в качестве экспертов, основам экспертной деятельности, а также алгоритмам и методам работы эксперта-гастроэнтеролога, эксперта-терапевта в комиссии при оценке качества и последствий медицинской помощи.

7. Радул В.В. Экспертиза качества медицинской помощи терапевтическим больным: методология, уровни оценок, клинико-анатомические параллели: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2004. – 22 с.
 8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

УДК 616.342-002.44-06:(616.98:579.835.12)

Эффективность применения нормазе в ранний послеоперационный период после хирургических вмешательств на толстой кишке

А.Ф. Филон, И.Д. Калганов, Г.М. Китчиева

(Государственный научный центр колопроктологии Росмедтехнологий, Москва)

Цель исследования. Оценить эффективность применения нормазе в ранний послеоперационный период после операций на толстой кишке.

Материал и методы. Исследование основано на сравнении выраженности пареза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в ранний послеоперационный период при пероральном приеме нормазе и вазелинового масла, определение их переносимости у 60 больных с различными заболеваниями толстой кишки после полостных оперативных вмешательств (26 мужчин и 34 женщины в возрасте от 18 до 80 лет).

Основную группу составили 30 пациентов, которые со 2-го по 5-й день после операции получали нормазе по 20 мл один раз в день. В контрольную группу вошли 30 больных, которые в ранний послеоперационный период (со 2-го дня) принимали по 15 мл вазелинового масла 3 раза в сутки. Характер оперативных вмешательств в основной и контрольной группах был идентичным. Оценка эффективности препаратов основывалась на выраженности послеоперационного пареза ЖКТ и частоте побочных эффектов.

Результаты. Исходный фон течения раннего послеоперационного периода в группах был идентичным. Высокая эффективность после приема нормазе достигнута у 73,3% больных, после применения вазелинового масла – у 43,3%. Побочные эффекты развились у 7 (23,3%) пациентов контрольной группы. В основной группе они отсутствовали.

Выводы. Применение нормазе в ранний послеоперационный период у больных, оперированных по поводу патологии толстой кишки, достоверно улучшает результаты лечения по сравнению с группой больных, использующих в качестве стандартной терапии вазелиновое масло, благодаря значительному сокращению сроков послеоперационного пареза ЖКТ, а также за счет отсутствия побочных эффектов лечения.

Ключевые слова: парез желудочно-кишечного тракта, побочные эффекты лечения, нормазе, вазелиновое масло.

Efficacy of Normase in early postoperative period after large intestine surgery

A.F. Filon, I.D. Kalganov, G.M. Kitchiyeva

Aim of investigation. To estimate efficacy of Normase in early postoperative period after large intestine surgery.

Methods. The study is based on comparison of severity of paresis of *gastro-intestinal tract* (GIT) in early postoperative period at oral intake Normase and vaseline oil, assessment of their tolerability at 60 patients with various diseases of large intestine after major surgical interventions (26 m and 34 f, aged 18 to 80 years).

The basic group included 30 patients, that received 20 ml Normase once a day from the 2nd to the 5th day after surgery. Control group included 30 patients, that in early postoperative period (from the 2nd day) received 15 ml of vaseline oil 3 tid. Type of surgical interventions in the basic and control groups was identical. The assessment of efficacy of agents was based on severity of postoperative GIT paresis and frequency of side effects.

Results. The initial background of early postoperative period in both groups was identical. High efficacy after intake of Normase was achieved at 73,3% of patients, after application of vaseline oil – in 43,3 %. Side effects developed in 7 (23,3%) cases at the control group, in the basic group no side effects were registered.

Conclusions. Application of Normase in early postoperative period allows to improve short-term results of treatment, than at the patients receiving vaseline oil due to reduction of postoperative GIT paresis terms and absence of side effects.

Key words: paresis of gastro-intestinal tract, side effects of treatment, Normase, vaseline oil.

По поводу различных заболеваний ободочной и прямой кишки выполняется большое количество полостных оперативных вмешательств. Только по поводу колоректального рака в 2005 г. в России оперировано более 100 000 человек [3].

Наиболее распространенное осложнение в ранний послеоперационный период у данной категории – парез желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), развивающийся у 45–90% больных. Несмотря на совершенствование тактики лечения в послеоперационный период, появление новых лекарственных препаратов, частота пареза ЖКТ у больных, перенесших полостные хирургические вмешательства на органах брюшной полости, в том числе на толстой кишке, снизилась незначительно [5].

Современные схемы лечения больных, оперированных на толстой кишке, включают комплексное воздействие на кишечник для нормализации его моторно-эвакуаторной деятельности в ранний послеоперационный период. Один из компонентов терапии – пероральный прием препаратов, стимулирующих работу ЖКТ.

Основным средством, применяемым после оперативных вмешательств на толстой кишке, остается вазелиновое масло. Его прием не всегда позволяет достичь желаемого эффекта, а у ряда пациентов вызывает побочные явления и непереносимость. В последние годы появились исследования, свидетельствующие об эффективности применения в послеоперационный период препаратов на основе лак-

тулозы. Однако число таких сообщений невелико [1–4, 6–8].

Таким образом, остается актуальным совершенствование лечебной тактики в ранний послеоперационный период у больных, перенесших полостные оперативные вмешательства на прямой и ободочной кишке.

Цель исследования: оценка эффективности применения *нормазе* (лактолозы) в ранний послеоперационный период у больных, которым были выполнены хирургические вмешательства на толстой кишке.

Материал и методы исследования

Клиническое проспективное исследование эффективности *нормазе* проведено в 2007 г. на базе хирургического отделения ободочной кишки Государственного научного центра колопроктологии Росмедтехнологий.

Основной задачей исследования являлось сравнение выраженности пареза ЖКТ в ранний послеоперационный период (с 2-го по 5-й день) при пероральном приеме

нормазе и вазелинового масла, а также определение переносимости данных препаратов.

Критериями включения в исследование являлись:

1) всем больным выполнены полостные хирургические вмешательства на толстой кишке;

2) у всех пациентов не возникли хирургические послеоперационные осложнения, потребовавшие повторных операций (перитонит, абсцесс и др.);

3) у всех больных отсутствовала непереносимость *нормазе* и вазелинового масла.

Итак, из исследования исключались больные, которые были повторно оперированы из-за развившихся хирургических осложнений или отмечены побочные реакции после первого приема препарата (*нормазе* или вазелинового масла).

Материал исследования составили 60 пациентов с различными заболеваниями толстой кишки после полостных оперативных вмешательств (26 мужчин и 34 женщины в возрасте от 18 до 80 лет).

Основную группу составили 30 пациентов, которые со 2-го по 5-й день после операции ежедневно

Оперативные вмешательства в основной и контрольной группах больных, абс. число (%)

Оперативные вмешательства	Группа	
	основная	контрольная
По поводу:		
рака толстой кишки	17 (56,7)	20 (66,7)
дивертикулеза <i>colon</i>	5 (16,7)	3 (10,0)
доброкачественных опухолей толстой кишки	1 (3,3)	2 (6,7)
Ангиоматоза прямой кишки	–	1 (3,3)
Реконструктивно-пластические	7 (23,3)	4 (13,3)
В с е г о...	30 (100,0)	30 (100,0)

получали по 20 мл нормазе один раз в день. В группу вошли 18 мужчин и 12 женщин в возрасте от 18 до 80 лет, средний возраст – 56,6±5,8 года.

Больные *контрольной группы* ($n=30$) в ранний послеоперационный период (со 2-го дня) принимали по 15 мл вазелинового масла 3 раза в сутки. Мужчин было 8, женщин – 22, их возраст – от 18 до 77 лет, средний – 58,3±6,7 года.

Характер оперативных вмешательств у больных основной и контрольной групп был идентичным. В обеих группах преобладали пациенты со злокачественными новообразованиями толстой кишки (см. таблицу).

Выраженность пареза ЖКТ в послеоперационный период оценивали на основании результатов изучения следующих показателей:

- 1) интенсивности перистальтики кишечника;
- 2) наличия или отсутствия вздутия живота, тошноты, рвоты;
- 3) сроков начала отхождения газов;
- 4) времени появления дефекации.

Данные показатели регистрировались до приема препарата и через 6 ч после него в течение 2–5 дней после операции.

Нормазе принимали один раз в день в 10 ч. Показатели выраженности пареза ЖКТ регистрировали в 9 ч 45 мин до лечения и через 16 ч после приема препарата.

Вазелиновое масло принимали 3 раза в сутки: в 8, 16 и в 24 ч. Соответственно выраженность пареза оценивали до лечения и через 6 ч после приема. Прекращение приема препарата обуславливалось двумя причинами: достижение стойкого терапевтического эффекта или появление побочных явлений при лечении.

Эффективность лечения оценивали на основании длительности пареза ЖКТ и возникновения побочных эффектов после приема препаратов:

- 1) *высокая эффективность* (парез ЖКТ разрешился на 1–2-й

день, побочных явлений не отмечено);

2) *средняя эффективность* (парез ЖКТ разрешился на 3–4-й день, побочных явлений не отмечено или парез ЖКТ разрешился на 1–2-й день, но имелись побочные явления);

3) *минимальная эффективность* (парез ЖКТ разрешился позднее 4-го дня, побочных явлений не отмечено или парез ЖКТ разрешился на 3–4-й день, при этом имелись побочные явления);

4) *отсутствие эффекта* (парез ЖКТ сохранялся в течение 5 дней, отмечались побочные явления на прием препарата).

Результаты исследования и их обсуждение

До приема нормазе у всех пациентов основной группы отмечался парез ЖКТ. Перистальтика кишечника не выслушивалась у 10 (33,3%) больных. У 20 (66,7%) она была ослаблена. Тошнота отмечалась у 25 (83,3%) пациентов, рвота – у 15 (50,0%), вздутие живота – у всех 30 (100,0%). Ни у одного больного не было отхождения газов или кишечного содержимого.

В контрольной группе наблюдался парез ЖКТ у всех больных. Перистальтика кишечника не выслушивалась у 13 (43,3%) больных, у 17 (56,7%) она была ослаблена. Тошнота отмечалась у 23 (76,7%) пациентов, рвота – у 14 (46,7%), вздутие живота – у 28 (93,3%). До приема вазелинового масла ни у одного больного не отмечено отхождения газов или кишечного отделяемого.

Таким образом, исходный фон в ранний послеоперационный период в сравниваемых группах был идентичным по всем показателям выраженности пареза ЖКТ.

После приема нормазе в основной группе через 6 ч перистальтика кишечника не определялась аускультативно у 2 (6,7%) больных, у 16 (53,3%) она была ослаблена, а у 12 (40,0%) выслуши-

валась отчетливо. Тошнота сохранялась у 13 (43,3%) пациентов, рвота – у 5 (16,7%), вздутие живота – у 18 (60,0%). У 15 (50,0%) пациентов отходили газы, у 5 (16,7%) – кишечное отделяемое.

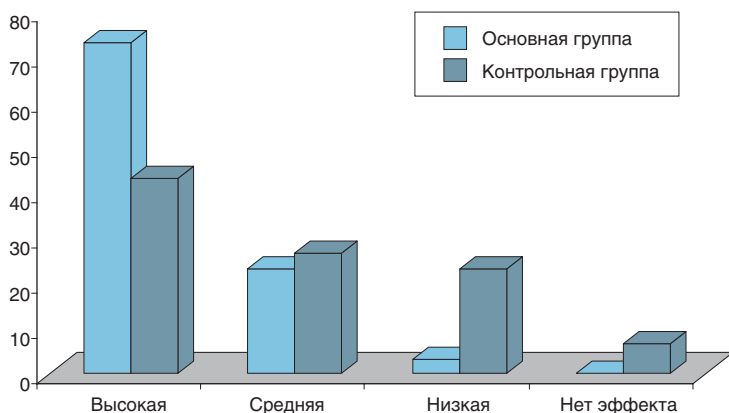
Таким образом, после однократного приема нормазе у 20 (66,7%) пациентов появились или усилились перистальтические шумы. Тошнота купирована у 12 (48,0%) из 25 больных, рвота – у 10 (66,7%) из 15, вздутие живота – у 12 (40,0%) из 30.

После приема вазелинового масла в контрольной группе через 6 ч перистальтика кишечника не определялась аускультативно у 4 (13,3%) больных, у 23 (76,7%) она была ослаблена, а у 3 (10,0%) выслушивалась отчетливо. Тошнота сохранялась у 19 (63,3%) пациентов, рвота – у 8 (26,7%), вздутие живота – у 24 (80,0%). У 2 (6,7%) пациентов отходили газы. Кишечное содержимое не отделялось ни у одного больного.

Итак, после однократного приема вазелинового масла у 12 (40,0%) пациентов появились или усилились перистальтические шумы. Тошнота купирована у 4 (17,4%) из 23 больных, рвота – у 6 (42,9%) из 14, вздутие живота – у 4 (14,3%) из 28.

Сравнение полученных показателей выраженности пареза ЖКТ в основной и контрольной группах больных показало большую эффективность приема нормазе в ранний послеоперационный период уже с первого дня приема препарата. В основной группе парез ЖКТ был полностью купирован у 10 (33,3%) больных. В контрольной группе у всех пациентов явления пареза ЖКТ сохранялись ($p = 0,03$).

На 2-й день приема нормазе в основной группе перистальтика кишечника определялась аускультативно у всех больных. У 8 (26,7%) пациентов она была ослаблена, у 22 (73,3%) выслушивалась отчетливо или была усилена. Тошнота сохранялась у 6 (20,0%) больных, рвота – у 2 (6,7%), вздутие живота – у 8 (26,7%), у 24 (80,0%) отходили



Эффективность лечения в основной и контрольной группах, %

газы, а у 20 (66,7%) – кишечное отделяемое.

Учитывая совокупность полученных данных, можно сделать вывод о том, что парез ЖКТ был купирован в первые 2 дня применения нормазе у 22 (73,3%) больных. Эффективность препарата у этих пациентов расценена как *высокая*.

Прием вазелинового масла в контрольной группе на 2-й день привел к тому, что перистальтика кишечника определялась аускультативно у всех больных, у 17 (56,7%) она была ослаблена, а у 13 (43,3%) выслушивалась отчетливо. Тошнота сохранялась у 14 (46,7%) пациентов, рвота – у 6 (20,0%), вздутие живота – у 18 (60,0%). У 16 (53,3%) пациентов отходили газы, у 9 (30,0%) – кишечное отделяемое.

Учитывая совокупность полученных данных, можно сделать вывод, что парез ЖКТ был купирован

в первые 2 дня применения вазелинового масла у 13 (43,3%) больных. У этих пациентов эффективность препарата расценена как *высокая*.

Сравнение показателей выраженности пареза ЖКТ в основной и контрольной группах за 2 дня применения свидетельствует о большей эффективности нормазе ($p = 0,01$).

Наблюдение за пациентами основной группы в последующие дни показало, что прием нормазе привел к разрешению пареза ЖКТ на 3–4-й день еще у 7 (23,3%) больных, на 5-й день – еще у 1 (3,3%).

Таким образом, средняя эффективность препарата отмечена в 7 наблюдениях, минимальная эффективность – в 1. Побочные эффекты на прием нормазе не зарегистрированы ни в одном случае.

В контрольной группе явления

пареза купированы на 3–4-й день у 15 (50,0%) пациентов. Однако у 7 из них отмечались побочные явления на прием вазелинового масла в виде тошноты и рвоты.

Итак, у 8 (26,7%) больных отмечена *средняя эффективность* препарата, у 7 (23,3%) – минимальная. В 2 (6,7%) наблюдениях парез ЖКТ сохранялся в течение 5 дней; отмечались тошнота и рвота на прием вазелинового масла. У этих больных терапия оказалась неэффективной.

Достигнутая эффективность лечения ($p = 0,005$) больных основной и контрольной групп статистически достоверна (см. рисунок).

Выводы

1. Применение нормазе в ранний послеоперационный период у больных, оперированных по поводу патологии толстой кишки, достоверно улучшает результаты лечения по сравнению с группой больных, использующих в качестве стандартной терапии вазелиновое масло, благодаря значительному сокращению сроков послеоперационного пареза ЖКТ, а также за счет отсутствия побочных эффектов лечения.

2. Нормазе может быть рекомендовано к применению в ранний послеоперационный период у больных, перенесших полостные оперативные вмешательства на толстой кишке.

Список литературы

1. Белоусов Ю.Б. Применение нормазе в клинической практике // Сб. материалов симпозиума. – М., 1990. – С. 9–17.
2. Григорьев Г.А., Гребенев А.П., Голоцкая В.С. и др. Обоснование клинического использования нормазе // Сб. «Спорные, противоречивые и нерешенные проблемы в гастроэнтерологии». – Смоленск; М., 1993. – С. 462–464.

3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. – М., 2007. – Т. 18. – С. 52–53.
4. Малкович А.В. Кишечная микрофлора и значение пребиотиков для ее функционирования // Леч. врач. – 2006. – № 4. – С. 60–65.
5. Милонов О.Б., Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии. –

М.: Медицина, 1990. – С. 28.

6. Румянцев В.Г., Кириллов О.В. Новый опыт клинического применения лактулозы // Фарматека. – 2006. – № 6. – С. 84–87.
7. Battle M., Martin T., Fulton J. Lactulose may help prevent urinary tract infections // BMJ. – 2001. – Vol. 323, N 7318. – P. 936–937.
8. Wright R.A. Lactulose – induced megacolon // Gastrointest. Endosc. – 1988. – Vol. 34. – P. 489–490.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

А.П. Алебастров – Неинвазивная лазеротерапия в комплексном восстановительном лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Цель исследования – методологическое обоснование и разработка принципов комплексного применения неинвазивной низкоинтенсивной лазеротерапии для повышения эффективности лечения больных *язвенной болезнью* (ЯБ) путем воздействия на зоны представительства *желудка* (Ж), *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) на радужной оболочке глаза и на иммунокомпетентные зоны транскутанно.

Наблюдались 222 пациента с обострением ЯБЖ и 285 – с ЯБДПК. По тяжести заболевания выделялись *нетяжелые* (НТЯ) и *тяжелые* (ТТЯ) *терапевтические язвы*. К НТЯ относили язвы с длительностью обострения менее 1 мес и рецидивами 1 раз в год и реже. ТТЯ характеризовались отсутствием заживления в течение 1 мес непрерывного лечения с частотой обострения не менее 2 раз в год. В зависимости от метода терапии выделено 3 группы сравнения, каждая из которых в зависимости от локализации язвенного дефекта состояла из двух подгрупп.

1. Основные группы.

А – больные ЯБ, получавшие индивидуализированную лазерную монотерапию – *комплексный способ лазерной терапии* (КСЛТ) – 59 больных ЯБЖ и 60 – ЯБДПК. В качестве источника излучения применяли гелий-неоновый лазер с длиной волны 630 нм. Способ лечения заключался в фотоактивации зон представительства Ж и ДПК на радужной оболочке глаза (согласно схеме Е.С. Вельхова, 1979) и иммунокомпетентных зон экстракорпорально: области проекции

лимфатической системы на радужке, параорбитальной области, корня языка и области яремной ямки. Мощность излучения и время экспозиции зависели от точки приложения лазера и варьировали от 1,0–2,5 мВт/см² в течение 1,5–2 мин на радужную оболочку глаза до 10 мВт/см² и 5 мин транскутанно.

Б – больные ЯБ, получавшие комбинированную терапию (СМТ+КСЛТ): 63 пациента с ЯБЖ и 55 – ЯБ ДПК.

2. Контрольная группа: проводилась стандартная (общепринятая) медикаментозная терапия (СМТ) – 100 больных ЯБЖ и 170 – ЯБДПК. Она включала применение антисекреторных средств (блокаторы H₂-рецепторов гистамина или ингибиторы протонной помпы) в сочетании с препаратами, обладающими антигеликобактерной активностью – тетрациклин или амоксициллин, метронидазол или фуразолидон, де-нол или бисмофальк. Эрадикационная терапия продолжалась 7 дней. Проводился один сеанс лазеротерапии в день. Курс лечения – 10 сеансов с последующим эндоскопическим контролем в среднем через 2 нед.

Эффективность лечения оценивали по скорости рубцевания язвы (мм²/сут) и уменьшению диаметра язвенного дефекта после курса лечения. За положительный результат принимали формирование рубца либо уменьшение язвенного дефекта более чем в 2 раза после двухнедельной терапии.

Клинико-лабораторные и инструментальные исследования проводили в соответствии с общепри-

нятыми стандартами. С целью выяснения зависимости эффективности лечения и тяжести течения болезни от исходного состояния радужной оболочки глаза исследовали органоспецифические для ЯБ иридологические знаки у больных, получавших лазеротерапию. Вегетативный тонус оценивали с помощью определения *вегетативного индекса* (ВИ) Кердо. Регистрировались *электрокоагулограмма* (ЭКГ) и *электрогастрограмма* (ЭГГ). Для оценки вегетативной дисфункции использовался метод оценки общего вегетативного тонуса – *стандартный вегетативный тест* (СВТ) ЦИТО. Оценивалась *неспецифическая иммунологическая реактивность* (НИР).

Обнаружено, что у больных ЯБ существенно изменяется топография иридознаков. Лакуны выявлены у 98,5% больных, втяжение автономного кольца – у 88,9%, пигментные пятна – у 73,9%, адаптационные дуги – у 47,7%, мелкоочечный черный пигмент – у 18,3%. Процентное содержание различных диагностических иридопризнаков у больных с локализацией язвенного дефекта в Ж и луковице ДПК практически не отличалось. Однако у больных ЯБЖ при нетяжелом ее течении адаптационные дуги, отражающие состояние реактивности, уровень и масштаб адаптационно-защитных изменений в организме, встречались на 16,5% чаще, чем при тяжелом течении.

Выявлена значительная обратная корреляционная связь между тяжестью течения болезни и коли-

чественным анализом органоспецифических для ЯБ иридологических признаков. Коэффициент корреляции – до $-0,7$ у больных, имевших более 7 специфических для ЯБ иридопризнаков, позволяет с известной точностью прогнозировать, с одной стороны, тяжесть течения болезни, а с другой, – резервные возможности организма (уменьшение общего количества иридопризнаков предполагает вероятность частого рецидивирования язвообразования в гастродуоденальной области с толерантностью к терапии).

Применение комбинированной неинвазивной лазеротерапии у больных ЯБЖ способствовало повышению эффективности лечения с увеличением скорости рубцевания язвенного дефекта на $0,5 \text{ мм}^2/\text{сут}$. Отмечалась нормализация вегетативной дисфункции организма со снижением общего парасимпатического влияния. После лазеротерапии у больных ЯБ гастродуоденальной области выявлено повышение ВИ с $-0,24$ до $-0,15$, по данным ЭКГ – в 1,4 раза нарастание скорости ретракции и в 2,3 раза фибринолиза крови с повышением фибринолитической активности и уровня фибриногена в среднем на 17,5%. Частота колебаний волн в минуту, зарегистрированных при ЭГГ, уменьшилась в среднем на 0,4 с подъемом общей симпатической кривой с $4,40 \pm 1,02$ до $5,00 \pm 0,89$ на тестовой карте СВТ ЦИТО.

Эффективность лазерной иридо-терапии ЯБЖ и ДПК находилась в прямой зависимости от общего количества характерных для ЯБ иридологических признаков болезни, указывавших на адапционно-

защитные возможности организма. Увеличение общего количества иридопризнаков предполагало более эффективный и адекватный ответ на предложенный метод лечения. У больных с более 7 иридопризнаками положительная динамика с уменьшением язвенного дефекта более чем в 2 раза после курса лечения выявлена в 88,9% случаев.

Специфика патогенетических особенностей ЯБ в различных возрастных группах предполагает на более эффективную комбинированную низкоинтенсивную неинвазивную лазеротерапию по предложенной методике у больных старших возрастных групп. По сравнению с общепринятой медикаментозной терапией у больных ЯБЖ в возрасте после 40 лет и ЯБДПК после 50 лет лазеротерапия более эффективна в 1,3 раза.

Предложенный метод лечения нормализующе влияет на показатели иммунологической реактивности организма и проявляется в улучшении показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета крови и иммуноморфологических сдвигов в *слизистой оболочке желудка* (СОЖ). После лазеротерапии в сыворотке крови достоверно снижалось относительное количество *теофиллиночувствительных лимфоцитов* (Тс) на 19% с повышением числа *T-хелперов* (Тх) на 11% и иммунорегуляторного индекса в 1,4 раза.

Общее содержание IgG повышалось в 1,3 раза. Рост относительного количества плазматических клеток при исследовании клеточного состава стромы СОЖ отмечен в 1,8 раза с достоверным повышением процентного содер-

жания межэпителиальных лимфоцитов. При клинко-эндоскопическом улучшении в результате лечения количество моноцитов в строме СОЖ повышалось на 0,9%, что указывает на нормализацию состояния местного иммунитета.

Наибольшая эффективность неинвазивной лазеротерапии по предложенной методике у больных ЯБЖ определяется спецификой патогенетических особенностей ЯБ при различной локализации язвенного дефекта с преобладанием адапционно-трофических нарушений. Использование комбинированной терапии ЯБ (СМТ+КСЛТ) снижало частоту обострений болезни у пациентов с рецидивирующим ее течением в 3,8 раза.

Комбинированное лечение ЯБЖ с использованием лазеротерапии давало положительный экономический эффект: снижались материальные затраты на лечение на 27 руб./сут и сокращались сроки нетрудоспособности больных на 5 дней.

Диссертация на соискание ученой степени *доктора медицинских наук* выполнена в МУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Рязани и ГОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава».

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **Л.Г. Агасаров**, доктор медицинских наук, профессор **С.Н. Серебряков**.

Дата защиты: 28.06.2007 на заседании диссертационного совета Д 208.060.01 при ФГУ «Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии Росздрава».

Е.Л. Кузнецова – Гепатоцитарные и каналикулярные транспортные системы при холестатической форме алкогольной болезни печени и первичном билиарном циррозе.

Цель работы – оценить клиническую информативность состояния гепатоцитарных и каналикулярных транспортных систем в сопоставлении с эффективностью лечения у больных холестатической формой алкогольного поражения печени и *первичным билиарным циррозом* (ПБЦ).

В исследование включено 20 больных ПБЦ и 20 пациентов с холестатической формой *алкогольной болезни печени* (АБП). Из них у 8 выявлена холестатическая форма алкогольного гепатита, у 12 – холестатическая форма алкогольного гепатита на фоне *алкогольного цирроза* печени.

После верификации диагноза пациентам основной группы назначали препараты *урсосодезоксихолевой кислоты* (УДХК) – *урсосан* – в дозе 13–15 мг/кг/сут в течение 24 нед. При необходимости назначалась дезинтоксикационная, заместительная и диуретическая терапия.

До начала лечения и через 24 нед терапии проводились:

- физикальное исследование;
- лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови, исследование уровня иммуноглобулинов, аутоиммунных маркеров, коагулограммы);
- инструментальные исследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия);
- пункционная биопсия печени (при отсутствии противопоказаний и получении информированного согласия больного);
- исследование энзиматическим колориметрическим методом содержания общего пула желчных кислот в сыворотке крови;
- исследование методом иммуноблоттинга уровня белков-переносчиков

ОАТР2 и BSEP (ОАТР2 – транспортные протеины органических анионов; BSEP – экспортирующая помпа желчных кислот) в ткани печени.

У пациентов с холестатической формой АБП преобладали следующие типы холестаза: с преимущественным повышением уровня сывороточного билирубина и активности *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГТП) в сыворотке крови, которые манифестировали желтухой и кожным зудом. У пациентов с ПБЦ наблюдались холестаз с преимущественным повышением активности *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и ГТП и холестаз с равно выраженным повышением активности сывороточной ЩФ, ГТП и уровня общего билирубина, клинически сопровождаемых кожным зудом и желтухой (только у больных на поздних стадиях ПБЦ).

Положительная динамика клинико-лабораторных и морфологических показателей у пациентов с холестатической формой АБП и у больных на ранних стадиях ПБЦ свидетельствует о высокой эффективности препаратов УДХК при данных болезнях печени. Снижение уровня гепатобилиарного транспортера ОАТР2 в ткани печени на фоне практически неизменных значений белка-переносчика BSEP у пациентов с холестатической формой АБП и у больных с ПБЦ, с одной стороны, отражает защитный механизм, ограничивающий аккумуляцию токсических компонентов желчи в печени при холестазах за счет подавления базолатеральных транспортных систем и поддержания на исходном уровне каналикулярных экспортирующих помп, а с другой стороны, указывает на повреждение базолатеральных переносчиков органических

анионов в острую фазу *алкогольного* воздействия у пациентов с АБП.

Нормализация показателей ОАТР2 в ткани печени у пациентов с холестатической формой АБП, повышение уровня BSEP в ткани печени у больных с ПБЦ на фоне терапии УДХК демонстрируют способность данного препарата стимулировать экспрессию базолатеральных транспортеров желчных кислот и каналикулярных экспортирующих насосов, ограничивая тем самым накопление токсических компонентов желчи в гепатоците при холестазах, и свидетельствуют о высокой эффективности данного препарата при холестатических заболеваниях печени.

Выявленная корреляция сывороточного уровня желчных кислот, содержания ОАТР2 и BSEP в ткани печени с традиционными маркерами холестаза, а также их динамика на фоне лечения УДХК позволяют использовать эти показатели для диагностики холестатических заболеваний печени и оценки эффективности лечения пациентов.

Диссертация на соискание *ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.Т. Ивашкин**.

Дата защиты: 18.12. 2006 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

О.А. Маслова – Клинико-статистическое исследование распространенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и тактика ее лечения.

Цель исследования – изучение динамики распространенности язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), анализ социальных и психофизиологических особенностей пациентов для повышения качества их лечения.

Наблюдали 41 больного ЯБЖ, 83 – ЯБДПК, 20 – с сочетанной локализацией язвы (ЯБЖ + ЯБДПК). Общеклиническое обследование дополнялось психофизиологическими тестами.

Для определения конституционального психологического типа использовали опросник Айзенка, для оценки уровня ситуативной и личностной тревожности – опросник Спилбергера. Тип отношения к болезни оценивали личностным опросником Санкт-Петербургского НИПНИ им. В.М. Бехтерева в модификации Вассермана. Исследовали пациентов с использованием специально разработанной анкеты. Помимо паспортных данных были вопросы, касающиеся семейного положения, профессии, причин возникновения и течения болезни, отношения пациента к болезни и к врачу.

Для оценки соматизации выявленных нарушений регистрировали электрогастрограммы. Сведения об общей и первичной заболеваемости взрослого населения получали по данным обращаемости в лечебно-профилактические учреждения Рязанской области.

Кроме антисекреторных и антигеликобактерных средств, часть больных получала нейролептик *сульпирид (просульпин)* по

200 мг/сут в течение 14 дней для изучения его влияния на скорость рубцевания язвы, моторной функции желудка и уровня тревожности.

Обнаружено, что рост общей и первичной заболеваемости и осложнений ЯБ совпадает с годами социально-экономических кризисов. Особенно это характерно для городского населения. У сельского населения в последние 20 лет отмечается устойчивый рост заболеваемости ЯБ. Среди пациентов с ЯБ увеличивается число лиц пожилого и юношеского возраста, уменьшается таковое в зрелом возрасте. В старших возрастных группах вне зависимости от локализации язвы болеют чаще женщины, в возрасте моложе 36 лет – мужчины.

Чем выше уровень тревожности, особенно личностной, тем больше нарушена социальная адаптивность больного. В 56% случаев возникновению и обострению ЯБ предшествуют нервно-психические перегрузки. В числе больных ЯБ с впервые выявленным заболеванием значительна доля пациентов с анозогнозическим типом реагирования, «отбрасывающих» мысли о болезни. Среди больных ЯБЖ и ЯБДПК+ЯБЖ чаще встречается сенситивный тип реагирования. У больных ЯБДПК при повторных обострениях уровень личностной и ситуативной тревожности достоверно выше, чем при впервые выявленном заболевании.

С учетом выявленных психофизиологических особенностей пациентам с ЯБ следует рекомендовать консультацию психотерапевта.

Для лечения больных ЯБ в амбулаторной практике в 92% случаев применяется неадекватная антигеликобактерная терапия. Антисекреторная терапия в 62,8% случаев проводится блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов. Поэтому с терапевтами амбулаторно-поликлинического звена следует проводить методическую работу о необходимости придерживаться рекомендованных «Стандартами (протоколами) диагностики и лечения болезней органов пищеварения» схем лечения язвенной болезни.

У больных ЯБЖ и ЯБДПК в фазе обострения применение в комплексной терапии просульпина в дозе 200 мг/сут в течение 2 нед позволяет вдвое (при ЯБЖ $t=3,7$, при ЯБДПК $t=8$) увеличить скорость появления красного рубца на месте язвенного дефекта.

Диссертация на соискание *ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **М.А. Бутов**.

Дата защиты: 24.11.2006 на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ГОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Школа клинициста

Женщина 53 лет обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на тяжесть и тупые боли в эпигастрии, чувство переполнения живота после еды, тошноту. Длительное время самостоятельно принимала антациды, спазмолитики, ферментные препараты с незначительным эффектом.

В клиническом и биохимическом анализе крови отклонений от нормы нет. При ультразвуковом исследовании в левой доле печени обнаружено кистоподобное образование размерами 5× см с неоднородной структурой. При эзофагогастродуоденоскопии эрозивно-язвенных изменений не выявлено.

С целью уточнения характера кистоподобного образования в печени выполнены спиральная компьютерная томография (КТ) – рис. а на 1-й стороне обложки и магнитно-резонансная томография (МРТ) – рис. б на 1-й стороне обложки.

Вопрос 1

Какой диагноз наиболее вероятен?

- А) непаразитарная киста печени;
- Б) эхинококкоз печени;
- В) гепатоцеллюлярная карцинома;
- Г) фибронодулярная гиперплазия;
- Д) цирроз печени.

Ответ

Б.

В пользу эхинококкоза свидетельствуют КТ- и МРТ-признаки кисты с неоднородным содержимым и четко выраженной капсулой.

Вопрос 2

Какой (-ие) метод (-ы) подтверждения диагноза эхинококкоза применять нецелесообразно и почему?

- А) внутрикожная аллергическая проба Касони с эхинококковым антигеном;
- Б) реакция флюоресцирующих антител;

- В) реакция непрямой гемагглютинации;
- Г) иммуноферментный анализ;
- Д) пункция кисты.

Ответ

А, Д.

Проба Касони в настоящее время не применяется ввиду частого развития аллергических реакций.

Пункция эхинококковой кисты нецелесообразна из-за опасности диссеминации паразита.

Вопрос 3

Какие осложнения могут наблюдаться при эхинококкозе печени?

- А) разрыв кисты;
- Б) нагноение кисты;
- В) механическая желтуха;
- Г) прортальная гипертензия;
- Д) все перечисленные.

Ответ

Д.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буверов