

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 2, 2006

Главный редактор:
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:
А.О. Буеверов (ответственный секретарь),
Л.И. Буторова,
П.С. Ветшев,
А.В. Калинин,
Т.Л. Лапина,
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: 8000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:

82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать»

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

Для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 74

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

Электронная версия журнала находится
в Интернете на веб-сайте
<http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2006

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы Гастроэнтерологии, Гепатологии

Содержание

<i>И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Е.И. Овлащенко</i> Кольцевидная поджелудочная железа	2
<i>М.В. Маевская, А.О. Буеверов</i> Клинические варианты алкогольной болезни печени	9
<i>С.В. Кашин, А.С. Надежин, И.О. Иваников</i> Атрофия, метаплазия, дисплазия – факторы риска развития рака желудка: обратимы ли эти изменения слизистой оболочки?	13
<i>М.В. Злоказова, А.К. Мартусевич, А.Н. Кошкин</i> Особенности психологического статуса больных с гастроэнтерологической патологией	18
<i>А.В. Зилов</i> Роль и место бигуанидов в клинической практике	22
<i>И.В. Дамулин</i> Неврологические аспекты печеночной энцефалопатии	29
Школа клинициста	37
Правила для авторов	38

УДК 616.37-007.2

Кольцевидная поджелудочная железа

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Е.И. Овлащенко

(Московский государственный медико-стоматологический университет)

Кольцевидная поджелудочная железа (ПЖ) – редкая врожденная аномалия ее развития. Она представляет собой ткань ПЖ, охватывающую нисходящую часть двенадцатиперстной кишки (ДПК) в виде кольца. Наиболее часто кольцевидная ПЖ проявляется в ранний неонатальный период симптомами высокой кишечной непроходимости. К осложнениям относят механическую желтуху, острый и хронический панкреатит, малигнизацию. Аномалия может быть выявлена в последний триместр беременности, однако в большинстве случаев диагностируется постнатально по клиническим данным и с помощью контрастной рентгеноскопии ДПК, компьютерной томографии и панкреатохолангиографии. Лечение оперативное. Консервативная терапия заключается в своевременном обеспечении нутритивной поддержки, а при необходимости – в заместительной ферментной терапии.

Ключевые слова: аномалии развития, кольцевидная поджелудочная железа.

Определение и эпидемиология.

Р*ancreas annulare* – кольцевидная поджелудочная железа (ПЖ) – редкая врожденная аномалия развития, представляющая собой ткань ПЖ, охватывающую нисходящую часть двенадцатиперстной кишки (ДПК) в виде кольца [3, 38].

Частота встречаемости этой аномалии при аутопсии у взрослых составляет 2–3 случая на 20 000 вскрытий (0,01–0,015%) [27, 40]. Эпидемиологические данные о распространенности *pancreas annulare* в педиатрии значительно выше – 50 случаев на 10 000 детей, умерших в возрасте до 1 мес (0,5%) [2]. Следует отметить, что среди случаев, сопровождавшихся атрезией и стенозом ДПК, частота встречаемости кольцевидной ПЖ достигает 33% [17].

Поскольку *pancreas annulare* прижизненно диагностируется, как

правило, у новорожденных и младенцев в возрасте до года [7] и несколько реже в течение первых 10 лет жизни [20], распространенность ее приближается к таковой у взрослых – приблизительно один случай на каждые 12 000–15 000 новорожденных (0,0067–0,0083%) [7] или 2 случая на 100 000 родов (0,002%) [2].

Более 25% новорожденных, имеющих *pancreas annulare*, рождаются недоношенными [21, 41, 46]. При изучении более 3000 эмбрионов после самопроизвольных аборт в сроки 5–12 нед кольцевидная ПЖ диагностирована в 0,06% случаев [28], что существенно превышает распространенность аномалии у новорожденных. Можно предполагать, что аномалия развития в этих случаях и явилась причиной выкидыша или преждевременных родов.

Безусловно, эпидемиологические данные, свидетельствующие о частоте прижизненной диагности-

ки *pancreas annulare* у взрослых, труднодоступны ввиду редкой встречаемости этой аномалии развития. Так, при систематическом обзоре, проведенном недавно V. Maker и соавт., выявлено только 183 случая диагностированной аномалии у взрослых, которые хотя бы в общих чертах были достаточно детализированными для подробного изучения и анализа [35].

Кроме того, отсутствие широкомасштабных статистических данных обусловлено часто встречающимся, примерно в 50% случаев, бессимптомным течением этой мальформации в возрастном диапазоне от 30 до 50 лет [26]. Иногда кольцевидная ПЖ случайно выявляется при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) или компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости, лапаротомии, выполняемых по поводу других заболеваний органов брюшной полости.

Эмбриология

Как известно, ПЖ формируется у эмбриона человека из двух зачатков кишечной энтодермы (дорсального и вентрального) и мезенхимы. Дорсальный зачаток развивается раньше вентрального – на 3-й неделе эмбриогенеза из печеночного дивертикула и первичной кишечной трубки, в то время как вентральный – на 4–5-й неделе из развивающейся ДПК (из протокового отрезка средней кишки).

У эмбрионов 5–6 нед зачатки ПЖ сближаются позади ДПК, которая дугообразно искривляется. В начале 7-й недели зачатки сливаются с образованием головки ПЖ, вокруг которой формируется петля ДПК. Между 8-й и 10-й неделями ДПК завершает свое развитие.

Считается, что кольцевидная ПЖ формируется из вентрального зачатка [41]. В процессе нормальной закладки вентральный зачаток обычно разделен на две части. При атрофии одной из них происходит слияние с дорсальным зачатком.

Существуют две классические гипотезы относительно развития кольцевидной ПЖ из вентрального поджелудочного зачатка, предложенные еще в начале прошлого века. Теория Т.М. Лессо объясняет развитие аномалии в результате сращения правого вентрального зачатка со стенкой ДПК [31], а теория W.M. Baldwin – в результате персистирования левого вентрального зачатка [4].

Однако ни одна из этих теорий не доказана. В конце 60-х годов прошлого века G.B. Elliot и соавт. высказали предположение, что возникновение кольцевидной ПЖ возможно в результате нарушения нормального развития ДПК [12]. Другими словами, если в норме развивающаяся ДПК препятствует слиянию эмбриональных зачатков ПЖ, то при определенных нарушениях ее развития этого не происходит и образуется *pancreas annulare*.

Не так давно Т. Kamisava и соавт. предложили «новую эмбрио-

нальную гипотезу» развития *pancreas annulare*. Авторы принимают обе предложенные ранее теории и считают, что механизм образования кольца не имеет существенного значения, а важно взаиморасположение панкреатических протоков с билиарным трактом, определяющее тяжесть клинических последствий аномалии [24].

Таким образом, одним из последствий развития *pancreas annulare* в течение перинатального периода является «двенадцатиперстная» атрезия или стеноз. Стеноз ДПК вследствие *pancreas annulare* начинает формироваться с 8-й недели фетальной жизни. Такой стеноз развивается не только из-за атрофии двенадцатиперстного сегмента вследствие компрессии *pancreas annulare* на развивающуюся ДПК, но также из-за аномальной дифференцировки интестинального сегмента, причиной которой может быть сбой морфогенетической корреляции [28, 38].

Генетическая теория

Имеются данные о встречаемости этой аномалии развития у сибсов [39], в ряде случаев отмечается взаимосвязь и между поколениями [19, 44]. Это предполагает, что большое значение в развитии *pancreas annulare* имеет наследственность. Данная точка зрения широко распространена [29, 42, 46]. Однако, несмотря на успехи панкреатологии и медицинской генетики, она до сих пор рассматривается в рамках гипотезы, поскольку мутация, вызывающая данные отклонения, не выявлена, как и не определен и тип ее наследования, являющийся, по всей видимости, аутосомно-рецессивным. В то же время L.G. Jackson и P. Apostolides еще в 1978 г. не исключали возможности аутосомно-доминантного типа наследования аномалии [19].

Наследственную теорию подтверждает факт нередкой ассоциации *pancreas annulare* с другими пороками развития желудочно-ки-

шечного тракта, а в ряде случаев – других органов и систем. В целом частота сочетанных с *pancreas annulare* аномалий развития колеблется в пределах 6,7–38,0% случаев [3, 21, 53].

В комбинации с кольцевидной ПЖ в 10,0–28,5% случаев встречаются атрезия и стеноз ДПК, в 42,8–80,0% – интестинальная мальротация, в 14,2% – врожденные пороки развития сердца и дивертикулы Меккеля [32, 38, 46, 53].

По данным J.C. Jimenez и соавт., хромосомные аномалии регистрируются у 31% новорожденных с *pancreas annulare* [21]. Чаще встречается трисомия 21-й хромосомы (синдром Дауна) – в 14,2–27,0% случаев [32, 46]. Однако существуют и спорадические случаи выявления мозаичной трисомии 8-й хромосомы [11]. По данным В. Kallen и соавт., риск развития кольцевидной ПЖ у больных с синдромом Дауна превышает таковой для прочей популяции более чем в 300 раз [22].

N. Fernandez Gonzales и соавт. в 2001 г. описали первый случай ассоциации *pancreas annulare* с синдромом Якобсена (редкой хромосомной аномалией вследствие терминальной делеции 11q). Основные признаки синдрома – замедление роста и психомоторного развития, тригоноцефалия и характерный дисморфизм лица.

Авторы зарегистрировали смерть новорожденного, у которого еще при перинатальной ультрасонографии была заподозрена атрезия ДПК. При рождении младенец имел характерные краниофациальные признаки, типичные для синдрома Якобсена, диффузную петехиальную сыпь и косопласть. При общем анализе крови была обнаружена панцитопения, по данным ультразвукового исследования – гипоплазия левой почки. При КТ головного мозга, электроэнцефалографии и исследовании сердца не выявлено каких-либо других аномалий развития.

Кольцевидная ПЖ была выявлена только при хирургическом вме-



Рис. 1. Кольцевидная поджелудочная железа: аутопсийный материал. Демонстрируется задняя поверхность поджелудочной железы (по T. Kin et al., 2005)

шательстве, которое выполнено в связи с признаками высокой кишечной непроходимости. Кариотип ребенка был представлен 46, XY, del (11) (q23.2→qter), что подтверждало синдром Якобсена [15].

Известен случай выявления кольцевидной ПЖ у больного с синдромом Ротмунда–Томпсона, характеризующегося аутосомно-доминантным типом наследования, пойкилодермией, алопецией, ювенильной катарактой, гипогонадизмом, аномалиями развития скелета и зубочелюстной системы [6].

Сочетание многочисленных врожденных аномалий развития, включающих помимо кольцевидной ПЖ диабет новорожденных, атрезию ДПК и тощей кишки, гипоплазию желчного пузыря у двойни младенцев, описали J. Mitchell и соавт. [39]. Существуют данные, что *pancreas annulare* может сочетаться как с изолированной аплазией желчного пузыря [18], так и с его аплазией, сочетанной с другими пороками [36].

В. Nobukawa и соавт. сообщили в 2001 г. о случае ассоциации *pancreas annulare* с атрезией пищевода у новорожденного [41]. Известны случаи сочетания расщепленной ПЖ (*pancreas divisum*) и кольцевидной ПЖ у одного больного [9, 13, 23, 32].

Т. Karaman и соавт. представили случай уникальной ассоциации

кольцевидной ПЖ и анальной атрезии с ректовестибулярной фистулой, проявившейся на 8-е сутки неонатального периода симптомами интестинальной обструкции [25], а H. Kobayashi и соавт. – редкой ассоциации полукольцевидной ПЖ (неполное кольцо) с полиспленией, агенезией верхнебрюшного отдела нижней полой вены и интестинальной мальротацией [29].

Топика и патоморфология

Чаще всего *pancreas annulare* формируется вокруг нисходящей части ДПК. Однако в доступной нам литературе отмечен единственный случай с чрезвычайно редкой локализацией кольцевидной ПЖ – вокруг горизонтальной части ДПК [43]. Как правило, ткань головки ПЖ окружает нисходящую часть ДПК соответственно в виде кольца [2] или (значительно реже) в виде неполного кольца (подковы).

Кольцо, опоясывающее ДПК, обычно более выражено спереди (рис. 1), состоит из плотной мелкодольчатой ткани, гистологически имеющей строение, типичное для ПЖ, иногда с явлениями меж- и внутридолькового фиброза [2]. В зависимости от диаметра образовавшегося кольца формируется полная или частичная обструкция ДПК.

Клиническая картина

Как уже отмечено, кольцевидная ПЖ является наиболее частой причиной врожденной экстраорганный преампулярной обструкции ДПК [7, 12, 21]. По данным различных авторов, частота ассоциации *pancreas annulare* с декомпенсированным стенозом ДПК колеблется в пределах 28,5–33,0% [17, 46], компенсированный стеноз (частичная обструкция) ДПК регистрируется значительно чаще – в 69% [21].

Чаще кольцевидная ПЖ проявляется именно в ранний неонатальный период симптомами высокой кишечной непроходимости. Наиболее часто встречаемый симптом – рвота без примеси желчи – регистрируется у 94% больных [21].

Важными симптомами, помогающими в диагностике, также являются беспокойство ребенка, отсутствие стула и сна. Без оказания квалифицированной хирургической помощи новорожденные погибают при нарастании дегидратации и истощения. Ввиду недооценки этой аномалии развития в качестве возможной причины высокой кишечной непроходимости нередко прибегают к повторным оперативным вмешательствам [53].

Оценивая клиническую картину болезни, следует учитывать и возможность частой ассоциации со сложными комбинированными дефектами развития как желудочно-кишечного тракта, так и других органов, симптомы которых могут доминировать в клинической картине.

В одних случаях, что бывает несколько чаще, *pancreas annulare* представляет собой неопасный вид аномального развития железы, который не причиняет особых беспокойств больному и диагностируется случайно [3]. Если симптомы заболевания появляются у взрослых, то они, как правило, неспецифичны и могут быть разнообразными. Чаще начальными симптомами являются боли в эпигастриальной области, чувство переполнения в желудке после еды, несварение и

тошнота [26, 37]. В редких случаях у взрослых диспепсический симптомокомплекс может быть ярко выражен и сопровождаться симптомами тяжелой дегидратации [33].

Pancreas annulare в ряде случаев проявляется повторными атаками острого панкреатита [13, 14]. У некоторых больных на фоне *pancreas annulare* развивается *хронический панкреатит* (ХП) с внешне-секреторной и инкреторной недостаточностью ПЖ, клинически проявляющийся приступами болевого абдоминального синдрома, выраженной стеатореей, белково-энергетической недостаточностью и сахарным диабетом [1–3, 37, 48], а крайне редко – и механической желтухой [47].

Подтверждением возможности развития ХП при *pancreas annulare* являются кальцификация паренхимы и вирзунголитиаз, считающиеся, как известно, одними из наиболее патогномоничных клинических маркеров ХП [1, 3], как это показали Y. Yogi и соавт. в Японии, зарегистрировавшие 5 случаев панкреатолитиаза у больных с кольцевидной ПЖ [52]. Кроме того, у больного с кольцевидной ПЖ, страдавшего алкоголизмом, описание развитие панкреатита, который осложнился образованием псевдокист [14]. Описан случай развития ХП у ребенка с сочетанной аномалией развития, о которой мы указывали ранее – *pancreas divisum* и *pancreas annulare* [32].

На наш взгляд, описанные случаи преходящей дуоденальной обструкции при *pancreas annulare* [14, 37] скорее всего являются патогномоничным признаком развития ХП на фоне этой аномалии развития.

Нечастым симптомом является подпеченочная (механическая) желтуха, вызванная компрессией кольцевидной ПЖ общего желчного протока без сопутствующего панкреатита или рака ПЖ [1, 48]. Поскольку большинство случаев желтухи наблюдается у больных с *pancreas annulare* при развитии ХП, рака ПЖ либо прочих причин,

уточнение этиологии механического блока холедоха имеет чрезвычайно важное значение для тактики ведения больного.

Описана ассоциация кольцевидной ПЖ с пептической язвой ДПК [2, 37, 48] и желудка [33], раком желудка [13], плоскоклеточным раком пищевода [30]. Однако как в первом случае, так и в последующих имеющаяся взаимосвязь весьма условная.

Известны случаи малигнизации кольцевидной ПЖ [5, 9, 23, 51, 52], что явилось основанием считать *pancreas annulare* предраковой патологией ПЖ. При кольцевидной ПЖ опухолевый процесс может манифестировать ранее, чем это предполагают стадия процесса и размер опухоли ПЖ, поскольку наиболее частые осложнения – механическая желтуха и стеноз ДПК – обусловлены скорее всего комбинацией патогенетических механизмов [51].

Интересный случай описали F. Cholef и соавт., которые выявили у 88-летней женщины с механической желтухой аденокарциному ПЖ, возникшую, по всей видимости, на фоне сложного порока развития – комбинации *pancreas divisum* и *pancreas annulare* [9].

Достаточно редкой локализацией рака ПЖ является дистальная форма [5, 23], которая, как правило, не проявляется стенозом холедоха и ДПК и соответственно может значительно позже диагностироваться. В ряде случаев диагностика не является своевременной, и диагноз устанавливается только на аутопсии [23, 52].

Y.S. Shan и соавт. представили интересное клиническое наблюдение обструктивной желтухи у больного с кольцевидной ПЖ, причиной которой явился рак большого сосочка (фатерова соска) ДПК [47].

Y. Yamaguchi и соавт. описали случай ассоциации рака терминального отдела холедоха с кольцевидной ПЖ [50]. Однако, по всей видимости, данную взаимосвязь следует признать случайной,

как и в случае сочетания *pancreas annulare* с инсулиномой [45].

P. Dwight и D. Poenaru приводят случай перфорации в нисходящей части ДПК у 9-месячной девочки с кольцевидной ПЖ и частичной дуоденальной обструкцией [11]. Однако механизм развития этого осложнения остался неясным.

Диагностика

Врожденная обструкция ДПК может быть диагностирована перинатально в последний триместр беременности. Однако число диагностированных таким образом случаев кольцевидной ПЖ ограничено [16, 49].

Рентгеноскопия верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и интраоперационная диагностика долго оставались ведущими методами выявления *pancreas annulare*. Прогресс развития методов визуализации в последние 20 лет революционизировал процесс обследования больных с кольцевидной ПЖ и в большинстве случаев позволил устанавливать точный диагноз до оперативного вмешательства [7].

Кольцевидная ПЖ у взрослых может быть заподозрена при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании. Однако ведущая роль в первичной диагностике *pancreas annulare* отводится спиральной КТ с внутривенным и пероральным контрастированием, являющейся методом выбора при подозрении на эту аномалию развития (рис. 2). При использовании КТ трудности возникают только у детей первых лет жизни ввиду относительно небольшого объема забрюшинной клетчатки, малых размеров ПЖ, которая визуализируется в виде тонкой полоски, что в целом затрудняет верификацию диагноза [20].

В последние годы появляется все больше сообщений о диагностической значимости эндоскопической ультрасонографии, которая с достаточной точностью позволяют

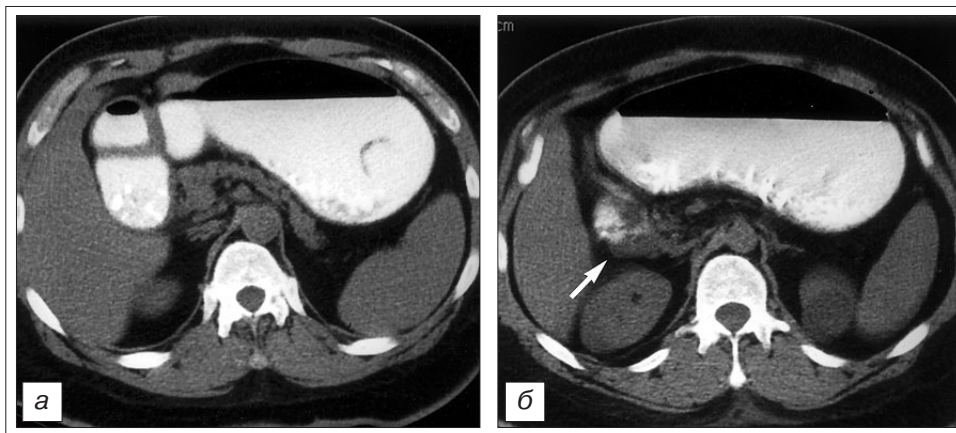


Рис. 2. Компьютерная томография кольцевидной поджелудочной железы: а – снимок выполнен только с применением орального контрастирования, определяется стеноз двенадцатиперстной кишки с престеностическим ее расширением; б – снимок выполнен в процессе того же исследования, визуализируется полоса панкреатической ткани, охватывающая нисходящую часть двенадцатиперстной кишки, показано стрелкой (по M.V. Jayaraman et al., 2001)

визуально оценить панкреатические протоки [48].

Важнейшим методом диагностики данного порока является ЭРХПГ, при правильном проведении которой можно обнаружить главный панкреатический проток характерной циклической конфигурации, огибающий ДПК [13, 37]. Наибольшей информативностью обладает комбинация КТ и ЭРХПГ либо магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), характеризующаяся отсутствием выраженных побочных эффектов и практически не имеющая ограничений к исследованию. Именно поэтому в последнее время МРХПГ все шире используется как альтернатива инвазивной диагностике [8, 9, 50], в то время как стандартная магнитно-резонансная томография при подозрении на *pancreas annulare* не получила широкого распространения [10].

Несмотря на то, что методы КТ и ЭРХПГ доступны в большинстве крупных лечебно-профилактических учреждений, в ряде случаев диагноз *pancreas annulare* устанавливается только на операционном столе, что лишним раз подтверждает отсутствие у многих практических врачей представлений об этой аномалии развития. Однако необходимо отметить, что в ряде сложных клинических ситуаций, особенно

при субтотальном стенозе ДПК (когда проведение ЭРХПГ невозможно) или при подозрении на опухоль головки ПЖ, диагноз может быть установлен только в процессе оперативного вмешательства.

Основным методом диагностики обструкции ДПК вследствие сдавления кольцевидной ПЖ остается рентгенография с пассажем бария (рис. 3). Основными признаками являются типичный уровень сужения, ограниченность его протяженности, ровные контуры ДПК в зоне сужения, медленное прохождение контраста за зону сужения, перерастяжение желудка и увеличение его размеров, опущение желудка и др. [46].

Лечение

Кольцевидная ПЖ представляет собой неопасный вид аномального развития железы, который или не причиняет особых беспокойств больному, или в зависимости от степени выраженности дуоденального стеноза корректируется оперативным пособием [3]. При полном стенозе, когда ткань ПЖ циркулярно прилегает к ДПК,

выполняются гастроэнтеростомия со стволовой ваготомией, дуоденоюностомия, при неполном стенозе – латеральная антропилородуоденостомия [42].

Однако наиболее приемлемый метод оперативного пособия – дуоденодуоденостомия [21, 32]. Существует единичное описание лапароскопической дуоденодуоденостомии у родившегося в срок ребенка с *pancreas annulare* и атрезией ДПК [16]. Важный момент – пренатальная диагностика аномалии, возможно, и определившая выбранную врачами тактику и благоприятное течение послеоперационного периода.

В Японии методом выбора при кольцевидной ПЖ является панкреатодуоденальная резекция (операция Whipple) [52], однако, на наш взгляд, такой подход следует признать чрезмерным, если речь не идет о кальцификации паренхимы, вирзунголитиазе и раке



Рис. 3. Контрастная рентгеноскопия желудка и двенадцатиперстной кишки у мужчины 48 лет: визуализируется сужение проксимальной части двенадцатиперстной кишки (показано стрелкой), причиной которого является кольцевидная поджелудочная железа (по M.V. Jayaraman et al., 2001)

ПЖ, развившимися на фоне *pancreas annulare*.

Выживаемость при дренирующихся типах оперативных пособий приближается к 100%, однако у 80% больных возникают послеоперационные осложнения, включающие холестатическую желтуху (53%), нарушения моторики верхних отделов желудочно-кишечного

тракта (47%), несостоятельность анастомоза (40%) и диарейный синдром (33%) [32].

Важная особенность терапии – своевременное обеспечение нутритивной поддержки с помощью парентерального питания или энтерального зондового питания в случае частичной дуоденальной непроходимости при возможности

установки назоинтестинального зонда за зону сужения [53].

Летальность при врожденной обструкции, обусловленной *pancreas annulare*, как правило, связана с другими причинами, несовместимыми с жизнью, – с тяжелыми пороками сердца и хромосомными аномалиями [38].

Список литературы

1. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.
2. Кириллова И.А., Кравцова Г.Н., Кручинский Г.В. Тератология человека / Под ред. Г.М. Лазюка. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1991. – 480 с.
3. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. – М.: Медицина, 2005. – 504 с.
4. Baldwin W.M. Specimen of annular pancreas // Anat. Rec. – 1910. – Vol. 4. – P. 299–304.
5. Ben-David K., Falcone R.A. Jr., Matthews J.B. Diffuse pancreatic adenocarcinoma identified in an adult with annular pancreas // J. Gastrointest. Surg. – 2004. – Vol. 8, № 5. – P. 565–568.
6. Blaustein H.S., Stevens A.W., Stevens P.D., Grossman M.E. Rothmund-Thomson syndrome associated with annular pancreas and duodenal stenosis: a case report // Pediatr. Dermatol. – 1993. – Vol. 10, № 2. – P. 159–163.
7. Chen Y.C., Yeh C.N., Tseng J.H. Symptomatic adult annular pancreas // J. Clin. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 36, № 5. – P. 446–450.
8. Choi J.Y., Kim M.J., Kim J.H. et al. Annular pancreas: emphasis on magnetic resonance cholangiopancreatography findings // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2004. – Vol. 28, № 4. – P. 528–532.
9. Cholet F., Bideau K., Nonent M. et al. Coexistence of annular pancreas with carcinoma in the dorsal part of pancreas divisum: diagnostic value of magnetic resonance cholangiopancreatography // Abdom. Imaging. – 2004. – Vol. 29, № 6. – P. 703–706.
10. Desai M.B., Mitchell D.G., Munoz S.J. Asymptomatic annular pancreas: detection by magnetic resonance imaging // Magn. Reson. Imaging. – 1994. – Vol. 12, № 4. – P. 683–685.
11. Dwight P., Poenaru D. Duodenal perforation associated with breath stacking and annular pancreas // J. Pediatr. Surg. – 2004. – Vol. 39, № 10. – P. 1593–1594.
12. Elliot G.B., Kliman M.R., Elliot K.A. Pancreatic annulus: a sign or a cause of duodenal obstruction? // Canad. J. Surg. – 1968. – Vol. 11. – P. 357–364.
13. England R.E., Newcomer M.K., Leung J.W., Cotton P.B. Case report: annular pancreas divisum – a report of two cases and

review of the literature // Brit. J. Radiol. – 1995. – Vol. 68, № 807. – P. 324–328.

14. Fantoni P.A., Kaluso G., Sequenzia S. et al. Duodenal stenosis from intramural cystic annular pancreas // Hepatogastroenterology. – 1996. – Vol. 43, № 9. – P. 776–778.
15. Fernandez Gonzalez N., Prieto Espunes S., Ibanez Fernandez A. et al. Deletion 11q23 → qter (Jacobsen Syndrome) associated with duodenal atresia and annular pancreas // An. Esp. Pediatr. – 2002. – Vol. 57, № 3. – P. 249–252.
16. Gluer S., Petersen C., Ure B.M. Simultaneous correction of duodenal atresia due to annular pancreas and malrotation by laparoscopy // Europ. J. Pediatr. Surg. – 2002. – Vol. 12, № 6. – P. 423–425.
17. Grosfeld J.L., Rescorla F.J. Duodenal atresia and stenosis: reassessment of treatment and outcome based on antenatal diagnosis, pathologic variance, and long-term follow-up // Wld J. Surg. – 1993. – Vol. 17. – P. 301–309.
18. Heij H.A., Niessen G.J. Annular pancreas associated with congenital absence of the gallbladder // J. Pediatr. Surg. – 1987. – Vol. 22, № 11. – P. 1033.
19. Jackson L.G., Apostolides P. Autosomal dominant inheritance of annular pancreas // Amer. J. Med. Genet. – 1978. – Vol. 1, № 3. – P. 319–321.
20. Jayaraman M.V., Mayo-Smith W.W., Movson J.S. et al. CT of the duodenum: an overlooked segment gets its due // Radiographics. – 2001. – Vol. 21. – P. 147–160.
21. Jimenez J.C., Emil S., Podnos Y., Nguyen N. Annular pancreas in children: a recent decade's experience // J. Pediatr. Surg. – 2004. – Vol. 39, № 11. – P. 1654–1657.
22. Kallen B., Mastroiacovo P., Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome // Amer. J. Med. Genet. – 1996. – Vol. 65, № 2. – P. 160–166.
23. Kamisawa T., Tabata I., Isawa T. et al. Annular pancreas associated with carcinoma in the dorsal part of pancreas divisum // Int. J. Pancreatol. – 1995. – Vol. 17, № 2. – P. 207–211.
24. Kamisawa T., Yuyang T., Egawa N. et al. A new embryologic hypothesis of annular pancreas // Hepatogastroenterology. – 2001. – Vol. 48, № 37. – P. 277–278.
25. Karaman I., Karaman A., Ozalevli S.S. et al. TAR syndrome with annular pancreas and anal atresia – a case report // Europ. J. Pediatr. Surg. – 2004. – Vol. 14, № 2. –

P. 123–125.

26. Kiernan P.D., ReMine S.G., Kiernan P.C., ReMine W.H. Annular pancreas: Mayo Clinic experience from 1957 to 1976 with review of the literature // Arch. Surg. – 1980. – Vol. 115. – P. 46–50.
27. Kin T., Shapiro J., Ryan E.A., Lakey J.R.T. Islet isolation and transplantation from an annular pancreas: A case report // JOP J. Pancreas (Online). – 2005. – Vol. 6, № 3. – P. 274–276.
28. Kirillova I.A., Kulazhenko V.P., Kulazhenko L.G. et al. Pancreas annulare in human embryos // Acta Anat. [Basel]. – 1984. – Vol. 118, № 4. – P. 214–217.
29. Kobayashi H., Kawamoto S., Tamaki T. et al. Polysplenia associated with semiannular pancreas // Europ. Radiol. – 2001. – Vol. 11, № 9. – P. 1639–1641.
30. Lam T., Wong J. A case of early carcinoma of the oesophagus in association with annular pancreas // Aust. N. Z. J. Surg. – 1991. – Vol. 61, № 3. – P. 240–243.
31. Lecco T.M. Zur Morphologie des Pankreas annulare // Sit. zungsb. Akad. Wissensch. Math. Naturw. – 1910. – Bd 119. – S. 391–406.
32. Lin Y.T., Chang M.H., Hsu H.Y. et al. A follow-up study of annular pancreas in infants and children // Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi. – 1998. – Vol. 39, № 2. – P. 89–93.
33. Machado N., Rajan N., Rao B.H. Annular pancreas in adults (2 case reports) // J. Postgrad. Med. – 1991. – Vol. 37, № 1. – P. 52–55.
34. Mahesh V., Jayaraman M.D., William W. et al. CT of the Duodenum: An overlooked segment gets its due // Radiographics. – 2001. – Vol. 21. – P. 147–160.
35. Maker V., Gerzenshtein J., Lerner T. Annular pancreas in the adult: two case reports and review of more than a century of literature // Amer. Surg. – 2003. – Vol. 69, № 5. – P. 404–410.
36. Martinoli S., Schmitt H.E., Allgower M. An unusual triad: gall bladder agenesis, annular pancreas and portal anomaly // Helv. Chir. Acta. – 1980. – Vol. 46, № 5–6. – P. 767–770.
37. Melhus M., Aasen S. Diagnostic imaging of annular pancreas // Tidsskr. Nor. Laegeforen. – 2000. – Vol. 10. – P. 3254–3256.
38. Millar J.W., Rode H., Cywes S. Intestinal atresia and stenosis // K.W. Ashcraft, eds. Pediatric Surgery. – Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. – P. 406–424.
39. Mitchell J., Punthakee Z., Lo B. et al.

Neonatal diabetes, with hypoplastic pancreas, intestinal atresia and gall bladder hypoplasia: search for the aetiology of a new autosomal recessive syndrome // *Diabetologia*. – 2004. – Vol. 47, № 12. – P. 2160–2167.

40. *Miyano T.* The pancreas // *J.A. O'Neill, M.I. Rowe, J.L. Grosfeld* et al., eds. *Pediatric Surgery*. – 5th ed. – Philadelphia: Mosby Year Book, 1998. – P. 1527–1544.

41. *Nobukawa B., Otake M., Suda K.* et al. An annular pancreas derived from paired ventral pancreata, supporting Baldwin's hypothesis // *Pancreas*. – 2000. – Vol. 4. – P. 408–410.

42. *Paraskevas G., Papaziogas B., Lazaridis C.* et al. Annular pancreas in adults: embryological development, morphology and clinical significance // *Surg. Radiol. Anat.* – 2001. – Vol. 23, № 6. – P. 437–442.

43. *Rinnab L., Schulz K., Siech M.* A rare localization of annular pancreas at the pars horizontalis duodeni – case report // *Zbl. Chir.* – 2004. – Vol. 129, № 6. – P. 513–516.

44. *Rogers J.C., Harris D.J., Holder T.* Annular pancreas in a mother and daughter // *Amer. J. Med. Genet.* – 1993. – Vol. 45. – P. 116.

45. *Schlinkert R.T., Burns B., Argueta R.* et al. Insulinoma in a patient with annular pancreas // *Mayo Clin. Proc.* – 1990. – Vol. 65, № 4. – P. 518–520.

46. *Sencan A., Mir E., Gunsar C., Akcokra B.* Symptomatic annular pancreas in newborns // *Med. Sci. Monit.* – 2002. – Vol. 8, № 6. – P. 434–437.

47. *Shan Y.S., Sy E.D., Lin P.W.* Annular pancreas with obstructive jaundice: beware of neoplasm // *Pancreas*. – 2002. – Vol. 25, № 3. – P. 314–316.

48. *Teneriello F.L., Della Casa U., Teneriello G.F.* et al. Annular pancreas in adults: diagnostic considerations on a case // *G. Chir.* – 2000. – Vol. 21, № 5. – P. 243–247.

49. *Weiss H., Sherer D.M., Manning F.A.* Ultrasonography of fetal annular pancreas // *Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 852.

50. *Yamaguchi Y., Sugiyama M., Sato Y.* et al. Annular pancreas complicated by carcinoma of the bile duct: diagnosis by MR cholangiopancreatography and endoscopic ultrasonography // *Abdom. Imaging*. – 2003. – Vol. 28, № 3. – P. 381–383.

51. *Yasui A., Nimura Y., Kondou S., Kamiya J.* Duodenal obstruction due to annular pancreas associated with pancreatic head carcinoma // *Hepatogastroenterology*. – 1995. – Vol. 42, № 6. – P. 1017–1022.

52. *Yogi Y., Kosai S., Higashi S.* et al. Annular pancreas associated with pancreatolithiasis: a case report // *Hepatogastroenterology*. – 1999. – Vol. 46, № 25. – P. 527–531.

53. *Zhang Q., Chen Y., Hou D., Guo W.* Analysis of postoperative reoperation for congenital duodenal obstruction // *Asian J. Surg.* – 2005. – Vol. 28, № 1. – P. 38–40.

УДК 616.36-004.4-06

Клинические варианты алкогольной болезни печени

М.В. Маевская, А.О. Буеверов

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

Представлены три клинических наблюдения за больными алкогольной болезнью печени различной степени тяжести. Изложен дифференцированный подход к терапии в зависимости от формы и стадии болезни.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени.

Хорошо известно, что существует прямая связь между систематическим употреблением алкоголя и повреждением внутренних органов. Один из основных органов-мишеней – это печень, в которой происходят последовательные патологические изменения, приводящие к развитию *алкогольной болезни печени* (АБП).

АБП проявляется *тремя* основ-

ными формами: стеатозом, гепатитом и *циррозом печени* (ЦП). Основное значение имеют количество этанола и длительность его приема. Употребление более 40 г чистого этанола в день представляет риск развития АБП, а более 80 г на протяжении более 10 лет повышает вероятность формирования ЦП. Естественное течение АБП показано на рис. 1.

Наиболее частая форма повреждения печени – стеатоз. Он развивается практически у всех злоупотребляющих алкоголем лиц. Алкогольный гепатит и цирроз формируются приблизительно у 15 – 20% больных хронически злоупотребляющих алкоголем.

Основу стеатоза печени составляет дисбаланс между потреблением и метаболизмом липидов.

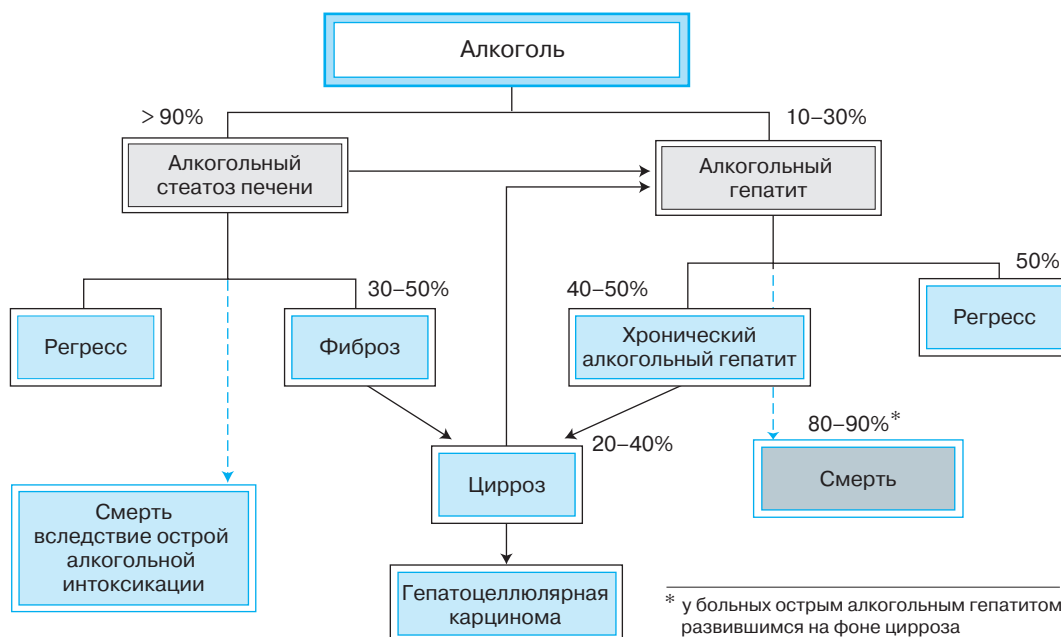


Рис. 1. Различные формы алкогольной болезни печени (по E. Kuntz et al.)

Жировые включения локализуются преимущественно в гепатоцитах 2-й и 3-й зон печеночного ацинуса и имеют большие размеры (*крупнокапельное ожирение*).

Алкогольный стеатоз, как правило, не является угрожающим жизни состоянием и при абстиненции может обратнo развиваться за несколько недель. Если пациент продолжает употреблять алкоголь, то возможно прогрессирование болезни с развитием фиброза, а в последующем – ЦП.

Алкогольный стеатоз печени клинически протекает бессимптомно или проявляется такими неспецифическими признаками, как дискомфорт в области правого подреберья, метеоризм, непереносимость некоторых продуктов питания и т. д. Подобные жалобы предъявляют приблизительно 30–50% пациентов. Они редко госпитализируются в стационар лечебно-профилактического учреждения или же обращаются к врачу по каким-либо другим причинам, не связанным с патологией печени.

Клиническое наблюдение № 1

Больной М., 69 лет, поступил в клинику с единственной жалобой – на сухость во рту. Из анамнеза известно, что систематически употребляет алкоголь в «опасных» дозах. Установление диагноза АБП начинается с внешнего осмотра пациента: имеются стигмы употребления алкоголя – расширение капиллярной сети на одутловатом лице, несколько разросший нос.

При исследовании внутренних органов обнаруживается только незначительное увеличение печени. При клиническом анализе крови отклонений от нормы не выявлено.

В биохимических тестах отмечается небольшое повышение активности *аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ)* и *гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП)*. Синтетическая функция печени сохранена. При проведении *ультразвукового исследования (УЗИ)* органов



Рис. 2. УЗИ органов брюшной полости больного М.: алкогольный стеатоз печени

брюшной полости можно обнаружить классический признак стеатоза печени – «яркую», или «светлую», печень (рис. 2). С целью уточнения стадии болезни пациенту выполнена биопсия печени. При гистологическом исследовании видно крупнокапельное ожирение гепатоцитов (рис. 3).

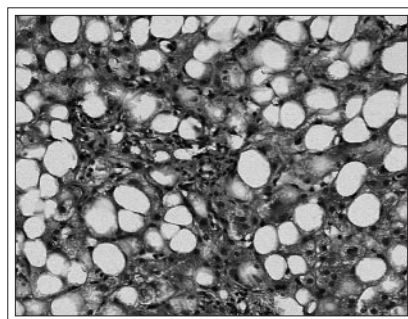


Рис. 3. Гистологическая картина алкогольного стеатоза на фоне диффузного крупнокапельного ожирения гепатоцитов, × 200

На основании результатов обследования у больного установлен диагноз *алкогольного стеатоза печени*.

Какова лечебная тактика у данного больного? Несомненно, если добиться абстиненции, то жизненный прогноз пациента будет благоприятным. Среди лекарственных средств препаратами выбора являются *эссенциальные фосфолипиды*. Пациенту рекомендован прием *Эссенциале Н* по 2 капсулы 3 раза в день не менее 3 мес.

Следующая и более серьезная форма алкогольного повреждения печени – это *алкогольный гепатит (АГ)*, который развивается приблизительно у трети пациентов АБП.

АГ может протекать по-разному: от латентной формы, когда только персистирует повышение активности сывороточных аминотрансфераз, до фульминантного (молниеносного) течения. Часто дискутируется вопрос о существовании хронического АГ. Несомненно, что эта форма АГ существует. Если есть фактор (алкоголь), повреждающе действующий многие годы, то специалисты вправе говорить о хроническом алкогольном поражении.

АГ может подвергаться обратному развитию, если пациент вовремя прекратит прием алкоголя. В противном случае болезнь прогрессирует и приводит к формированию ЦП. Острый АГ или фульминантный гепатит развивается у 10–15% больных. Прогностически он крайне неблагоприятен. Если атака острого АГ развивается у пациентов с уже сформировавшимся ЦП, то летальность достигает 90%. Ее причиной, как правило, становится печеночная недостаточность.

Клиническое наблюдение № 2

Больная К., 43 лет, длительно употребляла алкоголь в «опасных» дозах. Заболевание манифестировало в августе 2003 г., когда появились немотивированные подъемы температуры тела до фебрильного уровня, боли в верхних отделах живота, желтуха. С этими жалобами больная поступила в клинику.

При *физикальном исследовании*: кожа желтушна, из печеночных знаков имеется только пальмарная эритема. Обращает внимание огромных размеров печень, которая выполняет практически всю брюшную полость (рис. 4). Печень имеет плотноэластическую консистенцию, гладкую поверхность и ровный край.

Выраженная гепатомегалия характерна для АБП. В ее основе лежит дистрофия гепатоцитов. Если у пациента нет ЦП, то в отсутствие

алкоголя и при правильном лечении размеры печени постепенно сокращаются до нормы.

При анализах крови у больной К. наблюдаются более серьезные изменения, чем у больного М.: макроцитарная анемия (Hb – 107,2 г/л, эр. – $2,9 \times 10^{12}$ /л, цв. пок. – 1,2), лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом (л. – $11,27 \times 10^9$ /л, п. – 8%, с. – 60%, э. – 3% лимф. – 34%, мон. – 11%), увеличение количества тромбоцитов (434×10^9 /л).

Макроцитарная анемия часто развивается при злоупотреблении алкоголем и связана с его токсическим действием на мембрану эритроцитов. В генезе анемии, как правило, участвует дефицит витамина B₁₂ и фолиевой кислоты.

В биохимических тестах имеются характерные для алкогольного поражения изменения: повышение активности АсАТ более чем в 6 раз – 252 МЕ, норма – до 40 МЕ) при нормальной активности АлАТ – 41 МЕ (норма – до 40 МЕ); активность ГГТП увеличена в 6 раз, уровень билирубина повышен в 7 раз (за счет обеих фракций).

Обращает внимание, что у больной имеются лабораторные признаки нарушения функции печени: снижение уровня сывороточного альбумина в 1,5 раза от нижнего лимита нормы и удлинение протромбинового времени на 4 с в сравнении с таковыми в контроле.

При дополнительных методах исследования (УЗИ органов брюшной полости) определяется гепатомегалия с признаками жировой дистрофии печени. Размеры селезенки и диаметр сосудов системы воротной вены в пределах нормы. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) варикозного расширения вен пищевода не обнаружено.

Диагноз: *алкогольный гепатит, печеночная недостаточность, желтуха, гиперхромная анемия.*

Морфологического подтверждения диагноза не сделано, так как у больной есть признаки гипокоагуляции, что является противопоказанием к биопсии печени. В про-

цессе обследования признаков ЦП не обнаружено.

С лечебной целью использовали: дезинтоксикационные средства, витамины группы В, эссенциальные фосфолипиды, полиферментные препараты и фолиевую кислоту. На фоне воздержания от приема алкоголя и лечения в последующие 2 мес отмечалась быстрая положительная динамика: исчезли все симптомы болезни, уменьшилась в размерах печень (рис. 4),



Рис. 4. Динамика размеров печени на фоне абстиненции и лечения у больной К.

нормализовались все лабораторные показатели.

Столь благоприятное течение болезни свидетельствует о еще хороших резервах печени к моменту манифестации патологического процесса и отчасти связано с отсутствием ЦП. При условии воздержания от приема алкоголя прогноз для жизни пациентки благоприятен.

ЦП – финальная стадия алкогольного поражения печени, на фоне которого может развиваться гепатоцеллюлярная карцинома. Алкоголь как химическое вещество не относится к канцерогенам. На стадии ЦП болезнь имеет неблагоприятный прогноз для жизни, даже если пациенты осознают, что алкоголь является основной причиной их недуга, и прекращают употреблять алкоголь.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент С., 52 лет, дважды находился в нашей клинике с диагнозом: *алкогольный ЦП класса С по Child–Pugh с синдромом портальной гипертензии (асцит, варикозное расширение вен пищевода).*

Первая госпитализация состоялась в мае 2003 г. Ее основная причина – асцит, на фоне которого сформировалась большая пупочная грыжа. Применение мочегонных препаратов привело к уменьшению асцита. Однако клиническая ситуация осложнилась ущемлением пупочной грыжи с последовавшим оперативным вмешательством, которое удачно закончилось: пациент был выписан домой.

Повторно поступил в клинику через 4 мес с рецидивом асцита, который стал резистентным к лекарственной терапии (рис. 5). С момента установления диагноза пациент воздерживался от приема алкоголя.



Рис. 5. «Напряженный» асцит у больного С.: алкогольный цирроз печени (сентябрь 2003 г.)

Анализы крови: незначительная тромбоцитопения (тр. $155,6 \times 10^9$ /л), умеренное повышение активности сывороточных аминотрансфераз (АлАТ – 80 МЕ, АсАТ – 58 МЕ); преобладали лабораторные признаки нарушения синтетической функции печени в виде снижения

уровня сывороточного альбумина и удлинения протромбинового времени в сравнении с контролем – 2,1 мг% и > 6 с соответственно).

ЭГДС: выявлено варикозное расширение вен III степени с угрозой кровотечения.

УЗИ органов брюшной полости свидетельствует о гепато- и спленомегалии, расширении сосудов воротной вены.

Диагноз: *алкогольный ЦП класса С по Child–Pugh; портальная ги-*

пертензия: варикозное расширение вен пищевода III степени с угрозой кровотечения; резистентный асцит; печеночная недостаточность.

Жизненный прогноз пациента неблагоприятен. Единственный метод, который может его исправить – это трансплантация печени. В настоящее время пациент направлен в Московский городской центр трансплантации печени на базе НИИ им. Н.В. Склифосовского и включен в лист ожидания ортото-

пической трансплантации печени. В период ожидания операции ему проводится симптоматическая терапия по уменьшению симптомов портальной гипертензии.

В заключение необходимо подчеркнуть, что лечение АБП на разных стадиях имеет свои особенности и представляет собой сложную задачу, требующую усилий самого пациента, его близких и врачей разного профиля (наркологов, гастроэнтерологов, эндоскопистов, хирургов).

УДК 616.33-006.6-07

Атрофия, метаплазия, дисплазия — факторы риска развития рака желудка: обратимы ли эти изменения слизистой оболочки?

С.В. Кашин¹, А.С. Надежин², И.О. Иваников³¹Ярославский областной онкологический диспансер, ²Ярославская государственная медицинская академия,³Центральная клиническая больница Медицинского центра Управления делами Президента РФ, Москва)

В результате эпидемиологических исследований определены три этиологических фактора развития рака желудка: повреждающие факторы внешней среды, генетические нарушения, инфекция *Helicobacter pylori*. В клинике Ярославского областного онкологического диспансера в 1994–2002 гг. обследованы 358 пациентов с предопухоловой патологией, раком желудка и контрольной группы. Установлено, что фоновым заболеванием при раннем раке желудка был хронический гастрит, в 91% случаев ассоциированный с *Helicobacter pylori* гастрит. Ранний рак желудка в 86% наблюдений находился в зонах кишечной метаплазии (тонко- и толстокишечной), в 81% — локализовался в очагах тяжелой дисплазии. После эрадикационной терапии (Ультоп — 40 мг/сут, Фромилид — 1000 мг/сут, Хиконцил — 2000 мг/сут) динамические эндоскопические и морфологические исследования в течение 2–4 лет показали уменьшение размеров очагов кишечной метаплазии у 25 *H. pylori*-отрицательных пациентов. Эрадикационная терапия показана пациентам не только с атрофическим гастритом, но и с кишечной метаплазией желудочного эпителия.

Ключевые слова: рак желудка, повреждающие факторы внешней среды, генетические нарушения, *Helicobacter pylori*.

Среди онкологических заболеваний **рак желудка** (РЖ) прочно удерживает второе место, уступая лишь раку легкого у мужчин и раку молочной железы у женщин.

В большинстве стран РЖ диагностируется на поздних стадиях развития опухолевого процесса. У таких пациентов 5-летняя выживаемость не превышает 20%, а результаты хирургического лечения и химиотерапии не позволяют у них кардинально улучшить прогноз заболевания. Поэтому наиболее перспективными представляются меры по предотвращению развития РЖ [2]. Возможно ли предотвратить РЖ? Ответ на эту пробле-

му рассматривается в настоящей статье.

Основная причина оптимизма по поводу возможности предотвращения РЖ заключается в том, что это заболевание имеет продолжительный латентный период. Канцерогенез — длительный процесс. На его протяжении дискретные клеточные изменения прогрессивно формируют более автономные клеточные процессы, укладываемые на первых порах в характерную картину предракового заболевания. Это дает врачу время и возможность выявления тех процессов, которые с высокой вероятностью в будущем приведут к развитию РЖ, а также шанс пре-

рвать эти изменения, а значит, предупредить развитие рака, заставить его на самой ранней стадии (предрака) или неинвазивного роста [3].

Непосредственная причина развития РЖ, как и большинства других злокачественных опухолей, у каждого конкретного человека, трудно определима. Проведенные эпидемиологические исследования позволяют определить три этиологических фактора развития рака желудка:

- 1) повреждающие факторы внешней среды;
- 2) генетические нарушения;
- 3) инфекция *Helicobacter pylori*.

Особое место в канцерогенезе принадлежит инфекции *H. pylori*.

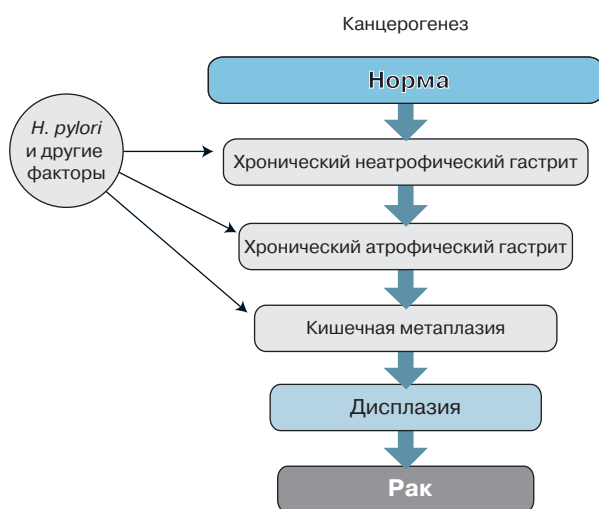


Рис. 1. Прогрессия предраковых изменений: каскад Корреа (по Р. Correa, 1995)

Именно она рассматривается многими отечественными и зарубежными авторами в качестве важного фактора развития РЖ.

Большинство исследователей считает, что *H. pylori* – основная этиопатогенетическая причина развития хронического гастрита, который является обязательным звеном в цепи процессов, ведущих к возникновению РЖ. На основании анализа результатов эпидемиологических исследований Международное агентство по изучению рака при Всемирной организации здравоохранения в 1994 г. сделало вывод, что инфекция *H. pylori* канцерогенна для человека.

В настоящее время РЖ рассматривается как конечный результат длительного многоступенчатого и многофакторного процесса, при котором клеточные изменения обусловлены нарушениями микроокружения. Один из главных индукторов этих изменений – инфекция *H. pylori*. Этот процесс назван каскадом Корреа по имени автора Р. Correa, впервые подробно описавшим стадии развития аденокарциномы желудка (рис. 1).

Изучение морфологических аспектов многоступенчатого процесса развития рака, проходящего стадии гастрита, предопухолевых изменений и рака, показало, что в результате длительного хронического персистирующего воспали-

тельного процесса, характерного только для *H. pylori* – ассоциированного гастрита, нарушается система клеточного обновления в желудке. Такие нарушения, по мнению Л.И. Аруина, приводят к появлению клеток-мишеней для воздействия веществ, обладающих канцерогенным действием и ведущих к мутациям. В результате эпителий желудка может заместиться метапластическим, диспластическим и, наконец, неопластическим.

Таким образом, атрофия, кишечная метаплазия и дисплазия считаются предраковыми состояниями слизистой оболочки. Однако степень ассоциации этих процессов с развитием РЖ остается дискуссионной.

Атрофия

Атрофия слизистой оболочки желудка возникает вследствие хронического аутоиммунного гастрита либо в результате прогрессирования хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита. При гастроскопии атрофические изменения желудка характеризуются истонченной слизистой оболочкой с усилением сосудистого рисунка. Гистологически атрофия определяется снижением числа функционирующих паренхиматозных элементов (специализированных клеток желез желудка).

Преобладание и степень выраженности атрофии у пациентов с хроническим гастритом нарастают с возрастом. Обследование пациентов различных возрастных групп показало, что в возрасте старше 60 лет атрофические изменения слизистой оболочки желудка встречаются почти в 2 раза чаще, чем у лиц молодого возраста. Однако атрофия образуется не в результате возрастных изменений как таковых, а в большей степени является результатом прогрессирования *H. pylori*-ассоциированного гастрита [5].

Установлено, что причиной развития и прогрессирования более 60% всех случаев атрофического гастрита является *H. pylori*. Основой развития атрофии при хроническом геликобактерном гастрите являются нарушения клеточного обновления в результате длительных и прогрессирующих изменений процессов пролиферации и апоптоза клеток.

Риск развития таких изменений выше у лиц, инфицированных штаммами *H. pylori* Cag A + b Vac A+, чем у инфицированных другими штаммами этого микроорганизма. Кроме специфики *H. pylori*, на скорость развития и тяжесть атрофии влияют особенности макроорганизма. Полиморфизм в промоторном участке гена ИЛ-1β и определяет риск развития атрофического гастрита у больных геликобактериозом [4].

В результате развития атрофии слизистой оболочки снижается противоопухолевая защита желудка и создаются условия для активного воздействия на клетки канцерогенов. При тяжелой атрофии эпителия тела желудка риск развития РЖ в 3–5 раз выше, чем при неатрофическом гастрите [9].

Кишечная метаплазия

Кишечную метаплазию, являющуюся одним из признаков атрофического гастрита, долго относили к наиболее распространенным предраковым изменениям.

В странах с высокой частотой РЖ (Япония, Китай, Россия и др.) кишечная метаплазия встречается значительно чаще, чем в странах, где РЖ регистрируется сравнительно редко. Однако многочисленные исследования в США, Японии и европейских странах показали, что выявленные в биоптатах слизистой оболочки очаги полной и неполной кишечной метаплазии нельзя считать достоверным маркером повышенного риска развития РЖ.

По-видимому, лишь вариант неполной кишечной метаплазии с дисплазией эпителия действительно приводит к раку. Однако эта форма встречается менее чем в 1–5% случаев кишечной метаплазии эпителия и, следовательно, удельный вес ее частоты в канцерогенезе весьма скромный.

Результаты работы G.N. Stemmerman [8] свидетельствуют, что значительно важнее для скрининга РЖ оценка объема кишечной метаплазии независимо от ее типа. При большом объеме кишечной метаплазии, превышающем 20% поверхности эпителия желудка, создаются условия для развития диспластических изменений слизистой оболочки и образования аденокарциномы.

Совокупный и относительный риски развития РЖ значительно повышены у больных атрофическим гастритом и больше всего при тяжелой и распространенной атрофии слизистой оболочки, характеризующейся обширными очагами кишечной метаплазии эпителия.

Эффективный способ диагностики метапластических изменений – прижизненная окраска слизистой оболочки раствором метиленового синего, проводимая во время эндоскопического исследования (хромогастроскопии). Методика основана на поглощении красителя очагами кишечной метаплазии, что позволяет определить их размеры и выполнить прицельную биопсию. Для эндоскописта, как и для морфолога, зоны кишечной метаплазии, особенно неполной, являются объектами повышенного вни-

мания в связи с возможным выявлением в них дисплазии и аденокарциномы.

Дисплазия

В последние годы значительно изменились взгляды на клиническое значение дисплазии эпителия желудка. Эксперты ВОЗ определили дисплазию как изменения, при которых часть эпителия замещена клетками различной степени атипичности, утратой полярности и слоистости, то есть качественными изменениями эпителия. До недавнего времени не было согласованного представления о сущности дисплазии и о том, могут ли эти изменения подвергаться обратному развитию или при определенных обстоятельствах дисплазия обязательно перейдет в рак.

В новой Международной классификации эпителиальных неоплазий пищеварительного тракта, опубликованной в 2000 г., дисплазия определена как неоплазия, то есть опухоль. Это меняет отношение в первую очередь гастроэнтерологов и эндоскопистов к этому патологическому состоянию, особенно к тяжелой дисплазии. Такие патологические изменения необходимо своевременно диагностировать и удалять, используя современные эндоскопические методы. Фоном для дисплазии почти всегда служит атрофия и нередко метаплазия слизистой оболочки, что требует более серьезного отношения эндоскописта к диагностике гастрита.

В клинике Ярославского областного онкологического диспансера в 1994–2002 г. обследованы 358 пациентов с предопухоловой патологией, РЖ и контрольной группы. Установлено, что фоновым заболеванием при раннем РЖ во всех случаях был хронический гастрит, в 91% – *H. pylori*-ассоциированный гастрит.

Результаты хромогастроскопии и данные, полученные при эндоскопической резекции слизистой оболочки из зоны опухоли, показали,

что ранний РЖ в 86% наблюдений находился в зонах кишечной метаплазии (тонко- и толстокишечной), в 81% – в очагах тяжелой дисплазии. Достоверность этих результатов, подтверждающих взаимосвязь раннего РЖ с кишечной метаплазией и тяжелой дисплазией эпителия, подтверждена результатами обследования контрольной группы пациентов, у которых мета- и диспластические изменения обнаружены при эндоскопии с хромокопией и морфологически верифицированы в 27 и 6% наблюдений соответственно.

Таким образом, ранний РЖ в большинстве случаев связан с диспластическими изменениями, расположенными в очагах кишечной метаплазии.

Возможно ли обратное развитие атрофии и кишечной метаплазии?

Учитывая те обстоятельства, что кишечная метаплазия и дисплазия эпителия диагностируются на фоне *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита, возникают вопросы:

- 1) возможно ли обратное развитие кишечной метаплазии, которая является одним из важных признаков выраженного атрофического гастрита?
- 2) использование каких терапевтических методов приводит к регрессии метапластических изменений слизистой оболочки?

На первый вопрос, касающийся кишечной метаплазии и атрофии, пытались ответить зарубежные авторы нескольких исследований. Однако их результаты противоречивы, сроки наблюдения в большинстве случаев недостаточны, а самое главное – нет принципиальной идеи оценки результатов работы.

Во-первых, кажущаяся регрессия метапластических изменений может быть результатом биопсии других участков слизистой оболочки, следовательно, проведенная без эндоскопического контроля с хромокопией биопсия не

Регрессия атрофии и кишечной метаплазии после эрадикации *H. pylori*

Автор, год публикации	Атрофия	Кишечная метаплазия	Период наблюдения
Genta, 1993	–	Да	1 год
Witteman, 1995	Нет	Нет	1 год
Cayla, 1995	Да	Да	5 лет
El-Omar, 1997	Нет	Нет	6 мес
Van der Hulst, 1997	Нет	Нет	1 год
Sato, 1997	Нет	Нет	1–6 лет

может достоверно оценить наличие или отсутствие метаплазии.

Во-вторых, при отсутствии контрольной хромоскопии нет реальной возможности измерить площадь метаплазированного эпителия, а ведь именно этот фактор является одним из наиболее прогностически важных для последующего развития злокачественной патологии (см. таблицу) [6].

Наконец, в 2002 г. были опубликованы первые данные об интереснейшем исследовании японских ученых, убедительно показавших возможность регрессии метапластических изменений слизистой оболочки желудка после успешной терапии по уничтожению *H. pylori*. С помощью хромоскопии удалось рассчитать, что в течение 5 лет после эрадикации размеры очагов кишечной метаплазии уменьшились почти в 2 раза по сравнению с исходными значениями [7].

Нами проведено обследование и лечение 32 пациентов в возрасте 45–68 лет с хроническим гастритом и кишечной метаплазией. Идея этой работы принадлежит профессору Л.И. Аруину. Протокол обследования включает видеоэндоскопические исследования с хромоскопией 0,5% раствором красителя метиленового синего и множественными биопсиями. После эрадикационной терапии (Ультоп – 40 мг/сут, Фромилид 1000 мг/сут и Хиконцил 2000 мг/сут) динамические эндоскопические и морфологические наблюдения в течение 2–4 лет показали уменьшение размеров очагов кишечной метаплазии у 25 *H. pylori*-отрицательных пациентов, в то время как больные, у которых

эрадикация не была достигнута, размеры очагов либо не изменились, либо увеличились (рис. 2).

Учитывая связь атрофии слизистой оболочки желудка и кишечной метаплазии с инфекцией *H. pylori*, очевидным выбором метода лечения пациентов с такими изменениями эпителия является эрадикационная терапия.

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость проведения антигеликобактерной терапии у пациентов с атрофическим гастритом. Это показание к лечению нашло отражение в новых Европейских рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* (Маастрихт, 2005). Они основаны на результатах многочисленных исследований в последние два десятилетия. Показано, что эрадикация в большинстве случаев ведет к нормализации процессов клеточного обновления слизистой оболочки желудка – основе морфогенеза атрофического гастрита.

Терапия первой линии, включающая ингибитор протонной помпы и два антибиотика (кларитромицин и амоксициллин), является наиболее эффективной. Она позволяет добиться успешного результата лечения более чем в 80% случаев.

Многоцентровые исследования, проведенные в нашей стране, показали высокую эффективность схемы тройной терапии инфекции *H. pylori*, включающую омепразол (Ультоп) – 40 мг/сут, кларитромицин (Фромилид) – 1000 мг/сут и амоксициллин (Хиконцил) – 2000 мг/сут.

Полное восстановление структуры слизистой оболочки при тяже-

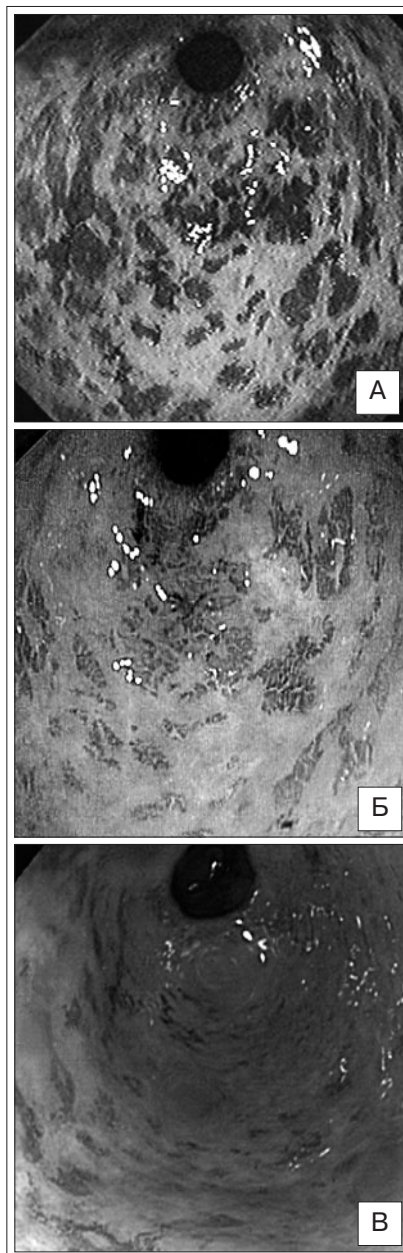


Рис. 2. Слизистая оболочка с очагами кишечной метаплазии антрального отдела желудка до эрадикационной терапии (А), через 1 год (Б) и через 4 года (Б) после успешной эрадикации *H. pylori*

лой атрофии до нормы требует длительного времени, а в ряде случаев, по всей видимости, невозможно. В случаях, когда предопухолевые процессы не подвергаются обратному развитию либо прогрессируют, необходимо применять более радикальные методы лечения, используя весь арсенал современных эндоскопических операций – резекцию патологических очагов слизистой оболочки желудка.

Список литературы

1. Аруин Л.И. Новая Международная классификация дисплазий слизистой оболочки желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., колопроктол. – 2002. – Т.12, № 3. – С.15–17.
2. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка // Consilium Medicum. – 2000. – Т. 2, № 1.
3. Ивашкин В.Т. Современная гастроэнтерология и предопухолевые заболевания пищеварительной системы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – Т. 12. – № 3. – С. 4–7.
4. Исаков В.А., Домародский И.В. Хеликобактериоз. – М.: Медпрактика-М, 2003. – С. 97–105.
5. Asaka M., Kato M., Kudo M. et al. Atrophic changes of gastric mucosa are caused by *Helicobacter pylori* infection rather than aging: studies in asymptomatic // Jap. Adults. – 1996. – № 1. – P. 52–56.
6. Dixon M.F. Atrophy, metaplasia and dysplasia – a risk for gastric cancer: are they reversible? // *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure. – 1998 – P. 336–353.
7. Ito M., Haruma K., Kamada T. et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16, N 8. – P. 1449–1456.
8. Stemmerman G.N. Intestinal metaplasia of the stomach // Cancer. – 1994. – Vol. 74 – P. 556–564.
9. The Eurohepygast Study Group. Risk factors for atrophic chronic gastritis in a European population: results of the Eurohepygast study // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 779–785.

УДК (616.831.322-004-06:616.36)-07

Особенности психологического статуса больных с гастроэнтерологической патологией

М.В. Злоказова, А.К. Мартусевич, А.Н. Кошкин

(Кировская государственная медицинская академия)

Рассмотрены психологические особенности пациентов с гастроэнтерологической патологией – язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническим гастритом, синдромом раздраженного кишечника. Установлено, что заболевания желудочно-кишечного тракта ассоциированы с высоким уровнем астении и депрессией. Обсессивно-фобические расстройства, астенизация, невротическая депрессия и повышенная тревожность являются значимыми факторами патогенеза синдрома раздраженного кишечника.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, психологический статус, синдром раздраженного кишечника, астения, депрессия, тревожность.



Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) представляет собой самостоятельную структурно-функциональную систему, выполняющую многогранную роль в организме, – нутритивную, выделительную и т. д. [1, 8]. Она тесно связана с другими системами организма, прежде всего с нейрогуморальными.

По многочисленным литературным данным, известно, что имеется взаимосвязь психоэмоционального состояния и заболеваний гастродуоденальной зоны [2–4, 6, 8]. Установлено, что длительный эмоциональный стресс может инициировать процессы желудочного и (или) дуоденально-ульцерогенеза [8].

Наличие у пациента *язвенной болезни* (ЯБ) связано, по мнению некоторых авторов, с изменениями в области психовегетативной сферы [5, 8]. Однако данные по этому вопросу крайне противоречивы, а сообщения, посвященные этой

проблеме, в большинстве случаев содержат описание отдельных психологических характеристик пациентов при одной нозологической форме [4]. Практически отсутствуют интегральные исследования в этой области.

Наиболее затруднительным является вопрос об участии психологических особенностей личности в патогенезе *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) [1–3, 6, 8], что обуславливает актуальность и значимость рассматриваемой проблемы.

Цель работы – изучение психологических особенностей пациентов гастроэнтерологического профиля.

Материал и методы исследования

Обследованы 105 больных (медиана их возраста – 35,5 года) с гастроэнтерологической патологией: ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки имела у 33 (31,4%),

хронический гастрит – у 42 (40%), СРК – у 30 (28,6%).

Группу контроля составили 145 практически здоровых добровольцев, не имевших хронической соматической и психовегетативной патологии (медиана их возраста – 36,1 года).

Для оценки психологического статуса лиц опытной и контрольной групп применяли комплексный опросник, составленный на основе теста Гамильтона, и анкеты астении MFI-20 (вопросы адаптированы для российских пациентов) [7], клинический опросник для выявления и оценки психического состояния (Малкина-Пых И.Г., 2003).

Статистическую обработку полученных данных и корреляционный анализ осуществляли с помощью программы *Microsoft Excel 2000*. Достоверность оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В целях адекватной интерпретации данных, полученных в результате исследования астенизации представителей опытной и контрольной групп, использованы ориентиры, предложенные авторами отдельных субтестов. Так, относительно опросника MFI-20 за нормальные значения принимали уровень критериев, не превышавший 12 баллов [9]. В соответствии с этим подходом у лиц контрольной группы большинство параметров оказалось в пределах нормы, кроме снижения мотивации ($12,84 \pm 1,26$ балла; различия с указанными физиологическими параметрами недостоверны; $p > 0,05$) и психической астении ($14,02 \pm 1,01$; $p < 0,05$).

При изучении выраженности депрессивных проявлений у практически здоровых добровольцев использовали границы нормы до 17 баллов включительно. Установлено, что для представителей контрольной группы характерны не выходящие за указанные пределы показатели уровня депрессии ($14,87 \pm 1,34$ балла).

Результаты исследования пациентов представлены в сравнении с таковыми у практически здоровых лиц (рис.1). Обнаружено, что уровень астении по всем 5 шкалам у больных с патологией ЖКТ превышает аналогичные показатели в

группе практически здоровых людей. При этом наблюдаются значительные вариации в зависимости от конкретной патологии, а в некоторых случаях – и от локализации патологического процесса (ЯБ с дефектом слизистой оболочки в желудке и двенадцатиперстной кишке). Различия максимально выражены по общей и психической астении (по всем рассматриваемым состояниям), физической активности (преимущественная дифференциация между нозологическими единицами – хроническим гастритом и ЯБ – вне зависимости от уровня поражения).

Результаты исследований показали, что депрессивные проявления достоверно чаще отмечались при патологии гастродуоденальной зоны, чем у лиц контрольной группы – $p < 0,05$ (рис. 2). Наличие у пациента ЯБ достоверно чаще ассоциировалось с депрессивным состоянием, чем в случае хронического атрофического гастрита ($p < 0,01$), а степень выраженности депрессии не зависела от локализации язвенного дефекта ($p > 0,05$).

Кроме того, нами изучены возрастные особенности проявления отклонений психоэмоциональной сферы по параметрам астенодепрессивного статуса у больных гастроэнтерологического профиля (см. таблицу). В частности, большинство показателей у обследуемых лиц старше 50 лет имели максимальное значение по сравнению

с таковыми в остальных возрастных категориях. Больные, относившиеся к средней возрастной группе (30–50 лет), обладали промежуточными уровнями параметров. В связи с этим считаем их наиболее информативными при оценке психоэмоциональных сдвигов, ассоциированных с заболеванием ЖКТ.

При анализе показателей астенодепрессивных проявлений выявлены достоверно повышенные значения общей, физической и психической астении, суммарного индекса депрессии относительно имеющихся ориентиров ($p < 0,05$).

Младшей возрастной группе (менее 30 лет) свойственны более высокие, чем в средней, параметры физической астении, снижения мотивации и показателей депрессии ($p < 0,05$). Кроме того, для молодых пациентов характерны повышенные в сравнении с нормативами значения общей, физической и психической астении и уровня депрессии ($p < 0,05$).

Таким образом, возрастной фактор, по-видимому, влияет на формирование внутренней психологической картины болезни при патологии ЖКТ.

На наш взгляд, особого внимания и анализа заслуживает психоэмоциональный статус больных с СРК. В настоящее время, когда отсутствует единая концепция этиопатогенеза и психопатогенеза данного заболевания, подробное

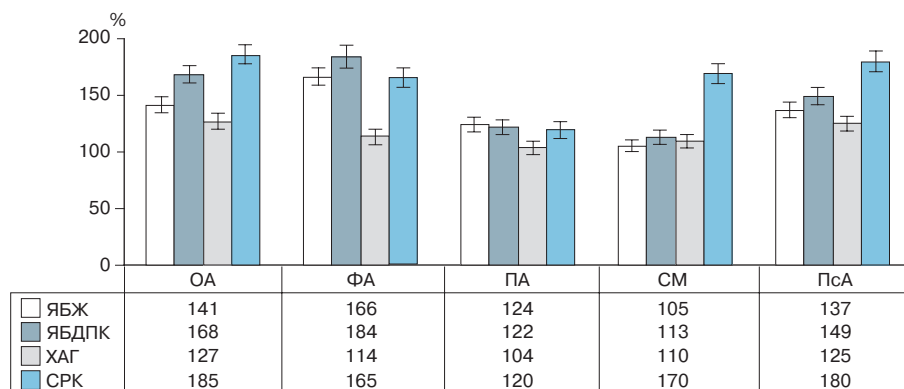


Рис. 1. Выраженность астенических состояний у больных гастроэнтерологического профиля (относительно контрольной группы, принятой за 100%): ЯБЖ – язвенная болезнь желудка, ЯБДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ХАГ – хронический атрофический гастрит, СРК – синдром раздраженного кишечника, ОА – общая астения, ПА – пониженная активность, СМ – снижение мотивации, ПсА – психическая астения

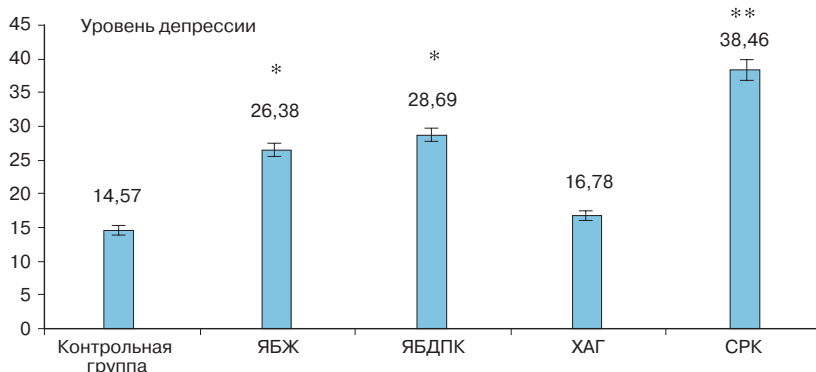


Рис. 2. Депрессивные состояния при патологии желудочно-кишечного тракта. Сокращения (аббревиатуры) те же, что и на рис. 1. Достоверность различий с представителями контрольной группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Возрастной аспект астенодепрессивного статуса при патологии желудочно-кишечного тракта, $\bar{x} \pm m_x$

Показатель	Возрастная группа		
	Менее 30 лет (n=29)	30–50 лет (n=47)	Старше 50 лет (n=27)
Общая астения	16,33±1,21	17,31±1,75	18,75±1,36
Физическая астения	13,61±0,38*	15,72±0,44	19,39±1,04**
Пониженная активность	11,90±0,61	11,82±1,09	10,68±1,85
Снижение мотивации	12,19±0,86*	9,81±0,67	11,96±0,99*
Психическая астения	14,70±1,64	14,36±1,47	16,38±1,59*
Показатель депрессии	24,43±1,02*	21,16±1,32	27,89±1,10**

Различия по отношению к средней возрастной группе достоверны: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

рассмотрение психологических характеристик этих пациентов дает возможность уточнить истинность соматической, психосоматической и психологической точек зрения на формирование СРК [1–3, 6, 8] и адекватно дополнить имеющиеся сведения о биологическом маркере болезни – феномене висце-

ральной гиперчувствительности [1].

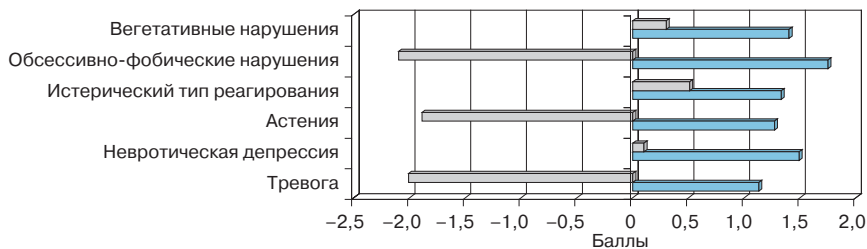
Сравнительное исследование распространенности и выраженности астенических и депрессивных проявлений при синдроме возбудимой толстой кишки по отношению как к практически здоровым людям, так и к больным с другой па-

тологией ЖКТ позволило установить, что внутренняя картина личности существенно варьирует.

Так, у пациентов с СРК отмечается высокая астенизация, в 1,5–2 раза превышающая уровень в контрольной группе ($p < 0,05$), и более выраженная, чем при прочих рассмотренных заболеваниях (рис. 1, 2). Максимально эти различия определяются по общей и психической астении, а также по нарушению мотивационных установок. Это дополнительно свидетельствует о значимости психологического компонента в развитии, а потенциально – и в этиопатогенезе СРК, что, в свою очередь, подтверждается результатами изучения уровня депрессии.

Обнаружено, что количественная выраженность показателя при данной патологии превышает значения, полученные в контрольной группе, в 2,6 раза ($p < 0,001$). Существенные различия выявлены при сравнении с другими нозологическими единицами. В частности, превышение при сопоставлении с результатами у больных ЯБ составляет 1,4 раза ($p < 0,05$), а у пациентов с хроническим гастритом – 2,3 раза ($p < 0,01$). Это обстоятельство может указывать на особую роль психологических нарушений при СРК и подчеркивает значимость их в патогенезе болезни.

У пациентов с СРК нами применен клинический опросник для выявления и оценки психического состояния (Малкина-Пых И.Г., 2003), позволяющий выделить наиболее



Группа	Тревога	Невротическая депрессия	Астения	Истерический тип реагирования	Обсессивно-фобические нарушения	Вегетативные нарушения
Пациенты с СРК	-2,01	0,10	-1,89	0,51	-2,10	0,30
Контрольная группа	1,13	1,49	1,27	1,33	1,75	1,40

Рис. 3. Психологический статус больных с синдромом раздраженного кишечника



Рис. 4. Взаимозависимость психологических характеристик личности больных с СРК (на основании корреляционного анализа). Линиями отмечены корреляционные связи: сплошные – связи высокой силы ($r > 0,7$), пунктирные – связи средней силы ($r = 0,4-0,7$)

важные характеристики психологического статуса этого контингента в их взаимосвязи. Полученные результаты свидетельствуют о сложности психологических сдвигов, ассоциированных с рассматриваемым заболеванием (рис. 3, 4).

В частности, анализ выраженности психопатологических феноменов СРК показал, что наибольшие отклонения от показателей практически здоровых лиц контрольной группы обнаружены по параметрам «обсессивно-фобические нарушения», «астения» и «тревога» ($p < 0,01$), которые, на наш

взгляд, являются компонентами психопатогенеза рассматриваемой патологии (рис. 3). В связи со всем описанным представляется важным установление последовательности либо параллелизма формирования психопатологических симптомов в процессе становления внутренней картины болезни при СРК (подобные сведения в литературе отсутствуют).

В данном вопросе определенную информацию дает проведенная нами оценка взаимосвязей между отдельными психологическими феноменами путем выявления

корреляционных связей (рис. 4). Множество таких связей высокой силы (тесноты) подтверждает тезис о значимости психологических нарушений в патогенезе СРК.

Итак, полученные нами данные свидетельствуют о необходимости дальнейших углубленных исследований для раскрытия этиопатогенеза СРК, в том числе для определения первопричинности в тандеме «психологические особенности личности – сенсомоторные характеристики кишки».

Выводы

1. У пациентов с гастроэнтерологической патологией значительно чаще встречаются астенодепрессивные проявления, которые существенно зависят от возраста пациента.

2. Распространенность и выраженность астенодепрессивных расстройств у изучаемого контингента больных достаточно свидетельствует о необходимости совместной работы терапевта, психотерапевта и психолога при лечении данной патологии.

3. Обсессивно-фобические расстройства, астенизация, невротическая депрессия и повышенная тревожность могут рассматриваться как одно из наиболее значимых звеньев в патогенезе СРК, формирующего особую картину болезни у данных пациентов.

Список литературы

1. Буторова Л.И. Нарушение моторики толстой кишки при функциональных заболеваниях: возможности фармакологической коррекции метеоспазмом // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2004. – № 3. – С. 28–32.
2. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Белхушет С. Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2003. – № 6. – С. 2–9.
3. Марилев В.В. Психологический аспект психосоматической патологии толстой кишки // Журн. неврол. и психиатр. – 2001. – Т. 101, № 4. – С. 40–44.
4. Плотникова Е.Ю., Белобородова Э.И. Психовегетативные особенности у больных дискинезией желчевыводящих путей // Клин. мед. – 2003. – Т. 81, № 8. – С. 48–52.
5. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Козырев В.Н. и др. Психосоматические расстройства. Коцептуальные аспекты // Журн. неврол. и психиатр. – 1999. – Т. 99, № 4. – С. 4–16.
6. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Жиганова Т.Н. и др. Психодиагностические аспекты и подходы к психофармакокоррекции в ведении больных с синдромом раздраженного кишечника – СПб: Изд-во СПбГМА, 2005.
7. Du Boistesselin R. // Med. Fr. – 1998. Vol. 95, suppl. 3. – P. 21–24.
8. Engel G.L. Psychological aspects of gastrointestinal disorders // American handbook of psychiatry. – 1995. – P. 653–692.
9. Feuerstein C. // Entretiens de Bichat. – 1999. – Suppl. – P. 11–19.

УДК 616.36-002..27

Роль и место бигуанидов в клинической практике

А.В. Зилов

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

Бигуаниды – широко применяемый класс лекарственных препаратов, первоначально использовавшийся в лечении *сахарного диабета 2-го типа*. Однако спектр их применения, прежде всего метформина, вышел за эти рамки. Сегодня они назначаются для лечения метаболических заболеваний, в первую очередь сопровождающихся инсулинорезистентностью. Бигуаниды могут применяться для регуляции не только углеводного, но и липидного обмена. Они благотворно воздействуют на сосудистую макро- и микроциркуляцию. В статье представлены основные направления использования бигуанидов в клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, бигуаниды.

Бигуаниды – хорошо изученный и широко применяемый класс лекарственных препаратов, первоначально использовавшийся в лечении *сахарного диабета 2-го типа* (СД-2). Однако к настоящему времени спектр их применения, в первую очередь метформина, вышел за эти рамки. Они широко применяются для лечения метаболических заболеваний, в частности сопровождающихся *инсулинорезистентностью* (ИР).

История применения бигуанидов при сахарном диабете

Бигуаниды в лечении «сахарной болезни» в Европе начали применять в средние века, когда обнаружилось, что экстракт лилии французской *Galega officinalis* уменьшает клинические проявления болезни. В 1918 г. был доказан сахароснижающий эффект основного действующего вещества – гуанидина. Вместе с тем его клиниче-

ский эффект был достаточно слабым.

Первым искусственно синтезированным бигуанидом стал *дигуанидин (синталин)*. Его начали использовать в 20-х годах прошлого века. Однако вследствие гепатотоксичности препарат не нашел широкого применения. В конце 50-х годов последовательно были синтезированы и начали использоваться *фенформин, буформин и метформин*.

Многофакторный механизм действия бигуанидов полностью не изучен. Однако влияние на гликемию, липидный спектр и массу тела позволили начать их широкое применение при СД-2. Благодаря наиболее активному сахароснижающему действию к 60–70 годам фенформин получил наиболее широкое распространение. К концу 70-х годов в большинстве стран мира применение бигуанидов, особенно фенформина и менее популярного буформина, резко сократилось, а в США наложили запрет на их использование. Это было обусловле-

но установленной взаимосвязью развития спонтанного, не связанного с функцией почек и гипоксией, молочнокислого ацидоза (лактат ацидоза) с применением препаратов данной группы, прежде всего фенформина и буформина.

После описанных событий к 80-м годам лечение СД-2 ограничилось диетотерапией, прежде всего *производными сульфонилмочевины* (ПСМ) и инсулина. Данная терапия действует не на все звенья патогенеза гипергликемии при СД-2. Такие факторы, как ИР и хроническое повышение продукции глюкозы печенью, недостаточно эффективно купируются ПСМ и диетой.

Стремительный рост числа больных СД-2 и ожирением, признание клиницистами понятия «*метаболический синдром*» постоянно заставляло искать новые подходы к лечению СД-2 или возвращаться к забытым. Эти обстоятельства к концу 80-х годов возродили интерес к бигуанидам.

В центр внимания исследователей и клиницистов попал метфор-

мин, химическая структура которого существенно отличается от таковой феноформина и буформина. Его назначение приводило к достоверно меньшему развитию лактацидоза. Как «ренессанс» метформина можно охарактеризовать 90-е годы. К этому времени уменьшилась волна критических оценок действия препарата, что позволило «реабилитировать» его и включить в число лекарств первой линии в лечении больных СД-2 с избыточной массой тела (ожирением).

Влияние метформина на углеводный обмен

Метформин не влияет на концентрацию сахара в крови здорового человека. В условиях острого (внутривенного) введения препарата больным СД-2 гликемия также не изменяется. Основное действие метформина – антигипергликемическое, а не сахароснижающее.

Доказано, что метформин снижает продукцию глюкозы клетками печени, увеличивает утилизацию углеводов периферическими тканями, прежде всего мышцами, уменьшает гликемию после приема пищи благодаря активации анаэробного гликолиза в тонкой кишке и замедляет кишечную абсорбцию.

Один из важнейших механизмов развития гипергликемии при СД-2 – повышение продукции глюкозы печенью в ночное и раннее утреннее время, приводящее к повышению гликемии натощак. Основу этого процесса составляют ИР гепатоцитов, относительная порталная гипoinsулинемия и гиперглюкагонемия.

Назначение метформина приводит к блокаде ключевых ферментов глюконеогенеза и гликогенолиза (пируваткарбоксилазы, глюкозо-6-фосфатазы и др.), увеличению синтеза гликогена, уменьшению окисления свободных жирных кислот (СЖК) и липидов. Все перечисленное приводит к снижению продукции глюкозы печенью в среднем

на 20–30% и к уменьшению гликемии натощак.

Другой важный эффект препарата – повышение чувствительности периферических тканей к инсулину. Основу ИР при СД-2 составляют нарушения механизмов пострецепторного действия инсулина. Это приводит к снижению транслокации внутриклеточных транспортеров глюкозы, снижению ее поступления в клетку и нарастанию уровня гликемии.

Метформин действует на рецепторы инсулина, повышая их аффинность, и усиливает киназную активность и фосфорилирование β -субъединиц рецептора. Повышается также синтез основных ферментов, ответственных за транслокацию транспортеров глюкозы, что приводит к увеличению ее поглощения клетками печени, мышечной и жировой тканями.

Снижение периферической ИР нормализует метаболизм и поглощение глюкозы мышцами, печенью и жировой тканью, предотвращает развитие гипергликемии и поздних осложнений СД-2. В исследованиях различных групп чувствительность к инсулину на фоне метформина возрастала на 18–50%, прежде всего за счет активации GLUT-1 и GLUT-4.

Антигипергликемический эффект метформина проявляется также в его влиянии на функцию желудочно-кишечного тракта. Препарат действует на оболочку тонкой кишки, способствует активации анаэробного гликолиза. Поступившая с пищей глюкоза активно превращается в лактат, который поступает в печень и включается в дальнейшие метаболические процессы. Очень важно, что такое превращение в лактат не имеет системного действия, риск развития лактатацидоза не увеличивается.

Другой механизм действия метформина на прандиальную гликемию представлен его влиянием на транспортеры глюкозы и замедление скорости ее всасывания. Финал такого действия – сглаживание пострандиальных пиков гликемии.

Влияние метформина на крупные сосуды

Пока нет исследований, показавших прямое влияние метформина на гемодинамику. Вместе с тем установлена четкая корреляционная связь введения метформина с усилением расслабления сосудов у крыс и больных СД-2, вызываемое веществами, усиливающими синтез NO.

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* показано, что метформин ослабляет формирование атеросклеротических бляшек у кроликов и крыс, получающих богатую холестерином пищу. Помимо снижения уровня атерогенных липидов выявлено, что метформин ослабляет включение липидов в сосудистую стенку и пролиферацию гладкомышечных клеток.

Важная роль в развитии макрососудистой патологии принадлежит гемостазу. Усиление фибринолиза под влиянием бигуанидов известно давно (рис. 1). Данный эффект описан при СД-2, поликистозе яичников, ожирении, артрите и т. п. ИР сопровождается повышением уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), инактивирующего тканевой активатор плазминогена и уменьшающий фибринолитические свойства крови.

Уменьшение ИР и объема висцерального жира по непрямому механизму снижает активность и выработку ИАП-1, улучшает фибринолиз. Метформин тормозит также активность фактора свертывания XIII, ослабляя формирование тромбов.

Как уже отмечалось, начальной стадией атеросклеротического поражения является эндотелиальная дисфункция. Нарушение проницаемости эндотелия, адгезия моноцитов с одновременной инфильтрацией эндотелия липопротеидами приводит к накоплению в субэндотелиальном пространстве «пенистых» клеток. Этот вид неподвижных модифицированных макрофагов секретирует массу проатерогенных факторов, усиливает экспрес-

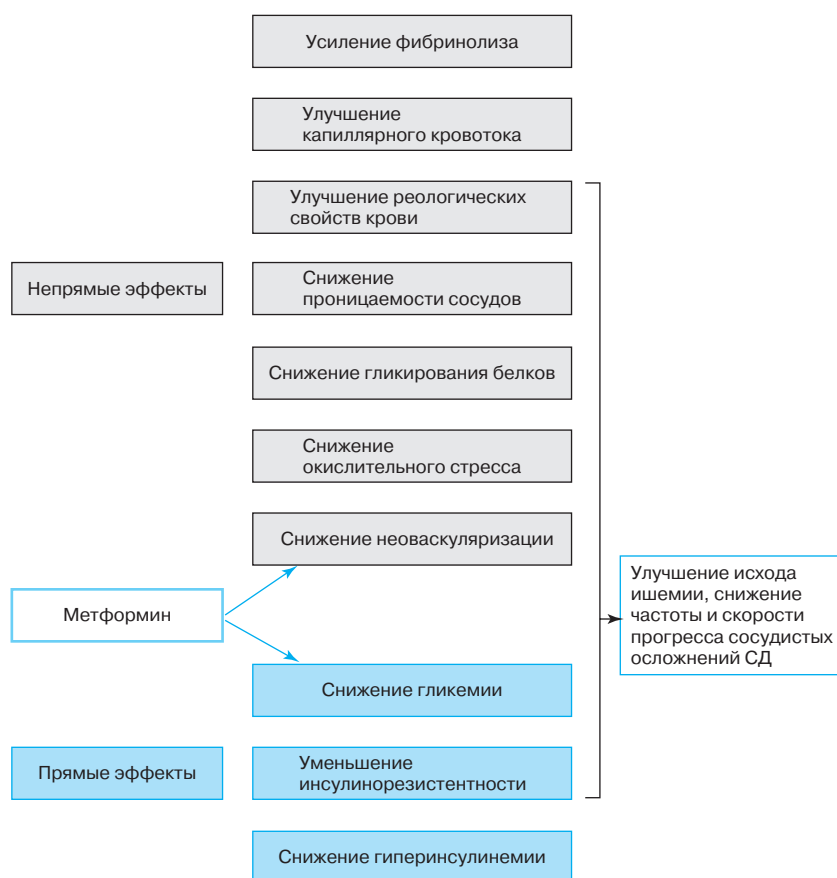


Рис. 1. Прямые и непрямые эффекты метформина

сию молекул адгезии на поверхности эндотелия.

Развитие и формирование бляшки активно потенцируют молекулы адгезии – *intracellular adhesion molecule* (ICAM-1) и *vascular cell adhesion molecule* (VCAM-1), E-селектин и др. В исследованиях *in vitro* показано, что инкубация с метформином культур эндотелиальных клеток ингибирует индуцированное липопротеидами и гликированными белками поступление моноцитов в субэндотелий, снижает экспрессию отмеченных выше молекул адгезии.

При экспериментальном изучении влияния метформина на содержание липидов плазмы показано уменьшение атерогенных свойств липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на фоне приема метформина. В процессе трансформации липидного пятна в фиброзную бляшку гладкомышечные клетки мигрируют из меди в интиму. Они активно пролиферируют и стано-

вятся одним из основных компонентов бляшки. При назначении метформина кроликам, получавшим высоконасыщенные холестерином продукты питания, выявлены снижение пролиферации гладкомышечных клеток и прогрессирование развития атеросклеротической бляшки.

Влияние метформина на микроциркуляцию

Изучение влияния метформина на кровеносное русло в последние годы сместилось преимущественно на мелкие сосуды. К ним относятся участки кровеносного русла, находящиеся между крупными артериолами (до 100 мкм в диаметре) и венулами. Они включают истинное микроциркуляторное русло – артериолы, капилляры и венулы.

Артериолы являются местом тонкой регуляции распределения кровотока по капиллярам. Капил-

ляры обеспечивают обмен питательных веществ и газов, а венулы собирают продукты жизнедеятельности. В мелких терминальных артериях NO играет значительно меньшую роль, чем в крупных сосудах, их сокращение регулируется другими механизмами.

Известно, что поступление крови в единицы (модули) капилляров регулируется периодическим перемежающимся сокращением (расслаблением) артериол. Часть капиллярного ложа находится как бы в резерве. При необходимости вводится в действие большее количество капилляров. Считается, что существуют клетки-водители ритма, расслабляющиеся или сокращающиеся по 5–10 циклов в минуту.

При СД данный регуляторный процесс нарушен и является важной причиной нарушения микроциркуляции, в том числе и при синдроме диабетической стопы. Введение метформина существенно усиливает капиллярный кровоток при гипергликемии, ишемии и геморрагическом шоке. Этот эффект объясняется тем, что метформин может суживать сосуды, что, в свою очередь, опосредованно индуцирует ритмичность сокращения (расслабления) артериол.

Важный показатель метаболических процессов – отток лимфы. Неспособность выводить через лимфатическую систему продукты жизнедеятельности обратно в кровоток показано при СД и ишемии. Добавление метформина в условиях ишемии существенно стимулирует лимфатический отток. Имеются данные о том, что инсулин также стимулирует лимфатический отток у животных, а метформин потенцирует этот эффект при повышенных концентрациях гормона, в том числе эквивалентных постпрандиальному состоянию.

Реологические свойства крови, в основном способность эритроцитов к деформации и вязкость крови, определяют качество капиллярного кровотока. Нарушение действия этих факторов изменяет скорость перемещения крови, локаль-

ную гипоксию и отложение фибрина. Введение метформина ослабляют способность эритроцитов к агрегации и вязкость крови, что связывают с изменением физических свойств мембран клеток.

При СД и болезнях сосудов часто увеличивается их проницаемость. Это приводит к попаданию крупных молекул во внесосудистое пространство, их отложению там и возникновению отеков. Данный феномен важен в развитии и прогрессировании микроангиопатий при СД. Количественное измерение участков проницаемости сосудов в тканях животных *in situ* выявило их уменьшение при введении метформина в условиях гипергликемии или массивных геморрагий.

В клинических исследованиях показано, что метформин ослабляет отек мозга при ишемических процессах различной локализации и микроальбуминурию, уменьшает отеки нижних конечностей.

Влияние метформина на липидный обмен

Дислипидемия – важный фактор развития атеросклероза в целом и при СД-2 в частности. Установлена прямая взаимосвязь между ИР, уровнем *липопротеидов очень низкой плотности* (ЛПОНП), гипертриглицеридемией и снижением содержания *липопротеидов высокой плотности* (ЛПВП).

Метформин оказывает гиполлипидемическое действие у больных СД-2. Его прием в адекватных (от 1500 мг и выше) дозах позволяет значительно снижать уровень *триглицеридов* (ТГ) вне зависимости от содержания глюкозы. Предполагается, что в печени и кишечнике уменьшается активность ферментов синтеза холестерина.

Действие бигуанидов на липолиз изучено недостаточно. В целом при приеме метформина снижаются липолиз в жировой ткани и окисление липидов в мышцах.

Суммируя эффекты метформина на жировой обмен, следует выделить явный эффект снижения

уровня ТГ (дополнительно потенцирует и эффект фибратов) – 40% и более, снижение концентрации ЛПНП и ЛПОНП на 20–25% соответственно, снижение уровня СЖК на 15–25% и повышение содержания ЛПВП на 15–20%.

Клиническая значимость применения метформина

Применение метформина для профилактики СД-2

В последние 10–15 лет отмечается, что сидячий «западный» образ жизни обусловил всплеск заболеваемости СД-2 во всем мире. Расширение физических нагрузок, активный двигательный режим и сбалансированное физиологическое питание действуют противоположно.

Серии работ при участии людей с *нарушением толерантности к глюкозе* (НТГ) в Финляндии и Китае продемонстрировали эффективность диеты и физических нагрузок в уменьшении перехода НТГ в СД-2. Активный образ жизни и снижение массы тела – наиболее эффективны в профилактике (отсрочке) СД-2.

Исследование Wenying в Китае показало эффективность медикаментозной терапии в профилактике СД-2. Однако наиболее значимым и крупнейшим фармакологическим исследованием стала *программа профилактики диабета* (*Diabetes Prevention Program – DPP*). Это первое крупное двойное слепое рандомизированное исследование, показавшее эффективность лечения метформином в профилактике перехода НТГ в СД-2. В дальнейшем, исследование с применением акарбозы (STOP-NIDDM) также свидетельствовало о возможности снижения риска прогрессирования НТГ в СД-2.

DPP – первое крупномасштабное исследование по профилактике СД-2 у лиц с НТГ, в котором сравнивалась эффективность метформина или активного образа

жизни в профилактике или отсрочке развития СД-2 (рис. 2). Критериями включения в DPP были лица с НТГ, но без СД-2. Более 50% участников были «белые американцы». *Индекс массы тела* (ИМТ) в среднем для группы равнялся 24 кг/м². Из 3234 человек примерно каждому третьему назначали либо метформин в дозе 850 мг 2 раза в день, либо плацебо, либо активный режим, подразумевавший гипокалорийную (гиполипидемическую) диету и дополнительные 150 мин/нед двигательной активности.

Целью интенсивного образа жизни было снижение массы тела на 7% от исходного. Исследование продолжалось в среднем 2,8 года, прервалось на 1 год раньше в связи с получением ответов на все поставленные вопросы.

В группе лиц, получавших плацебо, заболеваемость СД-2 составила 11,0%, в группе метформина – 7,8%, в группе активного двигательного режима и диеты – 4,8%, что способствовало снижению риска развития болезни на 31 и 58% соответственно. Эффект применения метформина или интенсивного образа жизни не зависел от расы или пола. Однако значимые различия наблюдались в возрастных группах или в зависимости от уровня гликемии натощак (рис. 2).

Использование результатов в клинической практике

Исследования по профилактике СД-2 на стадии НТГ поставили перед клиницистами ряд вопросов, в частности такие: «Как долго можно предотвращать развитие СД путем изменения образа жизни или медикаментозно?», «Возможно ли переносить в повседневную практику результаты строго контролируемых медицинских исследований?».

Единого консенсуса у экспертов пока нет. Многое свидетельствует о том, что подобным образом мы добиваемся лишь отсрочки развития СД-2. Это доказуемо в отно-

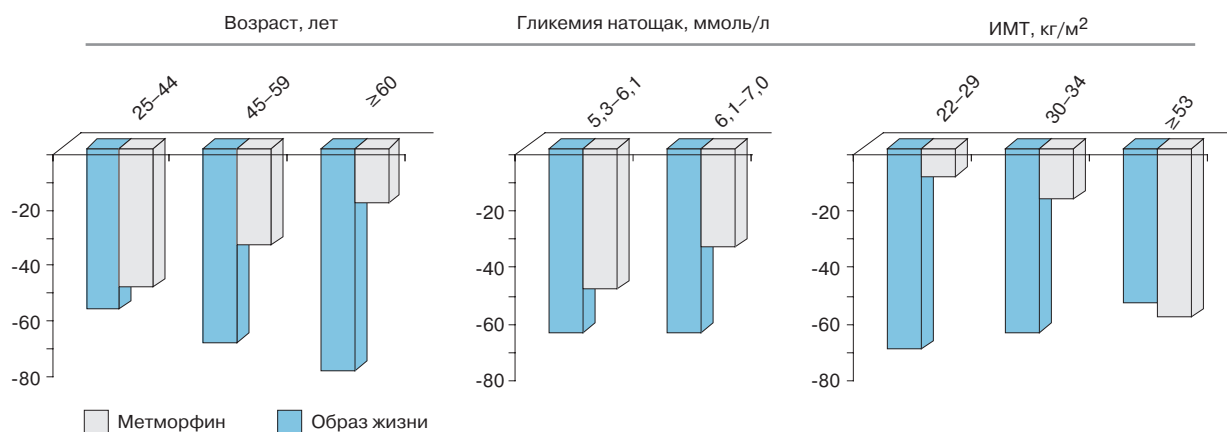


Рис. 2. Исследование эффективности метформина и образа жизни в рамках Diabetes Prevention Program (New Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 846. – P. 393–403)

шении акарбозы. Как отмечалось, эффект исчезал спустя 3 мес после отмены препарата. Остается неясным, будет ли сходный результат у лиц, получавших метформин?

Данные о группе больных DPP требуют дальнейшей оценки, поскольку почти 95% участников наблюдаются в настоящее время (ориентировочный срок – 5 лет) для оценки влияния предшествующего лечения на профилактику СД-2 и сердечно-сосудистой патологии (см. таблицу).

Выраженный протективный эффект активного образа жизни в профилактике СД-2 лишний раз доказал актуальность борьбы с ИР, во многом зависящей от степени висцерального ожирения. Про-

блема нормализации массы тела и объема талии, поддержания нормального физиологического пищевого рациона остается одной из важнейших в профилактике СД-2.

Не случайно *Американская диабетическая ассоциация (ADA)* и *Национальный институт диабета и болезней органов пищеварения и почек (NIDDKD)* США опубликовали совместное заявление, подчеркивающее приоритет физической активности и нормализации массы тела в профилактике СД-2. Это заявление отражает идеологию современного лечения СД-2, однако заостряет актуальность следующих основных проблем.

1. Медикаментозное или иное воздействие на лиц с НТГ в целях

профилактики СД-2 бесспорно. Однако требует дальнейшей оценки как долгосрочное влияние на проблему, так и профилактика сердечно-сосудистой патологии. Требуется длительное время, чтобы оценить реальную прогностическую эффективность каждого известного метода профилактики СД-2.

2. Одной из наиболее актуальных для практического здравоохранения остается проблема реального соблюдения активного образа жизни. В исследовании DPP с участниками проводился индивидуально составленный курс из 16 занятий по вопросам диеты, физических упражнений и изменения образа жизни.

Фактически весь курс, как и дальнейшее ведение пациентов, носил интерактивный характер. Однако такой интенсивный пресинг со стороны медицинского персонала далеко не всегда возможен в реальной клинической практике. Более того, исследования пациентов с НТГ или СД-2 при семейном анализе показали, что начальное снижение массы тела и улучшение метаболических показателей сводятся на нет через 1–3 года лечения. В связи с этим можно ожидать, что простое медикаментозное лечение в отдаленной перспективе может оказать не меньший, а возможно, и более значимый эффект.

Частота снижения риска сосудистой патологии при назначении лекарственных препаратов

Препараты	Частота снижения риска, %
Влияющие на содержание липидов:	
симвастатин (4S)	42
правастатин (CARE)	27
гемфиброзил (VA-HIT)	24
фенофибрат (Diabetes atherosclerosis)	23
Гипотензивные:	
фелодипин (HOT)	51
heart outcome prevention	25
лозартан (LIFE)	24
β-блокаторы (BIP)	42
Сахароснижающие:	
метформин (UKPDS)	39
ПСМ/инсулин (UKPDS)	16

3. Применение результатов клинических исследований в практике показало, что схема исследования DPP является предметом дискуссий. Испытуемые получали либо препарат, либо плацебо, либо участвовали в программе по изменению образа жизни.

В исследовании не планировалось изучение сочетанного влияния препарата и изменения образа жизни, что является первичной основой лечения СД-2. Особо следует отметить, что при анализе подгрупп по возрастным характеристикам эффективность метформина была сходной или лучшей у молодых или тучных больных, чем у тех, кто придерживался активного образа жизни.

Недостаток DPP, как и других исследований, состоит в использовании монотерапии, а не комбинированного лечения для профилактики СД-2. Учитывая хорошо известную тенденцию к необязательному соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни, представляется рациональным рассмотреть использование метформина или других препаратов в профилактике СД-2.

Метформин в лечении СД-2

Метформин является одним из наиболее изучаемых препаратов в лечении СД-2, несмотря на его уже более 50-летнее применение. Однако в большинстве случаев клинические выводы строятся по принципу использования «мягких» или «промежуточных» результатов лечения. Данные результаты очень важны при формировании мнения о препарате, разработке алгоритмов назначения и оптимизации доз, оценке эффективности и противопоказаний. Однако для клиницистов наибольшую ценность представляют работы, основанные на получении «твердых», клинически значимых результатов.

В лечении СД-2 одним из таких исследований является UKPDS (Британское проспективное иссле-

дование диабета). Это наиболее крупное и продолжительное исследование вопросов лечения СД-2. Его длительность составила 20 лет, а средняя продолжительность наблюдения эффективности различных видов терапии – 10–11 лет.

Основными клиническими критериями исследования были клинические результаты, связанные с СД (внезапная смерть, смерть, связанная с гликемией, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, ампутации, инсульт, ретинопатия, нефропатия, летальность, обусловленная СД, общая летальность и др.). Результаты применения метформина у больных СД-2 с избыточной массой тела состояли в том, что:

- обусловленная СД летальность в группе больных, принимавших метформин при интенсивном лечении, оказалась на 42% ниже, чем при диетотерапии;

- общая летальность при интенсивном лечении метформином значительно (на 36%) снизилась, чем при соблюдении только диеты, и на 16% – при других видах терапии;

- суммарное снижение всех клинических проявлений на фоне терапии метформином составило 32%, что также более выражено, чем при других видах терапии;

- в группе метформина риск развития инфаркта миокарда снизился на 39% и почти на 50% – инсульта.

При метаанализе терапии ПСМ + метформин и монотерапии метформином и сравнении с терапией ПСМ выявлено достоверное снижение «клинических событий» в группах, получавших метформин либо в виде монотерапии, либо в виде комбинаций. Важно, что применение метформина в дозе 2550 мг/сут на протяжении 10 лет и более не привело к развитию ни одного случая лактатацидоза. Это доказало безопасность препарата в больших терапевтических дозах.

Метформин в лечении других эндокринных заболеваний

Одним из наиболее значимых эндокринных заболеваний у женщин детородного возраста является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Основа возникновения СПКЯ – гиперандрогения, связанная с ИР. Применение метформина по 850 мг 2 раза в день в течение 6–12 мес позволяет восстановить менструальный цикл и овуляцию в 40–70% случаев и увеличить число беременных. Во многих странах приняты или обсуждаются консенсусы назначения метформина препаратом первой линии в лечении СПКЯ вместо антиандрогенов (кломифен). Помимо снижения гиперинсулинемии назначение метформина женщинам с СПКЯ сопровождается уменьшением уровней ИАП-1 и ЛПНП. Суммарно снижается риск возникновения атеротромбоза.

Метформин в лечении других болезней

Эффекты метформина на чувствительность к инсулину активно изучаются при метаболическом синдроме, стеатозе и стеатогепатите, подагре. Получено множество данных, позволяющих использовать данный препарат для снижения ИР, нормализации липидного спектра и функции печени, уровня мочевой кислоты.

Дальнейшие исследования позволят окончательно определить место и роль метформина в лечении состояний, связанных с отдельными проявлениями метаболического синдрома.

Заключение

Метформин – единственный бигуанид, широко использующийся в лечении СД-2. Он является первой линией в лечении СД-2 у лиц с избыточной массой тела. В лечении больных СД-2 с нормальной массой тела он занимает первое место.

Несмотря на высокую стоимость в сравнении с применением диеты и физических нагрузок, метформин является препаратом выбора в профилактике перехода НТГ в СД-2 у больных, не желающих изменять образ жизни.

На протяжении более 50 лет доказано, что метформин не явля-

ется причиной развития лактатацидоза. Он лишь потенцирует его развитие у лиц с высоким риском (гипоксия, почечная недостаточность и др.).

К сегодняшнему дню существенно уменьшены противопоказания к назначению метформина и критерии риска его применения,

в частности, накоплен большой опыт эффективного его использования при хронической сердечной недостаточности.

Все перечисленное позволяет значительно шире назначать метформин в адекватных (1500–2500 мг/сут) дозах больным СД-2.

УДК 616.36-004-036.88

Неврологические аспекты печеночной энцефалопатии

И.В. Дамулин

(Кафедра нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Рассматриваются различные аспекты *печеночной энцефалопатии* (ПЭП). Помимо гепатоцеллюлярной недостаточности к возникновению ПЭП могут приводить портосистемное шунтирование и редкие состояния, проявляющиеся повышением уровня аммиака в сыворотке крови. Значимость гипераммониемии как ведущего патогенетического фактора подтверждается клиническими и экспериментальными данными. Диагностика ПЭП основывается на характерных анамнестических, клинических и параклинических данных. С помощью нейропсихологического исследования можно объективизировать нарушения высших мозговых функций. Особую ценность результаты тестирования имеют при субклинических расстройствах. Основное направление терапии ПЭП – снижение уровня аммиака. Широко используется L-орнитин-L-аспартат (*Гепат-Мерц*), активирующий орнитиновый цикл детоксикации аммиака. Препарат считается одним из наиболее удачных, применяемых с целью обезвреживания аммиака.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, патогенез, диагностика, терапия, L-орнитин-L-аспартат (Гепат-Мерц).

Печеночная энцефалопатия (ПЭП) является нейропсихиатрическим синдромом, возникающим у больных с поражениями печени [1, 3–5, 7, 25]. По сути, ПЭП – это целая группа состояний, которые объединяют два общих фактора: поражение печени, приводящее или предрасполагающее к развитию энцефалопатии, и сама энцефалопатия [14].

Развитие печеночной недостаточности может быть *острым*, *подострым* либо она может протекать *хронически*. Основой острого развития, как правило, является некий провоцирующий фактор [4, 25]. ПЭП регистрируется у 50–80% больных *циррозом печени* (ЦП). В большинстве случаев она имеет латентный характер [5].

Термин «хроническая ПЭП», или *портосистемная энцефалопатия*,

используется для обозначения состояний у больных ЦП и портосистемным шунтированием, у которых энцефалопатия имеет постоянный или эпизодический характер. Неврологическая симптоматика может сохраняться или полностью регрессировать в зависимости от течения основного заболевания [25].

Термин «портосистемная энцефалопатия» нередко используется как синоним ПЭП, что не совсем верно, поскольку, например, врожденные аномалии (интра- или экстрагепатические шунты) могут приводить к церебральной дисфункции даже при отсутствии структурных изменений паренхимы печени [25].

К энцефалопатии также может приводить состояние после портосистемного анастомоза, выполненного, например, в связи с резекцией опухоли поджелудочной

железы (даже при неизменной печени) [14]. Если при остром поражении печени ПЭП различной степени выраженности отмечается практически во всех случаях, то при портосистемном шунтировании она возникает лишь у 25–40% больных.

Однако при сочетании поражения печени с портосистемным шунтированием клинически явные проявления ПЭП отмечаются у 30–50% больных, а у 50–70% это состояние протекает субклинически. ПЭП также может быть связана с синдромом Рейе, врожденными нарушениями метаболизма, болезнью Вильсона – Коновалова, порфирией.

Факторы риска

Наиболее частыми причинами ПЭП являются алкогольный ЦП и вирусный гепатит (В и С) [8]. Хро-

нические болезни печени часто сопровождаются портальной гипертензией. При портальной гипертензии нередко развивается спонтанное портосистемное шунтирование.

При портосистемном шунтировании кровь из портальной системы, минуя печень, поступает в системный кровоток. Потенциально токсичные агенты, включая аммиак и меркаптаны, которые в норме метаболизируются печеночной тканью, повреждающе действуют на головной мозг [14, 15]. И спонтанное, и ятрогенное портосистемное шунтирование (последнее проводится с целью снижения портального венозного давления и уменьшения риска развития кровотечений) являются факторами риска развития ПЭП [8]. Особенно велик риск развития ПЭП при портосистемном шунтировании у пациентов в возрасте 60 лет и старше.

Помимо портосистемного шунтирования факторами риска развития ПЭП являются возраст и более тяжелое течение болезни печени, низкий уровень альбумина в сыворотке крови, гипербилирубинемия, асцит и использование диуретиков. Наличие при печеночной недостаточности ассоциированного с *Helicobacter pylori* гастрита сопровождается увеличением частоты и более тяжелым течением ПЭП. Это обстоятельство может быть обусловлено дополнительной продукцией аммиака *Helicobacter pylori* [5, 46]. Также неблагоприятны снижение моторики тонкой кишки и избыточный бактериальный рост в кишечнике [5].

Патогенез и патоморфология

Поражение печени приводит к повышению содержания в крови около 20 различных веществ, потенциально способных приводить к церебральной дисфункции [6]. Среди них наиболее важным считается аммиак [6]. Значимость гипераммониемии как ведущего патогенетического факто-

ра возникновения ПЭП подтверждается рядом клинических и экспериментальных данных [6–9, 14, 25, 32, 36].

Аммиак образуется в кишечнике под действием бактерий и при расщеплении белков пищи и глутамина [4]. При ПЭП уровень аммиака в артериальной крови повышен у 90% больных [5], что имеет важное дифференциально-диагностическое значение [10, 14]. Кроме того, при ПЭП определенное значение придается повышению уровня магния [8].

В норме уровень аммиака и магния регулируются печенью [8]. Концентрация аммиака в системе портальной вены в 5–10 раз выше, чем в периферической крови [37]. Клиренс аммиака при печеночной недостаточности снижен. С артериальной кровью он проникает в головной мозг.

Выраженность клинических проявлений ПЭП в большинстве случаев коррелирует с уровнем аммиака в сыворотке крови и ткани головного мозга [14].

При ПЭП проницаемость гематоэнцефалического барьера для аммиака существенно нарастает [8]. С повышением уровня аммиака связывают снижение уровня регионарного метаболизма глюкозы [8, 33]. В условиях избытка аммиака накапливается глутамин, что имеет патогенетическое значение при ПЭП [5, 8, 9]. Наиболее подвержены поражению под действием токсинов глиальные элементы [5]. Высказывается предположение, что поведенческие расстройства у больных ПЭП обусловлены преимущественной локализацией астроцитарных изменений в лобных и височных отделах головного мозга [40].

Однако, рассматривая значение аммиака в патогенезе ПЭП, следует учитывать и то, что при очень высоком его уровне в сыворотке крови, превышающем обычно выявляемые при ПЭП величины, может возникать клиническая картина, отличная от классических проявлений ПЭП [24, 25]. Для на-

чальных проявлений этих состояний, весьма гетерогенных по происхождению (наследственные нарушения метаболизма, длительное желудочно-кишечное кровотечение и др.) и по клиническим проявлениям, характерны возбуждение, спутанность сознания, атаксия и зрительные нарушения [24].

Кроме того, назначение аммиака в виде солей больным ПЭП обычно не приводит к появлению характерных для этого состояния изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [25], а кратковременные эпизоды повышения его уровня в крови при ЦП не сопровождаются психомоторными нарушениями [38]. У 10% больных ПЭП уровень аммиака в крови не повышен [5]. Все это свидетельствует о том, что гипераммониемия является важным, но не единственным патогенетическим фактором развития ПЭП.

При печеночной недостаточности повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера не только для аммиака [8], но и для веществ, обладающих нейроингибиторными свойствами, в частности для γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) [25]. Некоторые авторы связывают именно с повышением уровня ГАМК возникновение двух основных проявлений ПЭП – двигательных расстройств и снижения уровня сознания [25]. Помимо повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера усиление ГАМКергических влияний может обуславливаться нарушением пресинаптического ингибирования высвобождения этого нейромедиатора, связанным с уменьшением числа рецепторов ГАМК-B, а также усилением синтеза и высвобождения астроцитами нейростероидов [25]. Определенное значение в возникновении и прогрессировании когнитивных расстройств при ПЭП также придается изменениям бензодиазепиновых рецепторов [26].

Однако патогенетическое значение выявляемых при ПЭП изменений ГАМК-рецепторов и бензодиазепиновых рецепторов, как и

значение короткоцепочечных жирных кислот и меркаптанов, дискуссионно. Помимо ГАМКергической системы изменения при ПЭП могут затрагивать и другие нейротрансмиттерные системы, включая глутамат-, серотонин- и допаминергическую системы [3, 4, 8, 25].

Кроме того, в условиях печеночной недостаточности в головном мозге накапливаются фенилаланин, тирозин и триптофан, что приводит к образованию так называемых ложных нейромедиаторов (фенилэтанолamina, октопамина, тирамина) [5]. Эти вещества могут синтезироваться не в головном мозге, а в кишечнике под действием бактерий и в условиях печеночно-клеточной недостаточности или при формировании портосистемных анастомозов проникать через гематоэнцефалический барьер [5]. При этом истинные нейротрансмиттеры замещаются ложными и таким образом препятствуют распространению процессов возбуждения и торможения в структурах центральной нервной системы.

Макроскопически головной мозг больных ПЭП часто выглядит неизменным [18]. Патоморфологические изменения выявляются микроскопически. Они заключаются в развитии ламинарного или псевдоламинарного некроза коры, образовании множественных микрополостей на границе его серого и белого вещества, а также в базальных ганглиях и мозжечке [18]. Возможна церебральная атрофия, включая атрофию мозжечка. Однако это более характерно для ПЭП, обусловленной алкоголизмом, и связано с уменьшением числа клеток Пуркинье и реактивным глиозом [2, 9].

Характерный для ПЭП микроскопический феномен – измененные астроциты (печеночная глия, альцгеймеровская глия II типа, астроцитоз альцгеймеровского типа II) с образованием гликогенсодержащих гранул в цитоплазме клеток [6, 7]. Астроциты альцгеймеровского типа II характеризуются крупным

бледным ядром с краевым отложением хроматина [8, 9]. Выраженность подобных микроскопических изменений нарастает при увеличении уровня аммиака в сыворотке крови. Однако они могут отсутствовать при фульминантной печеночной недостаточности [6, 25].

Возникновение астроцитарных нарушений при ПЭП связывают с процессами эксайтотоксичности. При этом меняются иммунологические свойства астроцитов и активность в них ряда ферментов [8, 9]. Высказывается мнение, что основной астроцитарной дисфункцией является внутриклеточный отек без признаков внутричерепной гипертензии [23], что подтверждается результатами магнитно-резонансной спектроскопии [22]. Столь характерный для ЦП и тяжелой ПЭП респираторный алкалоз рассматривается как адаптивный механизм, поскольку гипокапния приводит к уменьшению гидратации астроцитов [23]. Впрочем, для остро развившейся печеночной энцефалопатии характерен выраженный отек головного мозга [8, 25].

Клинические особенности и диагностика печеночной энцефалопатии и других поражений центральной нервной системы при болезнях печени

Диагностика ПЭП основывается на характерных анамнестических, клинических и параклинических данных и требует исключения иных причин энцефалопатии [39]. Какого-либо чувствительного или специфического при этом состоянии теста нет, как не существует и патогномоничных для ПЭП клинических проявлений [8, 25]. Диагностика ПЭП базируется на соответствующих клинических или параклинических признаках, свидетельствующих о поражении головного мозга, подтверждении гепатоцеллюлярной недостаточности и на исключении иных возможных причин энцефалопатии [25].

Основные клинические соматические нарушения, выявляемые у больных ПЭП – это желтушность кожного покрова, задержка жидкости в организме (асцит или отек суставов) и склонность к кровотечениям. Внешне это может проявляться подкожными кровоподтеками. Клинические признаки портосистемного шунтирования включают асцит, расширение вен брюшной стенки и венозные шумы в пупочной области и в области мечевидного отростка.

Кроме того, у больных могут выявляться такие «классические», но неспецифичные признаки поражения печени, как характерные кожные ангиомы и эритема ладоней. Могут также отмечаться характерный печеночный запах (*foetor hepaticus*), обусловленный образованием диметилсульфида и триметиламина, и гипервентиляция [4, 8].

Клиническая симптоматика при ПЭП многообразна: от минимальных изменений поведения или нарушений сна – до коматозного состояния [4, 6, 8, 14, 15, 25, 46]. Выраженность симптомов при ПЭП может меняться в зависимости от течения основного заболевания, особенностей диеты и употребления больным алкоголя.

На ранних стадиях ПЭП могут отмечаться лишь негрубые нарушения поведения и когнитивные расстройства, заметные скорее родственникам и близким больного, чем осматривающим больного врачам [6, 25]. Нередко эти нарушения принимаются за проявления психических болезней или действие алкоголя. У больных с ЦП (проявляется он клинически или нет) часто выявляются нарушения внимания, расстройства исполнительных функций и замедление скорости психомоторных процессов [39].

Нередко у пациентов отмечаются раздражительность, эмоциональная лабильность и депрессия, а их поведение становится агрессивным [50]. Иногда когнитивный дефект маскируется за счет сохранных речевых функций больно-

го [25]. Для этой стадии характерны нарушения зрительно-пространственных функций. Однако еще до появления зрительно-пространственных расстройств, а также мнестических или речевых нарушений у больных могут выявляться нарушения внимания и затруднения при выполнении тонких движений руками. Возникновение этих симптомов обусловлено субкортикальными расстройствами, связанными с дисфункцией базальных ганглиев и их связей с корой.

Уже на ранних стадиях ПЭП может отмечаться порхающий тремор – *астериксис*, являющийся вариантом негативного миоклонуса, а не собственно тремором [6, 54]. Астериксис при ПЭП обычно имеет билатеральный характер, однако насильственные движения в руках асимметричны и, как правило, с одной стороны выражены больше, чем с другой.

Для астериксиса характерно усиление, когда пациент вытягивает руки, а пальцы находятся в положении гиперэкстензии и не соприкасаются друг с другом [6, 25]. Предложен еще один прием для выявления этого феномена: пациент сжимает ладонью два пальца исследователя, и если имеется астериксис, то исследователь чувствует, как периодически меняется сила сжатия [15].

Астериксис характерен, но не патогномоничен для ПЭП, поскольку бывает и при церебральной гипоксии, гиперкапнии, уремии, сердечной недостаточности и передозировании седативных препаратов [6, 14, 15, 25, 54].

Для развернутых стадий ПЭП характерны выраженные нарушения внимания, памяти и поведения, изменения письма, конструктивная апраксия, акалькулия, психомоторные расстройства, дизартрия и дисфазия, дезориентировка, спутанность, апатия. В неблагоприятных случаях возможно коматозное состояние [8, 20, 21, 25, 45, 49]. Может также выявляться рефлекторная пирамидная симптоматика в виде оживления глубоких рефлек-

сов, патологических пирамидных рефлексов и клонусов стоп.

По мере прогрессирования патологического процесса, включая развитие коматозного состояния, глубокие рефлексы становятся торпидными, а мышечный тонус снижается. Помимо пирамидной симптоматики могут отмечаться экстрапирамидные расстройства – гипомимия, олигобрадикинезия, повышение мышечного тонуса по пластическому типу, диспросодия, тремор, хореоатетоз, мозжечковая атаксия [34].

Возможность возникновения экстрапирамидных нарушений отличает ПЭП от большинства других вариантов дисметаболических энцефалопатий [25]. Однако характерные для ПЭП двигательные феномены, в частности астериксис, в момент осмотра могут отсутствовать [13].

В редких случаях ПЭП развиваются эпилептические припадки [6] и даже эпилептический статус [17]. Однако возникновение эпилептических припадков и делирия более характерно для острого развития фульминантной печеночной недостаточности.

Эпилептические припадки могут возникнуть после пересадки печени. Однако чаще они обуславливаются не печеночной недостаточностью, а цереброваскулярными осложнениями или нейротоксическим эффектом проводимой в этот период иммуносупрессивной терапии [12].

Фульминантная печеночная недостаточность проявляется быстрым возникновением ПЭП в течение нескольких недель от появления первых признаков поражения печени или развития желтухи [14, 25, 32]. Причиной этого состояния могут быть инфекции (вирусный гепатит), токсичность лекарственных препаратов (галотан, хлорпромазин, передозирование ацетаминофена), действие гепатотоксинов (отравление ядовитыми грибами) или алкоголя.

В отличие от хронической ПЭП при фульминантной печеночной

недостаточности уровень аммиака в крови может быть повышен не столь значительно [32]. Однако для этого состояния характерно возникновение отека головного мозга, выраженность которого коррелирует со степенью печеночной недостаточности [43, 46]. Возникновение этого серьезного осложнения наблюдается почти у 80% больных [32].

Помимо ПЭП у больных с печеночной недостаточностью возможно развитие миелопатического синдрома [35]. Клинически он характеризуется возникновением спатического парапареза. Выраженные сенсорные расстройства для этого состояния не характерны. Патоморфологически выявляется симметричная демиелинизация боковых столбов спинного мозга, преимущественно пирамидных путей. Возможны и другие формы поражения центральной нервной системы: менингоэнцефалит при гепатите А (клиническая картина может напоминать герпетическое поражение), гепатите С [52] и гепатите Е [27], краниальные невропатии, включая поражение зрительного и лицевого нервов, поперечный миелит [42].

Неврологические расстройства, обусловленные печеночной недостаточностью, не ограничиваются изменениями функции центральной нервной системы [25, 41, 52]. Для этой патологии характерно также поражение периферической нервной системы в виде дистальной симметричной сенсомоторной полиневропатии, связанной с сегментарной демиелинизацией и вторичной аксонопатией.

Частота поражений периферической нервной системы при хронической печеночной недостаточности различного происхождения составляет 20–90%. Печеночная полиневропатия нередко остается вне поля зрения практических врачей, что может быть обусловлено ее негрубыми клиническими проявлениями.

Нейропсихологическое исследование

С помощью нейропсихологического исследования можно объективизировать нарушения высших мозговых функций. При ПЭП особую ценность результаты тестирования имеют в случаях субклинических расстройств [46]. Для исследования используется простой набор тестов, позволяющий оценить ориентирование во времени, месте и собственной личности, память о недавних событиях, вычитание от 100 по 7, письмо и рисование фигур [25]. При ПЭП особое внимание придается результатам теста с рисованием пятилучевой звезды, позволяющим выявлять конструктивную или идеомоторную апраксию [25].

Широко используется тест связывания чисел, что обусловлено его простотой исполнения и информативностью получаемых результатов [15, 25]. В ряде случаев с целью оценки динамики требуется повторное проведение этого теста, при этом необходимо учитывать эффект обучения и возраст больных.

Для нивелирования эффекта обучения используют сопоставимые по сложности варианты теста с различными наборами цифр [15]. Существуют нормативные оценки результатов выполнения этого теста: от 15–30 с в норме – до 120 с или неспособности больного выполнить этот тест при грубых нарушениях [15].

Также используются тесты, позволяющие оценить скорость психомоторных процессов на слуховые или зрительные стимулы [25]. Их достоинство заключается в простоте исполнения, однако они оценивают ограниченную функцию (или функции) и не отражают общего когнитивного статуса [15]. Пока не существует единого мнения, какой тест (или тесты) лучше использовать при минимально выраженной ПЭП [39].

Следует подчеркнуть, что детальное нейропсихологическое тестирование позволяет выявлять ми-

нимальные изменения. При ПЭП чувствительность нейропсихологического тестирования выше, чем рутинного неврологического осмотра или ЭЭГ-исследования [25]. Однако она не выше, чем результаты исследования когнитивного вызванного потенциала Р300 [31].

Параклинические методы исследования

С помощью рутинных лабораторных методов исследования можно подтвердить диагноз ПЭП, исключить иные причины энцефалопатии, выявить факторы, усиливающие тяжесть клинических проявлений ПЭП, например гипокалиемический метаболический алкалоз [25].

По данным параклинических методов исследования, при гепатоцеллюлярной недостаточности отмечаются признаки нарушения синтетических функций печени в виде гипоальбуминемии и увеличения протромбинового времени. В крови у больных ПЭП обычно повышена концентрация аммиака. В артериальной крови его содержание на 10–100% выше, чем в венозной [15]. Ранее считалось, что определять этот показатель следует только в артериальной крови, а ее образец должен храниться при минусовой температуре. Однако показано, что вполне достаточно определения уровня аммиака в венозной крови, поскольку различия со значениями, полученными при исследовании артериальной крови, незначительны [36].

Нарастание тяжести клинического течения ПЭП сопровождается большей выраженностью нейровизуализационных и ЭЭГ-изменений [8]. Результаты компьютерной томографии (КТ) головного мозга существенного значения при ПЭП не имеют. В ряде случаев они позволяют лишь исключить иную церебральную патологию, например субдуральную гематому [25]. Примерно в 50% случаев, по данным КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ), визуализируется це-

ребральная атрофия. Имеются данные, свидетельствующие о диффузных изменениях размеров головного мозга даже на стадии минимально выраженной ПЭП [44].

При МРТ у пациентов с ПЭП могут выявляться очаги гиперинтенсивного сигнала в T1-режиме в области бледного шара, иногда в сочетании с аналогичными изменениями в черном веществе, таламусе, верхних отделах ствола и зубчатом ядре мозжечка [8, 9, 21, 25, 34]. В гиппокампе и коре головного мозга подобные изменения не отмечаются.

Участки гиперинтенсивности в T1-режиме МРТ не накапливают контраст и не сопровождаются изменениями в этих зонах в T2-режиме МРТ и на КТ. Эти изменения визуализируются у 50–89% больных с хронической печеночной недостаточностью и ПЭП алкогольного и неалкогольного происхождения и, как считается, не встречаются при других состояниях, за исключением пациентов, длительно находящихся на парентеральном питании [8, 9].

Подобные изменения обусловлены накоплением магния в 2–10 раз больше, чем у здоровых лиц без аналогичных изменений [8, 9, 21, 34], а также, возможно, процессами астроцитарной пролиферации с изменением мембран внутриклеточных структур [8, 9, 25]. Кроме того, у пациентов с ЦП могут визуализироваться гиперинтенсивные в T2-режиме диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга, вызванные локальным отеком [48].

Изменения, выявляемые на ЭЭГ в виде трехфазных волн (по форме напоминают комплекс QRS на электрокардиограмме), являются чувствительными, но малоспецифичными для диагностики ПЭП [15, 39]. Кроме того, они возникают при выраженной неврологической симптоматике. При остро развивающейся ПЭП появляется билатеральная медленноволновая активность, которая может быть выявлена и при других причинах дисмета-

болической энцефалопатии, включая нарушения электролитного баланса и гипогликемию [15, 25].

Изучение вызванных потенциалов (слуховых, зрительных, соматосенсорных) однозначных патологических изменений обычно не выявляет [15]. При исследовании когнитивного вызванного потенциала Р300 выявляется увеличение его латентности. Отмечается соответствие между данным показателем и результатами нейропсихологического исследования. По некоторым данным, при ПЭП чувствительность методики исследования потенциала Р300 выше, чем нейропсихологического исследования [31].

Терапевтические аспекты

Течение ПЭП, как и других энцефалопатий дисметаболического генеза, имеет флюктуирующий характер. Выраженность неврологических нарушений может значительно меняться, что свидетельствует о потенциальной обратимости этого состояния при адекватной и своевременной терапии.

Лечение ПЭП основывается на следующих принципах [1, 4, 5, 8, 9, 25, 28, 46]:

- удаление или ограничение любых факторов, которые могут спровоцировать ее проявления; снижение абсорбции азотсодержащих веществ из желудочно-кишечного тракта;
- снижение выраженности портосистемного шунтирования;
- уменьшение патологических изменений головного мозга, обусловленных печеночной недостаточностью.

Пациентам рекомендуют ограничить потребление белков. Желательны в питании белки растительного происхождения, содержащие в меньшем количестве метионин и ароматические аминокислоты, в большем – орнитин и аргинин, а также лактальбумин [1]. Поскольку около 50% аммиака продуцируется кишечной микрофлорой, то очищение кишечника является быст-

рым и эффективным способом удаления аммиакогенных веществ [19]. Для очищения кишечника применяются слабительные средства и очистительные клизмы [1, 4].

Основываясь на особенностях патогенеза ПЭП, лечение должно быть направлено на снижение уровня аммиака [8, 25]. Пероральное назначение лактулозы и антибиотиков широкого спектра действия (например, неомицина), очищение кишечника способствуют уменьшению всасывания аммиака в кишечнике [1, 3, 4, 8, 9, 25, 34, 46]. Лактулоза, расщепляясь бактериями в кишечнике, снижает pH кала и уменьшает абсорбцию аммиака [4, 19]. При этом также нормализуется моторика тонкой кишки [5].

При использовании неомицина следует учитывать присущий этому антибиотику ототоксический и нефротоксический эффекты [4, 8, 25]. Они обусловлены тем, что небольшое количество этого, считающегося неадсорбирующимся, антибиотика все же попадает в кровь [19]. Эффективность метронидазола аналогична таковой неомицина. Ограничивают применение этого препарата побочные эффекты (дисфункция желудочно-кишечного тракта, системные) [46]. В последнее время предпочтение отдается ципрофлоксацину и рифаксимину [1, 5].

Недостаток перечисленных мероприятий состоит в том, что они приводят к нарушению метаболизма других веществ и не действуют избирательно на обмен аммиака. Поэтому более предпочтительно использование препаратов, селективно снижающих концентрацию аммиака в сыворотке крови, – орнитина, аспартата, аргинина, бензоата натрия [8, 9, 25]. Бензоат (и фенилацетат) натрия используют для связывания аммиака крови. Однако их применение ограничено вследствие непродолжительности эффекта [1].

В практике широко используется *L-орнитин-L-аспартат*, активирующий орнитиновый цикл детоксика-

ции аммиака [1, 5, 8, 16, 19, 28–30, 46, 51]. Препарат считается одним из наиболее удачных, применяемых для обезвреживания аммиака [8, 9]. Он выпускается под названием «Гепта-Мерц» (Merz), может использоваться перорально и парентерально, способствует обезвреживанию аммиака в печени, стимулирует синтез мочевины и глутамина [1, 3–5, 19, 30].

Орнитин активирует карбамилфосфатсинтетазу и орнитинкарбамилтрансферазу и таким образом стимулирует образование глутамина и мочевины [3, 4]. Аспартат активирует синтез глутамина [3, 4].

Экспериментальные данные свидетельствуют о способности *L-орнитина-L-аспартата* предотвращать развитие печеночной комы [47]. Механизм его протективного эффекта связан со снижением уровня аммиака в крови, происходящему параллельно увеличению образования мочевины, глутамата и глутамина [47]. Кроме того, имеет значение увеличение содержания в структурах центральной нервной системы лейцина и аланина [47].

Эффективность *L-орнитина-L-аспартата* убедительно продемонстрирована с помощью магнитно-резонансной спектроскопии [16]. Параллельно улучшению функции центральной нервной системы нормализуется белковый обмен и стимулируется синтез белка в мышечной ткани [30].

В двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях было показано, что на фоне терапии снижается уровень аммиака в крови параллельно улучшению показателей когнитивной сферы [28–30, 51]. Препарат характеризуется хорошей переносимостью при парентеральном и пероральном назначении. Побочные эффекты при лечении *L-орнитином-L-аспартатом* встречаются существенно реже, чем при назначении лактулозы [28, 51]. В основном они связаны с дисфункцией желудочно-кишечного тракта (чаще – тошнота, в ряде случаев – рвота) и отме-

чаются примерно в 5% случаев [29].

Считается, что L-орнитин-L-аспартат особенно показан для профилактики развития ПЭП у больных ЦП с указанием в анамнезе на повторные желудочно-кишечные кровотечения [47]. Его эффективность выше у тех больных, которые полностью отказались от приема алкоголя.

Использование антагониста бензодиазепиновых рецепторов флумазенила, действующего также на ГАМК-рецепторы, основывается на ГАМКергической гипотезе патогенеза ПЭП и на предположении о роли увеличенного содержания в головном мозге бензодиазепиновых агонистов [7, 25, 46]. Однако, возможно, что действие агонистов бензодиазепиновых рецеп-

торов не единственная причина усиления ГАМКергических влияний при ПЭП. Подобное предположение объясняет факт лишь частичной эффективности флумазенила [5, 7, 25].

В связи с этим следует заметить, что существуют экспериментальные данные, свидетельствующие об эффективности антагониста NMDA-рецепторов мемантина при ПЭП, что связывают со способностью этого препарата уменьшать выраженность процессов эксцитотоксичности [11, 53].

Попытки воздействия на допаминергическую систему бромкриптином или леводопой при ПЭП существенного клинического эффекта не дали [25, 46]. Однако отмечается, что эти препараты можно использовать при ПЭП для

коррекции двигательных (экстрапирамидных) расстройств [7].

При фульминантной печеночной недостаточности важны своевременное выявление и адекватная коррекция гипогликемии, коагулопатии, а также меры по снижению повышенного внутричерепного давления [25, 33]. В эксперименте показано, что назначение L-орнитина-L-аспартата может предотвратить развитие отека головного мозга, однако это требует дальнейших клинических подтверждений [33].

Лечение пациентов с ПЭП, обусловленной алкогольным поражением печени, целесообразно проводить с использованием тиамина [8]. В тяжелых труднокурабельных случаях печеночной недостаточности решается вопрос о пересадке печени [46].

Список литературы

1. Буеверов А.О. Клинические формы и подходы к лечению печеночной энцефалопатии у больных циррозом // РМЖ. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 32–37.
2. Дамулин И.В. Алкогольная дегенерация мозжечка // РМЖ. – 2005. – № 2. – С. 44–47.
3. Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г., Коломейцев О.А. Гепатотоксичность лекарственных препаратов у онкологических больных // Вестн. интенсивной тер. – 2004. – № 3. – С.1–6.
4. Наместников Е.В., Лопаткина Т.Н. Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: лечение и профилактика – М., 2004. – 17 с.
5. Цодиков Г.В., Богомолов П.О. Печеночная энцефалопатия: патофизиологические основы терапии // РМЖ. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 76–80.
6. Albrecht J., Jones E.A. Hepatic encephalopathy: molecular mechanisms underlying the clinical syndrome // J. Neurol. Sci. – 1999. – Vol. 170. – P. 138–146.
7. Butterworth R.F. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32. – P. 171–180.
8. Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia // Metabol. Brain Dis. – 2002. – Vol. 17. – P. 221–227.
9. Butterworth R.F. Cerebral consequences of alcoholic liver disease // D.I.N. Sherman, V.R. Preedy, R.R. Watson. Ethanol and the liver. – London etc.: Taylor & Francis, 2002. – P. 512–532.
10. Butterworth R.F., Giguere J.F., Michaud J. et al. Ammonia: key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy //

- Neurochem. Pathol. – 1987. – Vol. 6. – P. 1–12.
11. Chamuleau R.A., Vogels B.A. Hyperammonaemia without portal systemic shunting does not resemble hepatic encephalopathy // Adv. Exp. Med. Biol. – 1997. – Vol. 420. – P. 173–183.
12. Choi E.J., Kang J.K., Lee S.A. et al. New-onset seizures after liver transplantation: clinical implications and prognosis in survivors // Europ. Neurol. – 2004. – Vol. 52. – P. 230–236.
13. Clark C.M. Metabolic and nutritional disorders associated with dementia // Handbook of Dementing Illnesses / Ed. by J.C. Morris. – New York etc.: Marcel Dekker, Inc., 1994. – P. 413–439.
14. Conn H.O. The hepatic encephalopathies // H.O. Conn, J. Bircher, eds. Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies. – Bloomington: Medi-Ed Press, 1994. – P. 1–12.
15. Conn H.O. Quantifying the severity of hepatic encephalopathy // H.O. Conn, J. Bircher, eds. Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies. – Bloomington: Medi-Ed Press, 1994. – P. 13–26.
16. Delcker A., Turowski B., Mihm U. et al. Proton MR spectroscopy of neurometabolites in hepatic encephalopathy during L-ornithine-L-aspartate treatment – Results of a pilot study // Metabol. Brain Dis. – 2002. – Vol. 17. – P. 103–111.
17. Eleftheriadis N., Fourla E., Eleftheriadis D., Karlovasitou A. Status epilepticus as a manifestation of hepatic encephalopathy // Acta Neurol. Scand. – 2003. – Vol. 107. – P. 142–144.
18. Esiri M.M. Dementia due to other metabolic diseases and toxins // The Neuropathology of Dementia / Ed. by M.M. Esiri, J.H. Morris. – Cambridge: Cambridge Uni-

- versity Press, 1997. – P. 307–331.
19. Ferenci P., Herneth A., Steindl P. Newer approaches to therapy of hepatic encephalopathy // Semin. Liver Dis. – 1996. – Vol. 16. – P. 329–338.
20. Greenberg D.A., Aminoff M.J., Simon R.P. Clinical Neurology. – 5th ed. – Chap. 1: Disorders of Consciousness. – New York etc.: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2002. – P.1–70.
21. Harper C., Corbett D. Alcoholism and dementia // The Neuropathology of Dementia / Ed. by M.M. Esiri, J.H. Morris. – Cambridge: Cambridge University Press, 1997. – P. 294–306.
22. Haussinger D., Laubenberger J., von Stahl S. et al. Proton-magnetic resonance spectroscopy studies on human brain myoinositol in hypoosmolarity and hepatic encephalopathy // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107. – P. 1475–1480.
23. Haussinger D., Kircheis G., Fischer R. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32. – P. 1035–1038.
24. Hawkes N.D., Thomas G.A.O., Jurewicz A. et al. Non-hepatic hyperammonaemia: an important, potentially reversible cause of encephalopathy // Postgrad. Med. J. – 2001. – Vol. 77. – P. 717–722.
25. Jones E.A., Weissenborn K. Neurology and the liver // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1997. – Vol. 63. – P. 279–293.
26. Kapczinski F., Curran H.V., Przemioslo R. et al. Cognitive impairments of alcoholic cirrhotic patients: correlation with endogenous benzodiazepine receptor ligands and increased affinity of platelet receptors // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1996. – Vol. 60. – P. 1676–680.

27. *Kejariwal D., Roy S., Sarkar N.* Seizure associated with acute hepatitis E // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57. – P. 1935–1938.
28. *Kircheis G., Quack G., Erbler H., L-ornithine-L-aspartate* in the treatment of hepatic encephalopathy // *H.O. Conn, J. Bircher*, eds. *Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies*. – Bloomington: Medi-Ed Press, 1994. – P. 373–383.
29. *Kircheis G., Nilius R., Held C.* et al. Therapeutic efficacy of L-ornithin-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled double-blind study // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 25. – P. 1351–1360.
30. *Kircheis G., Wettstein M., von Dahl S., Haussinger D.* Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy // *Metabol. Brain Dis.* – 2002. – Vol. 17. – P. 453–462.
31. *Kugler C.F., Lotterer E., Petter J.* et al. Visual event-related P300 potentials in early portosystemic encephalopathy // *Gastroenterology*. – 1992. – Vol. 103. – P. 302–310.
32. *Kunze K.* Metabolic encephalopathy // *J. Neurol.* – 2002. – Vol. 249. – P. 1150–1159.
33. *Larsen F.S.* Cerebral blood flow in hyperammonemia: heterogeneity and startling forces in capillaries // *Metabol. Brain Dis.* – 2002. – Vol. 17. – P. 229–235.
34. *Layrargues G.P.* Movement dysfunction and hepatic encephalopathy // *Metabol. Brain Dis.* – 2001. – Vol. 16. – P. 27–35.
35. *Lewis M.B., MacQuillan G., Bamford J.M., Howdle P.D.* Delayed myelopathic presentation of the acquired hepatocerebral degeneration syndrome // *Neurology*. – 2000. – Vol. 54. – P. 1011–1013.
36. *Lockwood A.H.* Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy // *Metabol. Brain Dis.* – 2004. – Vol. 19. – P. 345–349.
37. *Marchesini G., Bianchi G.P., Bugianesi E.* et al. Endocrine aspects of ammonia and amino acid metabolism // *H.O. Conn, J. Bircher*, eds. *Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies*. – Bloomington: Medi-Ed Press, 1994. – P. 63–74.
38. *Masini A., Efrati C., Merli M.* et al. Effect of blood ammonia elevation following oral glutamine load on the psychometric performance of cirrhotic patients // *Metabol. Brain Dis.* – 2003. – Vol. 18. – P. 27–35.
39. *Montagnese S., Amodio P., Morgan M.Y.* Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach // *Metabol. Brain Dis.* – 2004. – Vol. 19. – P. 281–312.
40. *Neary D., Snowden J.S.* Sorting out subacute encephalopathy // *Pract. Neurol.* – 2003. – Vol. 3. – P. 268–281.
41. *Nemni R., Sanvito L., Quattrini A.* et al. Peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection with and without cryoglobulinaemia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 74. – P. 1267–1271.
42. *Nolte C. H., Endres A. S., Meisel H.* Sensory ataxia in myelopathy with chronic hepatitis C virus infection // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59. – P. 958–959.
43. *O'Brien C.J., Wise R.J.S., O'Grady J.G., Williams R.* Neurological sequelae in patients recovered from fulminant hepatic failure // *Gut*. – 1987. – Vol. 28. – P. 93–95.
44. *Patel N., White S., Dhanjal N.S.* et al. Changes in brain size in hepatic encephalopathy: a coregistered MRI study // *Metabol. Brain Dis.* – 2004. – Vol. 19. – P. 431–445.
45. *Renner J.A., Morris J.C.* Alcohol-associated dementia // *Handbook of Dementing Illnesses* / Ed. by J.C. Morris. – New York etc.: Marcel Dekker, Inc., 1994. – P. 393–412.
46. *Riordan S.M., Williams R.* Treatment of hepatic encephalopathy // *New Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 473–479.
47. *Rose C., Michalak A., Pannunzio P.* et al. L-ornithine-L-aspartate in experimental portal-systemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action // *Metabol. Brain Dis.* – 1998. – Vol. 13. – P. 147–157.
48. *Rovira A., Cordoba J., Sanpedro F.* et al. Normalization of T2 signal abnormalities in hemispheric white matter with liver transplant // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59. – P. 335–341.
49. *Sachdev P., Trollor J., Looi J.C.L.* Treatment of reversible or arrestable dementias // *Evidence-based Dementia Practice* / Ed. by N. Qizilbash et al. – Oxford: Blackwell Sci., 2002. – P. 615–638.
50. *Schomerus H., Hamster W.* Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy // *Metabol. Brain Dis.* – 2001. – Vol. 16. – P. 37–41.
51. *Stauch S., Kircheis G., Adler G.* et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of placebo-controlled double-blind study // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 28. – P. 856–864.
52. *Tembl J.I., Ferrer J.M., Sevilla M.T.* et al. Neurological complications associated with hepatitis C virus infection // *Neurology*. – 1999. – Vol. 53. – P. 861–864.
53. *Vogels B.A.P.M., Maas M.A.W., Daalhuisein J.* et al. Memantine, a non-competitive NMDA-receptor antagonist improves hyperammonemia-induced encephalopathy and acute hepatic encephalopathy in rats // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 25. – P. 820–827.
54. *Young R.R., Shahani B.T.* Asterixis: one type of negative myoclonus // *Adv. Neurol.* – 1986. – Vol. 43. – P. 137–156.

Школа клинициста

Задача

Мужчина 36 лет госпитализирован в хирургическое отделение ведомственной больницы с жалобами на повышение температуры тела до 38,5 °С, сопровождающуюся ознобом, тупой болью в правом подреберье и общей слабостью. При объективном исследовании выявлены субиктеричность склер, умеренная гепатомегалия, положительный симптом Орнера. При клиническом анализе крови существенных отклонений от нормы не выявлено, за исключением повышения СОЭ до 35 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечено повышение активности АлАТ и АсАТ до 77 и 72 ед./л соответственно (норма – до 40 ед./л), щелочной фосфатазы до 852 ед./л (норма – до 92 ед./л) γ -глутамилтранспептидазы до 460 ед./л (норма – до 60 ед./л), общего билирубина до 92 мкмоль/л (норма – до 20,5 мкмоль/л). Предварительный диагноз: *острый холангит*.

Вопрос 1

Какие симптомы составляют триаду Шарко, типичную для острого холангита?

- А) гепатомегалия;
- Б) желтуха;
- В) боль в правом подреберье;
- Г) общая слабость;
- Д) лихорадка.

Ответ Б, В, Д.

При сборе анамнеза выяснилось, что пациент на протяжении 10 лет употреблял внутривенные наркотики, за время болезни (2 нед) похудел на 7 кг. При обследовании в крови обнаружены антитела к ВИЧ. Анализы на маркеры вирусных гепатитов отрицательные. Выполнено УЗИ брюшной полости, по результатам которого заподозрена СПИД-ассоциированная холангиопатия (см. рисунок А на 1-й стороне обложки).

Вопрос 2

Какие патологические изменения выявлены при УЗИ?

Расширение общего желчного протока и утолщение его стенки.

На 8-й день пребывания больного в стационаре его состояние ухудшилось: усилились слабость, желтуха, боль в животе с распространением ее на эпигастрий и околопупочную область. С целью исключения желчного перитонита проведена лапароскопия, при которой признаков истечения желчи в брюшную полость не выявлено. Выполнена краевая биопсия печени (см. рисунок Б на 1-й стороне обложки).

Вопрос 3

Какие изменения видны в гистологическом препарате?

Расширение желчного протока, нейтрофильная инфильтрация, микрорганизмы (криптоспоридии), фиксированные к эпителию протока.

Вопрос 4

Какие инструментальные исследования следует дополнительно провести пациенту для уточнения характера поражения желчевыводящих путей?

Наибольшей чувствительностью в диагностике СПИД-ассоциированных холангиопатий обладает эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, согласно результатам которой выделяют папиллярный стеноз, склерозирующий холангит, их сочетание и протяженные стриктуры желчных протоков.

Уточнение формы поражения билиарного тракта определяют прогноз и тактику лечения.

Правила для авторов

Редакция журнала «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна иметь препроводительное направление, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение или рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или удостоверения.

3. В редакцию направляются:

а) отпечатанные первый и второй экземпляры текста статьи на листах формата А4 (210×297 мм) через два интервала (оригинальные исследования – до 10 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы, лекции и обзоры – до 12 страниц, опыт клинической работы – до 5 страниц);

б) резюме на русском языке объемом не более 1/3 страницы с указанием 3–5 ключевых слов;

в) один экземпляр препроводительной;

г) дискету 3,5" с текстом, рисунками и таблицами.

4. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения. Второй экземпляр статьи подписывается всеми авторами с указанием фамилии, имени, отчества и почтового адреса автора для переписки, а также номера контактных телефонов. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений. Цитаты, формулы, дозы лекарственных средств визируются на полях. В формулах необходимо размечать:

а) строчные «а» и прописные «А» буквы (прописные обозначают двумя черточками снизу, строчные – сверху);

б) латинские (подчеркивают синим карандашом) и греческие (красным) буквы;

в) подстрочные (p_1) и надстрочные (10^9) буквы и цифры.

5. Иллюстрации (фотографии, графики, схемы, карты и др.) представляют в черно-белом варианте в двух экземплярах. Фотографии должны иметь контрастное изображение на плотной глянцевой бумаге, без изгибов и повреждений. Рисунки, схемы и карты исполняются черной тушью на плотной бумаге или при помощи компьютерной графики. На

обороте каждой иллюстрации простым карандашом указывают ее номер, название статьи, фамилию первого автора, верх и низ. Подписанные подписи печатают на отдельном листе с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

6. Таблицы представляются на отдельных листах, отпечатанные через два интервала. Они должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы – точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным. Фототаблицы не принимаются.

7. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны-производителя. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах *Международной системы (СИ)*.

8. Пристатейный библиографический список печатают на отдельном листе через два интервала. Представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках. Список должен быть оформлен в соответствии с ГОСТом 7.1–84 «Библиографическое описание документа». Все источники должны быть пронумерованы и соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные материалы не принимаются. Объем библиографического списка не должен превышать 15 источников.

9. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

10. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать поступившие материалы. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется.

11. Редакция оставляет за собой право размещать статьи, резюме в массовых электронных базах данных и электронных WWW-страницах Интернет.

12. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Адрес редакции: 125284, Москва, а/я 74.

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

