

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 6, 2002

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

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

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

Издатель:
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 12 000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:
41727 – для индивидуальных подписчиков;
41728 – для предприятий и организаций
(по объединенному каталогу
«Подписка-2003», том I)

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

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

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

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии»

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Содержание

<i>А.Е. Грязин</i> Резистентность вируса гепатита В к антивирусным препаратам: клинические аспекты и лечение	2
<i>А.К. Ерамишанцев, Е.А. Киценко, А.М. Нечаенко</i> Операции на пищеводе и желудке у больных с портальной гипертензией (<i>Обзор литературы</i>)	8
<i>Т.Л. Лапина</i> Безопасность ингибиторов протонной помпы	16
<i>Л.И. Буторова, А.В. Калинин</i> Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры	21
<i>А.В. Афонин, В.А. Молочков</i> Влияние гепатитов различной этиологии на серологические реакции, используемые при обследовании на сифилис	28
<i>В.А. Цырик, К.В. Дзюба, А.В. Калинин, А.Ф. Логинов</i> Шестилетнее наблюдение за больной с истинной полицитемией, дебютировавшей синдромом Бадда–Киари	32
Вести мировой гастроэнтерологии	35
Школа клинициста	38
Перечень статей, опубликованных в журнале в 2002 г.	39
Список авторов	40

УДК 578.891.044:615.281 + 615.281.015.8

Резистентность вируса гепатита В к антивирусным препаратам: клинические аспекты и лечение

А. Е. Грязин

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

Проблема резистентности к лекарственным препаратам вообще и к противовирусным средствам в частности имеет огромное значение для современной медицины. Клиницисту очень важно знать, подействует ли назначаемое им лекарственное средство и насколько оно эффективно. Арсенал лечащего врача должен постоянно обновляться, поскольку постоянно изменяется геном возбудителей различных инфекционных заболеваний. Применение ламивудина в качестве противовирусного препарата при лечении вирусного гепатита В вызвало широкий резонанс, но через некоторое время были обнаружены устойчивые к нему штаммы HBV. Создание новых противовирусных препаратов и методов выявления мутаций генома вирусов поможет в решении этой проблемы.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, ламивудин, резистентность.

Введение

Долгое время единственными лекарственными средствами в лечении вирусного гепатита В были препараты α -интерферона. Несмотря на то что была установлена их эффективность (подавление вирусной репликации, устойчивая сероконверсия) при высокой активности АлАТ, низком уровне HBV ДНК и отсутствии иммунодефицита, многие пациенты, инфицированные «диким» вирусом, не отвечали на терапию. У пациентов с ретроспективной мутацией после отмены лечения часто возникали рецидивы заболевания [17]. Создание препаратов, ингибирующих полимеразу вируса гепатита В (HBV), открыло новые горизонты в лечении HBV-инфекции. Ламивудин (аналог L-дидеоксицитидина) широко используют в клинической практике благодаря сочетанию выраженного противовирусного действия с улучшением

показателей печеночных ферментов и гистологической картины печени [4, 6]. Однако вследствие медленной кинетики вирусного клиренса и спонтанной изменчивости генома при длительном лечении возникают мутации, резистентные к ламивудину [11, 30]. Данные об ухудшении течения заболевания при развитии резистентности HBV к ламивудину вызывают сомнения, однако это утверждение способствовало уменьшению «восторга» по поводу эффективности ламивудина. Вместе с тем были открыты новые ингибиторы полимеразы, с иными механизмом действия и профилем устойчивости. Их действие было оценено на экспериментальных моделях и в клинических исследованиях. Одни из этих препаратов нашли применение в качестве заменителей ламивудина, другие – как лекарство de novo. Результаты таких исследований и будут обсуждены в настоящей статье.

Диагностика лекарственной устойчивости

В клинической практике устойчивость вирусов к противовирусной терапии определяют путем оценки повышения титра ДНК вируса в сыворотке крови во время лечения (фенотипическая резистентность) и выявления мутаций гена вирусной полимеразы (генотипическая резистентность) [14, 16]. Больной при этом должен строго соблюдать режим лечения. Обычно концентрация ламивудина в сыворотке у пациентов с резистентными к нему вирусами не отличается от таковой у пациентов, у которых резистентность отсутствует [16].

До сих пор определения повышенного уровня HBV ДНК в сыворотке крови во время лечения было достаточно для диагностики резистентного штамма вируса. Однако с открытием новых препа-

ратов для клиницистов станет важным получение результатов секвенирования вирусного генома. Это поможет адаптировать лечение к конкретной вирусологической ситуации и предотвратить перекрестную резистентность.

W. E. Delaney и соавт. [3] показали, что анализ вирусного генома станет необходим для определения штаммов, устойчивых к новым лекарствам; будут выявлять мутации HBV, сведения о которых отсутствуют в международных банках данных о вариантах HBV [8].

Для более детального определения фенотипической резистентности требуется проведение исследования культуры ткани *in vitro*, особенно при обнаружении новой мутации. До сих пор фенотипическую резистентность исследовали путем гибридизации HBV ДНК, нижний порог чувствительности которой составляет приблизительно 10^5 – 10^6 копий/мл. У недавно разработанных количественных методов выявления вирусной ДНК этот порог равен 10^3 копий/мл и ниже. Вскоре станут доступны новые способы определения генотипической устойчивости. Такие методы анализа вирусного генома, как линейное зондирование, DNA-chip и др., позволяя больше узнать о спонтанной изменчивости вирусов и появлении мутаций во время противовирусного лечения [16, 26].

Прогноз развития резистентности HBV к ламивудину

При проведении клинических исследований с целью оценки результатов применения ламивудина в терапии вирусного гепатита В выявлены следующие факторы, предрасполагающие к развитию лекарственной устойчивости: высокий индекс массы тела, высокий индекс гистологической активности согласно результатам биопсии печени и высокий уровень активности АлАТ в сыворотке крови [4, 6].

Кроме того, в исследованиях, проведенных S. Nafa и соавт. [6], было установлено, что повышение активности АлАТ (более 3 норм), положительный тест на наличие HBeAg, уровень HBV ДНК выше 1495 экв/мл и предшествующее лечение фамцикловиrom послужили предрасполагающими факторами к более быстрому появлению HBV-мутантов, устойчивых к терапии. Это неудивительно, так как наличие HBeAg и высокий уровень HBV ДНК являются маркерами интенсивной репликации HBV, а она в свою очередь предрасполагает к образованию мутаций в геноме вируса. Высокий уровень АлАТ – показатель лизиса гепатоцитов. Считается, что этот процесс способствует распространению мутантных вирусов в пораженной печени [29]. Проведение неполного курса лечения фамцикловиrom перед на-

значением ламивудина может привести к мутации сразу двух доменов генома HBV [15, 22]. В другом исследовании показано, что YMDD-мутации появились у 76% HBeAg-позитивных пациентов, которым антивирусную терапию проводили в течение 3 лет, и только у 13% HBeAg-негативных пациентов, получавших ее в течение 2,5 лет [8]. Эти данные подтверждены в независимом исследовании: была установлена высокая частота появления YMDD-мутаций во время проведения лечения, которая зависела от предшествующего уровня активности АлАТ, уровня HBV ДНК и типа вируса («дикий» или prescore-мутант) [16].

В некоторых исследованиях выявлен следующий прогностический фактор высокого риска развития резистентности: несмотря на снижение титра ДНК, если он выше 10^3 копий/мл после 6 мес лечения ламивудинoм, у 63,2% пациентов разовьется резистентность (по сравнению с 13% из тех, у кого уровень ДНК ниже 10^3 копий/мл). Исследование проводили с помощью тест-системы «Amplacor HBV Monitor Test» (фирма «Roche diagnostics») [28]. Более того, использование более чувствительных методов определения мутаций вирусной полимеразы позволяет выявить лекарственно-устойчивые формы за несколько месяцев до повышения титра вирусной ДНК [16] (см. таблицу).

Факторы, влияющие на развитие резистентности к ламивудину

1.	Факторы, наличие которых до лечения предрасполагает к увеличению риска развития резистентности через год терапии ламивудинoм: <ul style="list-style-type: none"> • высокий индекс массы тела; • высокий уровень активности АлАТ; • высокий индекс гистологической активности согласно результатам биопсии печени.
2.	Факторы, наличие которых до лечения предрасполагает к высокому темпу развития резистентности: <ul style="list-style-type: none"> • высокий уровень активности АлАТ; • высокий уровень репликации вируса: наличие HBeAg и высокий уровень HBV ДНК; • предшествующее лечение фамцикловиrom.
3.	Факторы, предрасполагающие к развитию устойчивости к ламивудину во время лечения: <ul style="list-style-type: none"> • выявление мутаций вирусной полимеразы; • на 6-м месяце лечения уровень HBV ДНК выше 10^3 копий/мл.

Клинические аспекты резистентности к ламивудину

Как известно, HBV не оказывает прямого цитопатического действия, а вызывает повреждение печени через иммунное поражение инфицированных гепатоцитов. В связи с этим возобновление репликации вируса при развитии лекарственной устойчивости не всегда сопровождается повышением активности АлАТ. В большинстве клинических испытаний ламивудина в качестве 12-месячной терапии (III фаза) частота выявления устойчивых штаммов (YMDD-мутаций) составила 14 % (Азия), 31 и 32% (Европа и Северная Америка) [4, 6, 21]. Различий в уровне активности АлАТ между пациентами с «диким» и мутантным вирусами не было. В одном исследовании выявлено снижение частоты обнаружения мутантных вирусов с 31% сразу после прекращения терапии ламивудином до 21% через 12 нед после ее отмены. По-видимому, это связано с репликацией «диких» вирусов [21]. В азиатском исследовании у таких пациентов уровень активности АлАТ не повышался, не отмечено также ухудшения гистологической картины печени [6]. В исследовании, проведенном в США, среди пациентов, у которых обнаружены вирусы с YMDD-мутацией, гистологический ответ отмечен у 43% , а среди больных с «диким» типом – у 61% [4]. HBV с мутантной полимеразой не имеют прямой цитопатогенности, так же как и «дикие»; в связи с этим для определения их действия на печень необходимо провести ряд длительных клинических исследований с оценкой гистологической картины печени.

В исследовании [6], в котором ламивудин использовали в качестве длительной терапии, частота образования YMDD-мутантов составила 14% на 52-й неделе и 38% на 104-й. Средний уровень HBV ДНК и АлАТ у таких пациентов был ниже, чем до лечения. Ин-

тересно, что у 25% из них отмечено повышение активности АлАТ (более 2 норм), причем она снизилась у всех пациентов, продолживших принимать ламивудин. На 104-й неделе у 23% этих пациентов зарегистрирована HBe-сероконверсия, сопровождавшаяся нормализацией уровня активности АлАТ и отсутствием в крови HBV ДНК [13]. В других исследованиях частота HBe-сероконверсии у пациентов, у которых развилась резистентность к ламивудину, была гораздо ниже – от 0 до 1,25% [16, 28]. В редких случаях появление штаммов, устойчивых к ламивудину, наблюдали после HBe-сероконверсии [20, 28].

Еще в одном исследовании 51 пациент получал монотерапию ламивудином в течение 3 лет [10]. На 156-й неделе YMDD-мутанты обнаружены у 53% из них. Уровень сероконверсии после появления YMDD-мутации составил 27%. Среди пациентов, у которых никогда не выявляли мутаций, сероконверсия наблюдалась у 56%. Средний уровень HBV ДНК и АлАТ был ниже, чем до лечения, и сохранялся более 3 лет на фоне терапии. Девяти пациентам, у которых обнаружены резистентные штаммы, на 156-й неделе лечения проведена биопсия печени: у 5 наблюдалось улучшение гистологической картины по сравнению с исходной, у 2 изменения отсутствовали, у 2 отмечено ее ухудшение.

В некоторых исследованиях установлена вероятность клинического ухудшения (повышение активности АлАТ) у данной группы пациентов, которое у них отмечалось чаще, чем у тех, у кого обнаружены рессорге-мутанты [12, 16]. В этих исследованиях выявлены как повышение активности АлАТ, так и ухудшение гистологической картины печени. После 104 нед лечения ламивудином обследованы 32 пациента, у которых выявлен YMDD-мутантный тип вируса. Лабораторное обследование показало повышение активности

АлАТ у 93,7% из них; у 40,6% наблюдалось ухудшение клинической картины заболевания в период с 4-й по 94-ю неделю с момента обнаружения штаммов, устойчивых к ламивудину, причем это ухудшение отмечалось гораздо чаще, чем у пациентов без YMDD-мутации (у 4,3%). У 75% пациентов, у которых выявлено ухудшение клинической картины заболевания, впоследствии наблюдалась HBe-сероконверсия [12].

У 50% пациентов, у которых обнаружены вирусы с рессорге-мутацией, развитие резистентности к ламивудину сопряжено с ухудшением течения заболевания, что в некоторых случаях приводит к развитию тяжелой печеночной недостаточности [5, 16].

В случае резистентности HBV к ламивудину применение в дополнение к нему адефовира, аналога нуклеозидов, который активен в отношении как «дикого», так и мутантного вируса, позволяет по-новому подойти к лечению этих пациентов [1, 18].

Из приведенных выше данных ясно, что возникновение резистентности к ламивудину в большом числе случаев обуславливает ухудшение течения вирусного гепатита В. Однако при этом нужно учитывать положительный эффект ламивудина и риск естественного течения заболевания.

Лечение резистентности к ламивудину

Для лечения пациентов, у которых обнаружены устойчивые к ламивудину штаммы HBV, пытались использовать фамциклоvir. Однако, как позднее было выяснено в опытах *in vitro*, применение фамцикловира приводит к возникновению перекрестной резистентности к обоим препаратам [2] и такое лечение не дает эффекта [16].

Поскольку терапевтические возможности лечения резистентности к ламивудину появились лишь недавно, были опробованы различные схемы отмены ламивудина.

При этом отмечалась активная репликация «дикого» вируса, но возобновление терапии аналогом нуклеозида приводило к быстрому росту устойчивых к лекарству штаммов, что впервые было продемонстрировано на примере фамцикловира [8, 9, 15, 16, 22]. Наличие мутации, определяющей устойчивость к фамцикловиру, совершенно четко обуславливает предрасположенность к развитию резистентности к ламивудину как при одновременном применении, так и при чередовании этих препаратов. У пациентов, у которых наблюдалась резистентность к ламивудину, его отмена приводила к увеличению доли «дикого» вируса, однако при повторном назначении ламивудина отмечалось быстрое «возвращение» устойчивых штаммов.

До того как стала возможной терапия адефовиром, использовали схемы с α -интерфероном [16]. Получены данные, свидетельствующие о том, что ежедневное применение α -интерферона помогает контролировать репликацию вируса и активность процесса в печени. В будущем эти исследования могут послужить основой для разработки методики применения пег-интер-

ферона при резистентности к ламивудину.

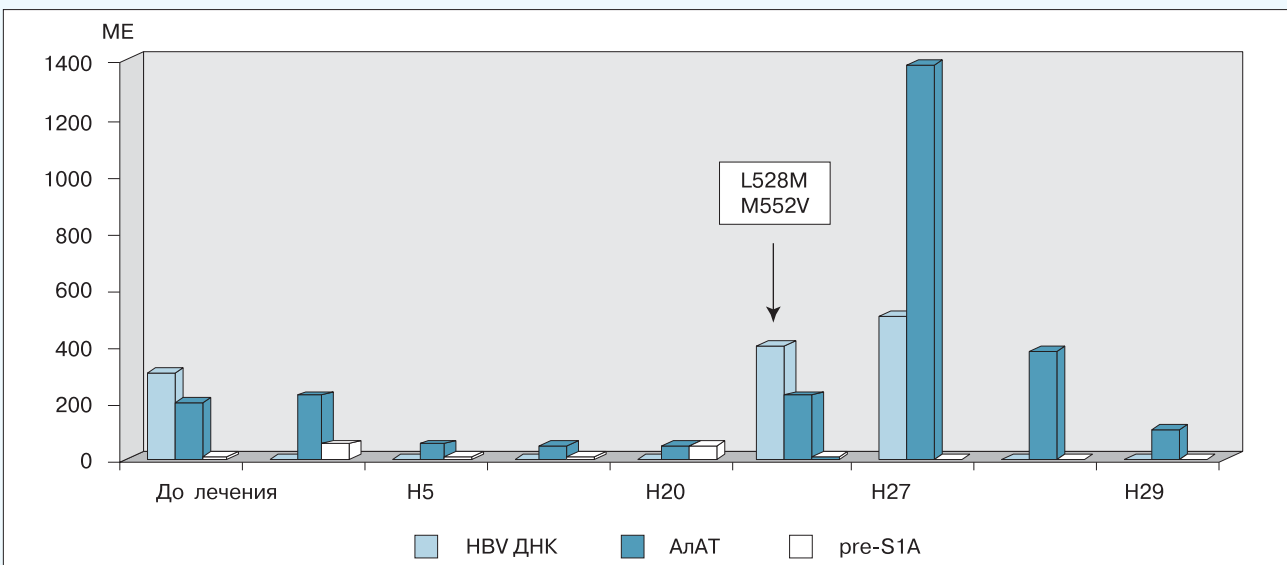
Как установлено в тестах *in vitro*, адефовир ингибирует обратную транскриптазу вируса одинаково как у штаммов, устойчивых к ламивудину, так и у вирусов с «диким» типом полимеразы [27]. Клинические исследования показали, что при назначении адефовира пациентам, у которых обнаружены вирусы, устойчивые к ламивудину, достоверно снижался уровень HBV ДНК в плазме. Впервые эти данные были получены при лечении пациентов, нуждающихся в трансплантации печени и почек, а также у больных с коинфекцией ВИЧ и HBV [1, 18]. Дальнейшие клинические испытания адефовира показали, что при назначении его либо в сочетании с ламивудином, либо после терапии ламивудином отмечается выраженный противовирусный эффект. Наряду со значительным снижением уровня вирусемии улучшаются показатели печеночных ферментов (см. рисунок).

После 24 нед применения адефовира в двух группах (ламивудин в сочетании с адефовиром либо только адефовир) различий в вирусной нагрузке не отмечено. Бо-

лее того, показано, что при назначении адефовира устойчивые к нему штаммы не возникают в течение 3 лет лечения и более [3].

Как бы то ни было, пока это предварительные данные и оптимальный режим лечения при наличии устойчивых к ламивудину штаммов HBV еще не разработан. Предстоит выяснить, вызывает ли монотерапия более быструю нормализацию функции печени и различается ли динамика репликации мутантных вирусов в зависимости от метода лечения. Кроме того, следует узнать, одинакова ли кинетика вирусного клиренса у разнородной смеси *pre*-score-мутантов и у мутантов, резистентных к ламивудину.

Получены сведения об ограниченной эффективности других противовирусных препаратов, таких как ганцикловир, фоскавир и др. В испытаниях *in vitro* не обнаружено активности аналогов L-пиримидина М-3-цитабина и клебудина в отношении штаммов, устойчивых к ламивудину [2, 24]. В настоящее время проводят исследования с целью оценки эффективности энтекавира, аналога пурина, в качестве противовирусного средства [25].



Развитие резистентности к ламивудину и ее устранение с помощью адефовира. Показана динамика АлАТ и вирусологических маркеров у пациента, ответившего на терапию ламивудином. Произошла сероконверсия HBe, но затем возникла мутация вирусной полимеразы (L528M, M552V), приведшая к усилению репликации вируса, реверсии HBe и ухудшению течения заболевания, которое значительно улучшилось благодаря применению адефовира

Предупреждение резистентности к ламивудину

При назначении противовирусной терапии важнейшей задачей является предотвращение лекарственной резистентности. Целесообразно использование нескольких ингибиторов с разным механизмом действия и разным профилем резистентности. Эффект синергизма важен для снижения риска появления лекарственно-устойчивого штамма. В одном исследовании выявлен эффект ускорения кинетики вирусного клиренса при назначении комбинации ламивудина и фамцикловира по сравнению с таковой в случае проведения монотерапии ламивудином [7]. Однако при этом не изучалось влияние длительного применения данной комбинации на частоту возникновения лекарственной резистентности. В настоящее время проводят исследования для оценки эффективности не только комбинации адефовира с ламивудином, но и других сочетаний противовирусных препаратов. Это будет следующим важным шагом в терапии вирусного гепатита В. Некоторые исследо-

вания показывают, что назначение α -интерферона в сочетании с ламивудином либо последовательное применение этих препаратов способствует снижению уровня резистентности к ламивудину, однако необходимо подтверждение этих данных.

Устойчивые к ламивудину штаммы выявляют за несколько недель, а иногда и за несколько месяцев до обнаружения повышения уровня вирусной ДНК или АлАТ, поэтому в ожидании результатов описанных выше исследований в настоящий момент проводят изучение вирусной резистентности посредством анализа генома вируса [16]. Эти исследования должны позволить клиницистам при выявлении резистентности HBV к ламивудину скорректировать терапию путем назначения α -интерферона или адефовира.

Заключение

Резистентность HBV к ламивудину – часто возникающая и важная терапевтическая проблема. Благодаря новым исследованиям клиницисты теперь вооружены новыми знаниями о лекарственной устойчивости и ее клинических

проявлениях. В этой области остается много вопросов, особенно относительно факторов, вызывающих предрасположенность к возникновению резистентности к ламивудину, а также связанного с ней ухудшения течения вирусного гепатита. В процессе исследования находят новые перспективные ингибиторы вирусной полимеразы, такие как адефовир, который в настоящий момент проходит III фазу клинических испытаний. Он имеет следующие достоинства: 1) обладает потенциальной активностью против штаммов, резистентных к ламивудину; 2) устойчивые к адефовиру штаммы не возникают в течение 3 лет лечения и более. В будущем мы не только сможем контролировать возникновение лекарственной устойчивости к ламивудину, но также будем иметь возможность ее распознавать и предупреждать. С этой точки зрения важно разработать наиболее рациональную тактику предупреждения лекарственной устойчивости путем использования аналогов нуклеозидов в сочетании с пегелированным α -интерфероном, новыми терапевтическими вакцинами и другими препаратами.

Список литературы

1. Benhamou Y., Bochet M., Thibault V. et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 718–723.
2. Delaney W.E., Edwards R., Colledge D. et al. Cross-resistance testing of antihepatonaviral compounds using novel recombinant baculoviruses which encode drug-resistant strains of hepatitis B virus // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2001. – Vol. 45. – P. 1705–1713.
3. Delaney W.E., Locarnini S., Shaw T. Resistance of hepatitis B virus to antiviral drugs: current aspects and directions for future investigation // *Antivir. Chem. Chemoter.* – 2001. – Vol. 12. – P. 1–35.
4. Dienstag J.L., Schiff E.R., Wright T.L. et al. Lamivudine as Initial Treatment for Chronic Hepatitis B in the United States // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 1256–1263.
5. Hadziyannis S.J., Papatheodoridis G.V., Dimou E. et al. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e anti-

- gen-negative chronic hepatitis B // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32. – P. 847–851.
6. Lai C.L., Chine R.W., Leung N.W.Y. et al. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 61–68.
7. Lai C.L., Yuen M.F., Cheng C.C. et al. An open comparative study of lamivudine and famciclovir in the treatment of chronic hepatitis B infection // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28, Abstract 622. – P. 318A.
8. Lau D.T., Khokhar M.F., Doo E. et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine [see comments] // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32. – P. 828–834.
9. Lau G.K., Tsiang M., Hou J. et al. Combination therapy with lamivudine and famciclovir for chronic hepatitis B-infected Chinese patients: a viral dynamics study [see comments] // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32. – P. 394–399.
10. Leung N.W., Lai C.L., Chang T.T. et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 33. – P. 1527–1532.
11. Lewin S.R., Ribeiro R.M., Walters T.

- et al. Analysis of hepatitis B viral load decline under potent therapy: Complex decay profiles observed // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 34. – P. 1012–1020.
12. Liaw Y.F., Chien R.N., Yeh C.T. et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy [see comments] // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 30. – P. 567–572.
13. Liaw Y.F., Leung N.W., Chang T.T. et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group [see comments] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119. – P. 172–180.
14. Lok A.S., Heathcote E.J., Hoomagle J.H. Management of hepatitis b: 2000-summary of a workshop // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120. – P. 1828–1853.
15. Mutimer D., Pillay D., Cook P. et al. Selection of multiresistant hepatitis B virus during sequential nucleoside-analogue therapy // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 81. – P. 713–716.
16. Nafa S., Ahmed S., Tavan D. et al. Early Detection of Viral Resistance by Determination of Hepatitis B Virus Polymerase

Mutations in Patients Treated by Lamivudine for Chronic Hepatitis B // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32. – P. 1078–1088.

17. *Perillo R., Schiff E., Davis G.* et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B // *New Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 295–301.

18. *Perillo R., Schiff E., Yoshida E.* et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32. – P. 129–134.

19. *Pichoud C., Seigneres B., Wang Z.* et al. Transient selection of a hepatitis B virus polymerase gene mutant associated with a decreased replication capacity and famciclovir resistance // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 29. – P. 230–237.

20. *Pichoud C., Berby F., Stuyver L.* et al. Persistence of viral replication after anti-HBe seroconversion during antiviral therapy for chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32. – P. 307–316.

21. *Schalm S.W., Heathcote J., Cianciara J.* et al. Lamivudine and alpha interferon combina-

tion treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial [see comments] // *Gut*. – 2000. – Vol. 46. – P. 562–568.

22. *Seigneres B., Pichoud C., Ahmed S.S.* et al. Evolution of Hepatitis B Virus Polymerase Gene Sequence during Famciclovir Therapy for Chronic Hepatitis B // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 181. – P. 1221–1233.

23. *Seigneres B., Aguesse-Germon S., Pichoud C.* et al. Duck hepatitis B virus polymerase gene mutants associated with resistance to lamivudine have a decreased replication capacity in vitro and in vivo // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol. 34 – P. 114–122.

24. *Seigneres B., Pichoud C., Furman P.* et al. Inhibitory activity of new nucleoside analogs on wild type and YMDD mutants of the hepadnavirus reverse transcriptase // *Hepatology*. – 2002.

25. *Standring D.N., Bridges E.G., Placidi L.* et al. Antiviral beta-L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection // *Antivir. Chem. Chemother.* – 2001. – Vol. 12, Suppl. 1. – P. 119–129.

26. *Stuyver L., Van Geyt C.* et al. Line Probe Assay for Monitoring Drug Resistance

in Hepatitis B Virus-Infected Patients during Antiviral Therapy // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38. – P. 702–707.

27. *Xiong X., Flores C., Yang H.* et al. Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to adefovir in vitro // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – P. 1669–1673.

28. *Yuen M.F., Sablon E., Hui C.K.* et al. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy // *Hepatology* – 2001. – Vol. 34. – P. 785–791.

29. *Zhou T., Saputelli J., Aldrich C.E.* et al. Emergence of drug-resistant populations of woodchuck hepatitis virus in woodchucks treated with the antiviral nucleoside lamivudine [In Process Citation] // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1999. – Vol. 43 – P. 1947–1954.

30. *Zoulim F., Trepo C.* Drug therapy for chronic hepatitis B: antiviral efficacy and influence of hepatitis D virus polymerase mutations on the outcome of therapy // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 29. – P. 151–168.

УДК (616.33+616.329)-089-06+616.149-008.341.1-06

Операции на пищеводе и желудке у больных с портальной гипертензией

(Обзор литературы)

А.К. Ерамишанцев, Е.А. Киценко, А.М. Нечаенко

(Отделение экстренной хирургии и портальной гипертензии Российского научного центра хирургии РАМН, Москва)

В статье представлен обзор литературы, посвященной проблеме выбора несунтирующих операций для остановки и профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и кардиального отдела желудка у больных с портальной гипертензией. Радикальным решением проблемы профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка является осуществление портокавального шунтирования, однако при наличии противопоказаний или невозможности его выполнения в связи с анатомическими особенностями предпочтение отдают операциям по разобщению портокавальных связей в зоне расположения варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Из оперативных пособий такого типа в настоящее время наибольшее распространение получили операция Сугиуры, транссекция пищевода и прошивание варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (операция Пациоры).

Ключевые слова: цирроз, портальная гипертензия, оперативные вмешательства.

В настоящее время существуют три принципиальных подхода к лечению кровотечений из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка и их предупреждению.

Первый – декомпрессия портальной системы путем портокавального шунтирования. С этой целью используют различные виды сосудистых портокавальных анастомозов, включая трансъюгулярное портосистемное шунтирование (transjugular intrahepatic portosystemic shunt – TIPS).

Второй – разобщение портокавальных связей в зоне расположения ВРВ пищевода и желудка посредством выполнения различных хирургических операций: деваскуляризации пищевода и желудка, транссекции пищевода, прошивания и перевязки ВРВ в эзофагокар-

диальной области, резекций пищевода и желудка и т.д., а также «малоинвазивных» вмешательств: эндоскопического склерозирования или лигирования ВРВ, эндоваскулярной эмболизации левой желудочной вены и коротких вен желудка. Цель этих операций – прервать как приток крови к ВРВ, находящимся в кардиоэзофагальной области, так и кровотоков по ним.

Третий – снижение портального давления с помощью лекарственных средств. При этом предполагается сохранение существенного градиента давления в портальной и кавальной системах.

Все перечисленные выше методы лечения имеют паллиативный характер: они направлены не на лечение основной болезни, а на ликвидацию одного из основных симптомов портальной гипертен-

зии (ПГ) – кровотечений из ВРВ пищевода и желудка.

Единственный радикальный метод лечения при кровотечениях из ВРВ у больных декомпенсированным циррозом печени (ЦП) – ее трансплантация, которую осуществляют после остановки кровотечения в плановом порядке. Частота выполнения трансплантации печени таким больным весьма низка – от 3 до 15%. Трансплантацию печени производят и при продолжающемся кровотечении из ВРВ, но значительно реже. При сохранившейся функции печени для предотвращения кровотечений осуществляют портокавальное шунтирование в различных вариантах. Однако выполнение операций наложения сосудистых анастомозов для профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка у больных

ЦП ограничивают прежде всего нарушение функции печени и проявления латентной энцефалопатии, а у больных с внепеченочной портальной гипертензией (ВПГ) – отсутствие пригодных для шунтирования сосудов портальной системы.

Предложенный в последние годы трансъюгулярный внутрипеченочный портокавальный шунт у больных ЦП рекомендуется использовать только как временную меру профилактики или остановки кровотечения перед трансплантацией печени, а для лечения больных с ВПГ он непригоден. В связи с этим особенно остро стоит вопрос об альтернативных способах профилактики и ликвидации кровотечений из ВРВ пищевода и желудка.

Данные обстоятельства заставили хирургов обратиться к нешунтирующим операциям, из которых наибольшее распространение получили операции на пищеводе и желудке [1, 2, 5, 6–9, 17, 19, 20].

Ряд хирургов применяют эти операции в качестве основного средства борьбы с кровотечениями из ВРВ пищевода как с целью их устранения, так и для предупреждения.

Все операции на пищеводе и желудке, выполняемые больным с ПГ, можно разделить на четыре группы:

1) операции, производимые непосредственно на ВРВ пищевода и желудка, к которым относится прошивание указанных сосудов. Данные операции можно выполнять из абдоминального, трансторакального и торакоабдоминального доступов. Прошивание ВРВ производят путем гастрозофаго- или эзофагогастротомии;

2) операции, направленные на уменьшение притока портальной крови к желудку и пищеводу, – деваскуляризация пищевода и желудка;

3) операции, выполняемые с целью разъединения систем воротной и верхней полой вен:

- а) транссекция пищевода,
- б) транссекция желудка,
- в) транссекция пищевода в со-

четании с деваскуляризацией проксимального отдела желудка и нижнего отдела пищевода, со спленэктомией и пилоропластикой (операция Сугиуры),

4) пищеводно-желудочные резекции.

Операции, производимые непосредственно на ВРВ пищевода и желудка путем их прошивания

Прошивание ВРВ пищевода путем трансторакальной эзофаготомии было предложено в 1949 г. J. Voerema в качестве неотложного вмешательства при кровотечениях из этих сосудов. Автор прошивал ВРВ пищевода отдельными узловыми швами и вводил в просвет вены между лигатурами раствор глюкозы для образования тромбов. G. Crile (1950) видоизменил операцию, предложенную J. Voerema: он прошивал расширенные вены пищевода непрерывным кетгутовым швом. Позднее эта операция получила название «операция Берема–Крайля», при этом на ВРВ желудка никаких вмешательств не производили.

Анализ результатов этой операции показал, что кровотечения могут повторяться как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде, причем рецидив кровотечения чаще всего (в 40–70% случаев) обусловлен разрывом варикозных узлов в кардиальном отделе желудка [1, 7, 9]. Кроме того, основными причинами смерти больных после операции Берема–Крайля были несостоятельность швов пищевода с последующим развитием медиастенита и эмпиемы плевры, а также декомпенсация функции печени, приводившие к летальному исходу в 30–70% случаев [2, 7].

В 1959 г. E.S. Crawford и M.D. Paciора независимо друг от друга упростили операцию Берема–Крайля, предложив прошивать ВРВ желудка и пищевода через гастротомическое отверстие.

E.S. Crawford из абдоминального доступа производил продольную гастротомию длиной 15 см и прошивал ВРВ желудка обвивным швом, используя атравматичную шелковую нить. Для улучшения экспозиции ВРВ в пищеводе он подшивал к зонду Блекмора два тонких назогастральных зонда, при потягивании за которые широко открывался пищевод и была возможность прошить кровоточащие ВРВ достаточно высоко (4–5 см), причем E.S. Crawford прошивал только кровоточащие вены, остальные венозные стволы не лигировал. Он считал, что предложенная им операция является первым этапом вмешательства и представляет собой оперативное пособие, применяемое исключительно для остановки острого кровотечения из ВРВ, а на втором этапе, после стабилизации состояния больного, необходимо производить портокавальное шунтирование [12]. Операция, разработанная E.S. Crawford, не имела последователей, и в настоящее время ее не применяют.

M.D. Paciора (1959) предложила при кровотечениях из ВРВ пищевода и желудка производить гастротомию из абдоминального доступа в проксимальном отделе желудка в косопоперечном направлении и прошивать узловыми швами отдельными лигатурами все расширенные складки слизистой оболочки в кардиальном отделе желудка, под которыми располагаются ВРВ желудка, после чего, потягивая за лигатуры, максимально высоко прошивать ВРВ пищевода (рис. 1). Рекомендую прошивать ВРВ желудка, автор справедливо полагала, что в результате выполнения этого этапа значительно уменьшается приток крови к ВРВ пищевода. Кроме того, как показал последующий опыт, почти в 50% случаев источником кровотечения является ВРВ кардиального отдела желудка, в связи с чем требуется их обязательное лигирование.

Автору удавалось прошить вены пищевода на 3–4 см выше пи-

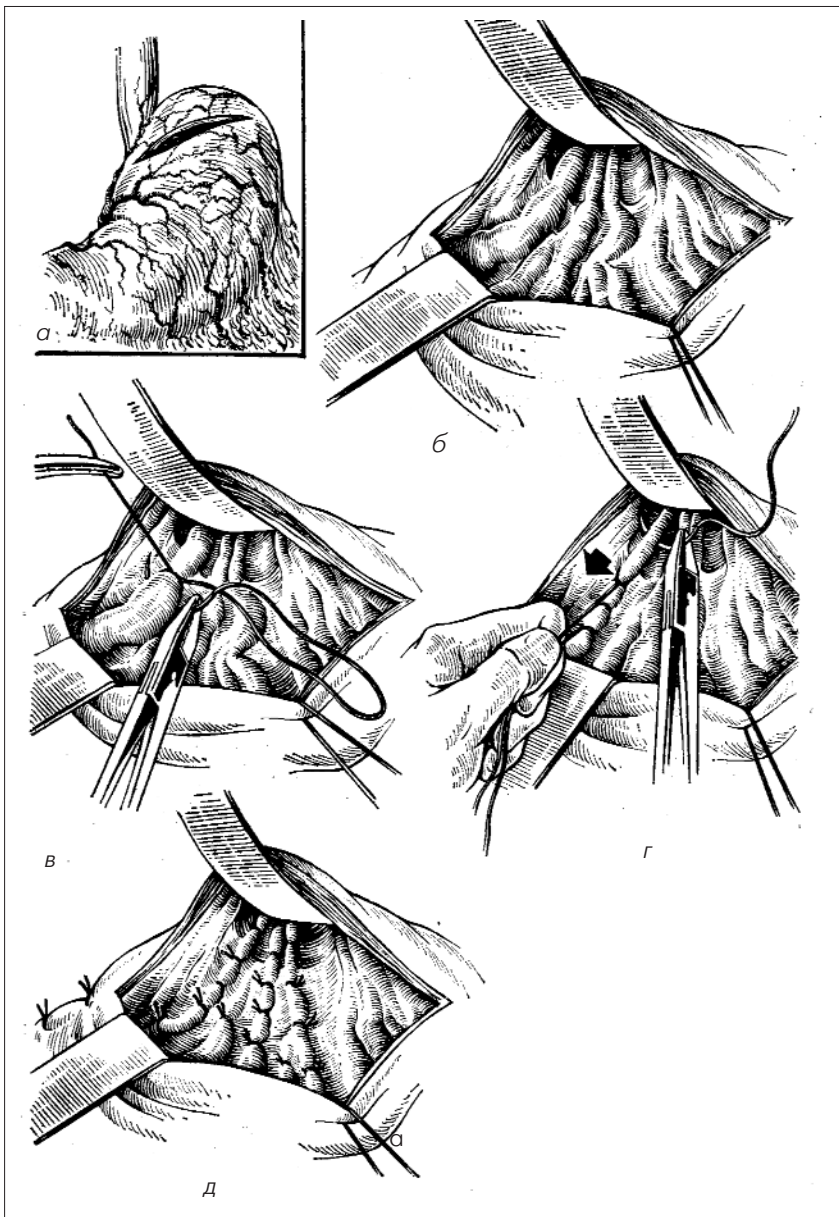


Рис. 1. Гастротомия с прошиванием варикозно-расширенных вен желудка и пищевода.

а – разрез передней стенки желудка; б – в пищевод введен шпатель, передняя стенка желудка приподнята, видны варикозно-расширенные вены кардиального отдела желудка, уходящие тремя стволами в пищевод; в – прошивание начинают с мощного ствола по малой кривизне; г – потягивая за лигатуру (указано стрелкой), низводят слизистую оболочку и прошивают вены абдоминального отдела пищевода; д – вены прошиты в шахматном порядке

щеводно-желудочного перехода. У больных с внепеченочной портальной гипертензией, неоднократно оперированных ранее, из-за тяжелого спаечного процесса в брюшной полости М.Д. Пациора рекомендует выполнять данную операцию из трансторакального доступа. Трансабдоминальная гастротомия с лигированием ВРВ пищевода и желудка менее травматична,

чем операция Берема–Крайля, и вызывает гораздо меньше осложнений [2, 6, 8].

В настоящее время гастротомия с прошиванием ВРВ пищевода и желудка по методу Пациоры широко применяют хирурги в России и ряде стран СНГ, особенно в экстренной ситуации [1, 2, 5, 6, 8]. При этом отмечают низкую послеоперационную летальность

(7,6–15,4%), малую травматичность операции и наличие длительной ремиссии в отношении рецидивов кровотечений. По данным других авторов, летальность после операции Пациоры достигает 50%, что обусловлено высокой степенью декомпенсации печени [3].

Ф.Г. Назыров и соавт. [6] подвели итоги лечения 108 больных, которым в срочном порядке была выполнена операция Пациоры без спленэктомии. Общая летальность составила 46,3%. Причиной смерти 37 больных была печеночно-почечная недостаточность, развившаяся на фоне достигнутого гемостаза, 7 – продолжающееся кровотечение, 6 – другие причины. Высокую летальность авторы связывают с преобладанием среди оперированных больных ЦП в стадии С по Чайлду, у которых возможности консервативной терапии были исчерпаны. В послеоперационном периоде развивались следующие осложнения: печеночно-почечная недостаточность – у 62 больных, рецидив кровотечения – у 20, несостоятельность гастротомного отверстия – у 6, нагноение послеоперационной раны – у 11.

Б.М. Рахимов и соавт. [8] произвели операцию Пациоры без спленэктомии 52 больным ЦП, причем 17 пациентов были оперированы в экстренном порядке, 35 – в плановом. В группе больных, оперированных экстренно, летальность составила 39%, а среди больных, которым операцию произвели в плановом порядке, – 7,6%. Рецидивы желудочно-кишечного кровотечения в отдаленном периоде зафиксированы у 9,6% пациентов. Данные о причинах смерти и послеоперационных осложнениях не приводятся.

Указанные выше авторы применяли также операцию Пациоры со спленэктомией, операции Сугиуры, Берема–Крайля, Таннера–Петрова и пришли к выводу, что при выполнении обширных оперативных вмешательств, особенно в экстренной ситуации, отмечаются тяжелое течение послеоперацион-

ного периода и высокая летальность. В связи с этим они считают, что операция Пациоры имеет явные преимущества по сравнению с другими вмешательствами и наиболее приемлема в экстренной ситуации.

Наш более значительный опыт выполнения операции Пациоры накоплен в отделении экстренной хирургии и портальной гипертензии Российского научного центра хирургии РАМН [Ерамышанцев А.К. и др., 1999], где эту операцию применяют с 1959 г. За последние 20 лет операция Пациоры произведена авторами 683 больным, из них 359 с ЦП и 324 с ВПГ. По срочным показаниям оперировано 255 пациентов: 168 с ЦП и 87 с ВПГ, в плановом порядке – 428: 191 с ЦП и 237 с ВПГ. Больные ЦП были разделены на три группы в соответствии с системой Чайлда. После планового оперативного вмешательства летальность в группе А (75 больных) составила 1,5%, в группе В (116) – 20,6%. Больным с декомпенсированным ЦП (группа С по Чайлду) прошивание ВРВ пищевода и желудка в плановом порядке не производили. По срочным показаниям операцию выполняли при кровотечении, которое не удавалось остановить с помощью консервативных мероприятий. При этом послеоперационная летальность в группе А составила 5,6%, в группе В – 27,3%, а в группе С, в которой оперативное вмешательство производили в случае безуспешности консервативной терапии, включавшей, в частности, эндоскопическое склерозирование и применение зонда-обтуратора, – 75%.

Среди больных с ВПГ летальность после плановой операции составила 5,5%, а после срочной – 16,1%.

В тех случаях, когда больным и с ЦП, и с ВПГ в дополнение к прошиванию ВРВ производили удаление селезенки, наблюдалось ухудшение ближайших результатов как плановых, так и экстренных операций, связанное с увеличением госпитальной летальности.

Отдаленные результаты лечения (от 1 до 10 лет) прослежены у 218 больных ЦП и 257 – с ВПГ. Из больных ЦП рецидивы кровотечения отмечены у 114 (52,3%), прогрессирование печеночной недостаточности – у 60 (27,5%), а в группе больных с ВПГ рецидивы кровотечений возникли у 102 (39%), послужив основной причиной смерти 19 (18,6%) из них.

Многие авторы, сообщая о результатах операции Пациоры, не приводят данные о частоте рецидивов кровотечений в отдаленном периоде и развития печеночной недостаточности, причем, как правило, они располагают не более чем 20–30 наблюдениями.

Недостатком операции Пациоры некоторые авторы считают ограниченные возможности для прошивания ВРВ пищевода, с чем они связывают рецидивирование варикозного расширения вен и кровотечений из них в отдаленном периоде, частота которого составляет 10–50% [1, 2, 5, 6].

Рядом авторов предложены собственные модификации прошивания ВРВ, которые в настоящее время представляют лишь исторический интерес.

Н.Я. Калита и О.Г. Котенко разработали новый способ лечения кровотечений в тех случаях, когда анатомические условия не позволяют наложить дистальный спленоренальный анастомоз [4]. Суть предложенного способа заключается в лигировании ВРВ путем циркулярного прошивания зоны пищеводно-желудочного перехода П-образными узловыми швами через все слои пищевода и желудка. При этом из их стенок формируют дубликатуру, обращенную в полость желудка (аналог фундопликации). Далее поперечно прошивают заднюю стенку желудка на границе его антрального отдела и тела трансмуральными швами и переднюю стенку (после ушивания гастротомного отверстия) в субкардиальном отделе, создавая тем самым препятствие для венозного кровотока из дистальных от-

делов желудка. При выполнении данной операции кровотечение остановлено у 100% больных, случаев развития энцефалопатии в ближайшем послеоперационном периоде не установлено, отдаленная выживаемость составила 74%. По мнению авторов, данная операция позволяет предотвратить рецидивы кровотечений в отдаленном периоде. К сожалению, более подробного анализа результатов операции они не приводят, что не позволяет дать ей окончательную оценку.

Операции, производимые с целью уменьшения притока портальной крови к желудку и пищеводу (деваскуляризация)

Для борьбы с гастроэзофагальными кровотечениями и их предупреждения при ПГ, обусловленной шистосомозом, египетский хирург М.А. Hassab предложил выполнять обширную деваскуляризацию желудка и нижнего отдела пищевода, включая наддиафрагмальные вены, в сочетании со спленэктомией. По его мнению, эта операция способствует уменьшению застоя крови в слизистой оболочке пищевода и желудка и предотвращает переполнение ВРВ.

М.А. Hassab привел результаты операций, произведенных 605 больным шистосомозом, сочетавшимся с ЦП. Общая послеоперационная летальность составила 10%, после вмешательств, выполненных в экстренных ситуациях, – 38%. Гемостаз был достигнут в 100% случаев. Отдаленные результаты (в сроки от 1 года до 5 лет): ВРВ исчезли у 48% больных, уменьшились у 43,5%, остались без изменения у 8,5%.

В настоящее время данная операция в том виде, в каком ее предложил М.А. Hassab, наиболее распространена в странах Ближнего Востока (Египет, Саудовская Аравия и др.). В большинстве случаев деваскуляризацию пищевода и же-

лудка выполняют изолированно – без спленэктомии [11] или в сочетании с транссекцией пищевода [54, 60, 93]. Летальность после деваскуляризации пищевода и желудка у больных ЦП в стадии А и В по Чайлду колеблется от 9,6 до 35%, а у больных с ЦП в стадии С по Чайлду – от 46,9 до 62,7%, при этом авторы не указывают причины смерти больных [11, 17]. В отдаленном периоде после операции у 30–50% больных возникают рецидивы ВРВ и кровотечения из них, по поводу которых ряд хирургов производят эндоскопическое склерозирование [11, 17]. О последующей судьбе больных после этой манипуляции не сообщается.

Операции, производимые с целью разъединения систем воротной и верхней полой вен

В 1949 г. N.C. Tanner предложил производить транссекцию желудка с целью ликвидации кровотечения из ВРВ пищевода и желудка у больных с ПГ. Суть операции заключалась в мобилизации нижнего отдела пищевода и кардии желудка, перевязке левой желудочной артерии и вены через торакоабдоминальный доступ в седьмом – восьмом межреберье слева. Желудок пересекали на 5 см ниже кардии и вновь сшивали. Однако анализ отдаленных результатов операции показал ее неэффективность в связи с рецидивированием кровотечений вследствие реваскуляризации в зоне транссекции [1, 5]. Создание различных модификаций операции Таннера (операции Таннера–Петрова, Таннера–Топчибашева) не привело к кардинальному улучшению ее результатов, однако, несмотря на это, ряд хирургов продолжают применять их в своей практике, не сообщая о ближайших и отдаленных результатах [8].

В 1952 г. R.M. Walker предложил транссекцию пищевода на уровне пищеводно-желудочного

перехода с последующим восстановлением проходимости пищевода. Автор обосновал целесообразность выполнения этого вмешательства тем, что в области перехода отмечается резкий перепад давления, способствующий усилению кровотока в этой области и развитию варикозного расширения вен. По мнению R. M. Walker, источник кровотечения часто локализуется выше кардиоэзофагального перехода; при прерывании кровотока на этом уровне снижается давление в венах выше места пересечения, уменьшается опасность возникновения кровотечения.

В 1964 г. R. M. Walker опубликовал результаты транссекции пищевода, произведенной у 53 больных: у 37,7% из них в отдаленном периоде возник рецидив кровотечения, у 8% – несостоятельность швов пищевода, у 6% образовалась стриктура пищевода; послеоперационная летальность составила 5%. Аналогичные результаты этой операции получены и другими авторами [16, 20].

Несмотря на не слишком оптимистичные результаты, предложенная R.M. Walker операция привлекла внимание многих хирургов. Впоследствии транссекцию пищевода стали выполнять с помощью специальных сшивающих аппаратов, позволяющих произвести резекцию небольшого участка пищевода над пищеводно-желудочным переходом и одновременно наложить анастомоз. Вначале с этой целью применяли аппараты ПКС-25 и КЦ-28, в настоящее время используют аппарат EEA-stapler (рис. 2). Благодаря применению этого аппарата стало более простым выполнение пищеводной транссекции, снизилась послеоперационная летальность, уменьшилось количество случаев развития таких послеоперационных осложнений, как несостоятельность швов пищевода и стриктура пищевода, однако частота возникновения рецидивов варикозного расширения вен и кровотечений из них в отдаленном

периоде сохраняется на уровне 20–40% [14, 16].

Согласно мнению указанных авторов, результаты транссекции с применением EEA-stapler зависят от следующих факторов:

- выраженности нарушений функции печени;
- степени тяжести геморрагии;
- причины ПГ (ЦП или ВПГ);
- срочности операции: профилактическая, т.е. производимая для предупреждения рецидивов кровотечения, или выполняемая во время кровотечения;
- опыта хирурга.

В последнее время появились сообщения об успешном осуществлении аппаратной транссекции с деваскуляризацией верхнего отдела желудка с помощью видеолапароскопической техники при кровотечении из ВРВ пищевода у больных с отягощенным анамнезом. Кровотечение было остановлено у 100% больных, однако отдаленные результаты оперативно-го вмешательства авторами не прослежены.

В последние 25 лет пристальное внимание хирургов, занимающихся проблемой портальной гипертензии, привлекает операция, предложенная японскими хирургами M. Sugiura и S. Futagawa в 1973 г. Отказавшись от шунтирующих операций в связи с большим количеством случаев развития по-

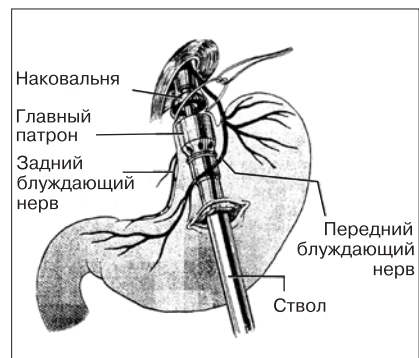


Рис. 2. Транссекция пищевода с использованием сшивающего аппарата EEA-stapler.

Операцию широко применяют во многих зарубежных клиниках, особенно при кровотечениях из ВРВ пищевода, которые не удается остановить с помощью других методов

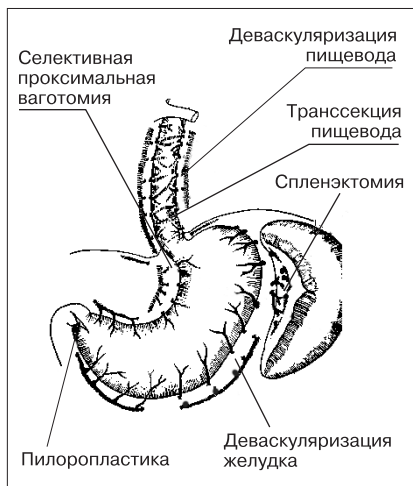


Рис. 3. Операция Суигуры.

слеоперационной энцефалопатии (до 36%) и высокой летальностью (17%), они разработали комбинированную операцию, включающую транссекцию пищевода, спленэктомию, деваскуляризацию абдоминального отдела пищевода и верхнего отдела желудка, селективную проксимальную ваготомию и пилоропластику (рис. 3).

Спленэктомию, пилоропластику, деваскуляризацию желудка, селективную проксимальную ваготомию выполняют из абдоминального доступа, обширную параэзофагальную деваскуляризацию (до уровня нижних легочных вен) и пищеводную транссекцию на уровне пищеводного отверстия диафрагмы – из торакального.

Осложнения, связанные с операцией, – несостоятельность швов пищевода (у 7,2% больных) и стриктура пищевода (у 3,4%).

Приводя в 1984 г. результаты данной операции, произведенной 441 больному с ПГ, указанные авторы отметили низкую летальность в группе больных ЦП, оперированных в плановом порядке: среди больных ЦП класса А по Чайлду – 0%, класса В – 1,2%, класса С – 16,5%, варикозное расширение вен пищевода устранено у 93% больных. Двенадцатилетняя выживаемость в группе больных ЦП класса А составила 76%. Только у 2,4% больных отмечены рецидивы

кровотечений, которые авторы связывают с недостаточной деваскуляризацией пищевода. В группе из 52 пациентов, оперированных на высоте кровотечения, послеоперационная летальность составила 11,5%.

Противопоказанием к выполнению этой операции авторы считают прогрессирующую печеночную недостаточность (кома, выраженный асцит). В последующем М. Sugiura и соавт. [19] рекомендовали по возможности производить торакальный этап во время абдоминальной операции путем диафрагмотомии, что особенно важно для больных с нарушенной функцией печени.

Операция Суигуры – самая популярная в арсенале хирургических методов лечения и профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка в Японии, где приоритет имеют нешунтирующие операции [15, 16].

В то же время, по мнению ряда европейских и американских хирургов, рецидивы кровотечений в отдаленном периоде после операции Суигуры отмечаются значительно чаще – в 30–50% случаев. Кроме того, отмечаются и другие осложнения этой операции: тромбоз сосудов портальной системы (у 30–40% больных), печеночная недостаточность (у 50–70%), дисфагия (у 12–18%) [14, 13].

Несмотря на разноречивость публикаций, можно сделать вывод, что данная операция и различные ее модификации получили довольно широкое распространение в мире [10, 13].

По мнению S.K. Mathur и соавт. [17], W. Gacyk и соавт. [13], операцию Суигуры следует производить в основном больным компенсированным ЦП и с ВПГ. При выполнении ее больным декомпенсированным ЦП (класс С по Чайлду) отмечается высокая летальность (50–75%), поэтому для их лечения желательнее использовать более щадящие методы (эндоскопические, медикаментозные).

С целью улучшения непосред-

ственных и отдаленных результатов операции Суигуры ряд авторов предлагают производить транссекцию пищевода с помощью аппарата EEA-stapler [10, 13]. Несмотря на уменьшение продолжительности операции и более легкое ее выполнение, улучшения непосредственных и отдаленных результатов у больных ЦП в стадии декомпенсации не отмечено. Высокая летальность (38–75%) была зарегистрирована среди пациентов ЦП класса С по Чайлду, тогда как у больных с ВПГ и ЦП в стадии компенсации послеоперационная летальность была значительно ниже – 10%, а частота развития таких осложнений, как несостоятельность швов и стриктура пищевода, по данным разных авторов, составляла 3–6 и 2–8% соответственно. Частота возникновения рецидивов варикозного расширения вен и кровотечений из них равнялась 4–12%. Авторы считают, что операция Суигуры с использованием аппарата EEA-stapler является эффективной и безопасной процедурой для контроля острого кровотечения из ВРВ, которая дает удовлетворительные отдаленные результаты, особенно у пациентов с ВПГ и компенсированным ЦП.

Ряд японских хирургов для профилактики первого кровотечения нередко предпочитают использовать эндоскопические методы (склерозирование, лигирование), считая, что риск выполнения самой операции у больных, у которых в анамнезе отсутствуют кровотечения, достаточно велик и не всегда оправдан [15].

Пищеводно-желудочные резекции

Неудовлетворительные результаты хирургического лечения кровотечений из ВРВ пищевода и желудка при ПГ послужили причиной применения частичной эзофагогастрэктомии в различных модификациях, в том числе с интерпозицией сегмента толстой или тонкой кишки. Данная операция использо-

валась как «последняя, резервная» у больных, ранее многократно оперированных в связи с рецидивами кровотечений из ВРВ пищевода и желудка [7, 9, 18].

Отдаленные результаты этих операций оказались малоутешительными. У большинства больных в отдаленном периоде развивалась агастральная астеня в тяжелой форме. Кроме того, почти у 30–40% больных отмечены рецидивы кровотечений из эрозии культуры желудка [2]. В настоящее время данные операции производят в исключительных случаях [5, 9].

Таким образом, анализ литературы дает основание считать, что однозначного мнения относительно выбора метода несунтирующей операции у больных с ПГ не существует.

Вместе с тем следует отметить, что из операций такого типа с целью профилактики и лечения кровотечений из ВРВ пищевода и желудка чаще всего применяют опе-

рацию Сугиуры, аппаратную трансекцию пищевода и прямые вмешательства на ВРВ пищевода и желудка. Каждая из них имеет недостатки, но больше всего их, по нашему мнению, у операции Сугиуры. Выполнение такого обширного вмешательства при кровотечении из ВРВ сопряжено с крайне высоким риском летального исхода, о чем и сообщают многие авторы. При осуществлении этой операции в плановом порядке также имеется высокий риск, во многом обусловленный выполнением спленэктомии, которая дает ряд фатальных осложнений. Кроме того, у больных с ВПГ осуществление спленэктомии малообоснованно и опасно в связи с возможностью развития аспленической тромбоцитемии, к лечению которой требуются новые подходы, о чем сообщалось в ряде работ, вышедших из нашего отделения.

Аппаратная транссекция «оставляет без внимания» ВРВ желуд-

ка, а следовательно, риск возникновения кровотечений из них сохраняется. Однако если источником продолжающегося кровотечения является ВРВ пищевода, что подтверждают результаты эндоскопического исследования, ее применение можно считать оправданным. При выполнении аппаратной транссекции в плановом порядке ее следовало бы дополнять вмешательством на ВРВ желудка.

На основании изложенного выше наиболее безопасной и не ухудшающей течение основного заболевания мы считаем операцию Пациоры, несмотря на имеющийся риск возникновения рецидивов кровотечения. Она показана при лечении как больных с ВПГ, когда нет условий для наложения портокавальных анастомозов, так и больных ЦП, если имеются противопоказания к выполнению шунтирующей операции.

Список литературы

1. Аюпян В.Г. Хирургическая гепатология детского возраста. – М.: Медицина, 1982.
2. Ерамишанцев А.К. Первичная внепеченочная портальная гипертензия и ее хирургическое лечение: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1983. – 325 с.
3. Зубарев П.Н., Котив Б.Н., Диденко и др. Дифференцированная тактика в лечении пищеводно-желудочных кровотечений при портальной гипертензии // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 145.
4. Калина Н.Я., Котенко О.Г. Разобщающие операции в лечении кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка при циррозе печени // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 147.
5. Леонтьев А.Ф., Сенякович В.М. Отдаленные результаты паллиативных операций у детей с внепеченочной блокадой портального кровообращения // *Хирургия*. – 1986. – № 2. – С. 17–21.
6. Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Акилов Х.А. и др. Тактические аспекты и результаты экстренной хирургии кровотечений из вен пищевода и желудка у больных циррозом печени // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 155.
7. Пациора М.Д. Хирургия портальной гипертензии. – 2-е изд., доп. – Ташкент: Медицина, 1984. – 319 с.
8. Рахимов Б.М., Лескин А.С., Федоров А.П. Хирургическая тактика при кровотечениях из варикозно-расширенных вен пищевода и кардии у больных циррозом печени // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 161.
9. Цацианиди К.Н. Повторные операции при рецидивах кровотечений из варикозных вен пищевода: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1971. – 418 с.
10. Battaglia G., Ancona E., Potarnello E. et al. Modified Sugiura operation: long-term results // *World. J. Surg.* – 1996. – Vol. 20, № 3. – P. 319 – 324, discussion P. 324–325.
11. Caps M.T., Heiton W.S., Johansen K. Left-upper-quadrant devascularization for «unshuntable» portal hypertension // *Arch. Surg.* – 1996. – Vol. 131, № 8. – P. 834–838, discussion P. 839.
12. Crawford E.S., Hehly W.S., Kelsey J. Ligation of oesophageal varices. A new technique // *Amer. Surg.* – 1959. – Vol. 25, № 10. – P. 805–810.
13. Gacyk W., Zadrozny D., Draczkowski T. et al. Prospective evaluation of treatment while using surgical esophageal devascularization and transection for esophageal varices // *Wiad. Lek.* – 1997. – Vol. 50, № 1. – P. 308–312.
14. Giordani M. et al. Treatment of bleeding esophageal varices by portoazygos disconnection and esophageal transection, with the button of Boerema and EEA stapler: ten year's experience // *Surgery*. – 1985. – Vol. 97, № 6. – P. 649–652.
15. Idezuki Y., Kokudo N., Bandai Y. Sugiura procedure for management of variceal bleeding in Japan // *World. J. Surg.* – 1994. – Vol. 18, № 2. – P. 216–221.
16. Kitano S. Sclerotherapy vs esophageal transection vs distal splenorenal shunt for the clinical management of esophageal varices in patients with Child class A and B // *Hepatology*. – 1992. – Vol. 15, № 1. – P. 63–68.
17. Mathur S.K., Shah S.R., Soonawala Z.F. et al. Transabdominal extensive oesophagogastric devascularization with gastro-oesophageal stapling in the management of acute variceal bleeding // *Brit. J. Surg.* – 1997. – Vol. 84, № 3. – P. 413–417.
18. Orloff M.J., Daily P.O., Orloff L.A. et al. Free jejunal autograft combined with extensive esophagogastric resection for unshuntable extrahepatic portal hypertension // *J. thorac. cardiovasc. Surg.* – 1994. – Vol. 108, № 2. – P. 346–353.
19. Sugiura M., Futagawa S. Esophageal transection with paraesophagogastric devascularization (the Sugiura procedure) in the treatment of esophageal varices // *World. J. Surg.* – 1984. – № 8. – P. 673–679.
20. Willson P.D., Kunkler R., Blair S.D. et al. Emergency oesophageal transection for uncontrolled variceal haemorrhage // *Brit. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81, № 7. – P. 992–995.

УДК 615.217.24.015.23

Безопасность ингибиторов протонной помпы

Т. Л. Лапина

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

В статье приведены результаты клинических исследований, отвечающих требованиям медицины, основанной на доказательствах, касающихся безопасности применения ингибиторов протонной помпы. Показано, что частота нежелательных явлений при лечении этими препаратами такая же, как при приеме плацебо. Подробно рассмотрены побочные эффекты ингибиторов протонной помпы, связанные с подавлением желудочной секреции. Отмечено, что гипергастринемия, возникающая на фоне применения этих препаратов, хорошо изучена и не имеет существенного клинического значения. Рассмотрены аспекты длительного приема ингибиторов протонной помпы при наличии инфекции *Helicobacter pylori*, показано, что продолжительная терапия не увеличивает риск развития атрофического гастрита.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, желудочная секреция, *Helicobacter pylori*.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) следует рассматривать как базисные препараты в лечении кислотозависимых заболеваний. Уже первые клинические исследования, проведенные с целью оценки эффективности ИПП, показали, что с их помощью в короткие сроки удается добиться заживления язвы желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме стандартной дозы 1 раз в сутки. При заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*, в качестве терапии первой линии рекомендуется использовать тройные схемы на основе ИПП. Они признаны наиболее эффективными средствами при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), включая тяжелый рефлюкс-эзофагит. ИПП показаны при функциональной диспепсии, особенно при язвенно-подобном варианте синдрома, и

являются препаратами выбора при синдроме Золлингера–Эллисона. Эти препараты (в основном омепразол) успешно применяют при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной слизистой оболочки, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами. Достоверно установлено, что при всех этих заболеваниях ИПП по эффективности превосходят блокаторы H_2 -рецепторов гистамина. Однако важно помнить, что медикаментозная терапия должна быть не только высокоэффективной, но и безопасной. Поскольку кислотозависимые заболевания получили широкое распространение, ИПП принимают сотни тысяч людей. При ряде заболеваний (рефлюкс-эзофагит, синдром Золлингера–Эллисона) требуется длительное лечение, в течение многих месяцев и лет, а иногда – пожизненная терапия. В настоя-

щее время в связи с огромной потребностью населения в этих препаратах и часто их продолжительным назначением проблема безопасности ИПП сохраняет свою актуальность [3].

Избирательность действия ИПП

Фармакологическая основа безопасности ИПП обеспечивается избирательностью их распределения и накопления в организме, а также специфичностью их взаимодействия с молекулой-мишенью – H^+ , K^+ -зависимой АТФазой – протонным насосом париетальной клетки желез желудка. Чем выше избирательность действия лекарственного средства, тем лучше его переносят больные и тем меньшее число нежелательных реакций оно вызывает. ИПП распределяются главным образом внеклеточно и

Взаимодействие лекарственных средств [Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., 2002]

Ингибиторы протонной помпы		
Противогрибковые	Итраконазол Кетоконазол	Возможно снижение абсорбции итраконазола Снижение абсорбции кетоконазола
Сердечные гликозиды	Дигоксин	Возможно повышение плазменных концентраций дигоксина
Лансопризол		
Антациды	Все антациды	Снижение абсорбции лансопризола
Антациды	Сукральфат	Снижение абсорбции лансопризола
Эстрогены и прогестагены	Пероральные контрацептивы	Может ускоряться метаболизм пероральных контрацептивов
Противоэпилептические	Фенитоин	Взаимодействие с лансопризолом варьирует
Омепразол		
Бензодиазепины	Диазепам	Омепразол ингибирует метаболизм диазепам (возможно усиление действия)
Противоэпилептические	Фенитоин	Усиление действия фенитоина

имеют небольшой объем распределения. После приема внутрь всасывание ИПП происходит в тонкой кишке (препараты энтеросолюбильны) и они попадают в кровоток. Производное бензимидазола транспортируется к месту действия – слизистой оболочке желудка и путем диффузии накапливается в просвете секреторных канальцев париетальной клетки. Там осуществляются протонирование атома азота пиридинового кольца молекулы ИПП и переход в активную форму – сульфенамид, благодаря чему становится возможным связывание с тиоловыми группами цистеина в составе протонной помпы и блокирование этого фермента. Важным свойством лекарственных препаратов этого класса является **избирательное накопление в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки**. Заряженные (протонированные) формы замещенных бензимидазолов проникают через биологические мембраны хуже, чем незаряженные, поэтому они концентрируются там, где pH ниже рК и происходит их протонирование. В живой клетке есть компартменты с кислой средой – лизосомы, нейросекреторные гранулы и эндосомы, в которых pH имеет значение 4,5–5,0. При полной стимуляции париетальной клетки pH секреторного канальца составляет

0,8. Таким образом, для избирательного накопления именно в секреторном канальце рК ИПП должен быть ниже 4,5. **Концентрация этих препаратов в секреторных канальцах париетальной клетки в 1000 раз превосходит их концентрацию в крови [17].**

ИПП и взаимодействие лекарственных средств

Поскольку метаболизм ИПП совершается в печени под действием цитохрома P450, эти препараты могут влиять на печеночный метаболизм других лекарственных средств. В клинической практике лекарственное взаимодействие с участием замещенных бензимидазолов редко имеет существенное значение (см. таблицу). Тем не менее, например, рекомендуется внимательно наблюдать за пациентами, одновременно принимающими омепразол и фенитоин или варфарин. Возможно, лансопризол влияет на метаболизм теофиллина через CYP1A2.

Другой вариант лекарственного взаимодействия обусловлен активным влиянием ИПП на интрагастральный pH: препараты, абсорбция которых может измениться из-за изменения pH, скорее всего, неустойчивы в кислой или

щелочной среде, относятся к слабым основаниям или слабым кислотам либо имеют pH-зависимую лекарственную форму. Увеличение абсорбции (дигоксина, нифедипина, аспирина, мидазолама, дидазолина, метадона, панкреатических ферментов), как правило, не имеет клинического значения. Описаны случаи снижения абсорбции кетоконазола, итраконазола, цефподоксима, эноксацина, индинавира. Имели место сообщения о снижении клинической эффективности кетоконазола и итраконазола при их применении в сочетании с ИПП.

Побочные эффекты

ИПП редко дают побочные эффекты, скорее речь идет о нежелательных явлениях (adverse events), о которых сообщают пациенты, участвующие в клинических исследованиях, в том числе в тех, в которых устанавливают профиль безопасности препарата. Не всегда можно установить, насколько эти нежелательные явления относятся непосредственно к эффекту бензимидазолов, тем более что часто количество побочных эффектов такое же, как и в группе пациентов, получающих плацебо, т. е. в ряде случаев не удалось доказать связь нежелательных явлений с приемом

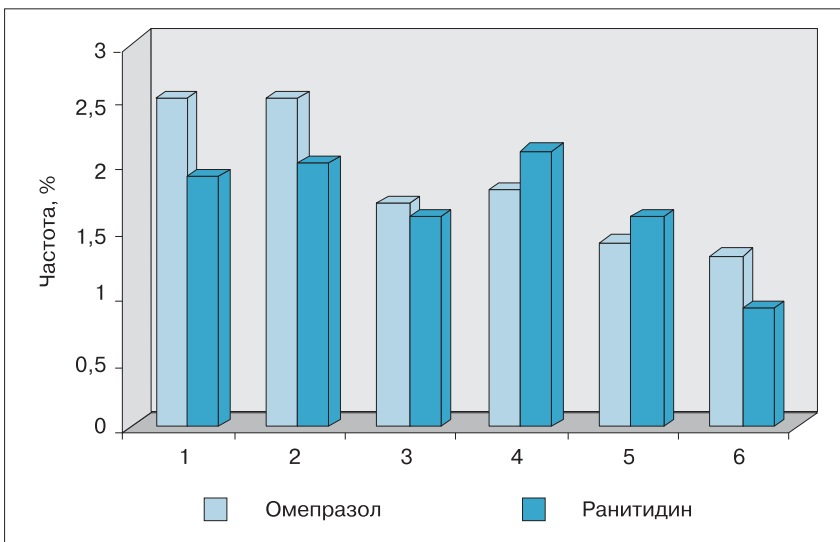


Рис. 1. Нежелательные явления, наиболее часто возникающие при применении омепразола и ранитидина [по S. Joelson и соавт., 1992]. 1 – головная боль; 2 – диарея; 3 – абдоминальная боль; 4 – утомляемость; 5 – метеоризм; 6 – запор

ИПП. Описываемые побочные эффекты, как правило, слабо выражены и обратимы. У больных наблюдались признаки нарушения работы желудочно-кишечного тракта: диарея, запор, боли в животе, тошнота, преходящее повышение уровня аминотрансфераз, а также нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость. Кожные реакции проявляются в виде сыпи и/или зуда. В единичных наблюдениях отмечены выраженные побочные эффекты и непереносимость различных ИПП, однако эти случаи редки [2].

В ряде ранних исследований была проведена сравнительная оценка безопасности ИПП и широко распространенных антисекреторных препаратов – блокаторов H_2 -рецепторов гистамина, фармакологические характеристики и особенности краткосрочного и длительного применения которых хорошо изучены. Результаты анализа нежелательных явлений, наиболее часто (более чем у 1% больных) возникающих при лечении язвенной болезни и рефлюкс-эзофагита омепразолом ($n = 2818$) и ранитидином ($n = 1572$) в течение

2–12 нед, представлены на рис. 1 [10]. По данным W. Creutzfeldt [5], профиль безопасности омепразола, установленный в клинических исследованиях, проведенных за 10 лет и включавших 25 000 больных, такой же, как блокаторов H_2 -рецепторов гистамина.

В последующем появилась возможность сравнить безопасность различных ИПП и плацебо (рис. 2) [8]. На основании результатов этих исследований сделано заключение, что большинство больных хорошо

переносят ИПП, а частота возникновения и профиль побочных эффектов этих лекарственных средств такой же, как у плацебо [20].

Безопасность омепразола и лансопразола, первыми из ИПП появившихся на рынке лекарств, изучена на очень большом числе пациентов, в различных странах всех регионов мира, и в кратковременных, и в длительных исследованиях. Так, в Голландии обобщены результаты применения лансопразола у 8267 больных в течение 4 лет [4]: у 82,6% нежелательных явлений не зафиксировано; при оценке возникших реакций их связь с приемом лансопразола признана *возможной* у 49,4%, *вероятной* у 26,6%; только 29% больных прекратили прием препарата при появлении нежелательных реакций и только у 14% они были расценены как тяжелые.

Е.С. Klikenberg-KnoI и соавт. [11] провели исследования с целью анализа результатов длительного лечения ИПП: омепразол в дозе 20–40 мг использовали в качестве поддерживающей терапии при лечении тяжело протекавшей ГЭРБ. Средняя продолжительность наблюдения 6,5 года, максимальная – 11,2 года. Средняя частота возникновения нежелательных явлений в год лечения составила 0,52, что позволило авторам сделать вы-

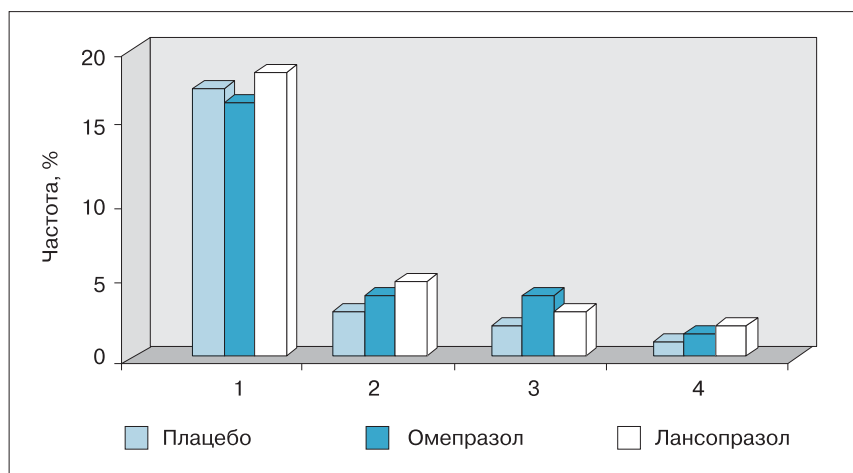


Рис. 2. Нежелательные явления, наиболее часто возникающие при кратковременном применении омепразола (по 20 мг), лансопразола (по 30 мг) и плацебо [по J.W. Freston и соавт., 1999]. 1 – все нежелательные явления; 2 – головная боль; 3 – диарея; 4 – тошнота

вод о безопасности долговременной поддерживающей терапии рефлюкс-эзофагита и высокой эффективности в смысле обеспечения длительной ремиссии (в среднем один эпизод обострения на 9,4 года наблюдения) [11].

Противопоказанием к назначению ИПП является только известная непереносимость препаратов этой группы. Коррекции дозы ИПП при почечной недостаточности не требуется, осторожность необходима только в случае выраженного нарушения функции печени. При беременности и в период лактации ИПП применять не рекомендуется.

Побочные эффекты ИПП как мощных антисекреторных препаратов

Особого обсуждения заслуживают вопросы безопасности ИПП в связи с их выраженным антисекреторным эффектом. При применении препаратов этой группы развивается обратимая гипергастринемия, обусловленная реакцией G-клеток на повышение внутрижелудочного pH. Кислотная продукция регулируется по механизму отрицательной обратной связи: при сдвиге pH в щелочную сторону происходят активизация гастрин-продуцирующих клеток и секреция гастрин, который воздействует и непосредственно на париетальные клетки, и на энтерохромоаффино-

подобные (ECL). Гастрин и гистамин, продуцируемый ECL-клетками, служат активирующими стимулами для париетальных клеток: возобновляется кислотная продукция (рис. 3). При назначении ИПП интрагастральный pH находится под лекарственным контролем, а развивающаяся гипергастринемия является ожидаемым физиологическим эффектом.

Какими могут быть последствия гипергастринемии при длительном применении ИПП? В эксперименте на крысах при долговременном введении ИПП установлены существенные увеличения уровня гастрин и возможность возникновения карциноидных опухолей, исходящих из ECL-клеток, причем гиперплазия ECL-клеток зависит от дозы ИПП и пола животного [6, 9]. В дальнейшем были выявлены существенные различия между вероятностью развития опухолей из ECL-клеток в эксперименте на крысах и при применении ИПП у человека: различная подверженность слизистой оболочки желудка гипергастринемии (в эксперименте гипергастринемия развивалась при **пожизненном** приеме ИПП) и видовая генетическая предрасположенность ECL-клеток крыс к гиперплазии [7]. Обобщая опыт применения ИПП у человека за все истекшие годы, следует констатировать, что не зафиксировано ни одного случая возникновения карциноида и даже его предстadium. Дли-

тельная терапия лансопразолом (до 4 лет) и омепразолом (до 7 лет) не вызвала развития какого-либо неопластического или диспластического процесса в эндокринных либо неэндокринных клетках желудка [8].

Интересные данные получены при лечении больных с синдромом Золлингера–Эллисона: через 5 лет применения омепразола в высоких дозах (до 120 мг 3 раза в день) повышение уровня гастрин было обусловлено только самим заболеванием и на фоне терапии он не возрастал [14, 16].

В уже упоминавшемся 11-летнем исследовании по изучению результатов поддерживающей терапии омепразолом у больных ГЭРБ оценивали уровень гастрин. Установлено, что на фоне приема ИПП в группе больных, инфицированных *H. pylori*, среднее значение гастрин по сравнению с исходным составило 200%, в группе больных без инфекции *H. pylori* – только 161%. Отдельно рассматривали 2 случая развития высокой гипергастринемии (рост исходно повышенных значений 430 и 173% до 6320 и 9650% соответственно), которая наблюдалась у людей старческого возраста с выраженной атрофией слизистой оболочки тела желудка, причем оба пациента были инфицированы *H. pylori*. Негативного клинического или морфологического значения гипергастринемия не имела [11]. Высказывается предположение, что гипергастринемия связана с инфицированием *H. pylori*. Так, по данным В. Schenk и соавт. [18], среди больных, получавших омепразол, у которых сохранялась нормогастринемия, *H. pylori* обнаружен у 14,2%, а при гипергастринемии *H. pylori* выявлен у 75% больных, при этом у них наблюдался более выраженный гастрит с атрофией слизистой оболочки фундального отдела желудка.

В дальнейшем ряд авторов опубликовали данные об ускоренном развитии атрофии (особенно в теле желудка) при поддерживаю-

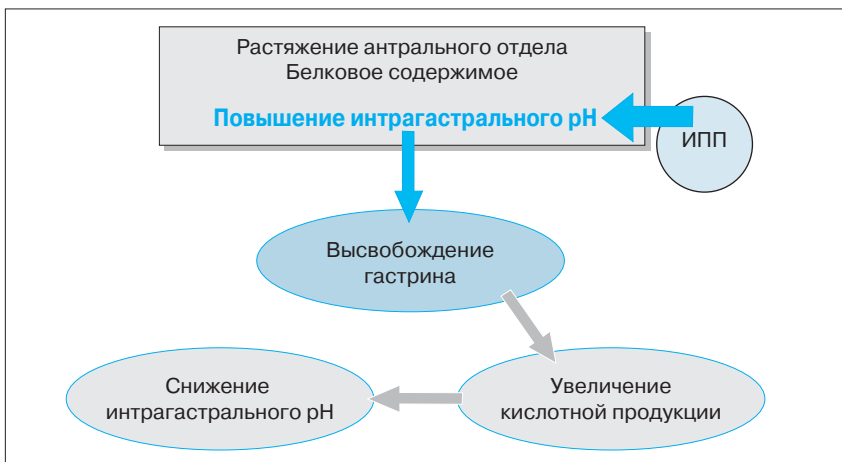


Рис. 3. Регуляция кислотной продукции.

щей терапии блокаторами H_2 -рецепторов гистамина и ИПП [12, 13]. Почему «акселерация» атрофии должна волновать с точки зрения безопасности терапии? Для этого есть очень серьезная причина: атрофический гастрит – это предраковое заболевание. При более подробном изучении взаимоотношения атрофического гастрита и ИПП установлено, что ИПП не оказывают влияния на морфологическую структуру слизистой оболочки желудка. Причина хронического гастрита – инфекция, обусловленная *H. pylori*. ИПП, оказывая выраженное влияние на рН желудка, защищают микроокружение бактерий, практически лишая их жизнеспособности. При монотерапии ИПП *H. pylori* перераспределяются по слизистой оболочке желудка – из антрального отдела переходят в тело желудка, где рН имеет более низкие значения.

Для уточнения этого вопроса было спланировано исследование,

в которое включили 309 больных с ГЭРБ, разделив их на две рандомизированные группы: получавшие поддерживающую терапию омепразолом в течение 3 лет и перенесшие фундопликацию. Установлено, что никакой связи между прогрессированием атрофического гастрита и приемом омепразола нет. В обеих группах прогрессирование атрофического гастрита шло обычными темпами лишь на фоне инфекции, обусловленной *H. pylori* [15]. В. Е. Schenk и соавт. [19] исследовали характеристики гастрита при ГЭРБ в течение 12 мес лечения омепразолом по 40 мг в трех группах: в первой группе больным, у которых обнаружены *H. pylori*, провели эрадикационную терапию; во второй группе больные с инфекцией, обусловленной *H. pylori*, получали плацебо; третью группу составили пациенты без инфекции *H. pylori*. При сохранении *H. pylori* активность воспали-

ния увеличилась в теле желудка, уменьшилась в антральном отделе; при успешной эрадикации *H. pylori* активность воспаления уменьшилась и в теле желудка, и в антральном отделе; у больных без инфекции *H. pylori* никаких гистологических изменений не выявлено.

Итогом этой дискуссии можно считать один из документов FDA (Администрации по пищевым продуктам и лекарственным препаратам) США (1996), в котором констатировано, что длительный прием ИПП не увеличивает риск развития атрофического гастрита, кишечной метаплазии и аденокарциномы желудка.

Таким образом, установлено, что частота нежелательных явлений при приеме ИПП такая же, как при использовании плацебо. Побочные эффекты ИПП, связанные с подавлением желудочной секреции, хорошо изучены и не имеют существенного клинического значения.

Список литературы

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. – М.: ОАО «Издательство «Бионика», 2002. – С. 254–258.
2. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2001. – 304 с.
3. Чего мы достигаем, назначая ингибиторы протонной помпы, и следует ли нам опасаться широкого применения данных препаратов в клинической практике? Материалы «круглого стола» // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 6. – С. 3–6.
4. Claessens A., Heerdink E., van Eijk J. et al. Safety review in 10008 users of lansoprazole in daily practice // Pharm. drug safety. – 2000. – Vol. 9. – P. 383–391.
5. Creutzfeldt W. Efficacy and safety of proton pump inhibitors during long-term treatment // Olbe L., Iton J. Safety and efficacy of proton pump inhibitors. – Amsterdam: Excerpta Medica, 1993. – P. 23–36.
6. Ekman L., Hansson E., Havu N. et al. Toxicological studies on omeprazole // Scand. J. Gastroenterol. – 1985. – Vol. 20 (Suppl. 108). – P. 53–69.
7. Freston J.W., Borch K., Brand S.J. et al.

Effects of hypochlorhydria and hypergastrinemia on structure and function of gastrointestinal cells: a review and analysis // Dig. Dis. Sci. – 1995. – Vol. 40 (Suppl.). – 50S–62S.

8. Freston J.W., Rose P.A., Heller C.A. et al. Safety profile of lansoprazole // Drug safety. – 1999. – Vol. 20. – P. 195–205.
9. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion // Digestion. – 1986. – Vol. 35 (Suppl. 1). – P. 42–55.
10. Joelson S., Joelson I.-B., Lundborg P. et al. Safety experience from long-term treatment with omeprazole // Digestion. – 1992. – Vol. 51 (Suppl. 1). – S. 93–101.
11. Klikenberg-Knol E.C., Nelis F., Dent J. et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety and influence on gastric mucosa // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 661–669.
12. Kuipers E.J., Lundell L., Klikenberg-Knol E.C. et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux oesophagitis treated with omeprazole or fundoplication // New Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1018–1022.
13. Lambert R., Creutzfeldt W., Struber H.G. et al. Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease: gastrin, endocrine cell growth, and gastritis // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 104. – P. 1356–1370.

14. Lloyd-Davies K.A., Rutgerssonet K., Solvell L. Omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome: four-year international study // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 90. – P. 1523 (abstract).
15. Lundell L., Meittinen P., Myrvold H.E. et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 117. – P. 319–326.
16. Maton P., McArthur K., Wank S. et al. Long-term efficacy and safety of omeprazole in Zollinger – Ellison syndrome // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 90. – P. 1537 (abstract).
17. Modlin I.M., Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. – Konstanz: Schnetztor-Verlag GmbH, 1998. – P. 126–142.
18. Schenk B., Kuipers E., Klikenberg-Knol E.C. et al. Hypergastrinaemia during long-term omeprazole treatment: influences of vagal nerve function? Gastric emptying and Helicobacter pylori infection // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1998. – Vol. 12. – P. 605–612.
19. Schenk B., Kuipers E., Nelis G.F. et al. Effect of Helicobacter pylori eradication in chronic gastritis during omeprazole therapy // Gut. – 2000. – Vol. 46. – P. 615–621.
20. Vanderhoff B.T., Tahboub R.M. Proton pump inhibitors: an update // Amer. Family Physician. – 2002. – Vol. 66. – P. 273–280.

УДК 616.34-008.87-092/616.153.1

Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры

Л.И. Буторова, А.В. Калинин

(Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ)

Желудочно-кишечный тракт – сложная экологическая система. Микробиоценозы тонкой и толстой кишок различаются по своим биологическим характеристикам. Дисбактериоз – бактериологическое определение ситуации, наблюдаемой у большинства больных с инфекционными и неинфекционными хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также при длительном применении различных лекарственных препаратов, в первую очередь антибиотиков. В лечении и профилактике дисбактериозов ведущую роль играют неперевариваемые дисахариды, которые способствуют улучшению микроэкологии толстой кишки благодаря избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности резидентной флоры – бифидо- и лактобактерий.

Ключевые слова: микробиоценоз, бифидобактерии, лактобактерии, летучие жирные кислоты, пребиотики, лактулоза.

Современных позиций нормальную микрофлору человека рассматривают как совокупность множества микробиоценозов (биотопов), являющихся интегральной частью его организма.

Микрофлора человека включает около 500 видов бактерий с общим численным составом примерно 10^{15} микробных клеток, что на два порядка превышает численность собственных клеток организма взрослого человека. Из этого числа около 60% микрорганов заселяют различные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), образуя микробиоценозы желудка, тонкой и толстой кишок. Эволюционно сложившиеся постоянные микробные ассоциации биотопов находятся в состоянии динамического равновесия с макроорганизмом и разнообразными факторами внешней среды [3].

С микробиологических позиций любые нарушения качественного состава и количественных соотношений кишечного микробиоценоза можно определить как дисбактериоз (термин предложен А. Nissle в 1916 г.).

В ряде случаев нарушение микробного гомеостаза различных биотопов ЖКТ, обусловленное эндогенными или экзогенными факторами, может манифестировать клинически.

Собственный опыт показывает, что часто в практической деятельности происходит трансформация бактериологического понятия «дисбактериоз» в клинический диагноз, нередко выставляемый на первое место как основное заболевание. При этом изменению бактериального спектра отводится роль не следствия, а причины возникновения различных системных расстройств.

Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта и её основные физиологические функции

Основу (90–98%) нормальной кишечной микрофлоры составляют облигатные анаэробные бактерии: бифидобактерии и бактероиды (последние в связи с трудностями анаэробного культивирования во многих лабораториях не определяют). Они являются главной (аутохтонной, резидентной, индигенной) флорой толстой и прямой кишок. Условно-анаэробные и аэробные бактерии, представленные лактобациллами, кишечными палочками, стрептококками, энтерококками (в сумме 5–10%), составляют сопутствующую (факультативную) флору. К остаточной микрофлоре (0,01%) относятся стафилококки, протей, грибы. Отношение анаэробов к аэробам в норме постоянно – 10:1. В табл. 1 приведены общепринятые

Таблица 1. Распределение микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте

Отдел ЖКТ	Количество, КОЕ/мл	Микроорганизмы
Желудок	0–10 ³	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Candida</i> spp.
Тонкая кишка	10 ² –10 ⁴	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Veillonella</i> spp.
Толстая кишка	10 ¹² –10 ¹⁴	<i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Veillonella</i> spp., <i>Actinomyces</i> spp., <i>Bacillus</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Candida</i> spp.

Примечание. КОЕ – колониеобразующие единицы.

количественные нормативы микробиологически наиболее часто определяемых представителей нормальной флоры ЖКТ.

Резидентная микрофлора желудка представлена кислотоустойчивыми аэробными и факультативно-анаэробными бактериями, дрожжеподобными грибами, располагающимися на поверхности эпителиальных клеток в толще желудочной слизи. Транзиторные микроорганизмы, попадающие в просвет желудка в составе пищевого комка или слюны, обычно погибают в течение получаса под влиянием высокобактерицидного желудочного сока.

Плотность обсеменения тонкой кишки увеличивается в дистальном направлении, абсолютное количество заселяющих каждый биотоп микроорганизмов возрастает вследствие увеличения относительного количества факультативно- и облигатно-анаэробных бактерий. В двенадцатиперстной, тощей кишках и проксимальном отделе подвздошной кишки общее число и состав микрофлоры практически неотличимы от таковых в желудке. Обитающие здесь микроорганизмы локализируются преимущественно пристеночно, образуя пласт из бактериальных клеток, послойно адгезирующих друг к другу и к рецепторам апикальных поверхностей эпителиоцитов крипт. В дистальной части подвздошной кишки число бактериальных клеток увеличивается, причем большая их часть находится в составе кишечного содержимого, т.е. флора, находящаяся в просвете кишки, начинает количественно доминировать над пристеночной.

Основными механизмами, препятствующими избыточному росту бактерий в тонкой кишке, являются:

- сохранившаяся секреция соляной кислоты, ферментов поджелудочной железы и тонкой кишки;
- адекватная пропульсивная моторика тонкой кишки, препятствующая застою кишечного содержимого;
- нормальная функция илеоцекального клапана, предотвращающая ретроградное поступление бактерий из толстой кишки.

Толстая кишка представляет собой наиболее обильно заселенный микроорганизмами отдел ЖКТ: на биомассу микробов приходится 5% от массы толстой кишки и до 55% массы фекалий. В количественном отношении облигатные анаэробы доминируют на всем протяжении толстой кишки, а факультативные анаэробы полностью перестраивают свой метаболизм на анаэробный путь освобождения энергии. Примерно в равных количествах здесь обнаруживаются представители семейства бактероидов (10¹⁰–10¹² в 1 г) и рода бифидобактерий (10⁸–10¹⁰ в 1 г). В дистальной части толстой кишки содержание лактобацилл 10⁶–10⁹, кишечных палочек 10⁶–10⁸, вейонелл 10⁵–10⁶, стрептококков и кандидид 10⁴–10⁵, стафилококков 10²–10⁴ в 1 г. Здесь, как и в тонкой кишке, часть бактерий колонизирует на эпителии крипт, часть – в просвете кишки. Непосредственно в адгезивном контакте с мембранами эпителиоцитов находятся строгие анаэробы (бифидобактерии и бактероиды), далее располагают-

ся факультативные анаэробы (лактобациллы), еще дальше – аэробы. Заключенные в экзополисахаридно-муциновый матрикс (биопленку) микроорганизмы, колонизирующие слизистую оболочку кишечника, обладают более высокой устойчивостью к воздействию разнообразных экзогенных агентов, чем находящиеся в просвете кишки.

Как состав микрофлоры ЖКТ в целом, так и количественные соотношения между родами микроорганизмов представляют собой результат их совместного приспособления друг к другу и к макроорганизму. Факторами, регулирующими микробиоценозу ЖКТ, являются: конкуренция за места адгезии и питательные субстраты; способность самих микроорганизмов к продукции бактериоцинов и возможность противостоять их действию; бактерицидное действие желудочного сока, солей желчных кислот, секреторных иммуноглобулинов; быстрое и постоянное обновление эпителиального покрова слизистой оболочки; активная пропульсивная моторика кишки, обеспечивающая эвакуацию ее содержимого; местные иммунные и воспалительные реакции, сдерживающие инвазию бактерий. Кроме того, существует эволюционно сложившийся «предел насыщения» кишечника, который составляет 10¹² бактериальных клеток в 1 г.

Очевидно, что столь многочисленная и разнообразная по числу составляющих её особой микрофлора ЖКТ не только оказывает местное влияние на колонизируемую ею слизистую оболочку, но и

Таблица 2. Основные функции микрофлоры толстой кишки

Положительные функции	Механизм реализации	Отрицательные функции	Механизм реализации
Колонизационная резистентность	Межмикробный антагонизм Активация иммунной системы	Источник эндогенной инфекции	Гнойно-септические и другие болезни
Детоксикация	Гидролиз продуктов метаболизма: белков, углеводов, жиров	Сенсибилизирующая	Аллергические проявления
Синтетическая	Синтез витаминов, гормонов, антибиотических веществ	Сохранение плазмидных генов	Формирование патогенных клонов
Пищеварительная	Ферментативная Регуляция всасывания Регуляция моторики	Мутагенная активность	Возникновение и развитие опухолей

вносит существенный вклад в общую физиологию организма (табл. 2). Нормальная микрофлора является важной метаболической системой, вовлекаемой в синтез и деградацию собственных и чужеродных субстанций, структурой, на которой происходит абсорбция и через которую идет транслокация как полезных, так и потенциально вредных агентов.

Биологические свойства и защитные функции бифидобактерий и лактобацилл

Ведущую роль в поддержании симбионтных отношений меж-

ду макроорганизмом и его микрофлорой, а также в регуляции межмикробных взаимоотношений играют основные представители индигенных бактерий ЖКТ – бифидобактерии и лактобациллы [2, 3].

Род *Bifidobacterium* (семейство Actinomycetaceae) – строгие анаэробы, грамположительные, кислотонеустойчивые, не образующие спор бактерии. Оптимальные pH 6,0, температура 37–40°C. Ферментируют углеводы с образованием кислот (преимущественно уксусной и молочной). Вырабатывают схожие с антибиотиками субстанции (бактериоцины): бифидин, бифилонг. Ингибируют рост кишечных палочек, клостридий и дру-

гих микроорганизмов (*Salmonella*, *Listeria*, *Campilobacter*, *Shigella*, *Vibrio*).

Род *Lactobacillus* (семейство Lactobacillaceae) – факультативные анаэробы, грамположительные бактерии, оптимальные pH 5,5–5,8, температура 30–40°C. Ферментируют углеводы с образованием главным образом молочной кислоты. Способствуют всасыванию кальция (трансформируя кальций, поступающий с пищей, в легкоусвояемый лактат кальция). Образуют бактериоцины: лактоцины, лактобревин, лактострепцин, низин, диплоцин, гелветицин. Ингибируют рост и размножение бацилл, клостридий,

Таблица 3. Основные функции бифидобактерий и лактобацилл

Функция	Основные физиологические эффекты
Защитная	<p>Механическая защита слизистой оболочки за счет комплиментарности гликолипидов стенки бактерий гликопротеинам мембран энтероцитов</p> <p>Ингибирование патогенных и условно-патогенных микроорганизмов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • конкуренция в борьбе за нутриенты; • образование органических кислот и многоатомных спиртов; • продукция бактериоцинов, перекиси водорода; • снижение pH в просвете кишки. <p>Иммуномоделирующее воздействие:</p> <ul style="list-style-type: none"> • увеличение фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов; • стимуляция образования секреторного IgA; • увеличение содержания цитокинов; • продукция α-, β-, γ-интерферонов.
Регуляция обменных процессов	<p>Сбраживание углеводов с образованием короткоцепочных жирных кислот</p> <p>Синтез ферментов: гликозидаз (α- и β-гликозидазы, α- и β-галактозидазы, β-глюкуронидазы, гемицеллюлазы), расщепляющих невсасывающиеся в тонкой кишке углеводы, протеаз, разрушающих пищеварительные ферменты, липаз, завершающих гидролиз жиров</p> <p>Продукция витаминов: А, группы В, С и К</p> <p>Детоксикация экзогенных и эндогенных субстратов за счет биотрансформации и абсорбции</p>

Таблица 4. Образование летучих жирных кислот

Субстрат	Продукты анаэробного брожения (ЛЖК)
Углеводы	Муравьиная (С-1) Уксусная (С-2) Пропионовая (С-3) n-Масляная (С-4)
Белки	Изомасляная (С-4) (из а/к валина) Изовалериановая (С-5) (из а/к лейцина) Капроновая (С-6)

стрептококков, энтеробактерий, псевдомонад, листерий, кандид.

Значимость данных микроорганизмов по отношению к организму человека сводится к двум взаимосвязанным функциям: участию их в обменных процессах и защите от проникновения инфекции извне. Основные биологические свойства бифидобактерий и лактобацилл, определяющие их ведущее значение в поддержании микробиоценоза толстой кишки, представлены в табл. 3.

Немаловажным средством подавления патогенных и условно-патогенных микроорганизмов является способность лактобацилл и бифидобактерий продуцировать низкомолекулярные метаболиты – монокарбоновые органические кислоты (летучие жирные кислоты – ЛЖК). ЛЖК с длиной цепи до 6, ре-

же 8 атомов углерода (С) являются одним из главных промежуточных и конечных продуктов микробной ферментации углеводов, жиров и белков (табл. 4). В исследованиях, проведенных в последние годы, установлено, что в процессе сбраживания углеводов лактобациллами и бифидобактериями образуются молочная кислота, ЛЖК (уксусная, пропионовая и масляная), многоатомные спирты, газы (H_2 , CO_2 , CH_4 , NH_4 , NO) [1].

Продукты метаболизма кислотообразующих бактерий участвуют в регуляции биоценоза и морфофункционального состояния слизистой оболочки толстой кишки. Ежедневно лишь 10 из 200–1000 ммоль образующихся ЛЖК экскретируют с фекалиями. Остальное их количество абсор-

бируется и через воротную вену достигает печени, где подвергается дальнейшей трансформации. В табл. 5 показаны некоторые функции ЛЖК, имеющие значение для поддержания микробиоценоза толстой кишки.

Факторы, вызывающие нарушения кишечного микробиоценоза

Важнейшими причинами нарушения сбалансированного состояния микрофлоры и, следовательно, снижения уровня колонизационной резистентности являются:

- заболевания ЖКТ, особенно связанные с моторно-секреторными расстройствами (неинфекционной и инфекционной этиологии: бактерии, вирусы, паразиты);
- хронические воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
- продолжительный прием лекарственных препаратов, оказывающих влияние на секрецию пищеварительных желез, моторику и регенерацию эпителия ЖКТ;
- прием антибиотиков (как рациональный, так и иррациональ-

Таблица 5. Основные физиологические эффекты метаболитов бифидобактерий и лактобацилл

Эффект	Ответственные метаболиты
Энергообеспечение эпителия ЛЖК обеспечивают до 20% ежедневной энергетической потребности организма и являются более предпочтительным источником энергии для колоноцитов, чем глюкоза и другие субстраты	Масляная кислота, бутират
Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия Повышение митотической активности энтероцитов крипт и скорости их миграции по микроворсинкам	Бутират
Регулирование моторной активности кишечника Закисление и повышение осмолярности кишечного содержимого стимулирует перистальтику	Молочная, уксусная, муравьиная, пропионовая, масляная кислоты
Поддержание анаэробнозиса Абсорбция ЛЖК через слизистую оболочку кишечника сопровождается связыванием кислорода, поступающего в эту область по капиллярам	Пропионовая, масляная кислоты
Антибактериальный эффект В кислой среде антагонизм бифидо- и лактобактерий к потенциальным патогенам усиливается	Пропионовая, масляная и молочная кислоты, пропионат
Регуляция ионного обмена (поддержание водно-электролитного баланса) Всасывание масляной кислоты способствует увеличению абсорбции Na^+ и H_2O , секреции K^+ и бикарбонатов в просвет кишки	Масляная кислота, бутират

ный) по различным, в том числе по экстрагастроинтестинальным, показаниям;

- последствия оперативных вмешательств (кишечные анастомозы, ваготомия, холецистэктомия и др.);
- свищи различной природы и локализации;
- нерациональное питание, в том числе диеты, приводящие к нарушению процессов переваривания и всасывания;
- радиационные поражения кишечника (постлучевой синдром);
- онкологические заболевания (применение цитостатиков), колоректальный рак;
- злоупотребление процедурами гидромеханического очищения толстой кишки («гидроколонотерапия»).

Поскольку нарушение микробиотенноза тонкой или толстой кишки всегда является вторичным состоянием, лечение должно быть направлено на коррекцию основной патологии и устранение факторов, вызвавших развитие дисбактериоза. Лечение также должно предусматривать создание таких условий в кишечнике, которые способствовали бы благоприятному развитию и поддержанию гомеостаза собственной флоры.

В 1957 г. F. Petuele установил корректирующее действие лактулозы на нарушенный микробиотенноз кишечника новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании. С ее помощью удалось поднять популяционный уровень бифидобактерий от почти нулевого значения до 80–100%. Лактулоза была расценена как бифидогенный фактор, который по аналогии с бифидус-фактором, находящимся

в женском молоке, был признан необходимым для ребенка в качестве пищевой добавки. В настоящее время лактулозу относят к группе пребиотиков – веществ немикробного происхождения, способных оказывать регулирующее влияние на кишечную микрофлору посредством селективной стимуляции роста или активности представителей нормальной микрофлоры.

Лактулоза и микроэкология толстой кишки

Лактулоза является активным веществом препарата «Дюфалак®». Этот сахар не встречается в природе и представляет собой дисахарид, синтезированный посредством химической изомеризации из лактозы.

Принципиальное действие «Дюфалака®» основано на том, что молекула лактулозы не расщепляется ферментами тонкой кишки, вследствие чего она остается интактной вплоть до попадания в толстую кишку, где происходит её разложение под действием бактерий. Она распадается на молочную кислоту и ЛЖК: уксусную, масляную и пропионовую. Общее количество кислот, образующихся из 1 моля олигосахаридных остатков лактулозы, составляет 1,45–1,05 моль, причем преобладает уксусная кислота, но именно она играет ведущую роль в ингибировании роста *Escherichia coli*, многочисленных представителей условно-патогенных бактерий и грибов [8, 10, 15].

Продукты ферментации лактулозы вызывают снижение pH в толстой кишке. При исследовании метабо-

лической активности 64 штаммов микроорганизмов различных родов (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Streptococcus*) установлено, что наиболее активно лактулозу ферментировали бифидобактерии и лактобациллы [11]. Исследование, проведенное на добровольцах, показало, что количество бифидобактерий увеличивается примерно в 3 раза – с 10^9 до 10^{12} [9].

В присутствии лактулозы бифидобактерии способны особенно мощно ингибировать грибы. В исследованиях, выполненных Dunker-Schmidt (1998), установлено, что плотность популяции грибов в этих условиях снижается на 52–65% в течение 24 ч.

В табл. 6 представлены основные механизмы действия лактулозы на микробиотенноз толстой кишки. По влиянию на обменные процессы в толстой кишке лактулоза близка к так называемым пищевым волокнам, хотя является искусственно синтезированным веществом и не имеет характерной для растительных волокон высокомолекулярной структуры.

Роль лактулозы в деконтаминации кишечника

Несмотря на то что острые инфекции чаще протекают в неосложненной форме и, как правило, проходят в течение нескольких дней, лечение их играет важную роль в деконтаминации хронических носителей.

Эффективность лактулозы при лечении хронических носителей сальмонелл оценивали в контроли-

Таблица 6. Влияние лактулозы на микробиотенноз толстой кишки

Транзит в толстую кишку без абсорбции в тонкой кишке	Стимулирование перистальтики толстой кишки Уменьшение повреждающего действия патогенов и их метаболитов
Гидролиз в толстой кишке до ЛЖК (с 1–3 атомами С)	Снижение концентрации ЛЖК (с 4–6 атомами С), образующихся вследствие разложения белка, с которыми связаны токсические эффекты
Снижение pH в толстой кишке	Пролиферация бифидобактерий Пролиферация лактобацилл Ингибирование размножения условно-патогенных и патогенных бактерий (сальмонелл, иерсиний, шигелл)

руемом клиническом испытании, проведенном Werner, и в открытых клинических исследованиях, выполненных Hoffmann и Lubcke. Результаты бактериологического анализа кала были отрицательными в конце лечения у 83–100% пациентов. Исследования показали, что лактулоза способна конкурировать с классическими антибиотиками при лечении больных с несложными формами сальмонеллезной инфекции.

Применение лактулозы приводит к статистически достоверному уменьшению продолжительности выделения бактерий при инфекциях, вызванных иерсиниями [7] и шигеллами [13].

Информация по применению препарата «Дюфалак®»

«Дюфалак®» может достичь слепой кишки в течение 1 ч, если его принять с небольшим количест-

вом жидкости. Поскольку кишечная флора метаболизирует обычную дозу очень быстро, для ускорения эффекта препарат следует применять натощак.

Форма выпуска: сироп и порошок. В 10 мл сиропа содержится 6,67 г лактулозы, в 10 г порошка – 10 г.

Режим дозирования можно варьировать по потребности, как правило, по достижении ежедневного одно- или двукратного опорожнения кишечника. Бифидогенное действие обеспечивается приемом лактулозы в дозе 2–10 г в день (типичная дозировка для большего числа олигосахаридных препаратов, по данным японских микробиологов). Больным старшего возраста для достижения удовлетворительного эффекта часто требуются более высокие дозы – 10–20 г в сутки.

Разложение лактулозы в толстой кишке не приводит к образованию нефизиологических веществ. «Дюфалак®» изменяет кис-

лотность и объем содержимого кишечника, влияет на микрофлору, как при употреблении клетчатки. Длительное применение препарата не только совершенно безвредно, но и помогает сохранить или восстановить нормальную функцию кишечника.

«Дюфалак®» может быть показан новорожденным, находящимся на искусственном вскармливании; людям пожилого и старческого возраста, страдающим хроническими заболеваниями (в том числе экстрагастроэнтерологическими), которым требуются постоянная медикаментозная коррекция и частые госпитализации; больным, получающим антибиотики и/или препараты, способные вызвать запор в качестве побочного действия; реконвалесцентам после сальмонеллеза и кишечных инфекций; больным сахарным диабетом, с почечной недостаточностью; пациентам после операций на органах ЖКТ.

Список литературы

1. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. и др. Летучие жирные кислоты и их диагностическое и прогностическое значение в гастроэнтерологической клинике // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – № 5. – С. 63–70.
2. Бабин В.Н., Минушкин О.Н. и др. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин-микрофлора // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 6. – С. 76–82.
3. Воробьев А.А., Лыкова Е.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции // Журн. микробиол. – 1999. – № 6. – С. 102–105.
4. Григорьев П.Я., Коровина В.И. и др. Изменения родового состава кишечной микрофлоры и степени обсемененности кишечника: бактериологическая характеристика, клиническое значение, вопросы тера-

- пии // Практикующий врач. – 1999. – № 3. – С. 14–18.
5. Максимов В.И., Родоман В.Е. Лактулоза и микроэкология толстой кишки // Журн. микробиол. – 1998. – № 5. – С. 101–107.
6. Шендеров В.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. – М.: Издательство «ГРЕНТЬ», 1998.
7. Ющук Н.Д., Набокова Н.Ю. Интестинальный дисбактериоз у пациентов с иерсиниозом и псевдотуберкулезом и коррекция его биологическими препаратами // Тер. арх. – 1994. – С. 17–18.
8. Aserkoff B., Benett J. Effekt of antibiotic therapy in acute salmonellosis on the faecal excretion of salmonellae // J. Med. – 1969. – Н. 636–400.
9. Ballougue J., Schumann C. Effect of Lactulose and Lactitol on Colonic Microflora and Enzymatic Activity // J. Gastroenterol. – 1997. – № 32, Suppl 222. – P. 41–44.

10. Bernhardt H., Knoke M. Mycological aspects of gastrointestinal microflora // J. Gastroenterol. – 1997. – № 32, Suppl. 222. – P. 102–106.
11. Conn H., Floch M. Effects of lactulose and Lactobacillus acidophilus on the fecal flora // Amer J. Clin. Nutr. – 1970. – P. – 94.
12. Dunker-Schmidt C., Shumann C. Lactulose-Pulver-wirksam bei Candida-Mykosen des Darms? // Arztliche Praxis. – 1998.
13. Hansson H., Barkenius G. Controlled comparison of nalidixic acid or lactulose with placebo in shigellosis // J. Infect. Dis. – 1981. – P. 191–193.
14. Petuele F. ber den Bifidusfactor Lactulose // Bifidobact. Microflora. – 1986. – P. 3–11.
15. Terada A., Hara H. Effect of lactulose on the composition and metabolic activity of the human faecal flora // Microbial Ecol. Health. Dis. – 1992. – P. 43–50.

УДК 616.972-078-06:616.36-002

Влияние гепатитов различной этиологии на серологические реакции, используемые при обследовании на сифилис

А.В. Афонин, В.А. Молочков

(Отделение дерматовенерологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, КВД г. Балашихи Московской области)

Исследование посвящено изучению причин ложноположительных реакций, проводимых при обследовании на сифилис, и серорезистентности при его лечении. Обследованы 486 больных с различными формами гепатита и 91 больной сифилисом, по поводу которого проведена полноценная антибиотикотерапия, но была отмечена серорезистентность. Установлено, что причиной серорезистентности и ложноположительных реакций на сифилис могут быть вирусные гепатиты различной этиологии.

Ключевые слова: сифилис, вирусный гепатит, серологические маркеры.

Диагностика сифилиса в Российской Федерации регламентируется приказом МЗ РФ № 87 от 26.03.2001 г. и основывается на результатах комплекса реакций, в который входят микрореакции (МР) с кардиолипидным антигеном, являющиеся отборочным тестом, иммуноферментный анализ (ИФА) с антигеном из культуральных или патогенных бледных трепонем, реакция прямой гемагглютинации (РПГА) с тем же антигеном, реакция иммунофлюоресценции (РИФ) в различных модификациях, комплекс серологических реакций (КСР), состоящий из реакций связывания компонента (РСК) – реакции Вассермана (RW) и реакции иммобилизации трепонем (РИТ). Данные реакции высокочувствительны и высокоспецифичны и относятся к подтверждающим тестам на сифилис. К 2006 г. КСР будет окончательно заменен ИФА и РПГА, однако в настоящее время КСР и, в частности, его ос-

новную реакцию – RW широко применяют для обследования населения на сифилис.

Положительные серологические реакции на сифилис у больных, у которых его нет, так называемые ложноположительные реакции, и феномен серорезистентности при лечении сифилитической инфекции – важная проблема дерматовенерологии. В ситуации, когда врач сталкивается с этими явлениями, он должен решить, что делать: лечить или не лечить? От решения этого вопроса иногда в определенной степени зависит социальный статус больного. Общей причины этих явлений, по-видимому, не существует, поскольку изменения в сыворотке крови при некоторых заболеваниях могут иметь много общего с изменениями, которые обнаруживают в сыворотке больных сифилисом.

Ложноположительные результаты серологических реакций можно объяснить присутствием в организме микроорганизмов, имеющих общие антигены, – возбудителей

трепанематозов, лептоспироза, возвратного тифа, туберкулеза, лепры. При заболеваниях, при которых происходят изменения липидного обмена и глобулинов сыворотки крови, также возможны ложноположительные реакции. В эту группу можно отнести коллагенозы, эндокардиты, малярию, инфаркты миокарда и мозга, онкологические заболевания [3].

Н.М. Овчинников выделяет три группы причин ложноположительных реакций [12, 14]:

- инфекционные заболевания, возбудители которых имеют антигенное сходство с бледной трепонемой (возвратный тиф, фрамбезия, беджель, пинта, лептоспирозы, воспалительные процессы, обусловленные трепонемами, сапрофитирующими в полости рта и на половых органах);
- физиологические и патологические состояния, приводящие к изменению обмена веществ, особенно липидного (беременность, подагра, сыпной тиф, малярия,

пневмония, лепра, эндокардит, диффузные болезни соединительной ткани, инфаркт миокарда, сотрясение мозга, искусственная иммунизация, онкологические заболевания, отравление свинцом, фосфором, хлороформом, прием салицилата натрия, дигиталиса);

- технические погрешности при постановке реакции.

Некоторые авторы считают, что серорезистентность обусловлена персистенцией хронической инфекции (туберкулез, лепра, малярия, лептоспироз) в организме, что может быть связано с видовыми антигенами [3]. Другие исследователи объясняют этот феномен наличием очагов скрытой сифилитической инфекции и изменениями в цереброспинальной жидкости [5]. Имеются сообщения о роли изменений глобулинового и липидного обмена в развитии серорезистентности [3, 4, 12]. Получены данные о положительных результатах неспецифических реакций при аутоиммунных гепатитах [4].

Острые и хронические гепатиты различной этиологии, сопровождаемые, как правило, цитолитическим синдромом, протекают с нарушением глобулинового и липидного обмена [2, 4, 8, 10]. Индикаторами цитолитического синдрома при повреждениях гепатоцитов, в первую очередь их цитоплазмы и органелл, являются ферменты сыворотки крови, прежде всего аспартатаминотрансфераза (АсАТ) и аланинаминотрансфераза (АлАТ). АлАТ сосредоточена в цитоплазме печеночных клеток, АсАТ – в основном в митохондриях и в небольшом количестве в цитоплазме гепатоцитов. Наиболее выраженная гиперферментемия наблюдается при остром гепатите, менее значительная – при хронических гепатитах различной этиологии и циррозе [2, 10].

Заболееваемость вирусными гепатитами постоянно повышается. По данным ВОЗ, во всем мире число только хронических носителей вируса гепатита В достигает 500 млн человек. В настоящее время хорошо известны вирусы гепатитов

А, В, С, D, E, G, TTV, Sen. В зависимости от течения патологического процесса гепатиты делят на острые и хронические. Гепатиты А и Е являются острыми и, как правило, заканчиваются выздоровлением пациента. Вирусы гепатитов В и D могут привести к развитию как острого, так и хронического процесса. Возбудитель гепатита D вызывает поражение печени только в присутствии вируса гепатита В. Вирус гепатита С обычно обуславливает формирование хронического гепатита с возможным последующим прогрессированием процесса [2].

Нами проведены:

- обследование больных гепатитами различной этиологии при помощи РСК с кардиолипидным и трепонемным антигенами;
- обследование больных сифилисом, получавших полноценную антибиотикотерапию, у которых установлена серорезистентность, с целью выявления гепатита.

В первом исследовании из 486 больных с различными формами гепатита у 27 получены положительные результаты RW. У 2 из них установлен диагноз скрытого сифилиса. Данные, полученные при обследовании остальных 25 больных и сборе их анамнеза, позволили интерпретировать результаты RW как ложноположительные.

С целью установления этиологии гепатита и причины ложноположительных результатов RW указанная выше группа больных была разделена на подгруппы. В подгруппе, состоявшей из 131 больного с гепатитом А в возрасте 22–28 лет, результаты RW были положительными (+++, ++++) у 3 (2 мужчин и 1 женщины) (титр 1:40 – 1:80). Показатели АсАТ колебались от 51,6 до 78,4 МЕ/л при норме 14–47 МЕ/л, а уровень АлАТ – от 26,2 до 88,6 МЕ/л при норме 7–53 МЕ/л. Результаты УЗИ печени – диффузные изменения у всех 3 пациентов и гепатомегалия у одного – подтверждали диагноз гепатита.

В подгруппе, включавшей 162 больных гепатитом В в возрасте

21–43 лет, положительные результаты RW (+++, ++++) получены у 6 (4 мужчин и 2 женщины) (титр 1:40 – 1:80). Показатели АсАТ колебались от 36,4 до 81,4 МЕ/л, АлАТ – от 38,0 до 101,0 МЕ/л. При УЗИ печени у всех 6 пациентов в ней обнаружены диффузные изменения с мелкими эхопозитивными образованиями, что послужило подтверждением диагноза гепатита.

Из 108 больных гепатитом С результаты RW были положительными (+++, ++++) у 2 мужчин в возрасте 23 и 34 лет (титр 1:40 – 1:80). Показатели АсАТ составляли 58,4–84,4 МЕ/л, АлАТ – 38,5–101,8 МЕ/л. Выявленные у обоих пациентов при УЗИ диффузные изменения в печени с эхопозитивными и эхонегативными образованиями подтверждали диагноз гепатита.

В подгруппе, состоявшей из 28 больных с сочетанным гепатитом А, В, С, положительные результаты RW (+++, ++++) получены у 3 (2 женщины и 1 мужчины) в возрасте 23–38 лет (титр 1:40 – 1:80). Показатели АсАТ колебались от 40,5 до 80,6 МЕ/л, АлАТ – от 38 до 101 МЕ/л. Диффузные изменения паренхимы печени с очажками высокой эхогенности и эхонегативные образования, обнаруженные при УЗИ, свидетельствовали о наличии гепатита.

Из 26 больных с сочетанным гепатитом В и С результаты RW были положительными (+++) у одного мужчины в возрасте 31 года (титр 1:80). Уровень АсАТ составил 50,3 МЕ/л, АлАТ – 66,5 МЕ/л. При УЗИ выявлены гепатоспленомегалия, диффузные изменения в печени с эхонегативными образованиями и уплотнение капсулы печени, что позволило подтвердить диагноз гепатита.

В подгруппе, включавшей 21 больного с сочетанным гепатитом А и В, положительные результаты RW (+++) зарегистрированы у одной женщины 37 лет. Показатель АсАТ составил 34,5 МЕ/л, АлАТ – 48,5 МЕ/л. Обнаруженные при УЗИ печени гепатомегалия, уп-

лотнение капсулы печени, множественные эхопозитивные и эхонегативные образования указывали на наличие гепатита.

У одного пациента – мужчины в возрасте 42 лет, у которого получены положительные результаты RW (++++, титр 1:80), диагностирован гепатит E. Уровень АсАТ составил 60,3 МЕ/л, АлАТ – 86,5 МЕ/л. Результаты УЗИ печени – гепатоспленомегалия с уплотнением ее капсулы, множественными эхопозитивными и эхонегативными образованиями – подтверждали диагноз гепатита.

У 8 пациентов, у которых результаты RW были положительными (+++), титр 1:40 – 1:80), гепатит не обнаружен. Показатели АсАТ колебались от 30,5 до 90,6 МЕ/л, АлАТ – до 101,3 МЕ/л.

Во втором исследовании проведено обследование 1138 больных с различными формами сифилиса, по поводу которого им была проведена полноценная антибиотикотерапия. У 91 (7,9%) пациента в течение 1 года результаты серологических реакций на сифилис остались положительными (титры 1:10 – 1:160), что было расценено как серорезистентность.

С целью выявления гепатита у пациентов этой группы проведены УЗИ печени, биохимическое и се-

рологическое исследования крови. У 7 (7,8%) из них, 4 мужчин и 3 женщин в возрасте 21–42 лет, был установлен диагноз гепатита.

У пациента 42 лет (RW титр 1:40) в сыворотке крови обнаружены HBsAg, и HBV ДНК. Уровень АсАТ составил 65 МЕ/л (при норме 14 – 47 МЕ/л), АлАТ – 80 МЕ/л (при норме 7 – 53 МЕ/л), на основании чего был установлен диагноз гепатита В. Результаты УЗИ печени подтверждали наличие гепатита. В связи с тем что диагноз не вызывал сомнений, биопсию не производили.

У больной 36 лет (RW титр 1:80) в сыворотке крови выявлены HBsAg и HBV ДНК. Уровень АсАТ составил 95 МЕ/л, АлАТ – 110 МЕ/л. Результаты УЗИ печени подтверждали наличие гепатита. На основании результатов исследований был установлен диагноз хронического гепатита В. Ввиду очевидности диагноза биопсию не производили.

У пациента 28 лет (RW титр 1:40) обнаружены анти-HCV и HCV РНК в сыворотке крови. Уровень АсАТ равнялся 80 МЕ/л, АлАТ – 105 МЕ/л. Выявленные при УЗИ печени диффузные поражения подтверждали диагноз гепатита.

У остальных 4 больных, 2 женщин в возрасте 28 и 33 лет и 2 мужчин в возрасте 27 и 35 лет, у кото-

рых уровень АсАТ колебался от 64 до 95 МЕ/л, а АлАТ – от 73 до 103 МЕ/л, на основании результатов ПЦР было исключено наличие вирусов гепатита А, Е и G. Подтверждением диагноза послужили и данные, полученные при УЗИ печени. Пациенты этой группы были обследованы для выявления аутоиммунного гепатита. С этой целью определяли титры антинуклеарных антител и антител к гладкой мускулатуре. Уровень антител к гладкой мускулатуре и ДНК был ниже 1:80, что позволило исключить аутоиммунный гепатит.

Таким образом, на основании результатов исследования крови больных с различными формами гепатита были сделаны следующие выводы.

Выводы

1. В 5,1% случаев получены ложноположительные результаты реакций на сифилис.

2. Причиной серорезистентности у 7,7% пациентов, которым было проведено полноценное противосифилитическое лечение, мог быть гепатит различной этиологии.

3. Эти данные следует учитывать при разработке тактики ведения больных с сифилитической инфекцией.

Список литературы

1. Вирусные гепатиты: Сборник нормативно-методических материалов. – М., 1998.
2. Глоzman В.Н., Кирманс Р.Е., Первушина Н.В., Шур А.А. Некоторые клинико-иммунологические аспекты серорезистентности сифилиса // Вестн. дерматол. – 1991. – № 9. – С. 32–33.
3. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. – М., 2001.
4. Краткое руководство по гастроэнтерологии/ Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2001.
5. Люнель Ф. Кожные проявления при

6. ВГС-инфекции: Материалы II международных курсов по диагностике, клинике, лечению и предупреждению ИППП/ВИЧ-инфекции. – Женева, ВОЗ, 2001.
6. Лямперт И.М. Этиология, иммунология и иммунопатология ревматизма. – М., 1972.
7. Маркин И.Я., Лезвинская Е.М., Патаридзе И.Ф., Сочугов Б.М. // Вестн. дерматол. – 1989. – № 5. – С. 27–29.
8. Милич М.В. Серологическая резистентность при сифилисе. – М., 1984.
9. Назаров П.Г., Старченко М.Е., Касаткин Е.В., Данилов С.И. Новая концепция формирования серорезистентности при сифилисе // Вестн. дерматол. – 1996. – № 6. – С. 11–16.

10. Овчинников Н.М., Беднова В.Н., Делекторский В.В. Лабораторная диагностика заболеваний, передающихся половым путем. – М.: Медицина, 1987.
11. Рассказов Н.И., Ермолин Г.А., Чалов В.В., Магарышкина О.В. // Вестн. дерматол. – 1991. – № 8. – С. 25–27.
12. Фриго Н.В. Современные критерии дифференциальной диагностики сифилиса и ложноположительных результатов стандартных серологических реакций на сифилис: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2001.
13. Царанди И.Ф. // Вестн. дерматол. – № 12. – С. 23–24.
14. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999.

УДК 616.155.191-039.1:616.146.4-005.6


Шестилетнее наблюдение за больной с истинной полицитемией, дебютировавшей синдромом Бадда–Киари

В.А. Цырик, К.В. Дзюба, А.В. Калинин, А.Ф. Логинов

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

Редко встречающееся обструктивное поражение печеночных вен – синдром Бадда–Киари – может быть как первичной патологией, так и вторичным поражением венозной системы печени. В статье приведено описание истории болезни, характеризовавшейся значительной продолжительностью (6 лет) и трудностями на начальном этапе диагностики, связанными с атипичным течением основного заболевания, приведшего к обструкции печеночных вен, – истинной полицитемии.

Ключевые слова: синдром Бадда–Киари, истинная полицитемия, лечение.

 бструктивное поражение печеночных вен – синдром Бадда–Киари – редкое заболевание. Синдром Бадда–Киари диагностирован у 5 (0,26%) из 1895 больных циррозом печени, прошедших лечение в Главном военном клиническом госпитале (ГВКГ) им. Н.Н. Бурденко в период с 1946 по 1995 г. У 3 из 5 больных развитие синдрома было связано с истинной полицитемией (эритремией), у одной – с постабразивным сепсисом; у одного больного причина развития синдрома не установлена. Тромбоз крупных ветвей печеночных вен выявлен у 4 больных, обтурирующий эндофлебит – у одной.

В 4 случаях течение болезни было хроническим (от 1 года до 2 лет), в одном – подострым (менее 4 мес). У всех 5 больных наблюдались выраженная гепатомегалия и асцит разных размеров. Жалобы на постоянные или периодически возникавшие интенсивные боли в

правом подреберье, особенно выраженные при подостром течении, предъявляли 4 пациента. Все 5 больных умерли.

Приводим 6-е наблюдение, которое отличается от прежних значительной продолжительностью (6 лет) заболевания и диагностическими трудностями на начальном этапе, связанными с атипичным течением истинной полицитемии.

Больная Б., 1959 г. рождения, с 1995 по 2001 г. неоднократно проходила обследование в стационаре. В 1995 г. при диспансерном обследовании в периферической крови выявлено изолированное увеличение количества палочкоядерных лейкоцитов до 16–18%, а при УЗИ – спленомегалия (размер селезенки 15 × 7 см). Жалобы на патологию органов брюшной полости отсутствовали. В феврале–марте 1996 г. появилась тяжесть в левом подреберье, стала более выраженной спленомегалия (размер селезенки 19 × 7,5 см). При пальпации живота стало опре-

деляться существенное уплотнение печени, ее левая доля представлялась «опухолевидно» увеличенной и выступала из-под края реберной дуги на 12–14 см. В июне 1996 г. появились асцит и общая слабость. Первоначально заболевание было расценено как тромбофлебитическая спленомегалия. Обсуждался вопрос о спленэктомии. В периферической крови палочкоядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле возрос до 48–50%.

В октябре 1996 г. больная госпитализирована в ГВКГ. Анализ периферической крови при поступлении: СОЭ 1–4 мм/ч, количество эритроцитов до $5,0\text{--}6,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$ (микроцитоз), тромбоцитов до $487,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

При биохимическом исследовании крови обнаружена гипербилирубинемия за счет увеличения содержания прямого билирубина. Отмечено повышение уровня общего билирубина до 31,9–38,5 мкмоль/л, прямого – до 18,1–25,1 мкмоль/л, гаммаглутамилтранс-

пептидазы – до 240 ед. Маркеры вирусного гепатита отсутствовали. Уровень сывороточного железа снижен в 2 раза. При объективном обследовании выявлены выраженный асцит, гепатоспленомегалия, расширение венозной сети на передней брюшной стенке. На данном этапе установлен предположительный диагноз – гепатолиенальный синдром, причину развития которого требовалось уточнить. Необходимо было исключить системные заболевания крови (миелофиброз, истинная полицитемия), врожденные и приобретенные дефекты сосудов портальной системы, хронические диффузные поражения печени, некоторые заболевания обмена веществ, хронические инфекции и паразитарные болезни.

Эзофагогастрофиброскопия позволила установить отсутствие расширения вен пищевода. При УЗИ обнаружены диффузные изменения паренхимы печени, выраженная спленомегалия, асцит. С помощью компьютерной томографии (КТ) установлено увеличение печени, в основном левой и хвостатой долей, разных по плотности, но с однородной по структуре паренхимой, и селезенки до 22 см (рис. 1). Результаты лапароскопии: значительное увеличение печени, преимущественно левой доли; поверхность печени ровная, блестящая, мускатного вида; край левой доли заострен. При инструментальной пальпации печень эла-

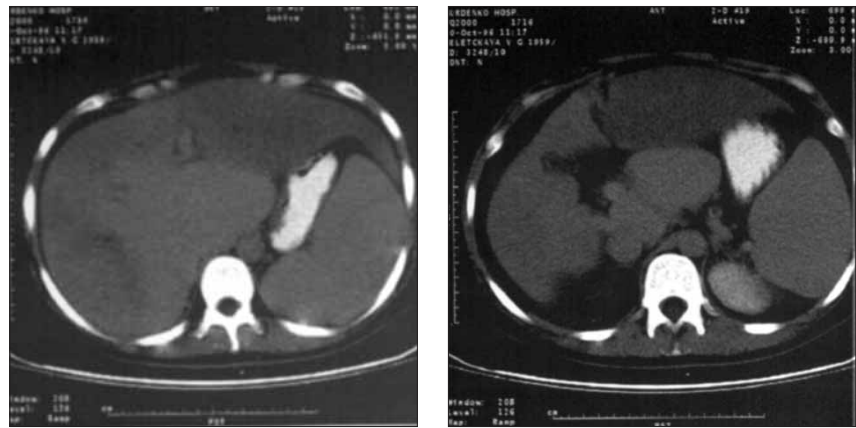


Рис. 1. Компьютерные томограммы (от 10.10.1996 г.). Объяснение в тексте

стичной консистенции. Селезенка увеличена, тёмно-вишнёвого цвета, поверхность ее гладкая, при инструментальной пальпации эластичная. От проведения биопсии печени было решено воздержаться из-за опасности развития массивного кровотечения. При повторном УЗИ с применением доплерографии зарегистрированы признаки тромбоза печеночных вен, наличие тромба нижней полой вены ниже места впадения печеночных вен. Целиакография (рис. 2) позволила выявить спленомегалию и портальную гипертензию, по-видимому, с внутри- или постпеченочным блоком. При кавографии отмечены лишь признаки сужения просвета нижней полой вены на этом же уровне, вероятнее всего, вследствие компрессии извне. Предположили наличие синдрома Бадда–Киари, основными причи-

нами развития которого у данной пациентки могли быть истинная полицитемия, пороки развития и тромбоз нижней полой вены, первичные опухоли печени или ее поражение метастатического характера, цирроз печени.

Таким образом, при первом обследовании получены достаточно противоречивые данные. Согласно результатам одних исследований (УЗИ, КТ), патология вен печени отсутствовала. В других исследованиях (лапароскопия) констатировано наличие портальной гипертензии и даже установлен уровень блокады венозной системы (целиакография). При инструментальных исследованиях не выявлено признаков опухоли печени, за исключением радионуклидной сцинтиграфии (см. таблицу). Между тем первоначально, по клиническим данным, бластома печени казалась вероят-

Результаты первых инструментальных исследований (октябрь 1996 г.)

Исследование	Увеличение печени	Увеличение селезенки	Состояние воротных и печеночных вен	Подозрение на опухоль печени
УЗИ (14.10)	Значительное	Значительное	Сохранен кровоток	Нет
КТ (10.10)	Значительное, особенно квадратной доли, плотный жировой гепатоз	Умеренное	Норма	Нет
Целиакография (12.07)	–	Огромное	Умеренно расширенные воротная и селезеночная вены	Нет
Сцинтиграфия (25.10)	Особенно левой доли	Значительное	–	В переднижних отделах левой доли
Лапароскопия (18.10)	Значительное, особенно левой доли, печень мускатного вида	Есть	Признаки портальной гипертензии	Нет



Рис. 2. Целиакограмма (от 12.07.1996 г.).
Объяснение в тексте

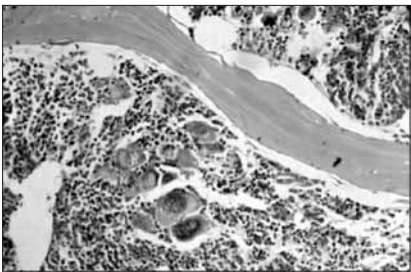


Рис. 3. Микрофото трепанобиоптата.
Объяснение в тексте

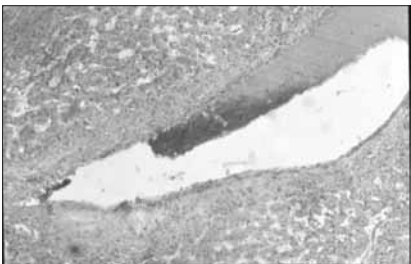


Рис. 4. Микрофото ткани печени при
открытой биопсии во время лапаротомии.
Объяснение в тексте

ной. Для исключения истинной полицитемии выполнили стерильную пункцию: патология не выявлена. Произведена трепанобиопсия. При гистологическом исследовании полученного материала убедительных данных о наличии миелофиброза не получено (рис. 3).

Для установления окончательного диагноза был собран широкий консилиум с привлечением всех

участвовавших в диагностике специалистов. Решение консилиума врачей – произвести диагностическую лапаротомию с возможной последующей резекцией части печени. На операции обнаружены выраженные венозные коллатерали в передней брюшной стенке, а также в зоне круглой связки печени и желудка, выраженная гепатомегалия, преимущественно за счет левой доли. Все сегменты печени, кроме III, были серого цвета, тестоватой консистенции и отчасти напоминали кавернозную гемангиому. Селезенка значительно увеличена, по плотности и цвету такая же, как печень. Предположили ангиосаркому печени. Выполнены пункционная биопсия левой доли печени и открытая биопсия в зоне V сегмента. По результатам морфологического исследования печени сделано заключение о наличии постсинусоидального блока и дистрофических изменений гепатоцитов (рис. 4).

Таким образом, на основании результатов доплерографии, морфологической структуры печени в сочетании с общеклинической картиной установлен тромбоз печеночных вен (синдром Бадда–Киари). Наличие эритроцитоза, тромбоцитоза, уменьшение СОЭ давало основание предположить наличие истинной полицитемии, явившейся причиной тромбоза.

Проведено лечение, направленное на устранение асцита. Применяли лазикс в высоких дозах (до 320 мг/сут), альдактон, выполнен лапароцентез. Кроме того, использовали препараты гидрохлорида мочевины (гидреа) и железа, производили кровопускание. На этом фоне асцит стал управляемым, уменьшилось число эритроцитов и тромбоцитов.

В течение последующих не-

скольких лет состояние больной оставалось стабильным благодаря применению дезагрегантов и мочегонных препаратов в высоких дозах. При контрольном доплерографическом исследовании в марте 1997 г. признаков тромбоза нижней полой вены не выявлено, однако сохранялись симптомы тромбоза печеночных вен. Асцит на фоне приема мочегонных препаратов в адекватных дозах не нарастал.

Больная обследована в мае 2001 и 2002 г. Самочувствие удовлетворительное. Печень стала более плотной, нижний край неровный. В крови сохраняются эритроцитоз ($5,8 \cdot 10^{12}/л$), тромбоцитоз ($600,0 \cdot 10^9/л$); СОЭ 2 мм/ч. При УЗИ, как и раньше, определяются асцит, гепатомегалия, неоднородность паренхимы печени, крупная зернистость с признаками уплотнения паравазальных и перипортальных структур, выраженная спленомегалия; отсутствуют признаки расширения и тромбоза воротной вены, т.е. имеется картина малоактивного цирроза печени.

Таким образом, представлен редкий случай длительного (6 лет) наблюдения за больной с атипичным вариантом истинной полицитемии, проявившейся синдромом тромбоза печеночных вен и характеризовавшейся относительно доброкачественным течением, по-видимому, благодаря рациональному лечению. Диагностические трудности на начальном этапе были связаны прежде всего с клиническими особенностями течения истинной полицитемии, не позволившими диагностировать ее в ранние сроки. После установления гематологического диагноза и проведения рационального лечения истинной полицитемии течение синдрома Бадда–Киари существенно смягчилось.

Вакцинация против гепатита А больных гепатитом С

В США ежегодно около 180 000 человек инфицируются вирусом гепатита А. Наличие этого вируса у пациентов с вирусным гепатитом С ассоциируется с высоким риском развития фульминантной печеночной недостаточности (35%). В связи с этим некоторые специалисты рекомендуют больным гепатитом С и пациентам, имеющим факторы риска развития заболеваний печени, проводить вакцинацию против вируса гепатита А. Однако неясно, должна ли эта тактика быть универсальной, т.е. вакцинация всех больных гепатитом С, или прицельной, т.е. вакцинация только

тех больных, у которых результаты тестирования на наличие антител к вирусу гепатита А отрицательные.

В данном исследовании сравнивали соотношение стоимость/эффективность (с использованием модели Маркова) при прицельной или универсальной вакцинации больных хроническим гепатитом С.

Выводы были основаны на результатах скрининга (стоимость 25 долл. США) и вакцинации (120 долл. США) пациентов в возрасте 45 лет при сравнении с невакцинированными пациентами, страдающими гепатитом С. Установлено, что вакцинация только пациентов с отрицательным

результатом анализа на антитела к вирусу гепатита А стоит на 103 долл. США дороже (в пересчете на одного пациента). Соотношение стоимость/эффективность при этом составило 51 000 долл. США.

Соотношение стоимость/эффективность в пределах 50 000 – 100 000 долл. США считается оптимальным. Результаты исследования подтверждают целесообразность вакцинации только больных гепатитом С, ранее не болевших гепатитом А. Также показано, что универсальная вакцинация значительно увеличивает общую выживаемость больных.

Arguedas M. R. et al. The cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in patients with chronic hepatitis C viral infection in the United States // Amer. J. Gastroenterol. – 2002. – Mar. – Vol. 97. – P. 721–728.

Контроль за частотой развития рецидивов колоректального рака

Больные, которым произведена резекция толстой кишки по поводу рака, входят в группу риска развития рецидива множественного колоректального рака. Международные рекомендации предусматривают проведение периоперационной колоноскопии, контрольной колоноскопии ежегодно или 1 раз в 3 года, а также сбор семейного анамнеза при подозрении на наследственный непוליпозный колоректальный рак. В данном исследовании изучена частота рецидивирования множественного колоректального рака в группе из 3278 пациентов, которым выполнена резекция толстой кишки по поводу колоректального рака II или III стадии с последующей адъювантной химиотерапией 5-фторурацилом. Протокол исследования предусматривал про-

ведение контрольного обследования, включавшего выполнение колоно- или сигмоскопии через 6, 12 и 18 мес после операции, а затем ежегодно.

У 42 больных множественный колоректальный рак был выявлен в течение более 15 человеко-лет (5-летняя частота составила 1,5%). Этот показатель оказался сопоставим с показателями как стандартной распространённости колоректального рака (1,6%), так и частоты его развития после полипэктомии (6,8%). Из 24 пациентов с множественным колоректальным раком через 2 года после установления первичного диагноза у 19 при контрольном обследовании патология не выявлена. У 18 больных, у которых более чем через 2 года после первичной диагностики рака рецидив, средний срок проведения кон-

трольной колоноскопии составил 21 мес. Четырнадцать больным контрольное обследование проведено через 3 года после первичной диагностики.

Полученные данные трактовать достаточно трудно в связи с отсутствием подробной информации о проведенном периоперационном исследовании. Следует учитывать, что более чем половине больных, у которых рецидив колоректального рака, диагноз установлен через 2 года после первичного выявления рака и многие пациенты не подвергались контрольному обследованию, предусмотренному протоколом. Представляется целесообразным тщательное исследование гистологической структуры опухолей для определения «вклада» плоскоклеточных опухолей в общую структуру рецидивов колоректального рака.

Green R. J. et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy // Ann. Intern. Med. – 2002. – Vol. 136. – P. 261–269.

Сравнительная оценка эффективности ботулинического токсина и баллонной дилатации в лечении ахалазии кардии

Установлено, что ботулинический токсин, оказывающий блокирующее действие на высвобождающие ацетилхолина из холинергических нейронов, эффективен при лечении ахалазии кардии. В данном исследовании был проведен сравнительный анализ долгосрочных результатов лечения 37 пациентов с ахалазией: 23 – после инъекции ботулинического токсина, 14 – после баллонной пневмокардиодилатации.

У 17 больных получены хорошие клинические результаты после первой инъекции ботулинического токсина, у 2 – после второй (в целом на лечение ответили 83%).

У 11 пациентов эффект баллонной дилатации зарегистрирован после проведения первой процедуры, у 2 – после повторной (всего у 93%). Незначительные осложнения наблюдались в обеих группах. У всех больных отмечены значительное уменьшение выраженности клинических симптомов и снижение давления нижнего пищеводного сфинктера.

Через 12 мес не выявлено преимуществ ни одного из лечебных подходов, однако через 24 мес результаты баллонной дилатации превосходили таковые инъекции ботулинического токсина. Спустя 48 мес после применения ботулинического токсина у всех больных

отмечен рецидив симптомов. Для обоих методов лечения соотношение стоимость/эффективность через 48 мес было одинаковым.

Результаты исследования показали, что при ахалазии кардии инъекция ботулинического токсина по стоимости является эффективной альтернативой пневмокардиодилатации. В то же время соотношение стоимость/эффективность для инъекции ботулинического токсина быстро уменьшается через 2 года после процедуры, поэтому его целесообразно применять только у больных, которым баллонная дилатация или операция противопоказаны.

Allescher H. D. et al. Treatment of achalasia: botulinum toxin injection vs. pneumatic balloon dilation. A prospective study with long-term follow-up // Endoscopy. – 2001. – Vol. 33. – P. 1007–1017.

Школа клинициста

ЗАДАЧА

Мужчина 57 лет внезапно почувствовал острую разлитую боль в животе, более выраженную в околопупочной области. Самостоятельно принимал спазмолитики (баралгин, но-шпа), которые дали слабовыраженный кратковременный эффект. Стула в этот период не было. При осмотре врачом скорой помощи через 14 ч после начала болевого приступа обращали на себя внимание беспоконное поведение пациента, сухость и бледность кожи и слизистых оболочек. При пальпации живота выявлена умеренная болезненность во всех его отделах, симптомы раздражения брюшины отсутствовали. Температура тела нормальная. Из анамнеза установлено, что 8 мес назад произведено аортобедренное шунтирование по поводу распространенного атеросклероза подвздошных артерий.

Вопрос

Какое заболевание предположил врач скорой помощи?

- А. Тромбоэмболию брыжеечных артерий.
- Б. Тромбоз брыжеечных артерий.
- В. Тромбоз брыжеечных вен.
- Г. Острый панкреатит.
- Д. Острый холецистит.

Ответ

Ответ А. О тромбоэмболии брыжеечных артерий свидетельствуют острое начало заболевания, возраст пациента более 50 лет, указание в анамне-

зе на выполнение операции по поводу синдрома Лериша, отсутствие провоцирующих факторов (прием алкоголя, употребление жирной пищи и др.). Главным обстоятельством, свидетельствующим в пользу данного диагноза, служит сочетание выраженной боли в животе со скудными физикальными данными. Для тромбоза брыжеечных артерий и вен характерно постепенное развитие симптоматики, в течение нескольких дней или даже недель, интермиттирующий характер болей, метеоризм, диарея. Кроме того, тромбоз брыжеечных вен обычно развивается на фоне предрасполагающих заболеваний (травма брюшной полости, истинная полицитемия, гнойные процессы в брюшной полости и т.д.). Характерные признаки острого панкреатита – появление боли под влиянием упомянутых выше провоцирующих факторов, иррадиация ее в спину, рвота, не приносящая облегчения. При остром холецистите боль локализуется в правом подреберье, наблюдаются субфебрильная лихорадка и местная симптоматика.

Вопрос

Какой из перечисленных лабораторных признаков может быть единственным, отражающим тромбоэмболию мезентериальных артерий?

- А. Анемия.
- Б. Уменьшение гематокритного числа.
- В. Лейкоцитоз.
- Г. Электролитный дисбаланс.
- Д. Повышение уровня трансаминаз.

Ответ

Ответ В. При отсутствии признаков кишечного кровотечения изменений в красной крови обычно не наблюдается. Лейкоцитоз отражает системный воспалительный процесс, сопровождающий некроз кишечной стенки.

Вопрос

Появление какого симптома у данного пациента служит наиболее неблагоприятным прогностическим признаком?

- А. Выявление крови в кале.
- Б. Тахикардия.
- В. Наличие симптомов раздражения брюшины.
- Г. Нарастание лейкоцитоза до $20 \cdot 10^9$ в 1 мкл.
- Д. Температура тела $38,5^\circ\text{C}$.

Ответ

Ответ В. Перитонеальные симптомы свидетельствуют о некрозе всех слоев кишечной стенки и развивающемся перитоните.

Вопрос

Какова наиболее рациональная тактика ведения пациента?

Ответ

Лечение эмболии брыжеечных артерий хирургическое: выполняют экстренную операцию – эмбол-эктомию и резекцию некротизированного участка кишки (см. рисунок на первой странице обложки). Вместе с тем даже в случае ранней диагностики летальность при этой патологии превышает 50%.

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

Список статей, опубликованных в 2002 г.

- Андрейцева О.И., Гуляев В.А., Журавель С.В., Джагравев К.Р., Александрова И.В., Кузнецова Н.К., Чугунов А.О., Адамовский Н.Г., Киселев В.В., Чжао А.В. – Принципы отбора больных для трансплантации печени – 4, 12
- Асташов В.Л., Калинин А.В. – Кровотечения из хронических гастродуоденальных язв: диагностика, тактика и хирургическое лечение – 1, 16
- Афонин А. В., Молочков В.А. – Влияние гепатитов различной этиологии на серологические реакции, используемые при обследовании на сифилис – 6, 28
- Багмет Н.Н. – Современные возможности хирургического лечения неосложненной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – 2, 30
- Будзинский А.А., Иванцова М.А. – Опухоли терминального отдела общего желчного протока: взгляд на проблему с точки зрения интерниста – 5, 30
- Буеверов А.О. – Общие представления о лекарственных поражениях печени – 4, 7
- Буторова Л.И., Калинин А.В. – Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры – 6, 21
- Васильев Ю.В., Звенигородская Л.А. – Антигеликобактерная терапия язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*: результаты применения фромилита (кларитромицина) в тройной терапии – 3, 35
- Головюк Е.Л. – Возможности профилактики гепатоцеллюлярной карциномы – 5, 2
- Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю., Репина И.Б. – Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона: диагностика и лечение осложненных форм – 5, 34
- Грязин А. Е. – Резистентность вируса гепатита В к антивирусным препаратам: клинические аспекты и лечение – 6, 2
- Гундерманн К.-Й. – Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов – 2, 21
- Дюкро Ф. – Запор: диагностика и тактика ведения больных – 1, 35
- Ерамишанцев А.К, Киценко Е.А., Нечаенко А.М. – Операции на пищеводе и желудке у больных с портальной гипертензией (Обзор литературы) – 6, 8
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В. – Новый шанс победить гепатит С – 2, 25
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Макаров Ю.С., Немытин Ю.В. – Сравнительная оценка антисекреторной активности лосека МАРС, париета и нексиума у больных язвенной болезнью – 5, 19
- Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Баярмаа Н. – Использование метода определения панкреатической эластазы в кале в диагностике хронического панкреатита – 2, 8
- Ильченко А.А. – Дисфункции билиарного тракта и их медикаментозная коррекция – 5, 25
- Исаков В.А., Щербаков П.Л. – Предложения по использованию рекомендаций второго Маастрихтского соглашения по эрадикации *Helicobacter pylori* – 4, 31
- Калинин А.В. – Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение – 3, 25
- Каратеев А.Е., Муравьев Ю.В., Раденска-Лоповок С.Г., Насонова В.А. – Эффективность антигеликобактерной терапии при НПВП-индуцированных гастропатиях – 5, 12
- Лапина Т. Л. – Безопасность ингибиторов протонной помпы – 6, 16
- Маев И.В. – Наследственные болезни поджелудочной железы – 4, 20
- Маев И.В. – Хронические эрозии желудка: механизмы этиопатогенеза и новые подходы к лечению – 2, 15
- Маммаев С.Н. – Фульминантная печеночная недостаточность: критерии диагноза и лечение – 1, 2
- Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Федоров И.Г., Лепков С.В., Петренко Н.В., Волюнкина В.М., Модестова Е.В., Кондракова О.А., Гусарова М.П. – Дюфалак (лактюлоза) в лечении дисбиоза кишечника при неалкогольном стеатогепатите – 1, 24
- Охлобыстин А.В. – Расстройства моторики желчевыводящих путей в клинической практике – 3, 17
- Павлов Ч.С. – Как выбрать антибиотик для лечения спонтанного бактериального перитонита? – 3, 8
- Полуэктова Е.А. – Лечение болезни Крона – 2, 2
- Секачева М.И. – Воспалительные заболевания кишечника и беременность – 4, 2
- Секачева М.И. – Синдром мальабсорбции углеводов в клинической практике – 1, 29
- Цырик В.А., Дзюба К.В., Калинин А.В., Логинов А.Ф. – Шестилетнее наблюдение за больной с истинной полицитемией, дебютировавшей синдромом Бадда-Киари – 6, 32

Широкова Е.Н. – Первичный билиарный цирроз: естественное течение, диагностика и лечение – 3, 2

Шульпекова Ю.О. – Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов, применяемых в практике гастроэнтеролога – 5, 6

Щербаков П.Л., Кашин С.В. – Использование пеногасителей в практике эндоскописта – 4, 29

Ющук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллина Н.Х., Келли Е.И. – Пункционная биопсия печени и возмож-

ности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С – 1, 9

Вести мировой гастроэнтерологии – 1, 38; 2, 34; 3, 39; 4, 35; 5, 39; 6, 35

Правила для авторов – 1, 40

Школа клинициста – 1, 39; 2, 36; 3, 40; 4, 36; 5, 40; 6, 38

Список авторов

Адамовский Н.Г. 4, 12	Знойко О.О. 1, 9	Немытин Ю.В. 5, 19
Александрова И.В. 4, 12	Иванцова М.А. 5, 30	Нечаенко А.М. 6, 8
Андрейцева О.И. 4, 12	Ивашкин В.Т. 2, 25;	Никитин И.Г. 1, 24
Асташов В.Л. 1, 16	2, 8; 5, 19	Охлобыстин А.В. 2, 8;
Афонин А. В. 6, 28	Ильченко А.А. 5, 25	3, 17
Багмет Н.Н. 2, 30	Исаков В.А. 4, 31	Павлов Ч.С. 3, 8
Баярмаа Н. 2, 8	Калинин А.В. 1, 16;	Петренко Н.В. 1, 24
Будзинский А.А. 5, 30	3, 25; 6, 21, 32	Полуэктова Е.А. 2, 2
Буеверов А.О. 1, 39;	Каратеев А.Е. 5, 12	Раденска-Лоповок С.Г. 5, 12
2, 36; 3, 40;	Кашин С.В. 4, 29	Репина И.Б. 5, 34
4, 7, 36; 5, 40; 6, 38	Келли Е.И. 1, 9	Сафиуллина Н.Х. 1, 9
Буторова Л.И. 6, 20	Киселев В.В. 4, 12	Секачева М.И. 4, 2;
Васильев Ю.В. 3, 35	Киценко Е.А. 6, 8	1, 29
Волынкина В.М. 1, 24	Кондракова О.А. 1, 24	Сторожаков Г.И. 1, 24
Головюк Е.Л. 5, 2	Кузнецова Н.К. 4, 12	Федоров И.Г. 1, 24
Григорьева Г.А. 5, 34	Лапина Т. Л. 6, 16	Цырик В.А. 6, 32
Грязин А. Е. 6, 2	Лепков С.В. 1, 24	Чжао А.В. 4, 12
Гуляев В.А. 4, 12	Логинов А.Ф. 6, 32	Чугунов А.О. 4, 12
Гундерманн К.-Й. 2, 21	Маев И.В. 2, 15;	Шептулин А.А. 5, 19
Гусарова М.П. 1, 24	4, 20	Широкова Е.Н. 3, 2
Джаграев К.Р. 4, 12	Маевская М.В. 2, 25	Шульпекова Ю.О. 5, 6
Дзюба К.В. 6, 32	Макаров Ю.С. 5, 19	Щербаков П.Л. 4, 29;
Дюкро Ф. 1, 35	Маммаев С.Н. 1, 2	4, 31
Ерамишанцев А.К. 6, 8	Мешалкина Н.Ю. 5, 34	Ющук Н.Д. 1, 9
Журавель С.В. 4, 12	Модестова Е.В. 1, 24	
Звенигородская Л.А. 3, 35	Молочков В.А. 6, 28	
	Муравьев Ю.В. 5, 12	
	Насонова В.А. 5, 12	