

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 3, 2005

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: 8 000 экз.

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:
82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать»
на 2-е полугодие 2005 г.

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

Для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 74

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

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

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2005

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы Гастроэнтерологии, Гепатологии

Содержание

- А.В. Борсуков, И.В. Кудряшова*
Клиническое значение оценки качества жизни
у больных хроническим панкреатитом во время
и после малоинвазивных вмешательств
под ультразвуковым контролем 2
- Л.А. Абрамова*
Роль Республиканского гастроэнтерологического
центра в решении современных проблем
гастроэнтерологии в Республике Марий Эл 8
- Е.А. Джанашия, А.В. Калинин*
Применение препарата «Мезим форте 10 000»
для лечения хронического панкреатита 13
- Ч.С. Павлов, А.А. Баев, А.В. Лавров,
И.В. Александрова, В.Т. Ивашкин*
Значение мутаций гена гемохроматоза в развитии
синдрома перегрузки железом 17
- И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый*
Аберрантная поджелудочная железа 24
- Новое в лечении болезней органов пищеварения
(Материалы конференции) 32
- Школа клинициста 40

УДК 616.37-002-089:616-073.43

Клиническое значение оценки качества жизни у больных хроническим панкреатитом во время и после малоинвазивных вмешательств под ультразвуковым контролем

А.В. Борсуков, И.В. Кудряшова

(Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Ультразвуковые исследования и малоинвазивные технологии» Смоленской государственной медицинской академии)

Проведен анализ результатов диагностических и лечебных малоинвазивных вмешательств под ультразвуковым контролем не только с позиций традиционной гастроэнтерологии, но и с учетом показателей индекса качества жизни. Сравнивается диагностическая эффективность неинвазивных и инвазивных методов ультразвуковой томографии при различных формах хронического панкреатита. Приведены данные о возможности прогнозирования клинического течения хронического панкреатита по результатам мониторинга показателей качества жизни.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ультразвуковая диагностика, малоинвазивные вмешательства, качество жизни.

Диагностика и лечение хронического панкреатита (ХП) остается сложной проблемой гастроэнтерологии [3, 10]. Несмотря на большое количество новых диагностических тестов и методов лечения практикующему врачу не всегда удается добиться удовлетворительных результатов.

На современном этапе развития гастроэнтерологии постоянно расширяется арсенал медикаментозных средств в сочетании с различными диагностическими и лечебными малоинвазивными манипуляциями в программе ведения пациента с этой патологией [1, 2, 8]. Изложенное определяет необходимость систематизации критериев выбора оптимальной комбинации различных способов лечения ХП.

Между тем не менее важна собственная оценка больного эффективности лечебных манипуляций с точки зрения того, насколько улучшается или ухудшается состояние его здоровья. Наиболее перспективными считаются определение *качества жизни* (КЖ) как наиболее важного критерия в оценке долговременной эффективности лечения ХП и интерпретации полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных [4, 5]. Актуальным является также достижение обоснованного сочетания неинвазивных и инвазивных методов диагностики и малоинвазивного лечения ХП с позиции доказательной медицины [6, 7, 9].

Цель нашего исследования – повысить эффективность лечения больных с различными формами

ХП на основе определения их КЖ в комплексе с клиническими данными и использованием малоинвазивных вмешательств под *ультразвуковым* (УЗ) контролем.

Задачи исследования

1. Изучить медицинские показатели КЖ больных ХП и их динамику в процессе терапевтического лечения, малоинвазивных диагностических и лечебных вмешательств.
2. Выявить закономерности изменения медицинских показателей КЖ больных ХП в зависимости от его стадии и степени ятрогенного влияния малоинвазивных манипуляций.
3. Оценить прогностическое значение использования медицинских показателей КЖ у пациентов с ХП для отсроченного и отдаленно-

Таблица 1. Распределение ХП по формам (в том числе и осложненного) в зависимости от пола и возраста больных

Форма ХП	Число наблюдений		Пол, абс. число		Средний возраст, лет
	абс.	%	Мужской	Женский	
Интерстициально-отечная	53	40,8	31	22	42,0±1,4
Паренхиматозная	16	12,3	8	8	53,0±2,6
Гиперпластическая	26	20	14	12	42,0±1,7
Фиброзно-склеротическая	20	15,4	9	11	58,0±1,8
Кистозная	15	11,5	11	4	32,0±2,3
В с е г о ...	130	100,0	73	57	41,4±1,9

го периодов после консервативного лечения и малоинвазивных диапептических вмешательств.

4. Уточнить показания к проведению диагностических и лечебных малоинвазивных вмешательств при различных формах ХП с учетом индекса КЖ.

Материал и методы исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами проведено открытое рандомизированное проспективное контролируемое исследование 130 больных с диагнозом ХП. Для постановки диагноза использовали рабочую классификацию, предложенную академиком РАМН В.Т. Ивашкиным (1990), утвержденной Российской гастроэнтерологической ассоциацией (1992).

Распределение ХП по морфологическим формам в зависимости от пола и возраста больных представлено в табл. 1.

Учитывая цель и задачи исследования, всех больных разделили на две группы в зависимости от формы болезни:

- 1) пациенты с неосложненным ХП;
- 2) пациенты с осложненным течением ХП, воспалительными изме-

нениями (абсцесс, псевдокиста), эндокринными и метаболическими нарушениями, портальной гипертензией, нарушением оттока желчи.

Распределение больных осложненным и неосложненным ХП в зависимости от его *морфологической* формы представлено в табл. 2.

Основные группы разделили на подгруппы больных, получавших консервативное лечение согласно «Стандартам (протоколам) диагностики и лечения органов пищеварения», утвержденным приказом МЗ РФ от 17.04.1998 г. № 125, и малоинвазивные диапептические манипуляции. Общими признаками являлись наличие у всех больных ХП, а в группах – одной из его форм.

При поступлении больных в стационар с обострением ХП проводили анализ их жалоб, сбор анамнеза болезни, жизни, осмотр, физикальное обследование с применением методов поверхностной и глубокой пальпации. Клиническое обследование больных включало лабораторное и биохимическое исследование, *ультразвуковую томографию* (УЗТ), цитологическое исследование с мультифокальной биопсией *поджелудочной железы* (ПЖ) под УЗ-контролем.

Статистическую обработку проводили с указанием числа на-

блюдений для каждого признака, вычислением уровня достоверности (P), доверительного интервала ДИ (для основных результатов исследования) и P, частоты выявления признака (p). Описательная статистика включала показатели: $M \pm SD$, Me (LQ, UQ), % (n/N).

Статистические и корреляционные гипотезы проверяли на уровне значимости $\alpha = 0,05$. Фрагмент статистической обработки проведен совместно с *Международным центром исследования КЖ* (МЦИКЖ) в России (Новик А.А., Ионова Т.И., Киштович А.В., Шуваев В.А., Санкт-Петербург) в 2002–2004 гг.

КЖ исследовали с помощью международных опросников общего здоровья – MOS SF-36 (Ware J.E., 1992), специального гастроэнтерологического – GSRS (Wiklund I., 1998) и визуально-аналоговой шкалы боли (VASP) в точках: при поступлении больного в стационар, в момент наступления клинко-лабораторной ремиссии обострения ХП и через 1, 3, 6 и 12 мес после госпитализации. Данные опросники прошли процесс валидации, культурной и языковой адаптации в России. Исследователями МЦИКЖ созданы их русскоязычные версии (1998).

Таблица 2. Распределение больных осложненным и неосложненным ХП в зависимости от его морфологической формы

Морфологическая форма ХП	Осложненный ХП		Неосложненный ХП		Итого	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Интерстициально-отечная	22	35,5	31	45,6	53	40,8
Паренхиматозная	4	6,5	12	17,6	16	12,3
Гиперпластическая	10	16,1	16	23,5	26	20,0
Фиброзно-склеротическая	15	24,2	5	7,4	20	15,4
Кистозная	11	17,7	4	5,9	15	11,5
В с е г о ...	62	100,0	68	100,0	130	100,0

Таблица 3. Методы малоинвазивных манипуляций под УЗ-контролем у больных ХП

Характер манипуляции	Неосложненный ХП		Осложненный ХП	
	Абс. число	Количество манипуляций	Абс. число	Количество манипуляций
Диагностические:				
пункционно-аспирационная биопсия	32	55	62	102
Диапевтические:				
серии пункционно-аспирационных биопсий	–	–	16	95
Лечебные:				
установка дренажей	–	–	2	5
комбинация дренаж + пункция	–	–	14	23
В с е г о ...	32	55	62	225

У 32 пациентов с неосложненным ХП применяли мультифокальные диагностические *пункционно-аспирационные биопсии* (ПАБ) под УЗ-контролем в целях морфологической верификации диагноза. Всем больным с осложненным ХП осуществляли диапевтические и лечебные малоинвазивные вмешательства под УЗ-контролем (табл. 3).

Результаты исследования и их обсуждение

Целью начальных этапов исследования явилось уточнение информативности используемых методов диагностики ХП. Информативность физикального обследования больного в выявлении диффузных изменений ПЖ (неосложненный ХП) составила 77,2%, очаговых поражений (осложненный ХП) – 24,4%.

Если в выявлении морфологических изменений и нарушений эндокринной функции ПЖ физикальное обследование имеет ориентировочный характер, то выявление эндокринных нарушений в значительной степени основывается на данных подробного опроса и выявления признаков нарушения пищеварения. Информативность опроса и физикального исследования больных в диагностике экзо- и эндокринных нарушений функции ПЖ составила соответственно 89,9 и 37,8%. Полученные данные использованы при составлении звеньев специфического опросника для больных ХП.

При анализе клинических результатов диагностики у больных ХП выявлена достоверно меньшая

($p < 0,05$) чувствительность показателей 1-й группы лабораторно-биохимических тестов. Во 2-й группе тестов достоверными явились изменения концентрации глюкозы, С-реактивного протеина, общего билирубина, активности α -амилазы крови, *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), *щелочной фосфатазы* (ЩФ), α -амилазы мочи. В крови достоверно чаще отмечались лейкоцитоз ($6,7 \pm 1,6 \times 10^9/\text{л}$), увеличение СОЭ ($28 \pm 6,5$ мм/ч), а при копрологическом исследовании – панкреатогенный копрологический синдром.

Оценка УЗ-изображения ПЖ у больных неосложненной формой ХП показала высокую информативность данного метода исследования в комплексе с *малоинвазивными манипуляциями* (МИМ) в дифференциальной диагностике различных морфологических форм ХП. Диагностическая эффективность данного метода исследования с учетом диагностических МИМ представлена в табл. 4.

Наибольшие диагностические трудности представляло выявление фиброзно-склеротической и паренхиматозной форм. Данный факт учитывался при дальнейшей дифференциальной диагностике ХП на этапе МИМ.

УЗ-семиотика осложненной формы ХП была более разнообразной. УЗ-оценку очагов проводили по 8 прямым, 11 косвенным признакам первого порядка и 4 косвенным признакам второго порядка. Всего анализировали 94 признака. После статистической обработки по количественным и

качественным критериям были отобраны информативные признаки для описания очагового поражения ПЖ ($p < 0,05$, $p_{\chi} < 0,01$, $\chi^2 = 3,84$).

После оценки УЗ-структуры *очагового поражения* (ОП) ПЖ больные распределялись на группы по сумме баллов:

– 1-я группа – больные неосложненным ХП (сумма баллов по прямому – менее 6, по косвенным – менее 8);

– 2-я группа – больные осложненным ХП (сумма баллов по прямому – 6–15 и более, по косвенным 8–12 и более).

В диагностике псевдокист ПЖ *истинно положительный* (ИП) результат наблюдался в 55,6% случаев. У пациентов с неосложненным ХП ИП результат варьировал в пределах 36,6–39,0%. *Ложноположительный* (ЛП) результат в этой группе наблюдался в 24,4% случаев.

УЗ-диагностика абсцессов брюшной полости имеет сходные черты с псевдокистами ПЖ: ИП результат наблюдается в 55,6%, во 2-ю группу осложненного ХП выделено 33,3%, а ЛП результат встречается в 11,1%. У всех больных в этой группе осложненного течения ХП следующий этап диагностики состоял в проведении диагностической мультифокальной ПАБ по стандартизированным программам.

Результаты цитологических заключений проходили статистическую обработку для выявления частоты встречаемости цитологической картины при различных морфологических формах ХП. Выявлены достоверно ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,28$) частое присутствие в цитологическом

Таблица 4. Диагностическая эффективность УЗТ при различных формах неосложненного и осложненного ХП

Форма ХП	Чувствительность		Специфичность	Точность	
	до МИМ	после МИМ		до МИМ	после МИМ
Неосложненная:					
интерстициально-отечная	0,70	0,78	0,76	0,83	0,89
паренхиматозная	0,63	0,71	0,72	0,66	0,79
фиброзно-склеротическая	0,75	0,78	0,70	0,66	0,72
гиперпластическая	0,84	0,93	0,79	0,81	0,87
кистозная	0,88	0,97	0,82	0,86	0,90
Осложненная:					
псевдокисты	0,91	0,97	0,88	0,85	0,90
абсцессы	0,90	0,98	0,86	0,86	0,91

материале умеренно и сильно выраженной пролиферации низкопризматического эпителия при гиперпластической форме ХП, большое количество элементов воспаления и пролиферации низкопризматического эпителия слабой степени выраженности при интерстициально-отечной форме ХП, клетки измененной крови, элементы некротических масс и элементы кистозной полости при кистозной форме ХП.

Чувствительность и диагностическая эффективность цитологического исследования составила соответственно 96,9 и 85,4%. ЛО результаты обусловлены неинформативностью пунктата, ЛП результаты – неспецифичностью клеточных элементов.

Лечебные МИМ при псевдокистах ПЖ и абсцессах брюшной полости являлись комбинациями пункционного лечения (*диапевтические МИМ*) и установкой дренажей (*лечебные МИМ*) как у больных с псевдокистами ПЖ, так и с абсцессами. Схема манипуляции зависела от размеров кистозной полости и типа УЗ-структуры ОП ПЖ до начала лечения.

Лечебные программы основывались на результатах бактериологического посева пунктата, общих клинико-лабораторных данных, активности α -амилазы пунктата кисты. Центральным звеном изменения программы являлась оценка УЗ-структуры очага во время и после манипуляции.

После статистической обработки выделяли информативные УЗ-признаки, а после оценки всей

массы УЗ-признаков – характерные два периода развития остаточных очагов со своей специфической УЗ-семиотикой.

Диагностическую эффективность манипуляций оценивали по клиническим критериям: общая интоксикация, лабораторно-биохимические и медицинские показатели КЖ. На 2–3-е сутки они значительно улучшались у 80% больных. Во время выполнения УЗТ в оценке эффективности выделяли 2 основных УЗ-критерия: размеры очага и исчезновение кистозной полости в ОП.

У больных с псевдокистами наиболее эффективным было проведение серии пункций (45,5%). При сочетании методик пункций и дренажей в этой группе эффект составил 26,6%. Полный лечебный эффект у больных с абсцессами брюшной полости достигал 53,2%. Сочетание пункции и дренажей при абсцессах малоэффективно (14,0%) и успешно лишь при размерах полости до 40 мм в диаметре.

Клиническое течение ХП после успешных МИМ значительно улучшалось: в 2–3 раза уменьшалось количество обострений, стабилизировались лабораторные показатели, повышалось КЖ.

Таким образом, для различных типов ОП ПЖ получены четкие показания к дифференцированному применению того или иного метода во время МИМ.

Эффективность малоинвазивного лечения и консервативной терапии сравнивали в группе больных осложненным ХП. Эффектив-

ность консервативных мероприятий оценивали по длительности терапии, направленной на купирование болевого синдрома и признаков внешнесекреторной недостаточности, которые нарастают при обострении ХП у всех больных.

Благодаря использованию малоинвазивных диапевтических вмешательств сократилась длительность использования анальгетиков и спазмолитиков до 41% против 21% ($p < 0,01$), H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов (или ингибиторов протонной помпы) с 59% против 33% ($p < 0,001$), заместительной ферментной терапии с 34% против 55% ($p < 0,001$).

Уменьшение болевого синдрома после серий ПАБ псевдокист и дренирований абсцессов патогенетически связано с быстрым снижением повышенного внутритканевого и внутривисцерального давления, возникшего вследствие отека паренхимы ПЖ и формирования псевдокисты или абсцесса. При быстром сокращении размеров ОП ПЖ уменьшается растяжение капсулы органа, снижается болевой синдром, уменьшаются воспаление в паренхиме, внутри- и внешнесекреторная недостаточность ПЖ.

Использование медицинских показателей КЖ в группе больных неосложненным ХП ставило целью доказать отсутствие ятрогенного влияния диагностических МИМ на здоровье больного. При статистической обработке данных показателей КЖ по общему и специальному опросникам и визуально-аналоговой шкале боли не выявлено досто-

верных ($p > 0,05$) отличий параметров КЖ ни по одной из шкал.

В группе больных осложненным ХП медицинские показатели КЖ использовались для сравнения эффективности лечения. Исходные данные показателя КЖ в группе пациентов с осложненным ХП были ниже, чем при неосложненном, по шкалам *физического функционирования* (ФФ), *ролевого ФФ* (РФФ), *социального функционирования* (СФ) SF-36 ($p < 0,05$).

В опроснике SF-36 большее значение в шкале соответствует лучшему показателю КЖ. В опроснике GSRS лучшее КЖ соответствует меньшему значению в шкале. По уровню выраженности болевого синдрома достоверных отличий в этих группах не установлено. Среднее значение по VASP в обеих группах составило 7,89, среднеквадратическое отклонение – 2,45.

При сравнении показателей КЖ у больных осложненным ХП, получавшим консервативное и малоинвазивное лечение во 2, 3, 4, 5 и 6-й точках исследования, получены статистически достоверные различия ($p < 0,05$) по шкалам ФФ, РФФ, СФ, *ролевого эмоционального функционирования* (РЭФ) и боли (Б) по опроснику SF-36 и по шкалам *абдоминальной боли* (АБ), *диспепсии* (ДП) и *диарейного синдрома* (ДС) по опроснику GSRS, а также по шкале VASP.

Наиболее ярко данные отличия проявлялись во 2-й и 5-й точках исследования. Исключение составили показатели *психического здоровья* (ПЗ), *общего здоровья* (ОЗ) и *жизнеспособности* (Ж) в SF-36, *рефлюкс-синдрома* и *обстипационного синдрома* в GSRS, которые в обеих группах достоверно не отличались друг от друга. Полученные различия во 2-й точке исследования представлены на рис. 1, 2.

Достоверные отличия ($p < 0,05$) по указанным шкалам наблюдаются и в 5-й точке. При анализе динамики КЖ, а именно его прироста в других точках исследования, выявлялась следующая тенденция: более медленный прирост показате-

лей в шкалах, где установлено достоверное различие у больных, получавших консервативное лечение. Особенно отличались параметры ФФ в группах, получавших консервативное и малоинвазивное лечение (соответственно 21,4 от 30,8, $p < 0,05$), которое во много раз ограничивало повседневную и трудовую деятельность. Значительной интенсивности достигал болевой синдром (соответственно 7,3 от 16,9, $p < 0,05$). Существенно была снижена активность больных и повышена их утомляемость, что ухудшало СФ (соответственно 28,3 от 38,9, $p < 0,05$).

В целом состояние ФФ у больных, получавших консервативное лечение, оказалось ниже, чем в группе пролеченных с использова-

нием МИМ на 81,3%. Ограничению физической и социальной функций, а также низкому показателю жизненной силы способствовали высокая интенсивность боли и диспепсические расстройства. Уровень боли у пациентов, получавших малоинвазивное лечение во 2–5-й точках, был ниже, чем в группе сравнения, соответственно на 57, 46,3 и 31,9%, что статистически было достоверно ($p < 0,05$).

В исследовании больных ХП старше 60 лет с помощью SF-36 было также выявлено достоверное снижение КЖ, чем у лиц молодого возраста, в основном обусловленное снижением уровня ФФ (21,4 от 37,8, $p < 0,05$). При применении у больных ХП, подвергшихся МИМ, специального и общего опросни-

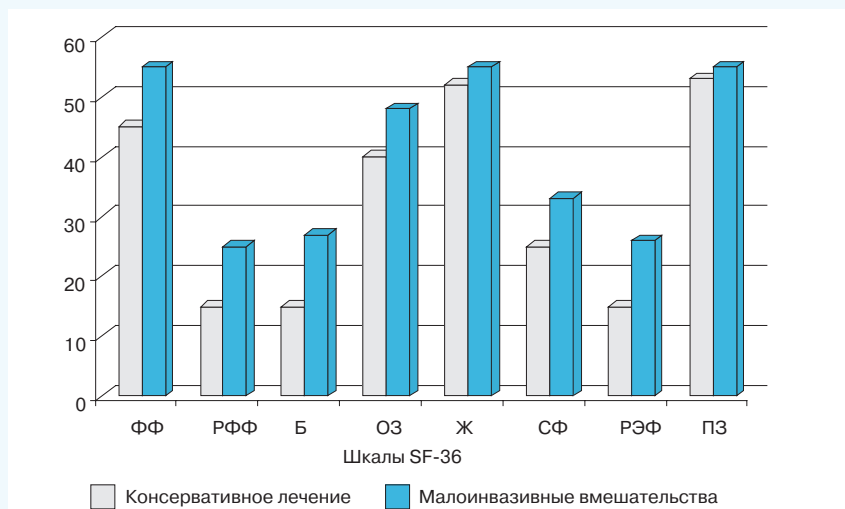


Рис. 1. Отличия показателей КЖ по опроснику SF-36 у больных осложненным ХП

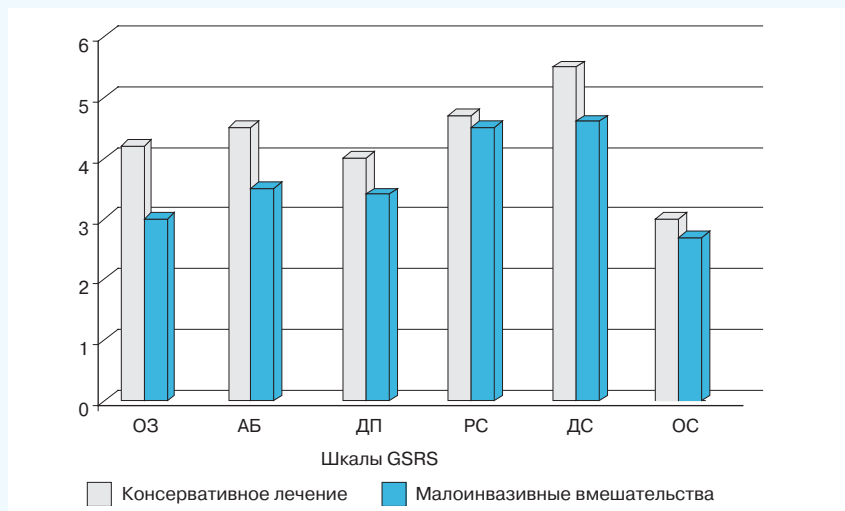


Рис. 2. Отличия показателей КЖ по опроснику GSRS у больных осложненным ХП

ков обнаружена средней силы отрицательная корреляционная связь между шкалами боли ($r = -0,56$, $p < 0,001$). У больных осложненным ХП выявлена достоверная отрицательная корреляция между показателями физической работоспособности и уровнем боли ($r = -0,432$, $p < 0,01$).

Можно предположить, что уровень ФФ вносит неодинаковый «вклад» в суммарное снижение КЖ в различных возрастных группах, а также при различной степени тяжести течения ХП.

Таким образом, в оценке результатов консервативного лечения и малоинвазивных диапневтических манипуляций при ХП ведущим показателем мы считали КЖ пациента после лечения в ближайший и отдаленный периоды.

В ходе анализа обнаружена достоверная отрицательная корреляция ($r = -0,353$, $p = 0,017$) показателей ФФ и возраста больных: чем старше больные, тем ниже КЖ по этой шкале. Показатели по шкалам ФФ, РФФ, Ж, СФ и влияния эмоционального состояния на РЭФ достоверно отрицательно коррелировали с тяжестью обострения ХП по Glasgow (Imrie, 1997): $r = -0,401$, $r = -0,463$, $r = -0,433$, $r = -0,432$ и $r = -0,361$ соответственно, $p < 0,01$.

При оценке КЖ в динамике у больных с часто рецидивирующим течением ХП в прецидивный пе-

риод ($4,0 \pm 1,5$ сут, что соответствовало 3, 4 или 5-й точкам обследования) выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня КЖ по шкалам ФФ, РФФ, ПЗ и Б опросника SF-36 (18,3 от 47,8, 10,3 от 31,7, 18,3 от 43,2, 12,5 от 42,4 соответственно, $p < 0,05$), а также по шкале АБ и ДС опросника GSRS (5,1 от 17,5, 5,1 от 2,0 соответственно, $p < 0,05$).

Анализ УЗ-изображения ПЖ и лабораторных показателей 2-й группы не дал информативных данных, свидетельствовавших о возможном обострении болезни.

Итак, показатели КЖ можно использовать у больных ХП для раннего прогноза его обострения, когда еще не наблюдается изменений лабораторных данных и УЗ-картины ПЖ. Свои показатели КЖ больной может оценивать самостоятельно. При появлении отрицательной динамики по указанным шкалам опросников больному ХП необходимо рекомендовать более раннее обращение к врачу.

Выводы

1. Использование малоинвазивных методов лечения ведет не только к более быстрой нормализации клинических и лабораторных показателей, но и достоверно улучшает качество жизни больных с осложненной формой хронического панкреатита в отличие от пациен-

тов, получавших консервативную терапию ($p < 0,05$), особенно в отдаленный период после перенесенного обострения болезни.

2. Качество жизни у пациентов с осложненной формой хронического панкреатита на фоне проводимых малоинвазивных диапневтических и лечебных вмешательств статистически достоверно ($p < 0,05$) выше во 2–5-й точках наблюдения соответственно на 57,0, 46,3 и 31,9%, чем в группе, получавшей консервативную терапию.

3. Предложенный алгоритм, включающий определение в динамике показателя качества жизни и оценку ультразвукового изображения поджелудочной железы, а также обязательное цитологическое исследование с мультифокальной биопсией поджелудочной железы при гиперпластической, кистозной и осложненной формах хронического панкреатита на всех этапах позволяет дифференцированно подходить к диагностике различных форм болезни и выявлять на ранних стадиях изменения качества жизни больных.

4. Постоянный мониторинг качества жизни больного осложненным хроническим панкреатитом, проводимый семейным врачом и (или) пациентом, в отсроченный и отдаленный периоды после обострения болезни имеет прогностическое значение для раннего выявления рецидива.

Список литературы

1. Богер М.М., Мордов С.А. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии. – Новосибирск: Наука, 1988. – 157 с.
2. Борсуков А.В. Диагностика очаговых поражений органов брюшной полости и забрюшинного пространства и методологические основы их терапии под ультразвуковым контролем: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Смоленск, 2001. – 38 с.
3. Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т.Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М.: ООО «Изд-во «М-Вести», 2001. – 458 с.
4. Кудряшова И.В., Борсуков А.В. Прогностическая значимость параметров качества жизни у больных хроническим панкреатитом для оценки течения заболевания // Исследование качества жизни в медицине: Материалы международной конференции. – СПб, 2002. – С. 174–177.
5. Кудряшова И.В., Борсуков А.В. Оценка возможностей ультразвуковой томографии и показателя качества жизни в ранней диагностике различных форм хронического панкреатита: Материалы IX Рос. гастроэнтерологической недели. – М., 2003. – С. 123.
6. Лемешко З.А., Пиманов С.И. Методологический подход к экспертной оценке ошибок в УЗ-диагностике // Ультразвуковая диагностика. – 1998. – № 3. – С. 18–22.
7. Минько Б.А., Пручанский В.С., Коротова Л.И. Комплексная лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы. – СПб: Гиппократ, 2001. – 136 с.
8. Охлобыстин А.В. Современная тактика лечения хронического панкреатита // Consilium medicum. – 2001. – Т. 4, № 6. – С. 292–295.
9. Freeny P.C. Pancreas: Imaging and guided biopsy // Bockus Gastroenterology. – Philadelphia et cet., 1995. – Vol. 4. – P. 2861–2887.
10. Lankisch P.G. et al. Primer of pancreatitis. – Berlin: Springer-Verlag, 1997. – P. 68.

УДК (616.3:614)(470.343)

Роль Республиканского гастроэнтерологического центра в решении современных проблем гастроэнтерологии в Республике Марий Эл

Л.А. Абрамова

(Республиканский гастроэнтерологический центр Республиканской больницы Республики Марий Эл)

В системе здравоохранения Республики Марий Эл (РМЭ) Республиканская больница (РБ) с начала своей деятельности являлась организационно-методическим центром для лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) республики, сохраняя и совершенствуя эту функцию по мере развития специализированной медицинской помощи. Благодаря образованию в 1989 г. специализированного гастроэнтерологического отделения показатели патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) были выделены в «отдельную строку» (см. таблицу)

Удельный вес числа гастроэнтерологических больных в амбула-

торно-поликлинических учреждениях республики составил 33,8% в 1992 г. На основании этих и других данных патология органов пищеварения была внесена в «список» болезней, отрицательно влияющих на экономику республики.

Проблема гастроэнтерологического больного требовала организационных решений, то есть создания службы.

Гастроэнтерологическое отделение РБ по своему статусу и штатам не могло выполнять такие задачи, поэтому было предложено создать центр. В этих целях было разработано положение о центре.

Весомый вклад в ускорение прохождения необходимых «доку-

ментов по «коридорам и кабинетам» внесли главный терапевт МЗ МАССР О.П. Борисова (в настоящее время – первый заместитель министра здравоохранения РМЭ) и заместитель главного врача по терапии РБ В.И. Мухин (ныне – главный врач РБ).

Научное обоснование данной идеи «заинтересованными» специалистами поддержал министр здравоохранения МАССР В.К. Федоров, и 23.12.1993 г. был подписан приказ о создании Республиканского гастроэнтерологического центра (РГЭЦ). Первая и основная задача РГЭЦ – создание гастроэнтерологической службы в республике.

Схема организации службы предусматривала опору на амбулаторно-поликлинические приемы в ЛПУ, время и кратность которых определялись бы количеством гастроэнтерологических больных в каждом районе. Идея скрининг-консультативных приемов совмещала регулирование потока гастроэнтерологических больных по направлению к центру и обратно.

К сожалению, смена руководства, политическая и финансовая нестабильность в 90-е годы отрицательно влияли на процесс становле-

Показатели патологии органов пищеварения в Марийской АССР (РМЭ) в 1990 и 1992 гг.

Показатель	1990	1992
Заболелаемость на 1000 взрослого населения:		
язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки	1,67	2,50
гастритами и дуоденитами	0,37	2,00
хроническим холециститом	0,95	1,45
Смертность вследствие болезней органов пищеварения (на 10 000 населения)	1,78	2,45
Первичный выход на инвалидность вследствие болезней ЖКТ (на 10 000 населения)	3,50	4,00

ния и развития службы. Штатно приемы гастроэнтерологических больных в большинстве районов сначала не удалось оформить; после обучения на сертификационных выездных циклах по гастроэнтерологии в 1995, 2000 и 2002 гг. были подготовлены 72 врача на кафедре гастроэнтерологии ФУВ Российского государственного медицинского университета (Москва) под руководством проф. П.Я. Григорьева, в последующем – проф. Э.П. Яковенко.

В РГЭЦ вошли 14 отделений РБ. Центр возглавил заведующий гастроэнтерологическим отделением. Взаимодействие специалистов отделений внутри центра положением не определялось. На практике взаимоотношения между отделениями строились на функциональной основе. Вскоре стало ясно, что при организации новой структуры на базе государственного учреждения следует четко регламентировать взаимоотношения функциональных (структурных) отделений. Пример тому – формирование отношений между гастроэнтерологами и эндоскопистами.

В России гастроэнтеролог-клиницист и эндоскопист готовятся как самостоятельные специалисты. Не один год такая практика являлась разобщающим и тормозящим обстоятельством в работе центра. Решительно заняв позиции ведущих диагностов патологии органов пищеварения, эндоскописты энергично стали лечить больных. Коллегам, пациентам и руководителям здравоохранения демонстрировалось скоростное заживление и рубцевание эрозивно-язвенных поражений ЖКТ после местного эндоскопического лечения. На фоне таких успехов индустриальной медицины вникать в особенности этиологии и патогенеза болезней, оценивать стоимость, рентабельность и эффективность такого лечения казалось необязательным.

Концепция специализированного центра, доведенная до уровня программной продукции и внед-

ренная в практику, побудила искать пути интеграции деятельности гастроэнтеролога и эндоскописта. Кропотливая работа велась в нескольких направлениях:

1) сравнение результатов современной консервативной терапии и местного эндоскопического лечения с учетом затрат;

2) обучение гастроэнтеролога методам эндоскопического исследования;

3) стандартизация терминов и формы протокола эндоскопического исследования;

4) передача части лечебной работы «на плечи» эндоскописта.

В настоящее время можно констатировать, что ни одно из направлений не смогло проложить самостоятельный путь унификации специалиста-гастроэнтеролога или жестко разграничить функции. Эндоскопические методы диагностики значительно расширили возможность и повысили значимость гистологических методов исследования. Во многих случаях они стали решающими. Но это не означает, что теперь гистологи должны взяться за врачевание.

Эндоскопическая служба не имеет возможности реализовать полный курс ведения гастроэнтерологического больного в рамках системы государственного здравоохранения.

Ни один руководитель ЛПУ не может позволить себе «роскошь» использования дорогостоящего оборудования только в интересах гастроэнтерологов, особенно при более чем скромном количестве аппаратов в учреждении и часто неполных ставок эндоскописта в штатном расписании.

В условиях «финансового отчаяния» 90-х годов, опираясь на традиции классической медицины, РГЭЦ было выбрано следующее направление решения проблем гастроэнтерологии: выделение современных достижений в диагностике и лечении отдельных болезней органов пищеварения и внедрение их в практику с адаптацией к возможностям ЛПУ республики.

Республиканские, районные, учредительские конференции, семинары, лекции, научные публикации, популярные статьи, плановые проверки, учебные занятия с интернами и фельдшерами по вопросам гастроэнтерологии, консультации, выступления с докладами и сообщениями на всевозможных административных уровнях и постоянная клиническая практика – вот далеко не полный перечень ежегодных мероприятий, проводимых центром.

В повышении квалификации врачей важное значение приобрели *Гастронедели* в Москве, проводимые под руководством главного гастроэнтеролога Минздравсоцразвития России академика РАМН В.Т. Ивашкина. Возможности центра позволяют ныне вести профилактику и лечение хронического гастрита, язвенной болезни, болезней желчевыводящих путей, диффузных болезней печени, неспецифического язвенного колита.

В результате успешной деятельности центра необоснованное отношение к хроническому гастриту как к «неизлечимой болезни всех» у практикующих врачей, включая гастроэнтерологов, сменилось переходом на технологию диагностики и лечения инфекции *H. pylori*.

С 1990 г. гастроэнтерологическим отделением РБ (с 1993 г. – в составе РГЭЦ) тщательно отработывались схемы лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией. Только в гастроэнтерологическом отделении РБ ежегодно проходили эрадикационную терапию 300–400 больных.

Провести популяционные исследования в эти годы не представилось возможным. Распространенность *H. pylori*-инфекции в РМЭ (около 60%) определили в 2003 г. косвенными статистическими методами, используя данные анализа распределения эпидемиологических особенностей рака желудка в различных регионах (Баранская Е.К., Ивашкин В.Т., 2002). Если в России распространенность *H. pylori*-инфекции составляет 80–100%, то можно предполо-

жить, что на снижение соответствующего показателя в РМЭ положительно влияет деятельность РГЭЦ.

Внедрение в практику антисекреторных препаратов гастроэнтерологами открыло новую страницу в гастроэнтерологии. Центр не один год занимался аспектами практического применения H_2 -блокатора гистаминовых рецепторов III поколения – *фамотидина*, в частности *квamatела*.

Применение современных антисекреторных препаратов с эрадикационной терапией при язвенной болезни способствовало уменьшению в республике плановых операций в 3,9 раза за 10 лет в ЛПУ. Ограничение показаний к хирургическому лечению язвенной болезни считается сегодня одним из наиболее значимых достижений современной гастроэнтерологии (Laine, 2002).

Благодаря работе по совершенствованию диагностики и лечения болезней желчевыводящих путей показатели статистической отчетности (форма № 12) существенно снижаются: в 2001 г. – 8811 человек, в 2002 г. – 7153, в 2003 г. – 6843.

В диагностике и лечении болезней печени остается много нерешенных вопросов для практикующих гастроэнтерологов, начиная с того, какие заболевания относить к компетенции гастроэнтеролога, и заканчивая тем, как организовать лечение головкружителями по стоимости противовирусными препаратами.

Современный подход по этиологическому принципу с *позиций*

доказательной медицины к диагностике и лечению диффузных болезней печени удалось реализовать с появлением методик определения маркеров вирусных гепатитов и внедрением в гастроэнтерологическом отделении РБ в 1992 г. *пункционной биопсии печени*. В центре была диагностирована группа больных *первичным билиарным циррозом (ПБЦ)* печени, которых лечили урсодезоксихолевой кислотой. В 1984–1994 гг. в гастроэнтерологическом отделении диагноз ПБЦ был установлен у 2 больных с летальным исходом, а в 1994–2004 гг. в РГЭЦ – 12 пациентам, которые продолжают лечение и находятся под наблюдением.

Не очень трудные для диагностики, но крайне сложные в выборе лечебной тактики больные *неспецифическим язвенным колитом (НЯК)* в начале 90-х годов оказались в трагической ситуации. Эти пациенты, требующие почти постоянного приема дорогостоящих препаратов, не входили в категорию льготного обеспечения. Клинический опыт ведения больных НЯК проктологами в то время также был неутешительным. Местное лечение системного по патогенезу заболевания не только не прекращало обострения, но часто пролонгировало его.

В РГЭЦ было принято трудное решение: перевести больных на гормональную терапию, финансово доступную как для ЛПУ, так и для пациентов, что позволило обеспечить требуемую непрерывность лечения и увеличить процент ремиссий.

В 1998 г. вышел приказ МЗ РФ № 125 «*Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения*». Первая, официально утвержденная технология массовой медицинской помощи гастроэнтерологическим пациентам, с учетом уровня и этапности, позволила легализовать и утвердить некоторые принципы организации гастроэнтерологической службы. Деятельность согласно стандарту стабилизирующе стала влиять на ведение больных гастроэнтерологического профиля в ЛПУ республики.

По мнению некоторых авторов (Туишев Р.И., 2003), более 90% случаев, происходящих в медицине, должны находиться в зоне узаконенных мер или в зоне стандарта. Принимая во внимание это утверждение, в таком случае возникает необходимость в организации структур, специалисты которых обладали бы квалификацией и полномочиями определять стандартность случая и находить оптимальное решение в нестандартных ситуациях.

В 2002 г. на рабочем совещании главных гастроэнтерологов субъектов Российской Федерации в Москве представлен проект организации гастроэнтерологической службы Минздрава РФ. В 2003 г. РБ Республики Марий Эл утверждена в статусе *клинической*.

В связи с этими обстоятельствами назрела необходимость реорганизации РГЭЦ, разработано новое положение о центре с учетом накопленного опыта.

УДК 616.37-002.2-085.355

Применение препарата «Мезим форте 10 000» для лечения хронического панкреатита

Е.А. Джанашия, А.В. Калинин

(Кафедра гастроэнтерологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва)

Хронические панкреатиты (ХП) и их лечение в последние годы привлекают к себе все большее внимание широкого круга врачей. В панкреатологии наметились определенные успехи благодаря совершенствованию диагностики и этиотропному подходу к лечению ХП: в первую очередь абстиненции при алкогольном панкреатите, который занимает первое место среди его причин, и санация билиарной системы.

Одним из основных факторов развития ХП является обструкция протока *поджелудочной железы* (ПЖ), которая вызывается конкрементами или воспалительным процессом. При алкогольном панкреатите повреждение ПЖ связано с возникновением белковых пробок и обструкции мелких протоков. Другой фактор – изменение тонуса сфинктера Одди: его спазм вызывает внутрипротоковую гипертензию, а релаксация способствует рефлюксу дуоденального содержимого и внутрипротоковой активации ферментов ПЖ.

Все это ведет к разрушению эндокринной части ПЖ и прогрессирующему снижению секреции бикарбонатов и ферментов.

Клинически ХП характеризуется двумя ведущими синдромами:

1) рецидивирующим или постоянным болевым абдоминальным синдромом;

2) нарушением полостного пищеварения и внешнесекреторной функции ПЖ.

Эти синдромы являются показанием к назначению ферментных препаратов.

Их действие в первую очередь связано с тем, что попадание ферментов ПЖ, прежде всего трипсина, в двенадцатиперстную кишку приводит к разрушению регуляторных белков – *релизинг-пептидов секретина и холецистокинина*.

Разрушение этих белков экзогенными ферментами прекращает высвобождение соответствующих гормонов, снижает панкреатическую секрецию, что уменьшает давление в протоках и паренхиме ПЖ и купирует боль, с одной стороны, а с другой, восполняют недостаток ферментов ПЖ.

При лечении больных ХП с болевым синдромом целесообразнее использовать не микрокапсулированные ферменты, а таблетированный панкреатин с высоким содержанием протеаз без добавки желчных кислот, так как микрокапсулированные препараты не успевают активироваться в двенадцатиперстной кишке – основном месте выработки регуляторных пептидов ПЖ.

Нами проведено исследование эффективности и безопасности препарата «Мезим форте 10 000» у больных ХП.

Мезим форте 10 000 относится к группе панкреатических ферментных препаратов, содержит свиной панкреатин с энзимной активностью липазы 10 000 ЕД Ph. Eur., амилазы – 7500 ЕД Ph. Eur., протеазы – 375 ЕД Ph. Eur.

Цель исследования – оценка возможности применения мезим форте 10 000 в комплексной терапии ХП с болевым синдромом.

Задачами исследования являлись:
– определить анальгетический эффект мезим форте 10 000 при ХП с болевым синдромом;

– определить эффективность применения мезим форте 10 000 при ХП с болевым синдромом в зависимости от степени недостаточности экскреторной функции ПЖ;

– оценить переносимость и возможные побочные эффекты препарата «Мезим форте 10 000» у больных ХП.

Вид исследования – открытое, простое, контролируемое.

Критерии включения больных

1. Больные ХП, у которых имелся болевой синдром.
2. ХП подтвержденный:
 - жалобами пациента;
 - анамнезом;
 - болезненностью при поверхностной пальпации верхних отделов живота;

– выявлением при лабораторных исследованиях гиперамилаземии, гиперамилазурии, стеатореи, снижения в кале активности эластазы 1;

– изменениями, выявляемыми при *ультразвуковом исследовании (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) ПЖ* (контура, размера и плотности ПЖ, наличием кальцификатов);

– изменением большого сосочка двенадцатиперстной кишки (фатерова соска) или выявлением при гастродуоденоскопии дивертикула двенадцатиперстной кишки в зоне фатерова соска.

4. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет.

5. Пациенты, давшие согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения

1. Тяжелые сопутствующие психоневрологические, сердечно-сосудистые, легочные и почечные болезни, болезни печени и другая соматическая патология.

2. Повышенная чувствительность к мезим форте 10 000.

3. Беременность, лактация.

4. Необходимость в приеме препаратов железа или антацидов, содержащих кальция карбонат и магния гидроксид.

5. Острый панкреатит.

6. Отказ больных от участия в исследовании.

Наблюдали 30 больных ХП в возрасте от 18 до 80 лет, из них 11 женщин и 19 мужчин. Средний возраст пациентов составил $53,0 \pm 5,4$ года. Длительность заболевания – $5,2 \pm 3,4$ года.

У 14 больных установлена алкогольная этиология ХП, у 9 – желчно-каменная болезнь. У 7 пациентов не удалось выявить этиологию ХП.

Пациенты получали мезим форте 10 000 в стандартной дозе – по 2 таблетки 3 раза в день во время приема пищи.

Эффективность оценивали по следующим показателям.

1. Субъективные показатели – жалобы, самооценка испытуемых.

2. Объективные клинические показатели – общее состояние,

кожный покров, склеры, наличие отеков, пальпация периферических лимфатических узлов, температура тела, частота дыхательных движений и сердечных сокращений, артериальное давление, пальпация живота, края печени, области желчного пузыря, селезенки.

3. Лабораторные показатели: клинический анализ крови (лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, СОЭ), анализ мочи, в том числе активность амилазы мочи.

4. Биохимический анализ крови (активность АсАТ, АлАТ, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, амилазы крови содержание билирубина, общего белка крови, остаточного азота и др.).

5. Копрограмма, определение активности панкреатической эластазы 1 в кале иммуноферментным методом.

6. УЗИ или КТ брюшной полости.

7. Эндоскопическая гастродуоденоскопия.

8. Отсутствие на заключительном этапе исследования патологических симптомов.

Основные симптомы оценивались пациентом в динамике по вы-

раженности симптомов в баллах от 0 до 3 с применением аналоговой шкалы, в соответствии с которой 0 баллов – симптомов нет, 1 балл – симптом слабо выражен, 2 балла – симптом умеренно выражен, 3 балла – симптом резко выражен. По такой же схеме оценивались побочные эффекты.

Оценка эффективности лечения включала анализ результатов субъективных, объективных, лабораторных и инструментальных исследований.

Оценку проводили сравнением данных первичного, промежуточного и заключительного клинического, лабораторного и инструментального исследований.

По окончании испытания давали субъективную оценку клинической эффективности препарата – пациентом и врачом (по шкале – *высокоэффективный, эффективный, малоэффективный, неэффективный* препарат).

Исходно у больных определяли уровень активности амилазы крови и мочи. Проводилась копрограмма для выявления нейтральных жиров и жирных кислот. Кроме того, определяли уровень активности эласта-

Таблица 1. Динамика жалоб, предъявляемых пациентами ($n = 30$) до, во время и после лечения, абс. число (%)

Жалобы	До лечения	Через 1 нед	Через 2 нед	Через 4 нед
Боли в эпигастральной области, правом и левом подреберьях				
0	–	4 (13)	10(33)	26 (87)
1	3 (10)	10 (33)	17 (57)	2 (7)
2	17 (57)	12 (41)	2 (7)	1 (3)
3	10 (33)	4 (13)	1 (3)	1 (3)
Метеоризм				
0	15 (50)	23(76)	25 (83)	26 (87)
1	10 (33)	5 (17)	3 (10)	3 (10)
2	5 (17)	2 (7)	2 (7)	1 (3)
3	–	–	–	–
Слабоформленный стул				
0	19 (63)	21 (70)	24 (80)	25 (83)
1	4 (13)	4 (13)	4 (13)	3 (10)
2	7 (14)	5 (17)	2 (7)	2 (7)
3	–	–	–	–
Стеаторея				
0	26 (87)	26 (87)	26 (87)	27 (90)
1	3 (10)	3 (10)	3 (10)	2 (7)
2	1 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (3)
3	–	–	–	–

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии препаратом «Мезим форте 10 000», абс. число (%) больных

Показатель	До лечения	Через 1 нед	Через 2 нед	Через 4 нед
Нейтральный жир в кале	13 (43)	9 (30)	8 (27)	5 (17)
Жирные кислоты в кале	10 (33)	8 (27)	5 (17)	3 (10)
Пониженная активность панкреатической эластазы 1 в кале (ниже 200 мкг Е1/г кала)	5 (17)	–	–	–
Повышение активности амилазы в сыворотке крови	–	–	–	–
Повышение активности амилазы мочи	3 (10)	–	–	–

зы 1 в кале иммуноферментным методом.

До начала лечения различные жалобы предъявляли все пациенты. Согласно представленным данным (табл. 1) все пациенты (100%) предъявляли жалобы на боли в эпигастральной области или правом и левом подреберьях, чаще после приема пищи или через несколько часов. У 4 (27%) больных наблюдались опоясывающие боли, 15 (50%) предъявляли жалобы на метеоризм. У 11 (27%) пациентов отмечался слабооформленный стул, у 4 (13%) – стеаторея.

Обращает внимание, что через 2 нед у 10 (33%) больных болевой синдром купировался, у 17 (57%) боли стали непостоянными и слабо выраженными.

После лечения через 4 нед боли в животе прошли у 26 (87%) пациентов, у 4 (13%) болевой синдром остался без изменений. Метеоризм отмечался у 15 (50%) пациентов, исчез у 11 (52%). Слабооформленный стул из 11 больных нормализовался у 6. Из 3 пациентов со стеатореей симптом прекратился у 1(33%).

При копрологическом исследовании нейтральный жир выявлен в кале у 13 пациентов, жирные кис-

лоты – у 10 (с ХП), а после назначения мезим форте 10 000 через 4 нед у 8 пациентов стеаторея в кале исчезла. У 5 (17%) больных снизилась активность эластазы 1 кала, что может говорить об экзокринной недостаточности ПЖ. Активность эластазы 1 в кале нормализовалась после 1-й недели лечения.

Повышение активности амилазы крови не отмечено ни у одного пациента. У 3 больных повышенная активность амилазы мочи пришла в норму после 1-й недели лечения.

Побочный эффект наблюдался только у одного пациента: в 1-й день начала лечения после приема 2 таблеток мезим форте 10 000 появилась крапивница, которая прошла самостоятельно после отмены терапии. Больной был исключен из исследования.

85% пациентов оценили мезим форте 10 000 как высокоэффективный и эффективный препарат (табл. 3).

Курирующими врачами препарат оценен у 80% больных как эффективный (табл. 4).

Обсуждение результатов исследования

Результаты наших исследований показали, что на фоне лечения препаратом «Мезим форте 10 000» болевой синдром прошел или значительно уменьшился у 87% больных ХП, в кале уменьшилось содержание нейтрального жира и жирных кислот.

На фоне лечения больные субъективно стали чувствовать себя лучше, уменьшились жалобы на метеоризм, у 94% нормализовался стул.

Больные и курирующие врачи оценили мезим форте 10 000 как эффективный препарат при лечении ХП, особенно в случаях выраженного болевого синдрома

Выводы

1. В исследовании отмечена высокая терапевтическая эффективность мезим форте 10 000 при хроническом панкреатите с болевым синдромом: у 87% пациентов боли прошли или значительно уменьшились.

2. Для эффективного лечения хронического панкреатита прием мезим форте 10 000 должен быть не менее 2 нед.

Таблица 3. Оценка эффективности препарата больными, n=30

Эффективность	Абс. число (%) больных
Высокая	10 (33)
Эффективная	16 (53)
Малоэффективная	2 (7)
Неэффективная	2 (7)

Таблица 4. Оценка эффективности препарата врачом, n=30

Эффективность	Абс. число (%) больных
Высокая	5 (17)
Эффективная	19 (63)
Малоэффективная	3 (10)
Неэффективная	3 (10)

3. При хроническом панкреатите с болевым синдромом и со сниженным уровнем активности эластазы¹ в кале лечение препаратом «Мезим форте 10 000» оказалось высокоэффективным: у всех пациентов болевой синдром купировался.

4. При клинической апробации препарата «Мезим форте 10 000» выявлена хорошая его переносимость. Побочных эффектов у больных хроническим панкреатитом не наблюдалось.

5. Мезим форте 10 000 может быть рекомендован для включения в комплексную терапию больных хроническим панкреатитом как эффективный препарат с хорошей переносимостью.

УДК 616-003.829.1-056.7+616-008.927.21

Значение мутаций гена гемохроматоза в развитии синдрома перегрузки железом

Ч.С. Павлов¹, А.А. Баев², А.В. Лавров², И.В. Александрова³, В.Т. Ивашкин¹

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова,

²Медико-генетический научный центр РАМН, Москва,

³Московский городской НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского,

³Кафедра медицинской генетики Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

В статье приведены данные о заболеваемости населения *первичным гемохроматозом* (ПГХ) и описаны клинические его проявления. Представлена современная концепция метаболизма железа в организме. Изложены принципы новейших диагностических методов, в том числе скрининг-диагностики, используемых при дифференциальной диагностике ПГХ.

Ключевые слова: наследственный гемохроматоз, эпидемиология, клиника, молекулярно-генетические методы диагностики.

Введение

Наследственный гемохроматоз (НГХ) – тяжелое мультисистемное заболевание, связанное с генетическими дефектами, повышающими всасывание железа в желудочно-кишечном тракте, его накопление в органах и тканях организма и, как правило, приводящее к нарушению функций печени, поджелудочной железы, сердца и гипофиза.

Первичный (наследственный) гемохроматоз входит в группу нозологических единиц, обозначаемых термином «*синдром перегрузки железом*» (СПЖ). Основные клинические проявления этих заболеваний имеют общий патогенетический механизм – избыточное накопление железа в органах и тканях. Группы заболеваний, при которых наблюдается СПЖ, приведены в табл. 1.

Серьезной проблемой дифференциальной диагностики СПЖ яв-

ляется установление первичного характера избыточного накопления железа. Значимость данной проблемы объясняется тем, что помимо диагностики у конкретного больного подтверждение первичного (наследственного) характера болезни определяет необходимость обследования родственников пациента и профилактики развития у них заболевания.

Высокая частота встречаемости НГХ (по зарубежным данным, до 8 случаев на 1000 населения, в среднем – 0,5‰), в свою очередь, предполагает гетерозиготное носительство патологического гена у 10–13% населения [8, 16]. Несмотря на зарубежный опыт диагноз НГХ в России определяется крайне редко или не ставится вовсе. Этому, безусловно, способствуют значительная фенотипическая гетерогенность НГХ и отсутствие специфических симптомов, а также непонимание врачами сути проблемы.

Клиническая картина

Классическая триада «*бронзового диабета*» – *цирроз печени, сахарный диабет и пигментация кожного покрова* – редко бывает четко выражена и обычно характеризует терминальную стадию болезни. С другой стороны, установление диагноза на начальной, доклинической стадии болезни предотвращает развитие тяжелых осложнений, таких, как гепатоцеллюлярная карцинома, развивающаяся у 30% больных НГХ на стадии цирроза печени.

Ранние симптомы болезни наблюдаются обычно у мужчин среднего возраста. Женщины заболевают реже и позже, поскольку избыток железа у них удаляется естественным путем при менструациях и беременностях.

На *ранних стадиях* болезни наблюдаются слабость, недомогание, апатия и другие проявления астенического синдрома.

Таблица 1. Классификация синдрома перегрузки железом

<p>1. Наследственный гемохроматоз («первичная» перегрузка железом): наследственный гемохроматоз, обусловленный мутацией HFE-гена (HFE1) наследственный гемохроматоз, не обусловленный мутацией HFE-гена.</p>
<p>2. Вторичный синдром перегрузки железом (приобретенный синдром перегрузки железом) Анемии с неэффективным эритропоэзом: талассемии сидеробластные анемии Хронические гемолитические анемии Избыточное введение препаратов железа Многочисленные гемотрансфузии Хронические заболевания печени: хронический вирусный гепатит В и С алкогольная болезнь печени поздняя кожная порфирия Синдром перегрузки железом в результате портокавального шунтирования крови Алиментарный синдром перегрузки железом</p>
<p>3. Другие формы синдрома перегрузки железом со смешанным механизмом формирования: неонатальный гемохроматоз ацирулоплазминемия наследственная атрансферринемия</p>

На более поздних стадиях отмечаются признаки поражения отдельных органов. НГХ может протекать под масками сахарного диабета II типа, цирроза печени, ишемической болезни сердца, кардиомиопатии или артрита [4].

Преобладание групп признаков поражения определенных органов и систем явилось основой для выделения *четырёх* клинических форм болезни:

1) классической формы (HFE) – «классической триады» признаков, часто в сочетании с симптомами поражения сердца и эндокринных желез на фоне повышения сывороточных показателей обмена железа;

2) ювенильной формы (гемохроматоз 2-го типа, HFE 2), возникающей на фоне перегрузки железом, выявляемой в молодом возрасте. Данная форма встречается редко и наследуется по аутосомно-рецессивному типу; как правило, первыми признаками болезни являются упорные боли в животе в сочетании с отставанием полового развития и признаками поражения миокарда (нарушения ритма и проводимости) [9];

3) HFE 3 (гемохроматоз 3-го типа) наследуется по аутосомно-ре-

цессивному типу, клинически мало отличается от классической формы [15];

4) HFE 4 (аутосомно-доминантный гемохроматоз), при котором железо откладывается преимущественно в *ретикулоэндотелиальной системе* (РЭС); значительные отложения железа имеются в звездчатых ретикулоэндотелиоцитах (клетках Купфера), что определяет в клинической картине признаки поражения печени; описано много семейных случаев (аутосомно-доминантный тип наследования) [10].

На течение НГХ могут влиять различные факторы внешней среды, в частности повышенное поступление железа с пищевыми продуктами, избыточное употребление аскорбиновой кислоты, усиливающей всасывание железа в кишечнике, злоупотребление алкоголем, курение, вирусные гепатиты. Важное значение имеют кровопотери, связанные с менструальным циклом, беременностью и родами. Этим можно объяснить тот факт, что НГХ диагностируется у мужчин в 5–10 раз чаще, чем у женщин.

Необходимо отметить, что в по-

следние годы наблюдается «метаморфоз» клинической картины НГХ: все реже встречаются больные с классической клинической триадой, описанной Dutournier в 1885 г., и все чаще выявляются пациенты на доклинических стадиях болезни, когда основные ее симптомы отсутствуют.

НГХ целесообразно включать в дифференциально-диагностический поиск при выявлении у больного:

- 1) гепатомегалии неясного генеза;
- 2) нелокализованных упорных болей в животе;
- 3) сахарного диабета II типа;
- 4) дегенеративной артропатии;
- 5) гипогонадизма неясной этиологии;
- 6) пигментации кожи.

В клинической практике различают *четыре* стадии развития НГХ:

1) латентную, когда имеется генетический дефект в отсутствие синдрома перегрузки железом; на этой стадии постепенно накапливаются запасы железа в организме;

2) бессимптомную стадию (в отсутствие клинических проявлений болезни отмечаются лабораторные признаки СПЖ);

3) клиническая картина на третьей стадии (СПЖ с ранними симптомами) малоспецифична и определяется слабостью, недомоганием, апатией и другими проявлениями астенического синдрома;

4) на более поздних стадиях (СПЖ с поражением органов-мишеней) отмечаются признаки поражения отдельных органов.

Метаболизм железа

Всасывание

Необходимое человеку количество железа в суточном рационе составляет в среднем 10–20 мг, из которых усваивается лишь около 10% (1,0–1,5 мг). Общее количество железа в организме равно 4,0–4,5 г. Практически все железо входит в состав порфириновых соединений, главным образом гемоглобина, а также миоглобина,

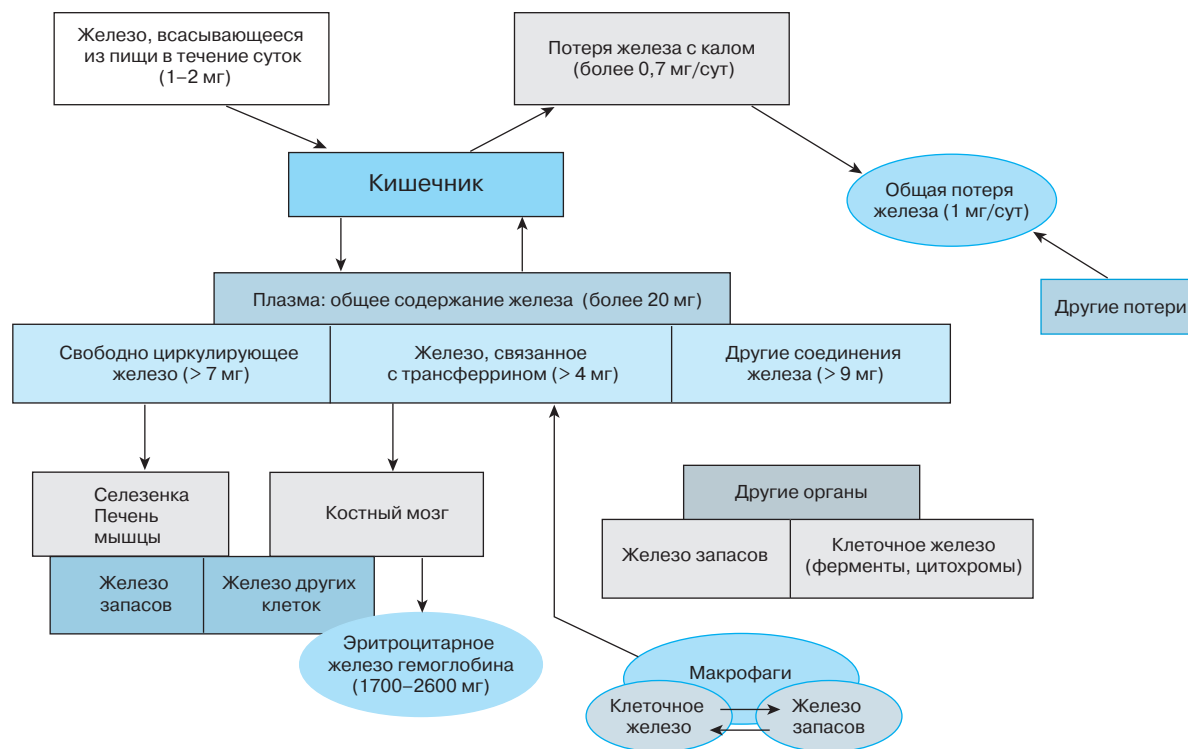


Рис. 1. Обмен железа в организме здорового человека (мужчина массой 70 кг) [7]

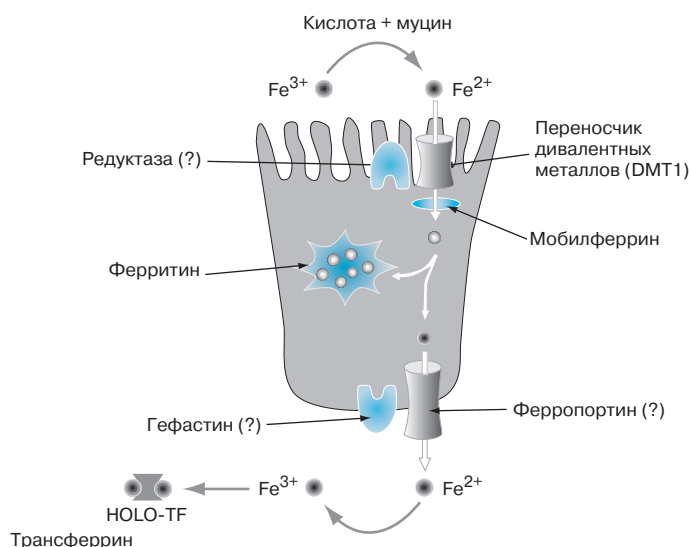


Рис. 2. Всасывание железа в кишечнике (по Nat. Rev. Genet. – 2000. – № 1. – Р. 208–217)

необходимых для снабжения тканей кислородом (рис. 1, 2).

В небольших количествах железо включено в состав железосодержащих ферментов – цитохромов и каталазы. Железо находится в связанной форме с белками, осуществляющими его хранение и

транспорт (ферритин, гемосидерин, трансферрин).

Железо в организме реутилизируется на 97%, в основном за счет повторного использования гема, высвобождаемого из разрушенных эритроцитов. Оставшиеся 3% поступают с пищей.

У человека нет специализированного механизма выведения избытка железа. Поступающие с пищей 3% железа компенсируют его потери при слущивании эпителия желудочно-кишечного тракта.

Основная локализация всасывания железа – тонкая кишка. В желудке начинается подготовка железа к всасыванию: кислота желудочного сока восстанавливает негеминное железо пищи Fe^{3+} до Fe^{2+} и освобождает его от связывающих веществ. Далее железо попадает в двенадцатиперстную кишку, где муцин захватывает и переносит его из просвета кишки к мембранам дуоденоцитов.

Железо всасывается двумя путями в зависимости от того, находится ли оно связанным в составе гема или в свободном ионизированном состоянии. Геминное железо попадает в клетку через мембрану без дополнительных переносчиков. Свободное железо всасывается с помощью переносчика двухвалентных металлов (DMT1).

В цитоплазме эпителия негеминное железо связывается с внут-

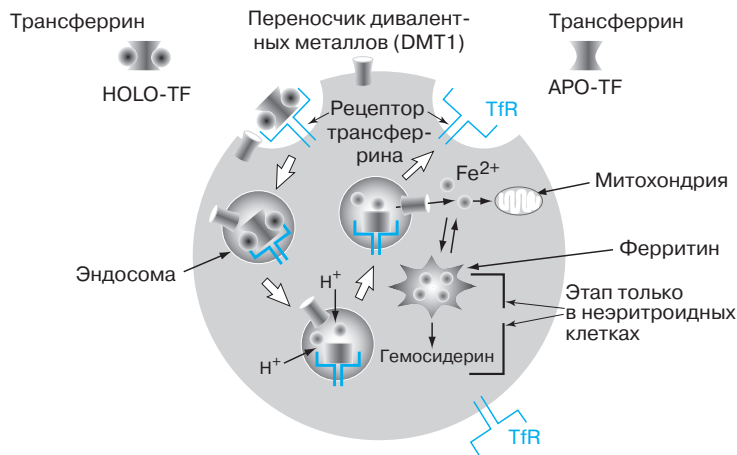


Рис. 3. Поступление железа в ткани (по Nat. Rev. Genet. – 2000. – № 1. – Р. 208–217)

рикеточным переносчиком – *мобилферрином*. Далее геминное и негеминное железо объединяется в единый пул, часть которого с помощью другого переносчика (*ферропортина*) выводится из клетки, вновь окисляется и в связанном с трансферрином виде уходит через кровяное русло к органам и тканям, а другая часть соединяется с ферритином и остается в энтероците.

Транспорт железа

Транспортирование железа осуществляется *трансферрином*, связывающим два трехвалентных иона железа. Трансферрин – главный плазменный белок, транспортирующий железо, синтезируется в печени.

В норме трансферрин насыщен железом на 33%. Сывороточный уровень трансферрина, равный 3,0 г/л, эквивалентен 3,75 г/л *общей железосвязывающей способностью сыворотки* (ОЖСС) крови. При гемохроматозе насыщение трансферрина железом нередко достигает 100%.

Поступление железа в ткани

Связанное с трансферрином железо поступает в ткани организма. Здесь трансферрин связывается с *рецептором трансферрина* (TfR), что индуцирует рецепторопо-

средованный эндоцитоз. При этом в эндосому попадает не только рецептор с трансферрином, но и DMT1, который обеспечивает перенос железа из эндосомы в цитоплазму. После этого TfR и DMT1 снова возвращаются на поверхность клетки, а трансферрин – в кровяное русло (рис. 3).

Регуляция всасывания железа

Активность всасывания трансферринового железа в криптах двенадцатиперстной кишки прямо пропорциональна уровню насыщения трансферрина крови железом. Высокий уровень сывороточного железа приводит к снижению потребления пищевого железа. Таким образом формируется функциональная система регулирования всасывания железа из пищи.

Хранится железо преимущественно в виде комплекса с ферритином. Ферритин образуется в клетках РЭС. Нужно помнить, что ферритин является белком острой фазы и, следовательно, его уровень повышается при опухолевых и воспалительных заболеваниях.

Выведение железа из клетки. Как уже сказано, из энтероцитов железо поступает в кровь с помощью *ферропортина*. Не менее важную роль он играет и в утилизации железа, получаемого в клетках РЭС при разрушении эритроцитов.

Ферропортин имеет множество трансмембранных центров связывания, ответственных за выход железа из клеток. Ген ферропортина экспрессируется в клетках нескольких типов, в том числе и в плацентарных синцитиотрофобластах, дуоденальных энтероцитах, гепатоцитах и ретикулоэндотелиальных макрофагах [11].

Молекулярные механизмы патогенеза наследственного гемохроматоза

Основным методом выявления больных на доклинической стадии болезни долгое время являлось определение повышения показателя обмена железа в сыворотке крови с последующим проведением биопсии печени и (или) кожи. Новый подход к диагностике НГХ появился в работах M. Simon и соавт. [17], показавших, что ауто-сомно-рецессивный характер наследования болезни связан с генетическим локусом, расположенным в регионе HLA-A3 короткого плеча 6-й хромосомы, и молекулярных генетиков J.N. Feder и соавт. [12], которые в 1996 г. открыли ген НГХ, позднее названный HFE. J.N. Feder и соавт. определили основные мутации гена (C282Y, H63D и S65C). Они показали, что мутация гена C282Y (замена цистеина на тирозин в положении 282) в гомозиготном состоянии встречается у больных гемохроматозом в 85% случаев, в то время как в контрольной группе – лишь в 3%. Это позволило определять предрасположенность к развитию болезни еще задолго до появления первых симптомов.

Появились предпосылки к проведению скрининговых исследований лиц молодого возраста и даже детей. Однако неполная пенетрантность НГХ (вплоть до 60%) – отсутствие проявлений болезни при патологических аллелях в гомозиготном состоянии (C282Y +/+) – поставила вопрос о целесообразности скрининговых исследований.

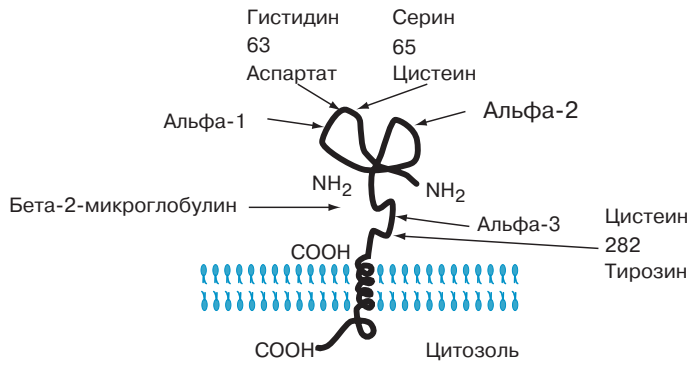


Рис. 4. Структура белка HFE

Еще при открытии гена HFE возникло предположение о том, что мутация аллеля C282Y нарушает образование дисульфидного мостика в альфа-3 домене, что приводит к дезорганизации связывания мутантного протеина с бета-2-микроглобулином (β_2M). Год спустя эта гипотеза подтвердилась; β_2M необходим для транспорта HFE, как необходим и для всех белков главного комплекса гистосовместимости I класса (MHC I – *major histocompatibility complex*). Он обеспечивает выведение HFE из аппарата Гольджи на клеточную мембрану (рис. 4).

Обнаружено, что белок HFE активно экспрессируется в плаценте, на апикальной поверхности синцитиотрофобластов, где он связан с β_2M и TfR [14], что позволило предположить его регулируемую роль в функции TfR.

В 1998 г. стало известно, что связывание нормального белка HFE с TfR в культурах клеток снижает аффинитет последнего к своему лиганду – комплексу трансферрина с железом. Это обстоятельство позволило сделать вывод об отрицательном влиянии нормального HFE на TfR-опосредованный внут-

риклеточный транспорт железа [13]. Данная модель хорошо объясняет накопление железа в паренхиматозных органах больных гемохроматозом, однако не отвечает на вопрос, каким образом мутантный белок HFE обуславливает нарушение всасывания железа энтероцитами.

В дальнейшем стало понятно, что HFE действует по двум из трех ранее описанных механизмов: именно HFE ускоряет TfR-опосредованный транспорт или катализирует высвобождение железа из трансферрина в эндосомах.

Таким образом, при наличии мутантного HFE недостаточная концентрация «сывороточного» железа в энтероцитах приводит к активному всасыванию алиментарного железа. Несмотря на то что механизмы накопления железа в организме требуют дальнейшего изучения, можно утверждать о повреждающем действии избыточного железа.

Известны следующие механизмы токсического воздействия железа:

1) усиление перекисного окисления липидов за счет катализиро-

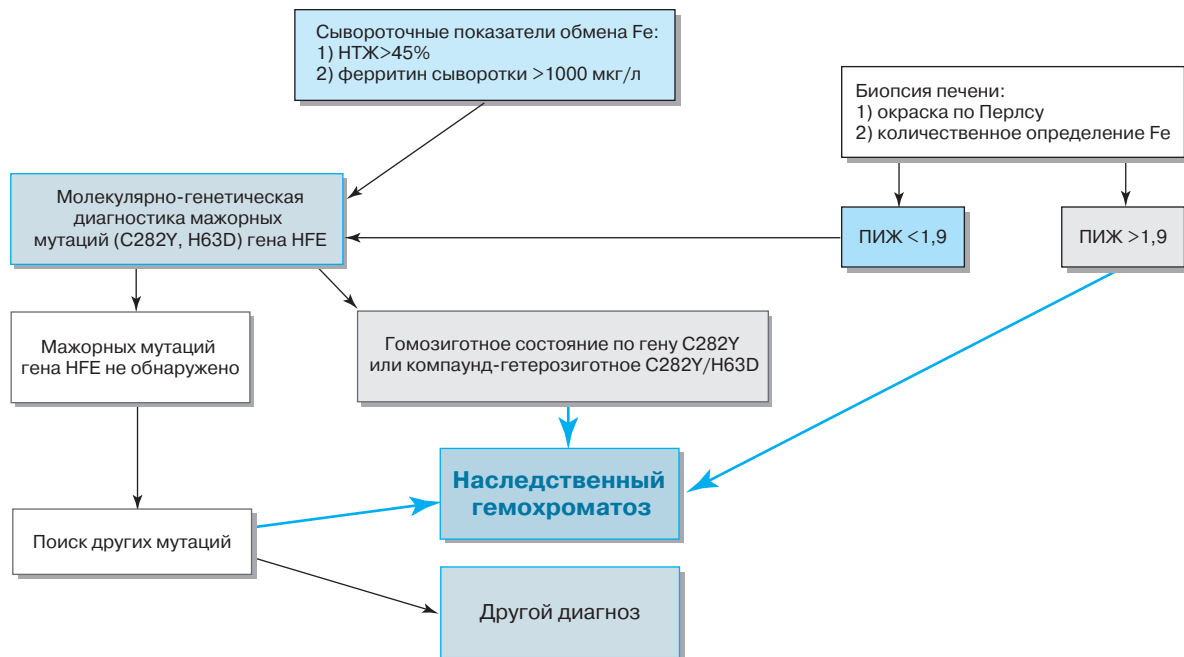


Рис. 5. Алгоритм диагностики наследственного гемохроматоза

Таблица 2. Генетический полиморфизм НГХ

Форма	Мутации генов	Кодируемый протеин	Локализация гена
HFE – классическая	C282Y (90%) H63D (5%)	ГКГС-I	6p21.3
HFE 2 – ювенильная	Не известны	Не известен	1q
HFE 3	Y250X	TfR-2 (трансферриновый рецептор 2-го типа)	7q22
HFE 4 – аутосомно-доминантная	A77D	SLC11A3	2q32
Другие: африканский синдром перегрузки железом, синдром перегрузки железом на Исландских островах	–	–	Не известна

вания железом свободно-радикальных реакций;

2) усиление образования коллагена в местах отложения железа;

3) прямое взаимодействие железа с ДНК, приводящее к прямому повреждению последней, в частности к увеличению риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Лабораторные методы диагностики НГХ

Существенная перегрузка организма железом при НГХ затрагивает все звенья его метаболизма, что отражается рутинными клиническими тестами и является основой лабораторной диагностики НГХ (рис. 5).

Насыщение трансферрина железом (НТЖ) – это расчетный коэффициент, определяемый как отношение между уровнем сывороточного железа и ОЖСС. Чувствительность данного показателя превышает 90%, однако специфичность метода составляет около 65%, что обуславливает проведение большого количества неоправданных исследований. Высокая чувствительность метода позволяет применять его в скрининг-исследованиях.

Сывороточный ферритин. Связь между концентрацией сывороточного ферритина и запасами железа в печени четко установлена. Необходимо учитывать, что концентрация ферритина может увеличиваться при хроническом воспалении, опухолях, алкоголь-

ной болезни печени и хроническом гепатите.

Биопсия печени долго являлась «золотым» стандартом при диагностике НГХ. В связи с внедрением в практику молекулярно-генетических методов биопсия печени приобретает все большее значение в прогнозировании течения болезни, чем при установлении диагноза.

Печеночный индекс железа. Исследование уровня железа печени впервые предпринял Гейл в 1963 г. В дальнейшем ткань печени больных НГХ исследовалась при обязательном определении количества железа в микромолях или граммах на 1 г сухого или влажного вещества печени. Поскольку уровень железа в печени может быть повышен не только при НГХ, Бассет в 1986 г. предложил вычислять так называемый *печеночный индекс железа (ПИЖ)*:

$$ПИЖ = \frac{\text{Fe печени (мкмоль/г сухого вещества)}}{\text{возраст (лет)}}.$$

ПИЖ более 1,9 считается значимым для диагностики НГХ.

Биопсия печени с определением содержания железа в ее ткани остается очень точным методом диагностики.

Молекулярно-генетические методы диагностики НГХ

В результате бурного развития молекулярной генетики в 70–80-х годах прошлого века и последующего успешного изучения

генома человека молекулярно-генетические методы прочно вошли в клиническую практику. Данная группа методов предназначена для выявления вариаций в структуре исследуемого участка ДНК (аллеля, гена, региона хромосомы) вплоть до определения первичной последовательности оснований.

Генетическую основу НГХ, связанного с носительством мутантных аллелей гена HFE, составляют миссенс-мутации гена HFE: C282Y, H63D, S65C в различных комбинациях (табл. 2).

Большинство больных НГХ, обусловленным мутациями HFE-гена, являются гомозиготами C282Y/C282Y (от 50 до 100% в различных регионах мира). Необходимо отметить, что не у всех лиц с двумя аллелями гена HFE и с мутацией C282Y развивается СПЖ, то есть генетический дефект не всегда проявляется фенотипически. В то же время формирование заболевания в отсутствие мутаций HFE-гена указывает на влияние других этиологических факторов.

Среди больных НГХ, не связанным с носительством гена HFE, выделяют несколько клинических вариантов: ювенильный (HFE 2), обусловленный мутацией рецептора трансферрина 2-го типа (HFE 3) или мутацией ферропортина 1-го типа (HFE 4), а также африканский вариант перегрузки железом и СПЖ на Исландских островах.

После подтверждения диагноза НГХ на основании исследования биоптатов печени выявляют мутации гена HFE молекулярно-генети-

ческими методами. Выявление гомозиготного состояния по мутациям С282У или компаунд-гетерозиготного состояния С282У/Н63D является показанием к обследованию родственников пробанда в целях установления мутации гена HFE и определения риска развития заболевания.

Методы генной диагностики более редких мутаций (HFE 3, юве-

нильного и доминантного НГХ) находятся в стадии разработки.

Заключение

Диагностика НГХ осложняется отсутствием специфических симптомов и значительной клинической и генетической гетерогенностью болезни. В то же время своевременное установление диагноза

путем использования последних достижений лабораторных и молекулярно-генетических методов исследования позволяет предотвратить развитие опасных осложнений болезни, эффективно лечить пациентов. Благодаря ранней диагностике значительно возрастает вероятность благоприятного прогноза их дальнейшей жизни.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящий путей: Руководство для врачей / Рос. гастроэнтерол. ассоциация, Рос. о-во по изуч. печени, ММА им. И.М. Сеченова; Под ред. В.Т.Ивашкина. – М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2002. – С. 209.
2. Михайлова С.В., Кобзев В.Ф., Ромащенко А.Г. и др. Распространение аллелей С282У, Н63D и S65С гена HFE и предрасположенности к нарушениям метаболизма железа в популяциях России // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 4. – С. 13–16.
3. Павлов Ч.С. Гемохроматоз: диагностика и лечение // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – № 5. – С. 2–7.
4. Пекуш А.П., Кравченко А.П. Диагностика гемохроматоза // Врач. дело. – 1986. – № 3. – С. 54–60.
5. Adams P.C., Kertesz A.E., Valberg L.S. Clinical Presentation of Hemochromatosis: A Changing Scene // Amer. J. Med. – 1991. – Vol. 90. – P. 445–450.
6. Andrews N.C., Levy J.A. Iron is Hot: an update on pathophysiology of hemochromatosis // Blood. – 1998. – Vol. 92. – P. 1845–1850.
7. Bacon B.R., Powel L.W., Adams P.C. Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116. – P. 193–201.
8. Cofran R.S., Kumar V., Collins T. Robbins pathologic basis of disease. – 6-h ed. – W.B. Saunders company, 1999.
9. De Gobbi M., Roerto A. et al. Natural history of juvenile hemochromatosis // Brit. J. Hematol. – 2002. – Vol. 117, N 4. – P. 973–979.
10. Devalia V., Karter K. et al. Autosomal dominant iron overload // Blood. – 2002. – Vol. 100, N 2. – P. 695–697.
11. Donovan A. et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin 1 identifies a conserved vertebrate iron exporter // Nature. – 2000. – Vol. 403. – P. 776–781.
12. Feder J.N. et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis // Nat. Genet. – 1996. – Vol. 13. – P. 399–408.
13. Gross C.N. et al. Co-trafficking of HFE, a nonclassical major histocompatibility complex class I protein, with the transferrin receptor implies a role in intracellular iron regulation // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 22068–22074.
14. Parkkila S. et al. Association of the transferrin receptor in human placenta with HFE, the protein defective in hereditary hemochromatosis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94, N 24. – P. 13198–13202.
15. Roetto A., Totaro A. et al. New mutations inactivating transferrin receptor 2 in hemochromatosis type 3 // Blood. – 2001. – Vol. 97, N 9. – P. 2555–2560.
16. Simon M., Brissot P. The genetics of hemochromatosis // J. Hepatol. – 1988. – Vol. 6. – P. 116.
17. Simon M. et al. Idiopathic hemochromatosis: demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing // New Engl. J. Med. – 1977. – Vol. 297. – P. 1017–1021.
18. Waheed A. et al. Association of HFE protein with transferrin receptor in crypt enterocytes of human duodenum // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – Vol. 96, N 4. – P. 1579–1584.

УДК 616.37-007.2

Аберрантная поджелудочная железа

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый

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

Добавочная (аберрантная) поджелудочная железа (ПЖ) – самый частый порок развития ПЖ, заключающийся в гетеротопии ее ткани в различные органы без связи с основной ПЖ. Частота встречаемости гетеротопии ПЖ составляет до 0,2% случаев при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости и до 13% случаев – при аутопсиях. Чаще аберрантная ПЖ локализуется в гастродуоденальной зоне с преимущественным расположением в антральном и пилорическом отделах желудка. Клиническая картина аберрантной ПЖ неспецифична, значительно зависит от локализации и размера гетеротопии и чаще всего появляется при осложнениях. К последним можно отнести воспаление, некроз и перфорацию желудочной или кишечной стенки, кровотечение, кишечную непроходимость, малигнизацию и абсцедирование аберрантной ПЖ. В большинстве случаев диагноз устанавливается случайно, что и объясняет временной пик выявляемости аберрантной ПЖ в возрастном интервале 40–70 лет. Лечение аберрантной ПЖ оперативное вне зависимости от клинических проявлений, локализации и размера участка эктопии ввиду риска развития малигнизации.

Ключевые слова: аберрантная поджелудочная железа, аномалии развития.

Терминология

Р*ancreas aberrans (heterotopia pancreatic, ectopia pancreatic, pancreas accessorium)* – добавочная (аберрантная) поджелудочная железа (ПЖ) – самый частый порок развития ПЖ, заключающийся в гетеротопии ее ткани в стенку желудка, кишечника, желчного пузыря, дивертикул Меккеля, печень, селезенку, значительно реже – в другие органы без связи с основной ПЖ [16, 47].

В литературе встречается также термин «хористома», предложенный для аберрантной ПЖ С.А. Рейнбергом (от греч. *choristos* – отделимый, отдельный). К.С. Mulholland и соавт. причисляют аберрантную ПЖ к гамартомам (от греч. *hamartion* – изъян, недостаток) [44].

Поскольку аберрантная ПЖ является одним из проявлений дисонтогенетической гетеротопии, в ряде случаев эта патология может со-

четаться и с другими пороками развития [1].

История вопроса. Эпидемиология

Считается, что первое описание добавочной ПЖ принадлежит Schulz (1727), который обнаружил ее в дивертикуле Меккеля [цит. по 2]. Однако найденное нами первое гистологическое описание гетеротопии ПЖ принадлежит J. Klob (1859) [32].

К 1927 г., то есть за 200 лет со времени первого упоминания, по данным И.И. Генкина, описано всего 60 случаев *pancreas aberrans*, а в последующие 20 лет – еще 415. К 1960 г. в отечественной и зарубежной литературе описано 724 случая хористом [цит. по 2].

В настоящее время частота встречаемости гетеротопии ПЖ значительно увеличилась и составляет в среднем до 0,2% случаев при оперативных вмешательствах

на органах брюшной полости [35, 56] и в 0,5–13% случаев – при аутопсиях [1, 4, 9, 13, 56]. Такой существенный разброс статистических данных объясняется особенностями исследования секционного материала в разных прозектурах. Аберрантная ПЖ примерно вдвое чаще встречается у мужчин, чем у женщин [11].

Эмбриология

С позиций эмбриологии происхождение гетеротопической ПЖ понятно и хорошо описано В. Sorleman [12]. Как известно, ПЖ формируется из нескольких простых эндодермальных инвагинаций первичной стенки двенадцатиперстной кишки. Дорсальный дивертикул становится телом и хвостом, а вентральный – частью головки ПЖ. Если одно или большее количество подобных инвагинаций остается в пределах стенки кишки, то в процессе продольного роста

кишечника участок эктопии ткани ПЖ может оказаться на значительном удалении от основной ПЖ.

Именно с позиций эмбриологии становится понятно, почему наиболее часто aberrантная ПЖ встречается в желудке, двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишке, реже в печени, внепеченочных желчных протоках и желчном пузыре, толстой кишке и селезенке [17, 27, 41].

Топика и патоморфология

Наиболее часто aberrантная ПЖ локализуется в гастродуоденальной зоне (63–70% от числа всех случаев гетеротопии ПЖ) с преимущественным расположением в антральном и пилорическом отделах желудка – 85–95% случаев от числа всех случаев гетеротопии ПЖ в желудке) (рис. 1).

В желудке aberrантная ПЖ ча-

ще локализуется ($2/3$ случаев) в подслизистом слое, ограничиваемая мышечной оболочкой, реже располагается субсерозно [5, 22, 26, 39, 53]. В двенадцатиперстной и тощей кишке aberrантная железа встречается реже – в 9–36% и 0,5–27% случаев соответственно [30, 47, 55]. Редкой локализацией aberrантной ПЖ является субсерозное расположение в тонкой кишке (рис. 2).

Реже встречается гетеротопия ткани ПЖ в стенку желчного пузыря, печень и внепеченочные желчные протоки, селезенку, дивертикул Меккеля. Крайне редко встречается гетеротопия ПЖ в легочную ткань: до 2004 г. описано всего 4 случая. Последний случай представили R.R. de Krijger и соавт., описавшие гетеротопию ткани в паренхиму легкого у новорожденного с тетрадой Фалло [14].

Различают *четыре* варианта эктопии ПЖ с наличием [1]:



Рис. 2. Aberrантная поджелудочная железа под серозной оболочкой тонкой кишки. При лапароскопии определяется округлое мягкотканое образование (по G.H. Sakorafas и M.G. Sarr, 2003 [53])

- 1) всех ее компонентов;
- 2) только экзокринной части;
- 3) только островков;
- 4) одних протоков (аденомиоз).

Размер гетеротопии ПЖ колеблется от 0,5 до 6 см. Чаще располагаются под слизистой оболочкой, реже – в мышечном слое, под серозой, могут «прорастать» все слои стенки и изъязвляться. Нередко участки эктопированной ПЖ имеют собственный проток [3] (рис. 1в).

При первом варианте эктопии ПЖ (до 40% случаев) гистологически имеются все признаки нормальной паренхимы ПЖ – ацинусы и островки Лангерганса, протоковые элементы [47] (рис. 3). В ряде случаев обнаруживаются кистозные полости, инфильтрация лейкоцитами, зоны некроза и склероза, характеризующие воспалительные и поствоспалительные изменения (панкреатит) aberrантной ПЖ.

Иногда aberrантная железа не имеет четкой узловой структуры и располагается фрагментарно между мышечными и железистыми элементами кишечной или желудочной стенки.

Формирование кист в aberrантной ПЖ чаще всего обусловлено отсутствием адекватного ее дренирования атрезированными выводными протоками. Реже встречаются истинные псевдокисты ПЖ, образованные в результате перенесенного острого воспаления (рис. 1а).

Гистологически псевдокисты не имеют специфических особеннос-

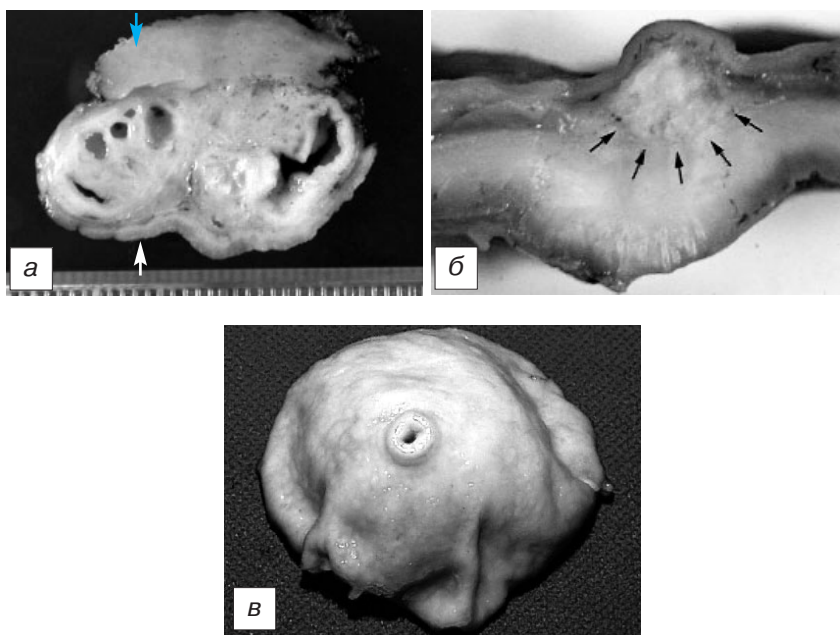


Рис. 1. Макропрепарат aberrантной поджелудочной железы. Материал после резекции желудка:

а) на разрезе хорошо виден опухолеподобный узел размером 30 мм в диаметре с несколькими кистами, расположенными преимущественно в подслизистом слое желудочной стенки; цветной стрелкой показана слизистая оболочка, белой стрелкой – мышечный слой (по L. Rubbia-Brandt и соавт., 2004 [52]);

б) на разрезе демонстрируется округлое белесое образование, находящееся в пределах подслизистого слоя (показано стрелками);

в) неповрежденная слизистая оболочка желудка покрывает подслизистое образование (эктопированную поджелудочную железу); в центре определяется выводное отверстие панкреатического протока, дренирующего aberrантную поджелудочную железу в просвет желудка

тей и представляют собой скопление панкреатического секрета, окруженного зонами фиброза, грануляциями, ацинарной тканью с выраженной воспалительной инфильтрацией.

Измерение активности амилазы кистозной жидкости не является дифференциально значимым для определения генеза псевдокисты, поскольку в обоих случаях ее активность будет повышена [44].

Следует отметить, что по гисторобоптатам не всегда удается отличить гетеротопию ПЖ от описанной в 1993 г. С. Doglioni и соавт. панкреатической метаплазии слизистой оболочки желудка. При световой микроскопии участки метаплазии выглядят как типичные панкреатические ацинусы. В отличие от гетеротопии они ограничены пределами только слизистой оболочки и не содержат островковых и нейроэндокринных клеток [15].

Выделяют две формы панкреатической метаплазии – *диффузную* и *ацинарную*. Диффузная форма характеризуется мелкими фокусами панкреатической метаплазии, разбросанными в слизистой оболочке желудка и никак не отделенных от окружающих желудочных желез. При второй, ацинарной форме, участки метаплазии отделены от желудочных желез тяжами соединительной ткани и отдельными гладкомышечными клетками. Обычно панкреатическую метаплазию находят на фоне атрофического гастрита с кишечной и пилорической метаплазией [54].

Довод о том, что речь идет не о гетеротопии, а о метаплазии, основанный на сочетании с хроническим гастритом, недостаточно надежен, так как неясно, что считать фоном [1]. С тем же успехом гастрит мог развиваться при наличии гетеротопии, тем более, что С. Doglioni и соавт. имели дело только с патологически измененной слизистой оболочкой.

В пользу этого свидетельствуют работы, авторы которых находили ацинарные клетки в слизистой оболочке кардии без признаков хро-

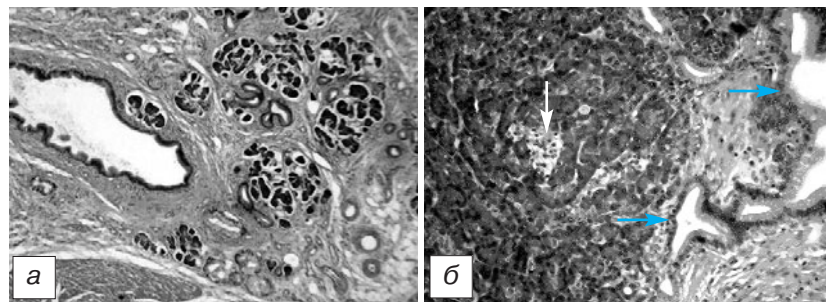


Рис. 3. Гистологическая картина aberrанной поджелудочной железы:
а) видны крупные, иррегулярно смещенные гладкомышечные тяжи, между которыми определяются дуктулы и экзокринная панкреатическая ткань – ацинусы (по N. Chandra и соавт., 2004 [9], окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$);
б) гистологическая картина aberrанной поджелудочной железы в стенке желудка с большим увеличением ($\times 200$); определяются ацинарные и протоковые компоненты – цветные стрелки, а также комплекс эндокринных клеток – белая стрелка (по L. Rubbia-Brandt и соавт., 2004 [52])

нического гастрита [58], а также у детей с нормальной слизистой оболочкой [34].

Клиника

Клиническая картина aberrанной ПЖ неспецифична. Значительно она зависит от локализации и размера гетеротопии и чаще всего появляется при развитии осложнений. К осложнениям можно отнести воспаление, некроз и перфорацию желудочной или кишечной стенки, кровотечение, кишечную непроходимость.

Существует мнение, что эктопированная ПЖ может вызывать сдавление окружающих тканей, склероз подслизистого и мышечно-слоев, способствовать развитию язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [1]. Описаны также случаи малигнизации и абсцедирования aberrанной ПЖ [8, 18, 23, 28, 56], механической желтухи, вызванной эктопией ПЖ во внепеченочных желчных протоках [30, 36].

Однако в большинстве случаев aberrанная ПЖ существует бессимптомно [52]. Следует отметить, что при ее локализации в тонкой кишке бессимптомно протекает менее половины случаев, поскольку осложнения встречаются несколько чаще [4].

При воспалении aberrанной ПЖ возможно появление болевого

абдоминального синдрома, диспептических расстройств, транзиторной гипермилаземии, гиперлипаземии, гипермилазурии [44, 50], что требует проведения дифференциальной диагностики с воспалительными изменениями собственно ПЖ. В связи с этим некоторые авторы используют термины «панкреатит aberrанной ПЖ» [24, 44, 52] или «эктопический панкреатит» [1].

Воспаление в aberrанной железе может быть как первичным, так и вторичным, обусловленным вовлечением ее в воспалительный процесс окружающих тканей, например при пенетрирующей язве. Следует иметь в виду, что даже на секционном и операционном материалах не всегда удается оценить последовательность событий: привела ли язва к эктопическому панкреатиту или сам панкреатит послужил причиной язвы.

Поскольку при панкреатите aberrанной ПЖ может выявляться метаплазия протокового эпителия, иногда наблюдается выраженная муцинозная экссудация в строму добавочной железы, имитирующая муцинозную карциному [45].

Недавно N. Chandra и соавт. представили клинический случай с редко встречаемым осложнением – инвагинацией кишечника, обусловленной aberrанной ПЖ [9]. Авторы описали историю болезни

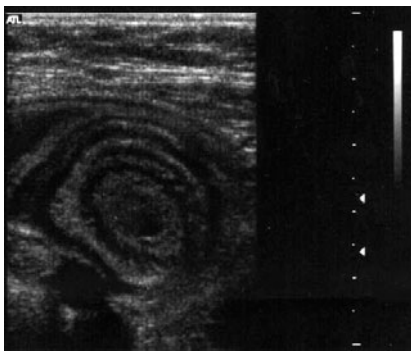


Рис. 4. Трансабдоминальное УЗ-исследование органов брюшной полости. Признаки тонко-тонкокишечной инвагинации; обращает внимание чередование концентрических колец различной эхогенности (по N. Chandra и соавт., 2004 [9])

27-летней женщины, предъявлявшей жалобы на преходящие боли в животе, его вздутие и неустойчивый стул. Пациентка лечилась в течение последних 3 лет миотропными спазмолитиками с предположительным диагнозом синдрома раздраженного кишечника.

В последние 9 мес ее состояние ухудшилось, появились эпизоды более интенсивных болей в животе, сопровождавшиеся рвотой. Большую тщательно обследовали. При УЗ (ультразвуковом) исследовании органов брюшной полости была выявлена аномальная петля тонкой кишки, расположенная вблизи правой подвздошной ямки. Над проекцией кишки больная отмечала болезненность при давлении УЗ-датчиком.

Полученная УЗ-картина характеризовалась чередованием концентрических колец высокой и низкой эхогенности (рис. 4), что является одним из основных УЗ-признаков тонко-тонкокишечной инвагинации. При этом признаков расширения проксимального отдела кишки выявлено не было.

Больной выполнена лапаротомия, при которой выявлен участок тонко-тонкокишечной инвагинации. При вскрытии просвета кишки обнаружен изъязвленный полип (60×40×35 мм), который удален и направлен на гистологическое исследование. Участок инвагинации был резецирован с последующим

восстановлением целостности кишки.

Период наблюдения в течение года после операции характеризовался полным отсутствием каких-либо симптомов. При гистологическом исследовании получена типичная для аберрантной ПЖ микроскопическая картина.

Следует отметить, что подобные осложнения уже описаны у взрослых [4, 25, 40], однако во всех представленных ранее случаях инвагинации кишечника аберрантная ПЖ располагалась в подвздошной кишке, где часто встречаются дивертикулы Меккеля, возможно, самостоятельно провоцирующие или усиливающие вероятность инвагинации.

M. Olguner и соавт. недавно описали случай преходящей высокой тонкокишечной непроходимости, обусловленной эктопированной ПЖ, локализуемой на 3 см дистальнее связки Трейтца [46]. Поскольку у больной был длительный анамнез преходящей спорадической рвоты и небольшой размер аберрантной ПЖ (20×20 мм), большая часть которой располагалась не экзофитно, а интрамурально (в мышечном слое), чисто механический генез кишечной непроходимости вряд ли состоятелен. Возможно, вовлечение мышечного слоя стенки проксимального отдела тощей кишки стало причиной ее моторных нарушений, преходящего спазма с развитием эпизодов клинической картины, напоминавших высокую кишечную непроходимость.

Малигнизация аберрантной ПЖ происходит редко. Прогноз в этих случаях, по понятным причинам, лучше, чем при раке основной железы: пятилетний срок переживают после операции 30% больных (Dupont J.B. et al., 1978). Идентификация таких опухолей возможна только на сравнительно ранних стадиях. Опухоли имеют вид аденокарциномы, расположенной в подслизистой основе и граничащей с элементами ПЖ.

На поздних стадиях опухоль может прорасти слизистую оболоч-

ку, изъязвляться, и в таких случаях ее трудно отличить от «обычной» аденокарциномы [цит. по 2].

Диагностика

При локализации аберрантной ПЖ в желудке, двенадцатиперстной и толстой кишке диагностика, как правило, не вызывает трудностей. Поскольку аберрантная ПЖ часто клинически не проявляется, то в большинстве случаев диагноз устанавливается случайно, особенно при скрининговом обследовании, что и объясняет временной пик выявляемости аберрантной ПЖ в возрастном интервале 40–70 лет.

При рентгенологическом и эндоскопическом исследованиях выявляются крупные островки ткани ПЖ, обычно имеющие вид полипа (или полипов) на широком основании или округлых подслизистых образований, иногда с кратерообразным или пупковидным вдавлением (рис. 5).

Эндоскопическим признаком, позволяющим предположить наличие аберрантной ПЖ, является вдавление на вершине полипа. Рентгенологически в центре таких достаточно крупных образований в ряде случаев также отмечается небольшое скопление контрастного вещества – это контрастируется устье протока аберрантной ПЖ [31, 50]. Поверхностно выполненная биопсия чаще всего неинформативна.

Для уточнения диагноза целесообразна компьютерная томография органов брюшной полости, позволяющая иногда выявить образование в стенке полого органа и исключить ярко выраженный злокачественный процесс (инвазию опухоли в соседние органы, метастазы в органы брюшной полости и забрюшинные лимфатические узлы), а также внеоргannую опухоль, оказывающую локальную компрессию на одну из стенок полого органа (рис. 6).

В то же время четко дифференцировать аберрантную ПЖ и под-

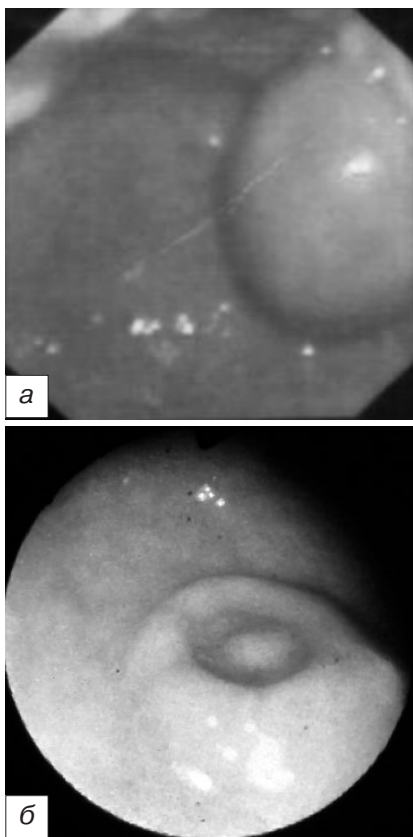


Рис. 5. Фиброгастроскопия. Аберрантная поджелудочная железа в антральном отделе желудка:

а) при фиброгастроскопии определяется округлое подслизистое неподвижное образование (по К.С. Mulholland и соавт., 2004 [44]);
 б) иногда аберрантная поджелудочная железа имеет кратерообразную форму



Рис. 6. Компьютерная томограмма с пероральным и внутривенным контрастированием. Аберрантная поджелудочная железа в антральном отделе желудка (задняя стенка) с наличием округлой кисты с гомогенным содержимым (показано стрелкой) (по К.С. Mulholland и соавт., 2004 [44])

слизистые опухоли (липома, лейомиома, миосаркома), по данным компьютерной томографии, бывает не всегда возможно [10].

Большой чувствительностью обладает эндоскопическая ультрасонография, при которой можно определить как эхографическую структуру подслизистого образования, глубину его расположения, признаки злокачественного роста, так и выполнить биопсию образования под УЗ-контролем [20, 42, 48].

Патогномоничными для аберрантной ПЖ УЗ-признаками являются гипозоногенность структуры, кистозные полости (непостоянный признак) [33, 43], иногда визуализируется анэхогенный проток ПЖ [38] при отсутствии маркеров злокачественного роста – диаметр образования более 4 см, нечеткость контуров, неоднородность эхоструктуры, наличие полостей (кист) более 4 мм в диаметре [19] (рис. 7).

Существуют указания, что эндоскопическая ультрасонография

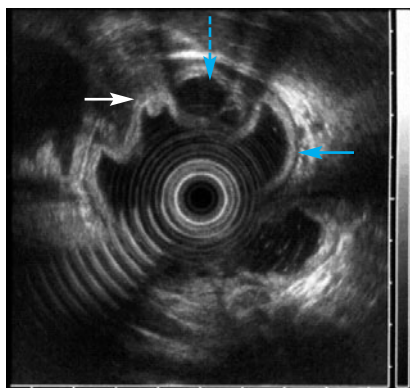


Рис. 7. Эндоскопическая ультрасонография. Аберрантная поджелудочная железа стенки желудка. Визуализируется объемное образование, исходящее из подслизистого и мышечного (белая стрелка) слоев с кистозными участками (цветная пунктирная стрелка); цветной сплошной стрелкой показана неизменная стенка желудка (по L. Rubbia-Brandt и соавт., 2004 [52])

является диагностической методикой выбора при локализации аберрантной ПЖ в двенадцатиперстной кишке, особенно в случаях, сопровождающихся ее стенозом [29, 57].

При локализации аберрантной ПЖ в желчевыводящих протоках возможно развитие клинической картины механической желтухи. При обследовании может быть выявлено экзофитное образование с

проксимальной билиарной гипертензией (расширением желчевыводящих протоков выше сужения). В этих случаях пациентов ведут как больных холангиогенным раком. Точный диагноз чаще устанавливается только после планового гистологического исследования [36].

Лечение

Лечение аберрантной ПЖ – оперативное, вне зависимости от клинических проявлений, локализации и размера участка эктопии ввиду риска малигнизации.

Это осложнение не является частым. В одном из последних обзоров К.С. Mulholland и соавт. приводят данные, что к 2004 г. документально зарегистрировано только 15 случаев озлокачествления хористом [44]. Однако это не должно являться поводом для оптимизма. Именно поэтому нам сложно согласиться с мнением Н. Ura и соавт. [56], считающих, что при гистологически верифицированном диагнозе эктопии ПЖ и отсутствии клинической симптоматики показаний к оперативному лечению нет.

В о - п е р в ы х, гистологически верифицированный (при помощи пункционной биопсии) диагноз аберрантной ПЖ не исключает малигнизации в участках эктопии, в которых пункция была недоступной.

В о - в т о р ы х, в настоящее время отсутствует какой-либо инструментальный или лабораторный мониторинг за состоянием хористомы в отношении диагностики раннего рака аберрантной ПЖ.

В - т р е т ь и х, анатомически аберрантная ПЖ нередко имеет нарушенную дренажную функцию, что не исключает развития в ней воспалительного процесса (панкреатита) с развитием смертельных осложнений – изъязвления хористомы, кровотечения и перфорации полого органа.

Мы считаем, что даже при установленном до оперативного вмешательства диагнозе эктопии ПЖ целесообразно срочное интраоперационное гистологическое ис-

следование для возможного обнаружения злокачественных клеток и последующего ограничения объема оперативного вмешательства до экономной резекции желудка или кишечника.

При локализации аберрантной ПЖ в селезенке, желчном пузыре, внепеченочных желчных протоках прижизненное дооперационное гистологическое исследование вряд ли возможно. Больных оперируют по поводу различных (предположительно) новообразований, а диагноз чаще устанавливают при срочных или плановых гистологических исследованиях операционного материала.

В последние годы появились сообщения об эффективности применения пролонгированных синтетических аналогов соматостатина (ланреотид) [6] у больных с аберрантной ПЖ. Однако этот подход носит сугубо симптоматический характер, особенно если учитывать тот факт, что применение ланреоти-

да не изменило (не уменьшило) степень дуоденального стеноза, обусловленного аберрантной ПЖ [7, 51].

Кроме того, пока не установлена минимально эффективная продолжительность такой терапии, что весьма ограничивает применение этого препарата у больных с аберрантной ПЖ.

В последние годы все чаще стали появляться работы, освещающие разработку малоинвазивных подходов к лечению аберрантной ПЖ. Конечно же, это в большей степени относится к гетеротопии ПЖ в желудке и двенадцатиперстной кишке. В случае поверхностного расположения аберрантной ПЖ, особенно в виде полипа, возможно проведение эндоскопической электроэксцизии. При наличии в аберрантной ПЖ крупных кист Т. Ponchon и соавт. предложили альтернативный хирургическому лечению метод *эндоскопической фенестрации кист*. Однако этот ме-

тод можно считать адекватным только в случае небольшого числа кист и их крупных размеров [49].

Таким образом, единственным радикальным подходом остается оперативное лечение [7, 21, 51, 59]. В случае локализации аберрантной ПЖ в желудке и тонкой кишке объем оперативного вмешательства ограничивается экономной резекцией с наложением анастомоза, при локализации в желчном пузыре проводится холецистэктомия.

Наибольшие сложности возникают при локализации аберрантной ПЖ в двенадцатиперстной кишке. В этом случае не всегда удается выполнить экономную резекцию двенадцатиперстной кишки, и возникают показания для панкреатодуоденальной резекции, имеющей значительное большее число потенциальных осложнений и худший прогноз [37].

Список литературы

1. Аруин Л.И., Исаков В.А. Гетеротопия поджелудочной железы // Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Трида-Х, 1998. – С. 265–268.
2. Гребенев А.Л. Аномалии поджелудочной железы // Руководство по гастроэнтерологии: В 3 т. / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. – М.: Медицина, 1996. – Т. 3, гл. 5. – С. 74–81.
3. Губергриц Н.Б. Врожденные заболевания поджелудочной железы // Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христин. Клиническая панкреатология. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – С. 286–297.
4. Armstrong C.P., King P.M., Dixon J.M., Macleod I.B. The clinical significance of heterotopic pancreas in the gastrointestinal tract // Brit. J. Surg. – 1981. – Vol. 68. – P. 384–387.
5. Barrocas A., Fontenelle L., Williams M. Gastric heterotopic pancreas: a case report and review of literature // Amer. Surg. – 1973. – Vol. 5. – P. 361–365.
6. Basili E., Allemand I., Ville E., Laugier R. Lanreotide acetate may cure cystic dystrophy in heterotopic pancreas of the duodenal wall // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2001. – Vol. 25. – P. 1108–1111.
7. Bittar I., Cohen Solal J.L., Cabanis P., Hagege H. Cystic dystrophy of an aberrant pancreas. Surgery after failure of medical therapy // Presse Med. – 2000. – Vol. 29. – P. 1118–1120.

8. Bou B., Roget L., Favre J.P. et al. Anaplastic adenocarcinoma developing on pancreatic heterotopy // J. Chir. [Paris]. – 1988. – Vol. 125 (11). – P. 672–673.
9. Chandra N., Campbell S., Gibson M. et al. Intussusception caused by a Heterotopic Pancreas. Case report and literature review // JOP. J. Pancreas [Online]. – 2004. – Vol. 5 (6). – P. 476–479.
10. Cho J.S., Shin K.S., Kwon S.T. et al. Heterotopic pancreas in the stomach: CT findings // Radiology. – 2000. – Vol. 217. – P. 139–144.
11. Gastrointestinal and Oesophageal pathology / Ed. by R. Whitehead. – 2nd ed. – London: Churchill Livingstone, 1995.
12. Copleman B. Aberrant pancreas in the gastric wall // Radiology. – 1963. – Vol. 81. – P. 107–111.
13. De Castro B.J.J., Dockerty M.B., Waugh J.M. Pancreatic heterotopia. Review of the literature and reports of 41 authenticated surgical cases, of which 25 were clinically significant // Surg. Gynecol. Obstet. – 1946. – Vol. 82. – P. 527–542.
14. De Krijger R.R., Albers M.J., Bogers A.J., Mooi W.J. Heterotopic pancreatic tissue presenting as a solid and cystic lung lesion: a very unusual bronchopulmonary foregut malformation // Pediatr. Dev. Pathol. – 2004. – Vol. 7 (2). – P. 204–209.
15. Doglioni C., Laurino L., Dei Tos A.P. et al. Pancreatic (acinar) metaplasia of the gastric mucosa. Histology, ultrastructure, immunocytochemistry and clinicopathologic correlations of 101 cases // Amer. J. Surg. Pathol. –

1993. – Vol. 17. – P.1134–1143.
16. Dolan R., ReMine W., Dockerty M.B. The fate of heterotopic pancreatic tissue. A study of 212 cases // Arch. Surg. – 1974. – Vol. 109. – P. 762–765.
17. Dufhare H., Nijhawan S., Rana S., Bhargava D. Heterotopic gastric and pancreatic tissue in large bowel // Amer. J. Gastroenterol. – 1990. – Vol. 85. – P. 68–71.
18. Dutkiewicz Z., Pogodski E. Tumor of the stomach due to heterotopy of pancreatic tissue // Pol. Przegl. Chir. – 1972. – Vol. 44 (1). – P.127–129.
19. Chak A., Canto M.I., Rosch T. et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. // Gastrointest. Endosc. – 1997. – Vol. 45. – P. 468–473.
20. Chang K.J. Maximizing the yield of EUS-guided fine needle aspiration // Gastrointest. Endosc. – 2002. – Vol. 56. – P. 28–34.
21. Glaser M., Roskar Z., Skalinsky M., Krajnc I. Cystic dystrophy of the duodenal wall in a heterotopic pancreas // Wien. klin. Wschr. – 2002. – Vol. 114. – P.1013–1016.
22. Gottschalk U., Casper B., Boden G. Ectopic pancreas presenting as a large gastric antral papilla // Endoscopy. – 2003. – Vol. 35. – P. 547.
23. Guillou L., Nordback P., Gerber C., Schneider R.P. Ductal adenocarcinoma arising in a heterotopic pancreas situated in a hiatal hernia // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1994. – Vol. 118. – P. 568–571.

24. Haj M., Shiller M., Loberant N. et al. Obstructing gastric heterotopic pancreas: case report and literature review // Clin. Imaging. – 2002. – Vol. 26. – P. 267–269.
25. Hamada Y., Yonekura Y., Tanano A. et al. Isolated heterotopic pancreas causing intussusception // Europ. J. Pediatr. Surg. – 2000. – Vol. 10. – P. 197–200.
26. Harold K.L., Sturdevant M., Matthews B.D. et al. Ectopic pancreatic tissue presenting as submucosal gastric mass // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. – 2002. – Vol. 12. – P. 333–338.
27. Inceoglu R., Dosluoglu H.H., Kullu S. et al. An unusual cause of hydropic gallbladder and biliary colic – heterotopic pancreatic tissue in the cystic duct: report of a case and review of the literature // Surg. Today. – 1993. – Vol. 23. – P. 532–534.
28. Jeng K., Yang K.C., Kuo H. Malignant degeneration of heterotopic pancreas // Gastrointest. Endosc. – 1991. – Vol. 37. – P. 196–198.
29. Jovanovic I., Knezevic S., Micev M., Krstic M. EUS mini probes in diagnosis of cystic dystrophy of duodenal wall in heterotopic pancreas: A case report // Wld J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10 (17). – P. 2609–2612.
30. Kaneda M., Yano T., Yamamoto T. et al. Ectopic pancreas in the stomach presenting as an inflammatory abdominal mass // Amer. J. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 84. – P. 663–666.
31. Kilman W.J., Berk R.N. The spectrum of radiographic features of aberrant pancreatic rests involving the stomach // Radiology – 1977. – Vol. 123. – P. 291–296.
32. Klob J. Pancreas accessorium // Z. der Kaiserl. Königl [Gesellschaft der Ärzte zu Wien. – 1859. – Vol. 15. – P. 732.
33. Krinsky M., Savides T., Behling C. Ex vivo correlation of endosonographic features with pathologic findings in gastric stromal tumors // Gastrointest. Endosc. – 2001. – Vol. 53. – A170.
34. Krishnamurthy S., Integlia M., Grand R., Dayal Y. Pancreatic acinar cell clusters in pediatric gastric mucosa // Amer. J. Surg. Pathol. – 1998. – Vol. 22. – P. 100–105.
35. Laurent T., Fournier D., Doenz F. et al. Complex lesion of the gastric wall: an unusual presentation of ectopic pancreas // J. Clin. Ultrasound. – 1995. – Vol. 23. – P. 438–441.
36. Maissonette F., Abita T., Lachachi F. et al. Aberrant pancreas: a propos of five cases // Ann. Chir. – 2004. – Vol. 129 (4). – P. 241–243.
37. Marmorale A., Tercier S., Peroux J.L. et al. Cystic dystrophy in heterotopic pancreas of the second part of the duodenum. One case of conservative surgical procedure // Ann. Chir. – 2003. – Vol. 128. – P. 180–184.
38. Matsushita M., Hajiro K., Okazaki K., Takakuwa H. Gastric aberrant pancreas: EUS analysis in comparison with histology // Gastrointest. Endosc. – 1999. – Vol. 49. – P. 493–497.
39. Matsushita M., Takakuwa H., Nishio A. Endosonographic features of gastric adenomyoma, a type of ectopic pancreas // Endoscopy. – 2003. – Vol. 35. – P. 621–622.
40. Moen J., Mack E. Small-bowel obstruction caused by heterotopic pancreas in an adult // Amer. Surg. – 1989. – Vol. 55. – P. 503–504.
41. Monig S., Selzner M., Raab M., Eidt S. Heterotopic pancreas. A difficult diagnosis // Dig. Dis. Sci. – 1996. – Vol. 41. – P. 1238–1240.
42. Moreto M. Diagnosis of esophagogastric tumors // Endoscopy. – 2003. – Vol. 35. – P. 36–42.
43. Motoo Y., Okai T., Ohta H., Satomura Y. et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of extraluminal compressions mimicking gastric submucosal tumors // Endoscopy. – 1994. – Vol. 26. – P. 239–242.
44. Mulholland K.C., Wallace W.D., Epanomeritakis E., Hall S.R. Pseudocyst formation in gastric ectopic pancreas // JOP. J. Pancreas [Online]. – 2004. – Vol. 5 (6). – P. 498–501.
45. Nopajaroonsri C. Mucus retention in heterotopic pancreas of the gastric antrum: a lesion mimicking mucinous carcinoma // Amer. J. Surg. Pathol. – 1994. – Vol. 18. – P. 953–957.
46. Olguner M., Ozdemir T., Ates O. et al. A case of proximal jejunal ectopic pancreas causing sporadic vomiting // Turk. J. Pediatr. – 2003. – Vol. 45 (2). – P. 161–164.
47. Ozcan C., Celik A., Guclu C., Balik E. A rare cause of gastric outlet obstruction in the newborn: pyloric ectopic pancreas // J. Pediatr. Surg. – 2002. – Vol. 37. – P. 119–120.
48. Pfau P.R., Chak A. Endoscopic ultrasonography // Endoscopy. – 2002. – Vol. 34. – P. 21–28.
49. Ponchon T., Napoleon B., Hedelius F., Bory R. Traitement endoscopique de la dystrophie kistique de la paroi duodenale // Gastroenterol. Clin. Biol. – 1997. – Vol. 21. – A 63.
50. Riyaz A., Cohen H. Ectopic pancreas presenting as a submucosal gastric antral tumor that was cystic on EUS // Gastrointest. Endosc. – 2001. – Vol. 53. – P. 675–677.
51. Rubay R., Bonnet D., Gohy P. et al. Cystic dystrophy in heterotopic pancreas of the duodenal wall: medical and surgical treatment // Acta Chir. Belg. – 1999. – Vol. 99. – P. 87–91.
52. Rubbia-Brandt L., Huber O., Haden-gue A., Frossard J.L. An unusual case of gastric heterotopic pancreas // JOP. J. Pancreas [Online]. – 2004. – Vol. 5 (6). – P. 484–487.
53. Sakorafas G.H., Sarr M.G. Ectopic gastric submucosal pancreatic tissue // JOP. J. Pancreas [Online]. – 2003. – Vol. 4 (6). – P. 214–215.
54. Stachura J., Konturek J.W., Urban-czyk K. et al. Endoscopic and histological appearance of pancreatic metaplasia in the human gastric mucosa: a preliminary report on a recently recognized new type of gastric mucosal metaplasia // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol. 8. – P. 239–243.
55. Thoeni R.F., Gedgudas R.K. Ectopic pancreas: usual and unusual features // Gastrointest. Radiol. – 1980. – Vol. 5. – P. 37–42.
56. Ura H., Denno R., Hirata K. et al. Carcinoma arising from ectopic pancreas in the stomach: endosonographic detection of malignant change // J. Clin. Ultrasound. – 1998. – Vol. 26. – P. 265–268.
57. Vullierme M.P., Vilgrain V., Flejou J.F. et al. Cystic dystrophy of the duodenal wall in the heterotopic pancreas: radiopathological correlations // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2000. – Vol. 24. – P. 635–643.
58. Wang H.H., Zeroogian J.M., Spechler S.J. et al. Prevalence and significance of pancreatic acinar metaplasia at the gastroesophageal junction // Amer. J. Surg. Pathol. – 1996. – Vol. 20. – P. 1507–1510.
59. Wind P., Pardies P., Rouillet M.H. et al. Cystic dystrophy of the duodenal wall in aberrant pancreas // Ann. Chir. – 1999. – Vol. 53. – P. 164–167.

Новое в лечении болезней органов пищеварения

(Материалы конференции)

На эту тему 9 июня 2005 г. состоялась научно-практическая конференция гастроэнтерологов, гепатологов и колопроктологов Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ и Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко.

Редакционная коллегия журнала представляет тезисы основных докладов, обсуждавшихся на конференции, имеющих научную и практическую значимость для широкого круга врачей.

А. В. Калинин – Особенности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Баррета.

В последние 10 лет *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ) привлекает к себе повышенное внимание врачей. В развитых странах мира в 2–3 раза увеличилась частота *рефлюкс-эзофагита* (РЭ) с тяжелым клиническим течением. У 10–20% больных РЭ развивается *пищевод Баррета* (ПБ), который является предраковым заболеванием. Кроме того, установлено, что в генезе ряда ЛОР- и легочных заболеваний важное место занимает гастроэзофагеальный рефлюкс. Существенный прогресс достигнут в диагностике и лечении ГЭРБ. Внедрение в практику суточной рН-метрии позволило диагностировать эндоскопически негативные формы болезни.

В 1994 г. в Лос-Анджелесе была принята классификация РЭ, которая признана эндоскопистами и гастроэнтерологами. Широко используется новая, принятая на IX Европейской гастроэнтерологической неделе в Амстердаме, *клинико-эндоскопическая классификация*, которая подразделяет ГЭРБ на три группы:

1) *неэрозивная форма* (НЭРБ) – наиболее частая (60% всех случаев ГЭРБ), благоприятно текущая

форма, к которой относят ГЭРБ без признаков эзофагита и катаральный РЭ;

2) *эрозивно-язвенная форма* (34%) и ее осложнения: язва и стриктура пищевода;

3) *пищевод Баррета* (6%) – метаплазия многослойного плоского эпителия в дистальном отделе пищевода на цилиндрический кишечного типа как следствие ГЭРБ.

Лечение ГЭРБ консервативное, реже хирургическое.

Общие рекомендации по режиму и диете

Основные правила, которые постоянно должен соблюдать больной независимо от степени выраженности РЭ и стадии болезни:

- после принятия пищи избегать наклонов вперед и не ложиться;
- спать с приподнятым головным концом кровати;
- не носить тесную одежду и тугие пояса, корсеты, бандажи, приводящие к повышению внутрибрюшного давления;
- избегать обильных приемов пищи, не есть на ночь и не употреблять слишком горячей еды;

- ограничить потребление продуктов, вызывающих снижение давления нижнего пищеводного сфинктера и обладающих раздражающим действием (жиры, алкоголь, кофе, шоколад, цитрусовые);
- отказ от курения и употребления алкоголя;
- снижение массы тела при ожирении.

Выбор тактики лечения

Антисекреторные препараты – основа консервативного лечения. Цель антисекреторной терапии ГЭРБ – уменьшить повреждающее действие кислого желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода при гастроэзофагеальном рефлюксе. Наиболее эффективными антисекреторными препаратами при лечении ГЭРБ являются *ингибиторы протонной помпы* (ИПП).

Инициальные суточные дозы ИПП зависят от формы ГЭРБ:

- при эндоскопически негативной ГЭРБ и эрозивном РЭ I степени: омепразол (омез) – 10–20 мг/сут, лансопразол – 15–30 мг/сут, эзомепразол – 20 мг/сут, рабепразол 10 мг/сут;
- при эрозивном РЭ II–III степени: омепразол (омез) – 20–40 мг/сут, лансопразол – 30–60 мг/сут, эзомепразол – 20–40 мг/сут;

празол – 40 мг/сут, рабепразол – 20 мг/сут

Однако почти у трети пациентов с РЭ II–III степени для получения терапевтического эффекта необходимо использовать дозы ИПП, значительно превышающие стандартные терапевтические (до 120 мг/сут омепразола).

Существует несколько путей повышения эффективности ингибирования секреции соляной кислоты:

- 1) увеличение дозы ИПП;
- 2) комбинация ИПП с приемом блокаторов H₂-рецепторов;
- 3) использование новых, более активных ИПП.

Увеличение дозы не всегда безопасно и значительно повышает стоимость лечения. В этих случаях можно рекомендовать комбинацию ИПП с блокатором H₂-рецепторов (ранитидин, фамотидин). ИПП в полной дозе следует принимать утром, а блокатор H₂-рецепторов – на ночь.

В последние годы стали шире использовать ИПП – рабепразол (париет), антисекреторное действие которого наступает быстрее и более стойко, чем у омепразола.

При ПБ консервативное лечение проводится при отсутствии дисплазии и при дисплазии низкой степени. В литературе имеются указания на то, что длительное применение ИПП приводит к частичной регрессии ограниченного участка кишечной метаплазии.

Отсутствие эффекта от консервативного лечения, что наблюдается в 5–10% случаев ГЭРБ, осложнение РЭ требует принятия решения о целесообразности оперативного лечения.

Хирургическое лечение. Целью операций, направленных на устранение рефлюкса, является восстановление нормальной функции кардии.

Показания к оперативному лечению:

- безуспешность консервативного лечения;
- осложнения ГЭРБ (стриктуры, повторные кровотечения);
- частые аспирационные пневмонии;
- ПБ при гистологически подтвержденной дисплазии высокой степени из-за опасности малигнизации;
- необходимость долгосрочной антирефлюксной терапии у молодых пациентов с ГЭРБ.

Основной тип операции при РЭ – фундопликация по Ниссену. В настоящее время фундопликацию чаще проводят через лапароскоп.

При ПБ, кроме лапароскопической фундопликации и резекции дистального отдела пищевода, для воздействия на очаги неполной кишечной метаплазии и тяжелой дисплазии эпителия используются различные эндоскопические методы:

- лазерная деструкция, коагуляция аргоновой плазмой;
- электрокоагуляция;
- фотодинамическая деструкция (за 48–72 ч до процедуры вводят фотосенсибилизирующие препараты, затем воздействуют лазером);
- эндоскопическая локальная резекция слизистой оболочки пищевода.

Все перечисленные методы воздействия на очаги метаплазии проводятся на фоне фармакотерапии ИПП, подавляющими секрецию.

Профилактика и диспансеризация

В связи с широким распространением ГЭРБ, приводящей к снижению качества жизни населения, опасностью возникновения осложнений при тяжелых формах РЭ, ее профилактика является весьма актуальной задачей.

Цель *вторичной профилактики* – снижение частоты рецидивов и предотвращение прогрессирования болезни. Обязательный компо-

нент вторичной профилактики ГЭРБ – соблюдение изложенных выше общих рекомендаций по режиму и диете.

Вторичная медикаментозная профилактика во многом зависит от степени выраженности РЭ. Терапия по требованию используется для профилактики обострений при НЭРБ или легком клиническом течении эзофагита (РЭ I степени). Каждый приступ боли и изжоги следует купировать, поскольку это сигнал патологического закисления пищевода, что способствует прогрессирующему повреждению слизистой оболочки пищевода.

Тяжелый эзофагит (особенно РЭ II–III степени) требует длительной, порой постоянной поддерживающей терапии ИПП. Критерием успешной вторичной профилактики является уменьшение числа обострений болезни, отсутствие прогрессирования, снижение степени тяжести клинического течения РЭ и предупреждение развития осложнений.

Все больные ГЭРБ при эндоскопических признаках РЭ нуждаются в диспансерном наблюдении с эндоскопическим контролем не реже одного раза в 2–3 года.

В особую группу следует выделять больных с ПБ. Эндоскопический контроль с прицельной биопсией слизистой оболочки пищевода из зоны визуально измененного эпителия желателно проводить не реже одного раза в год, если отсутствовала дисплазия при предыдущем исследовании.

При обнаружении дисплазии эпителия эндоскопический контроль проводят чаще, чтобы не пропустить момента появления рака пищевода.

Дисплазия низкой степени при ПБ требует эндоскопии с биопсией каждые 6 мес, а при тяжелой дисплазии – через 3 мес.

У больных с подтвержденной тяжелой дисплазией следует ставить вопрос об оперативном лечении.

А.Ф. Логинов – Эрадикация *Helicobacter pylori* и дальнейшее ведение больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Открытие В.В. Marshall и J.R. Warren в 1983 г. *Helicobacter pylori* и всестороннее изучение этого микроорганизма позволяют уверенно утверждать о значимой его роли как одного из существенных разрешающих факторов возникновения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Поэтому при подтверждении высокой обсемененности *H. pylori* эрадикационная терапия наряду с кислотоингибирующим лечением рассматривается как основные звенья патогенетического лечения.

Применяемые комбинированные схемы эрадикационной терапии позволяют рассчитывать на успех санации организма от *H. pylori* в 80%, что полностью удовлетворяет требованиям Маастрихтского соглашения.

В литературе появились данные о санирующем эффекте омепразола в дозе 20–80 мг/сут, но уровень элиминации *H. pylori* достигает только 31%, что недостаточно для использования этих рекомендаций в практике. При этом степень санации зависела только от длительности приема препарата, а не от дозы.

Механизм антибактериального действия омепразола пока не выяснен. Полагают, что он ингибирует ферментативную активность *H. pylori* и создает неблагоприятные условия для вегетативных форм микроорганизма, не обладая прямым антибактериальным действием.

К медикаментам, включаемым в современные схемы эрадикации, кроме антибиотиков, относят коллоидный субцитрат висмута,

метронидазол, производные нитрофурана. Относительно метронидазола и нитрофурановых производных в доступной литературе приводятся разные данные. Так, Л.В. Кудрявцевой описана значительная резистентность «московских» штаммов *H. pylori* к метронидазолу (до 76%); зарубежные исследователи отмечают высокую – до 90–100% – чувствительность микроба к этому препарату. Подобные полярные данные приводятся и о действии производных нитрофурана. Кроме того, нитрофурановые производные даже при рекомендованных сроках и дозах дают значительное число побочных эффектов.

Тем не менее имеющийся в распоряжении врачей список медикаментов и схем эрадикации позволяет проводить адекватное эрадикационное лечение.

Важное значение после элиминационного лечения имеет контроль эрадикации в положенные сроки (не ранее чем через 4 нед после окончания терапии) и не менее чем двумя адекватными методами.

Какие задачи стоят перед лечащим врачом после успешного завершения антигеликобактерной терапии и вывода больного из фазы обострения язвенной болезни? Как часто следует проводить эндоскопический контроль?

Анализ данных литературы и наш опыт работы позволяют предложить на обсуждение подходы к дальнейшему ведению пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после эрадикации

онной терапии. Доказано, что даже успешная элиминация *H. pylori* не излечивает язвенную болезнь. Эрадикация *H. pylori* дает значительное снижение частоты рецидивов заболевания, а сами обострения протекают более благоприятно из-за меньшего риска развития осложнений, прежде всего эрозивно-язвенных кровотечений.

Тактика наблюдения за больным, включающая контрольные gastroscopies не реже одного раза в год, проведение курсов профилактического противорецидивного лечения, хорошо известная gastroenterологам и терапевтам по принципам наблюдения за больным с хроническим заболеванием, на наш взгляд, должна сохраняться прежней.

Необходимо ли повторять исследование на наличие *H. pylori* и как часто?

Повторные исследования на *H. pylori* целесообразно повторять е ж е г о д н о при профилактических gastroscopies. Строго обязательна эта процедура при выявлении обострения язвенной болезни в виде язвенной ниши или эрозивного антрального гастрита.

При выявлении *H. pylori* в сроки до 12 мес чаще речь идет о неадекватно проведенном предшествующем эрадикационном лечении. В таком случае необходимо заменить схему лечения с 7-дневной на 2-недельную с использованием других антибактериальных средств.

В случае выявления *H. pylori* через год и более после эрадикации необходимо констатировать реинвазию геликобактерной инфекции. У таких больных возможно использование ранее примененной эрадикационной схемы.

А.И. Хазанов – Антивирусное лечение хронических гепатитов.

Основные показания к лечению больных с HBV-, HCV- и HDV-гепатитами являются:

- репликация вируса;
- гипертрансаминаземия;

– морфологические признаки активности патологического процесса в печени, особенно с наличием фиброза.

Повышение доз интерферона и

нуклеозидов требует особо строгого учета противопоказаний.

В подходах к противовирусному лечению больных гепатитами отмечаются «новшества».

При неактивном носительстве HBV-инфекции у значительной части

обследованных с помощью гнездной полимеразной цепной реакции выявляется HBV DNA (в малых концентрациях). То же обнаруживается при латентных формах HBV-инфекции (анти-HBcore⁺, HBsAg⁻). Эти два состояния не считаются показаниями к антивирусной терапии. Не решен пока лишь вопрос о применении в этих случаях лечебных вакцин.

Нет единого мнения по поводу показаний к лечению HCV-гепатитов с нормальной активностью аминотрансфераз. Четкие показа-

ния – при индексе Knodell выше 6 и наличии фиброза, по данным гистологического исследования.

Несмотря на рост разовых и недельных доз препаратов лечение HDV-инфекции малоэффективно. Предлагается новый подход: настойчивая терапия HBV-инфекции, и спустя некоторое время после исчезновения HBV DNA может открыться перспектива элиминации HDV RNA.

В целом при HBV-, HCV- и HDV-инфекциях увеличены разовые и

недельные дозы, удлинены курсы лечения. Пролонгированные препараты интерферона постепенно занимают все более значимое место. Все шире используются нуклеозиды. Перспективно применение тимозина.

Противовирусное лечение хронических гепатитов по все более строгим показаниям становится у многих больных более эффективным.

Е.А.Джанашия – Современные принципы ферментной терапии в гастроэнтерологии.

Ключевое значение в пищеварении имеют ферменты поджелудочной железы (ПЖ). Недостаточность секреции панкреатических ферментов приводит к нарушению полостного пищеварения. Ферментные препараты широко применяются в комплексной терапии различных форм хронического панкреатита (ХП).

Показания к проведению заместительной ферментной терапии:

- потеря массы тела, обусловленная экзокринной недостаточностью ПЖ;
- стеаторея (выделение с фекалиями более 15 г/сут жира);
- диспептические жалобы, диарея, выраженный метеоризм и субъективные симптомы, типичные для ХП;

– белковая и углеводная мальдигестия (редко).

Введение в ферментные препараты желчных кислот существенно изменяет их действие на функцию пищеварительных желез и моторику желудочно-кишечного тракта.

Желчсодержащие препараты используют при стеаторее гепатогенного генеза. Они усиливают продукцию желчи и сока ПЖ. Желчные кислоты повышают сократительную функцию желчного пузыря, что позволяет успешно применять эти препараты для лечения гипомоторной дискинезии (гипокинезии) желчевыводящих путей. Усиление моторики кишечника способствует разрешению запоров.

Ферментные препараты, содержащие *гемицеллюлазу*, кото-

рая обеспечивает расщепление целлюлозы, улучшают переваривание растительной пищи и уменьшают вздутие живота. Они назначаются при нарушении желудочной секреции.

При гипо- и анацидных гастритах традиционно применяются препараты, изготовленные на основе слизистой оболочки желудка, содержащие пепсин и соляную кислоту. Однако они противопоказаны больным ХП.

Побочные эффекты ферментной терапии чаще возникают у лиц, не переносящих свиной белок, в виде аллергической реакции. Редко больные предъявляют жалобы на чувство дискомфорта в животе или раздражение в перианальной области.

Л.И. Буторова – Клинические аспекты и основные принципы лечения хронического запора у лиц пожилого возраста.

Неудовлетворенность качеством и частотой дефекаций – одна из наиболее частых жалоб в пожилом возрасте. От 20 до 60% пациентов в возрасте старше 60 лет, по их собственной оценке, страдают хроническим запором (ХЗ).

ХЗ у пожилых людей – это обычно не самостоятельное заболева-

ние, а симптом проявления других болезней – распространенного атеросклероза, сердечной недостаточности, гипертонической болезни, эмфиземы легких, болезни спинного мозга, Паркинсона, заднего прохода, сахарного диабета, гипотиреоза, гиперкальциемии, склеродермии, дивертикулярной

болезни, психогенного подавления позыва к дефекации и т. д. В этих случаях нарушение опорожнения толстой кишки усугубляется и лекарствами, используемыми для лечения основного заболевания.

Относительно часто у пациентов пожилого возраста встречается *идиопатический запор*, у которых патофизиологические причины нарушения опорожнения кишечника не установлены. У таких больных имеют значение возраст-

ные физиологические изменения ободочной кишки: уменьшение нейронов в миоэнтеральных сплетениях, склероз и увеличение соединительной ткани во внутреннем сфинктере прямой кишки, снижение давления в покое и максимального давления сжатия сфинктера, продукции толстокишечных пептидов, возрастное ослабление рефлекса дефекации.

С возрастом возникает не только слабость мышц, участвующих в акте дефекации, но и ослабевает его рефлекс, снижается чувствительность рецепторного аппарата прямой кишки. Старые люди часто не чувствуют наполнения прямой кишки калом и не ощущают позывов к дефекации. Следствием этого является задержка кала в прямой кишке, часто наполненной мягкими фекалиями. Однако больной не может эффективно опорожнить кишечник даже с усилием.

По характеру моторных нарушений ХЗ в пожилом возрасте обусловлен снижением мышечного тонуса и пропульсивной активности толстой кишки, то есть замедлением транзита, и (или) нарушением процесса дефекации.

Клиническая картина ХЗ чрезвычайно разнообразна. У многих пожилых пациентов ХЗ сопровождается депрессией, подавленностью, головными болями и головокружением, бессонницей, снижением аппетита. Чувство переполнения, метеоризм, вздутие живота часто ассоциируются с нарушением опорожнения кишечника.

Одно из осложнений при запорах – *копростаз* (уплотнение фекальных масс). Особенно часто ему подвержены пожилые пациенты, находящиеся на постельном режиме. Копростаз проявляется общими гастроинтестинальными симптомами (тошнота, рвота, абдоминальные боли), возможны «парадоксальная диарея», мажущий жирный кал, задержка или недержание мочи вследствие давления ампулы прямой кишки на мочевой пузырь или его шейку, ректальные кровотечения из язв, вызванных копростазом.

При ректальном исследовании обнаруживаются твердые, иногда, как камень (часто как «резиновые»), похожие на замазку, каловые массы.

Лечение ХЗ у пожилых пациентов подбирается в соответствии с их общим состоянием. Если обычные меры, связанные с изменением образа жизни и диетой, обогащенной пищевыми волокнами, недостаточны, показано симптоматическое лечение слабительными препаратами с целью улучшения качества жизни и предотвращения осложнений.

Слабительные средства – это лекарства, ускоряющие эвакуацию фекалий. Место их приложения – тонкая или толстая кишка. С точки зрения слабительного эффекта, нет разницы между группами слабительных препаратов. Но существуют различия в их потенциальной возможности давать побочные эффекты.

Средства, увеличивающие массу кишечного содержимого (*объемные слабительные*), – это природного происхождения или синтетически модифицированные *полисахариды* (отруби, псилиум, поликарбофил кальция, метилцеллюлоза, семена льна), которые трудно перевариваются или не перевариваются вообще и вследствие этого почти не всасываются. В просвете кишки они абсорбируют воду, набухают, увеличивают объем химуса и вызывают растяжение стенок кишечника. Таким образом возбуждается пропульсивная сократительная перистальтика и в конечном итоге дефекация ускоряется путем рефлекторной реакции.

Слабительный эффект достигается при сохраненной способности толстой кишки к растяжению, а также при одновременном приеме 1,5–2 л жидкости.

Следует учитывать, что слабительные этой группы недостаточно эффективны в случае замедления кишечного транзита, при атонии кишечника, что часто бывает у пожилых пациентов. Они противопоказаны при копростазе.

Слабительные средства набу-

хающего действия в пищеварительном тракте могут взаимодействовать с другими применяемыми внутрь лекарственными препаратами и снижать их абсорбцию (препараты дигиталиса, антикоагулянты, антибиотики).

Стимулирующие слабительные средства (сенна и ее производные, каскара, бисакодил, гуталакс, касторовое масло) действуют, раздражая слизистую оболочку кишечника или же непосредственно стимулируя нервные элементы (подслизистого или мышечного сплетений). Они усиливают перистальтику и увеличивают количество жидкости в просвете кишечника, что приводит к спастическим сокращениям и образованию полужидких фекалий через 6–8 ч. При длительном использовании препаратов этой группы могут развиваться меланоз толстой кишки, ее нейрональная дегенерация, ведущая к атонии, и нарушения водно-солевого равновесия.

Все больше данных появляется о том, что активные ингредиенты стимулирующих слабительных средств (антраноиды, фенолфталеин) могут обладать онкогенным потенциалом. Результаты широкого эпидемиологического исследования свидетельствуют о высоком риске возникновения рака мочевыводящих путей у лиц, применявших эти препараты.

Избыточное применение стимулирующих слабительных средств, особенно в пожилом возрасте, приводит к выраженному дефициту жидкости и электролитов вплоть до развития гипокалиемического паралича гладкой мускулатуры толстой кишки, синдрома нарушенной абсорбции и энтеропатии с потерей белка.

Таким образом, стимулирующие слабительные средства не рекомендуются применять длительно, а тем более постоянно, особенно у пожилых больных, у которых кишечная гипотония и замедленный транзит являются основными механизмами ХЗ.

Препараты с местно раздражающим действием могут использоваться у пожилых пациентов в виде

свечей (бисакодил) для стимуляции тонуса анального сфинктера и облегчения дефекации.

Слабительные средства с осмотическим эффектом – это солевые слабительные (Глауберова соль, или сульфат натрия), сахара или многоатомные спирты (сорбитол, маннитол, лактитол), макроголи (молекулярная масса – 3000–4000), лактулоза. Осмотические слабительные препараты, несмотря на общий механизм действия, отличаются друг от друга зоной действия. Так, спирты и солевые слабительные действуют на уровне тонкой кишки и способствуют выделению в ее просвет большого количества жидкости, что сопровождается разжижением кала, часто до степени диареи. Назначение этих слабительных средств пожилым пациентам нецелесообразно, так как возможно развитие дегидратации и серьезных водно-электролитных нарушений.

Лактулоза (дюфалак®) не гидролизуются и не всасываются в тонкой кишке. В толстой кишке, как и другие неперевариваемые углеводы, она представляет собой питательный материал для бифидо- и лактобактерий, которые расщепляют ее на моносахариды.

Моносахариды метаболизируются в низкомолекулярные органические кислоты (молочную, уксусную, пропионовую и масляную). Часть кислот абсорбируется, а часть остается в просвете кишки, что приводит к снижению рН и повышению осмотического давления в толстой кишке. В результате повышения осмотического давления абсорбция воды в толстой кишке тормозится, а объем внутрикишечного содержимого возрастает.

Сочетание двух умеренных по силе действия физиологических механизмов (снижение рН и повыше-

ние осмотического давления) стимулирует перистальтику, в результате пациенты снова ощущают позыв к дефекации, и «ленивый» кишечник вновь начинает функционировать.

Слабительный эффект лактулозы проявляется через 12–48 ч, при применении ее натощак дефекация наступает через 1–2 ч. Если сахаролитической микрофлоры недостаточно, то послабляющее действие препарата проявляется на 2-й или 3-й день от начала лечения (после восстановления состава кишечной микрофлоры).

В начале применения лактулозы могут возникнуть транзиторные побочные эффекты, такие, как отрыжка и метеоризм, которые спонтанно исчезают после адаптации через несколько дней.

Доза лактулозы определяется индивидуально для каждого пациента. В среднем она составляет 35–45 мг/сут. Лаксативный эффект лактулозы не требует дополнительного приема жидкости. Это определяет ее назначение больным, которым показан прием ограниченного количества жидкости. В отличие от многих других слабительных средств лактулоза не взаимодействует с другими препаратами.

При метаболизме дюфалака в толстой кишке не образуются нефизиологические вещества. Поэтому препарат можно применять сколько угодно долго. Рекомендуется проводить курс лечения в течение 1,5–2 мес с дальнейшим переходом на прием лекарства «по требованию» или короткие 7–10-дневные курсы профилактического лечения.

Увеличению объема фекалий способствует увеличение бактериальной биомассы, так как лактулоза избирательно стимулирует рост молочнокислых микроорганизмов (лакто- и бифидобактерий). При

этом подавляется рост протеолитических бактерий.

В результате уменьшения расщепления белков и жиров снижается концентрация аммония, фенолов и эндотоксина в толстой кишке, что особенно важно для пациентов с сопутствующими заболеваниями печени и почек.

Изменение состава кишечной микрофлоры препятствует росту патогенных грибов, позитивно влияет при сальмонеллоносительстве, препятствует транслокации кишечных бактерий.

Описан позитивный профилактический эффект лактулозы на метаболизм жиров (триглицеридов, особенно холестерина), причастных к развитию ишемической болезни сердца, желчнокаменной болезни, колоректального рака. Поэтому лактулозу следует рассматривать не только как слабительное средство, но и как нечто большее, регулирующее кишечный микробиоценоз и метаболические процессы в целом.

Отсутствие существенных побочных эффектов, развития привыкания и синдрома отмены при использовании лактулозы в качестве слабительного средства крайне важно для пациентов пожилого возраста. Для улучшения качества жизни гериатрических больных необходимо учитывать, что применение этого препарата вызывает контролируемую дефекацию, без нарушения баланса электролитов и воды в организме.

Антибактериальный эффект при инфекциях мочевыделительной системы, снижение уровня липидов и эффективность при хронической печеночной недостаточности определяют предпочтительное использование лактулозы (дюфалака) для лечения ХЗ в пожилом возрасте.

М.А. Пысенко, И.И. Ушаков – К вопросу о химиотерапии колоректального рака в стационаре.

Колоректальный рак – одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей пищеварительных органов. В последние годы в химиотерапии рака наступили благоприятные перемены. Их отражают наши наблюдения 5 больных: у 2 – рак сигмовидной ободочной кишки, у 1 – рак нисходящей ободочной кишки, у 1 – рак восходящей ободочной кишки, у 1 – рак прямой кишки (всего проведено 40 курсов химиотерапии).

Показания к химиотерапии – гистологически подтвержденный колоректальный рак, отдаленные метастазы.

Наблюдаемые больные оперированы. У всех была удалена ос-

новная масса опухоли. Во время операции и в период предоперационной подготовки метастазы обнаружены у 3 больных.

Режим химиотерапии: кампто – 180 мг/м² + лейковорин – 50 мг + 5-фторурацил – 750 мг на 1 введение. Интервал между введениями – 2 нед.

Кампто (иринотекан) – новый противоопухолевый препарат, специфически ингибирующий фермент топоизомеразу 1, участвующую в синтезе ДНК. В результате наступают линейные поражения ДНК и блокада ее репликации в S-фазе клеточного цикла.

Переносимость нового режима химиотерапии во всех случаях бы-

ла удовлетворительной. Не выявлено значимых угнетений кроветворения и явлений холинергического синдрома. Развивавшаяся на 5–6-е сутки диарея эффективно купировалась лоперамидом. У 1 больного развилась алопеция.

Химиотерапию двум больным проводили после неэффективного предшествующего применения схемы Мейо. У 3 больных химиотерапию применяли сразу в полном объеме для борьбы с ростом метастазов.

В результате лечения у 2 больных уменьшились размеры метастазов в печени. У 2 больных сроки до прогрессирования рака составили соответственно 9 и 11 мес. Раньше при использовании только препаратов фторурацила таких результатов добиться не удавалось.

Ю.Н. Саморук, В.А. Асташов – Принципы комплексной терапии острого холангита неопухолевого генеза.

Проанализированы результаты лечения 104 пациентов с острым холангитом (ОХ), находившихся на лечении в ГКГ им. Н.Н. Бурденко в 1998–2004 гг. Из них больных старше 60 лет было 65% (72% – мужчины). Основной причиной развития ОХ был холедохолитиаз, который в сочетании со стриктурой терминального отдела холедоха выявлен в 72% случаев.

В зависимости от способа декомпрессии желчевыводящих протоков больных разделили на *четыре* группы:

– 1-я – выполняли только традиционное хирургическое вмешательство в объеме *холецистэктомии* (ХЦЭ) с дренированием холедоха по Керу или Холстеду–Пиковскому;

– 2-я – применяли двухэтапный метод лечения;

– 3-я – выполняли только эндоскопические транспиллярные вмешательства;

– 4-я – оперативные и малоинвазивные вмешательства сочетали

с предложенным нами *методом эндобилиарной непрямой электрохимической детоксикации* (28 человек, или 27%).

Больные всех групп были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии и комплексной терапии после выполнения дренирования желчевыводящих протоков. Анализировали специфические и неспецифические маркеры воспаления.

В послеоперационный период гипохлорит натрия вводили через наружные дренажи общего желчного протока по оригинальной методике. С лечебно-диагностической целью нами в *первые* предложен *метод определения вязкости желчи*, отличающийся простотой, доступностью и быстротой исполнения. Среднее время, затрачиваемое на определение вязкости желчи, – 3–4 мин. Для исследования использовали гемовискозиметр капиллярный ВК-4, предназначенный для определения вязкости крови.

Условно за нормальные показатели приняли вязкость протоко-

вой желчи после ХЦЭ по поводу деструктивного холецистита – 0,5–1,0 у. е. Такие же показатели вязкости желчи были при механической желтухе. Наиболее высокие показатели вязкости протоковой желчи были при ОХ – 2,5–3,5 у. е. На 1–2-е сутки после начала эндобилиарного введения гипохлорита натрия вязкость желчи снижалась и составляла 0,5–1,0 у. е.

В контрольной группе, в которой проводили санацию физиологическим раствором, теплым 0,5% раствором новокаина, показатели вязкости желчи нормализовались к 6–7-м суткам.

С 1–2-х суток достоверно увеличивалось желчеотделение по дренажам при введении гипохлорита натрия в сравнении с таковыми в контрольной группе в 1,5–2 раза. К 3–5-м суткам по дренажам отделялось до 350 мл желчи, в контрольной группе – 200–250 мл.

Ведущими микробными факторами при ОХ были *E. coli* (более 60%), а также ассоциации микроорганизмов (почти 30%). При динамическом микробиологическом контроле отделяемой желчи после декомпрессии почти в 40% иссле-

дований полной эрадикации добиться не удалось (постоянно высевалась *E. coli*).

В 4-й группе в среднем к 3-м суткам от начала введения гипохлорита натрия нормализовались количество лейкоцитов и лейкоцитарный индекс интоксикации; к 5-м суткам нормализовались белково-синтетическая и желчеобразующая функции печени и пигментный обмен.

В контрольной группе показатели белково-синтетической и желчеобразующей функций печени и пигментный обмен нормализовались в среднем на 8–10-е сутки. Активность АлАТ и АсАТ, СОЭ оставались повышенными и нормализовались в зависимости от степени исходной печеночной недостаточности.

Влияние на качественный состав бактериоохоллии при эндобилиарной детоксикации не выявлено.

Наиболее часто осложнения наблюдались у больных 1-й группы (60%), основными из которых были прогрессирующая печеночно-почечная недостаточность (23,8%) и нагноение послеоперационной раны (28,6%). Во 2-й и 3-й группах основным осложнением было обострение хронического панкреатита (11,5 и 17,2% случаев соответственно).

В 4-й группе у 10,7% пациентов развилось нагноение послеоперационной раны. Наиболее высокая летальность отмечена в 1-й группе (19,1%), а также у пациентов, которым выполняли ХЦЭ с холедохото-

мией и трансхоледохоальными вмешательствами дренирования по Керу (17,9%), и у больных деструктивными формами холецистита (13,3%).

Итак, при эндобилиарном введении гипохлорита натрия снижается вязкость желчи, что способствует улучшению ее пассажа по билиарному тракту и более быстрой нормализации желчеобразующей функции печени.

Способ определения вязкости желчи имеет важное дифференциально-диагностическое значение при билиарной инфекции. Он позволяет осуществлять динамический контроль эндобилиарной терапии.

В.А. Асташов, С.С. Кучиц – Современные подходы к лечению метастазов колоректального рака в печени.

«Золотым» стандартом лечения больных с первичными и метастатическими опухолями печени является ее резекция. Однако резектабельность образований у данной категории больных не превышает 20–25%. Для остальных больных предлагаются методы локальной деструкции тканей, среди которых в последние годы наиболее популярной стала *радиочастотная абляция* (РЧА).

Нами оценивалась эффективность и безопасность РЧА при лечении злокачественных новообразований печени. РЧА очаговых образований печени выполнена в ГКБ им. Н.Н. Бурденко 17 больным: 9 женщинам и 8 мужчинам в возрасте от 41 до 66 лет. Из них 3 пациентам проведено 2 сеанса РЧА.

Показаниями к РЧА служили гистологически доказанные злокачественные новообразования: первичный гепатоцеллюлярный рак (1) и

метастазы – рака почки (1), колоректального рака (8), рака поджелудочной железы (2), рака желудка (2), рака молочной железы (2), рака яичников (1). Размеры новообразований, по данным предоперационных *ультразвуковых исследований* (УЗИ) и компьютерной томографии, варьировали от 5 до 25 мм.

Всего РЧА подвергли 94 очага размерами от 0,5 до 2,0 см. Чрескожная РЧА под контролем УЗИ выполнена 7 пациентам, интраоперационная РЧА – 10, в том числе у 2 сочетавшаяся с резекцией печени. РЧА выполняли с помощью аппарата «Berchtold-106 HiTT». Для абляции образований использовали игольчатые электроды с водоохлаждаемым кончиком и длиной рабочей части от 2,0 до 3,5 см. Всем пациентам проводили морфологическую верификацию диагноза (цитологическое или гистологическое исследование).

В послеоперационный период у всех пациентов отмечены непродолжительная гипертермия (до субфебрильного уровня), умеренная болезненность в области пункции, преходящая гиперферментемия. У одного больного наблюдалось формирование инфильтрата в передней брюшной стенке в области пункционного канала, которое купировано консервативно, у другого пациента – длительно (до 1 мес) сохранялись явления правостороннего экссудативного плеврита, (пункционное лечение с положительным эффектом). При контрольной тонкоигольной пункционной биопсии очагов, подвергшихся РЧА, обнаружены клетки в стадии деструкции. Безрецидивный период составил 12 ± 2 мес. Летальных исходов не было.

По нашему опыту, РЧА является надежным малоинвазивным способом цитодеструктивного лечения, не сопряженным со значительным риском осложнений и хорошо переносимым больными.

Школа клинициста

Задача

Мужчина 51 года госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение с диагнозом «цирроз печени смешанной этиологии, декомпенсированный».

Из анамнеза известно, что около 30 лет назад перенес несколько гемотрансфузий. 14 лет назад в крови впервые определен HBsAg. Не обследовался. Противовирусное лечение не проводилось. Многие годы злоупотреблял алкоголем (около 3 л водки в неделю), прекратил его употребление около года назад.

За 2 мес до госпитализации впервые появились повышенная утомляемость, снижение аппетита, тяжесть в правом подреберье, пожелтение склер. При объективном обследовании определялся асцит.

В анализах крови отмечались незначительные лейко- и тромбоцитопения, повышение СОЭ до 55 мм/ч, возрастание активности АлАТ до 117 МЕ, АсАт – до 136 МЕ (норма – до 40 МЕ), увеличение содержания общего билирубина до 9,2 мг% (157,4 мкмоль/л). Протромбиновый индекс – до 85% (нижняя граница нормы). Серологический профиль маркеров HBV: HBsAg (+), HBeAg (+), HBV ДНК (+).

Вопрос 1

Какова наиболее вероятная причина ухудшения состояния пациента?

- А) развитие гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза;
- Б) атака острого алкогольного гепатита;
- В) декомпенсация как исход естественного течения цирроза;
- Г) присоединение HDV-инфекции;
- Д) развитие спонтанного бактериального перитонита.

Ответ

А.

Быстрое ухудшение состояния больного циррозом печени в исходе хронического гепатита В, желтуха, значительное возрастание СОЭ заставляет в первую очередь предположить развитие *гепатоцеллюлярной карциномы*.

Острый алкогольный гепатит обычно развивается у больных алкогольным циррозом после длительного запоя. Для него характерен лейкоцитоз в крови.

Суперинфекция HDV у хронического носителя HBsAg может быть предположена при анамнестических указаниях на гемотрансфузию или оперативное вмешательство. При этом в крови отсутствуют маркеры репликации HBV (HBeAg, HBV ДНК).

Для спонтанного бактериального перитонита типичны лихорадка, боль в животе и лейкоцитоз.

Диагноз *гепатоцеллюлярной карциномы* подтвержден данными компьютерной томографии (КТ) и

прицельной биопсии печени (см. рис. на 1-й стороне обложки). На консилиуме рассмотрен вопрос о возможности выполнения резекции печени.

Вопрос 2

Какие существуют ограничения для выполнения резекции при раке печени?

- А) размер опухоли;
- Б) мультицентрический рост;
- В) инвазия воротной вены;
- Г) декомпенсированный цирроз;
- Д) все перечисленное.

Ответ

Д.

Принято решение о лечении пациента путем чрескожного введения этанола в опухолевые очаги.

Вопрос 3

Что из перечисленного не является противопоказанием к этой манипуляции?

- А) мультицентрический рост опухоли;
- Б) резистентный асцит;
- В) тяжелая коагулопатия;
- Г) обструктивная желтуха;
- Д) все перечисленное.

Ответ

А.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буеверов