

Учредитель:

Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:

ООО «Издательский дом
«М-Вести»

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538.

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994 г.
(Регистрационный № 013128).

Информация о журнале
находится в Интернете
на вэбсайте
www.mtu-net.ru/rmvesti

Адрес:

119992, г. Москва,
ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Клиника пропедевтики
внутренних болезней,
гастроэнтерологии
и гепатологии
им. В.Х. Василенко
ММА им. И.М. Сеченова,
«Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии».

Телефон: (095)248-38-23
(E-mail: good.day@ru.net)

При перепечатке ссылка
на журнал обязательна

Ответственность
за достоверность рекламных
публикаций несут
рекламодатели

**Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала**

Главный редактор:
В.Т.Ивашкин

Исполнительный директор проекта:
Г.Г. Пискунов

Ответственный секретарь:
Т.Л. Лапина
(E-mail: good.day@ru.net)

Редакционная коллегия:

Е.К.Баранская
С.А.Булгаков
Г.И.Воробьев
П.Я.Григорьев
А.В.Калинин
(зам. главного редактора)
Л.Б.Лазебник
З.А.Лемешко
А.Ф.Логинов
И.В.Маев
М.В.Маевская
А.М.Ногаллер
Ю.М.Панцырев
А.И.Парфенов
Л.М.Портной
С.И.Рапопорт
В.В.Серов
Ю.В.Тельных
А.С.Трухманов
А.И.Хазанов
С.А.Черныкевич
А.А.Шептулин
(зам. главного редактора)

Редакционный совет:

С.А.Алексеев Хабаровск
З.Г.Апросина Москва
В.М.Арутюнян Ереван
О.Я.Бабак Харьков
Э.И.Белобородова Томск
Э.Г.Григорян Ереван
А.К.Ерамишанцев Москва
Е.И.Зайцева Смоленск
А.Р.Златкина Москва
Г.Ф.Коротько Краснодар
С.А.Курилович Новосибирск
В.А.Максимов Москва
С.Н.Маммаев Махачкала
Ю.Х.Мараховский Минск
Г.А.Минасян Ереван
О.Н.Минушкин Москва
В.С.Моисеев Москва
И.А.Морозов Москва
Ю.Г.Мухина Москва
А.И.Пальцев Новосибирск
Л.К.Пархоменко Харьков
В.Д.Пасечников Ставрополь
С.Д.Подымова Москва
Т.С.Попова Москва
Л.В.Проخورова Екатеринбург
Г.В.Римарчук Москва
В.И.Симоненко Санкт-Петербург
А.В.Ткачев Ростов-на-Дону
Е.И.Ткаченко Санкт-Петербург
Е.Д.Федоров Москва
И.Л.Халиф Москва
Г.В.Цодиков Москва
А.В.Шапошников Ростов-на-Дону

Editor-in-chief:
V.T.Ivashkin

Production Manager:
G.G.Piskunov

Editorial Manager:
T.L. Lapina
(E-mail: good.day@ru.net)

Editorial board:

Ye.K.Baranskaya
S.A.Bulgakov
G.I.Vorobiev
P.Ya.Grigoriev
A.V.Kalinin
(deputy editor-in-chief)
L.B.Lazebnik
Z.A.Lemeshko
A.F.Loginov
I.V.Mayev
M.V.Mayevskaya
A.M.Nogaller
Yu.M.Pantsyrev
A.I.Parfeyenov
L.M.Portnoy
S.I.Rapoport
V.V.Serov
Yu.V.Tel'nykh
A.S.Troukhmanov
A.I.Khazanov
S.A.Chernyakevich
A.A.Sheptulin
(deputy editor-in-chief)

Editorial council:

S.A.Alexeyenko Khabarovsk
Z.G.Aprosina Moscow
V.M.Arutyunyan Yerevan
O.Ya.Babak Kharkov
Byeloborodova E.I. Tomsk
E.G.Grigoryan Yerevan
A.K.Yeramishantsev Moscow
Ye.I.Zaytseva Smolensk
A.R.Zlatkina Moscow
G.F.Korot'ko Krasnodar
S.A.Kurilovich Novosibirsk
V.A.Maximov Moscow
S.N.Mammaev Machachkala
Yu.Kh.Marakhovskiy Minsk
G.A.Minasyan Yerevan
O.N.Minushkin Moscow
V.S.Moiseyev Moscow
I.A.Morozov Moscow
Yu.G.Mukhina Moscow
A.I.Pal'tsev Novosibirsk
L.K.Parkhomenko Kharkov
V.D.Pasychnikov Stavropol
S.D.Podymova Moscow
T.S.Popova Moscow
L.V.Prokhorova Yekaterinburg
G.V.Rimarchuk Moscow
V.I.Simonenko Saint-Petersburg
A.V.Tkachev Rostov-on-Don
Ye.I.Tkachenko Saint-Petersburg
Ye.D.Fedorov Moscow
I.L.Khalif Moscow
G.V.Tsodikov Moscow
A.V.Shaposhnikov Rostov-on-Don

Содержание

Материалы VII Российской конференции «Гепатология сегодня»

<i>Массимо Пинцани</i> Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу	4
<i>Павлов Ч.С.</i> Современные подходы к диагностике и лечению спонтанного бактериального перитонита	10
<i>Маевская М.В., Ведерникова А.В., Ивашкин В.Т., Новрузбеков М.С., Андрейцева О.И., Александрова И.В., Чжао А.В.</i> Болезнь Вильсона (Клиническое наблюдение)	20

Лекции и обзоры

<i>Гарбузенко Д.В.</i> Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени	23
---	----

Оригинальные исследования

<i>Яхонтова О.И., Шубина М.Э., Валенкевич Л.Н., Баранова Л.В., Вуши Н.В., Луковникова С.Ф.</i> Значимость факторов риска в развитии хронических вирусных гепатитов В и С	29
<i>Осадчук М.А., Пахомова А.Л., Кветной И.М.</i> Хронический гастрит с функциональной диспепсией: патогенетические особенности клинических проявлений (Клинико-биохимическое и иммуноморфологическое исследование)	35
<i>Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Федоров И.Г., Лепков С.В., Петренко Н.В., Вольнкина В.М., Модестова Е.В., Кондракова О.А., Гусарова М.П.</i> Состояние кишечной микрофлоры у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом	40

Новости колопроктологии

<i>Павленко В.В.</i> Клинико-патогенетическое значение простаноидов при язвенном колите	45
<i>Толстокоров А.С., Долгушева Т.Л.</i> Местная консервативная терапия геморроя	50

Национальная школа гастроэнтерологов и гепатологов

<i>Коган Е.А.</i> Патоморфология предрака	54
<i>Трухманов А.С.</i> Пищевод Баррета: эпидемиология, патогенез, клиническое течение и профилактика	59
<i>Белоус Т.А.</i> Пищевод Баррета: морфологические основы развития	63
<i>Годжелло Э.А.</i> Пищевод Баррета: эндоскопическая диагностика, стратегия наблюдения и лечения	67

Обмен опытом

<i>Нечитай А.М., Будзинский А.А., Коваленко Т.В., Кузьмин А.И.</i> «Эндоскопическая» анатомия двенадцатиперстной кишки при отсутствии признаков оперативных вмешательств (Литературная справка, критическая оценка традиционно используемых в эндоскопии терминов и ориентиров)	72
<i>Головюк Е.Л., Коккина Н.И., Авдеев В.Г., Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Ивашкин В.Т.</i> Случай длительного течения и поздней клинической манифестации недостаточности α_1 -антитрипсина	78
<i>Кардашева С.С., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.</i> Эффективность париета в профилактике рецидивов симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при терапии «по требованию»	83
<i>Подгорбунских Е.И., Маев И.В., Исаков В.А.</i> Фромилид — обязательный компонент терапии первой линии кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с <i>Helicobacter pylori</i>	87

Contents

Proceedings of the VII Russian conference «Hepatology today»

<i>Massimo Pinzani</i> Evolution of liver fibrosis from hepatitis to cirrhosis	4
<i>Pavlov Ch.S.</i> The modern approaches to diagnostics and treatment of spontaneous bacterial peritonitis	10
<i>Mayevskaya M.V., Vedernikova A.V., Ivashkin V.T., Novruzbekov M.S., Andreytseva O.I., Alexandrova I.V., Chzhao A.V.</i> Wilson's disease (Clinical case presentation)	20

The lectures and reviews

<i>Garbuzenko D.V.</i> Pathogenesis of portal hypertension at liver cirrhosis	23
--	----

Original investigations

<i>Yakhontova O.I., Shubina M.E., Valenkevich L.N., Baranova L.V., Vunsh N.V., Lukovnikova S.F.</i> Significance of risk factors in development of chronic viral hepatitis B and C	29
<i>Osadchuk M.A., Pakhomova A.L., Kvetnoy I.M.</i> Chronic gastritis and functional dyspepsia: pathogenetic features of clinical manifestations (clinical, biochemical and immunomorphological investigations)	35
<i>Nikitin I.G., Storozhakov G.I., Fedorov I.G., Lepkov S.V., Petrenko N.V., Volynkina V.M., Modestova Ye.V., Kondrakova O.A., Gusarova M.P.</i> Intestinal microflora status in patients with non-alcoholic steatohepatitis	40

News of coloproctology

<i>Pavlenko V.V.</i> Clinical and pathogenetic significance of prostanoids at ulcerative colitis	45
<i>Tolstokorov A.S., Dolgusheva T.L.</i> Local conservative therapy of hemorrhoids	50

National college of gastroenterologists, hepatologists

<i>Kogan Ye.A.</i> Pathomorphology of precancer	54
<i>Troukhmanov A.S.</i> Barrett's esophagus: epidemiology, pathogenesis, clinical course and prophylaxis	59
<i>Byelous T.A.</i> Barrett's esophagus: morphological bases of development	63
<i>Godzhello E.A.</i> Barrett's esophagus: endoscopic diagnostics, strategy of observation and treatment	67

Exchange of experience

<i>Netchipay A.M., Budzinsky A.A., Kovalenko T.V., Kuzmin A.I.</i> «Endoscopic» anatomy of the duodenum at the absence of surgical changes (Literature review, evaluation of the traditional terms and markers, used in endoscopy) . . .	72
<i>Golovyuk Ye.L., Kokina N.I., Avdeev V.G., Lukina Ye.A., Sysoyeva Ye.P., Ivashkin V.T.</i> A case of long-standing course and late clinical manifestation of α_1 -antitrypsin insufficiency	78
<i>Kardasheva S.S., Troukhmanov A.S., Ivashkin V.T.</i> Efficacy of pariet in prophylaxis of gastroesophageal reflux disease relapses at «on demand»-treatment	83
<i>Ye.I. Podgorbunskikh, I.V. Mayev, V.A. Isakov</i> Fromilid – necessary component of the first line therapy of acid-related diseases, associated with <i>Helicobacter pylori</i>	87

УДК 616.36-004-092

Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу

Массимо Пинцани

(Флоренция, Италия)

Фиброгенез – универсальный процесс, основу которого составляет избыточное накопление протеинов внеклеточного матрикса. Ключевая роль в этом процессе принадлежит звездчатым клеткам. Характер фиброза несколько отличается в зависимости от влияния этиологического фактора. Диагностика фиброза должна быть основана на действии факторов, позволяющих прогнозировать темпы его развития, и методах, дающих истинное представление о стадии болезни. Оценка эффективности лечения хронических болезней печени должна учитывать влияние препаратов на процесс фиброза. «Идеальная» антифибротическая терапия должна предусматривать влияние на различные этапы его развития.

Ключевые слова: фиброгенез, звездчатые клетки, антифибротическая терапия.

Фиброгенез – универсальный процесс, основу которого составляет избыточное накопление протеинов *внеклеточного матрикса* (ВКМ). Ключевая роль в процессе печеночного фиброгенеза принадлежит активированным *звездчатым клеткам* (ЗК) печени, так как они служат основным источником протеинов ВКМ и тканевых коллагеназ. ЗК расположены в субэндотелиальном пространстве Диссе.

В нормальных условиях субэндотелиальное пространство Диссе содержит компоненты *базальной мембраны* (БМ) синусоидов. В отличие от мембран других сосудов базальная мембрана синусоидов имеет низкую плотность, что создает эффект «*фенестрации*» эндотелия. Это позволяет осуществлять обмен веществ между гепатоцитами и кровью синусоидов.

В процессе фиброгенеза накопление фибриллообразующих коллагенов I, III и IV типов в пространстве Диссе приводит к его «капилляризации». Эти изменения являются основой нарушения синтетической и метаболической функций клеток печени (рис. 1).

В здоровой печени основные функции неактивированных ЗК заключаются в накоплении запасов витамина А. Активация ЗК осуществляется в

результате воздействия продуктов клеток-участниц воспаления:

1) *активных форм кислорода* (АФК), альдегидов, *инсулиноподобного фактора роста-1* (IGF-1), секретируемых поврежденными гепатоцитами;

2) *тромбоцитарного фактора роста* (PDGF), *фактора роста фибробластов* (FGF), *трансформирующего фактора роста β* (TGF- β), *туморнекротизирующего фактора α* (TNF- α), *интерлейкина-1* (IL-1), АФК, продуцируемых клетками Купфера/моноцитами;

3) PDGF, FGF, IL-1, TGF- β 1, оксида азота, *эндотелина-1* (ET-1), АФК, продуцируемых клетками эндотелия синусоидов;

4) TNF- α , *интерферона- γ* (IFN- γ), секретируемых Т-лимфоцитами;

5) PDGF, TGF- α и TGF- β , секретируемых тромбоцитами.

Начальные этапы активации ЗК сопровождаются некоторыми фенотипическими изменениями: появлением рецепторов ростовых факторов (PDGF, TGF- β , FGF) на поверхности ЗК, активной пролиферацией, способностью к сократимости (α -SMA), исчезновением запасов витамина А, продукцией компонентов ВКМ, преимущественно коллагена I типа, в меньшей степени – коллагенов III и IV типов (рис. 2).

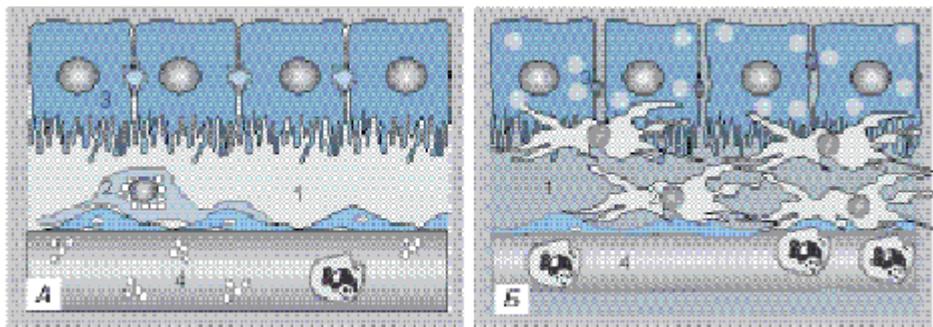


Рис. 1. Состояние клеток в печени.

А. Состояние клеток в печени: 1 – взаимодействие клеток, 2 – взаимодействие клеток, 3 – взаимодействие клеток, 4 – взаимодействие клеток.

Б. Состояние клеток в печени: 1 – взаимодействие клеток, 2 – взаимодействие клеток, 3 – взаимодействие клеток, 4 – взаимодействие клеток.

Дальнейшая активация ЗК и их трансформация в миофибробластоподобные клетки характеризуется высоким пролиферативным потенциалом и сократимостью. На этой стадии ЗК активируются по механизму аутокринной стимуляции с участием PDGF, TGFβ, ET-1. Центральное событие активации ЗК – избыточная продукция компонентов ВКМ.

Другая важная функция ЗК – регуляция некоторых этапов каскада воспалительных реакций:

- 1) «рекрутирование» и активация лейкоцитов – MCP-1, MIP-2, IP-10, цинк, комплемент, остеопонтин;
- 2) продукция протеинов острой фазы – ИЛ-6;
- 3) адгезия лейкоцитов – ICAM-1, VCAM-1;

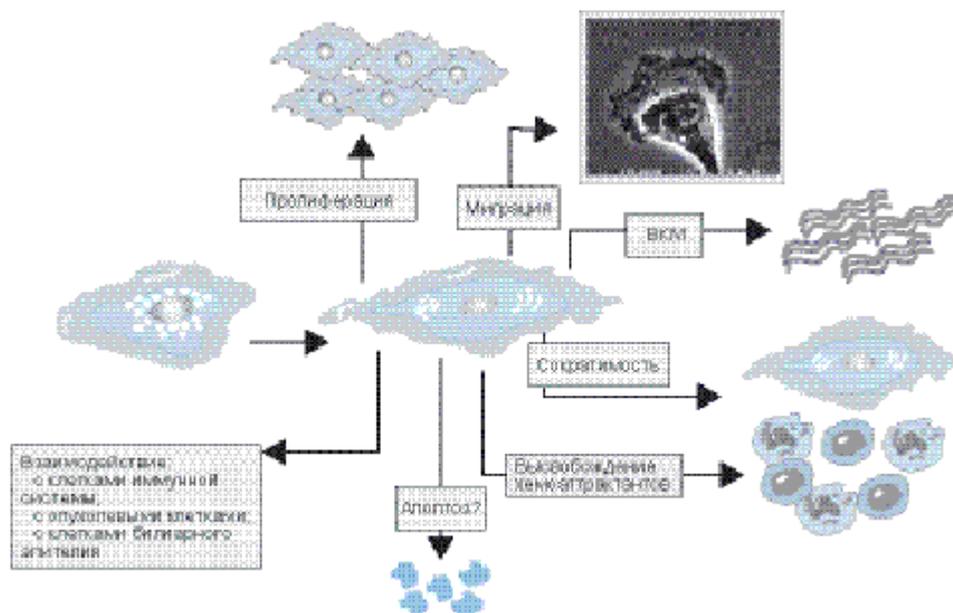


Рис. 2. Процесс активации звездчатых клеток и формирования ВКМ.

- 4) «рекрутирование» и активация тучных клеток;
- 5) созревание лейкоцитов – моноцитарный колониестимулирующий фактор (M-CSF);

- 6) угнетение воспаления – ИЛ-10.

Помимо ЗК в печени имеются другие типы клеток, способных продуцировать компоненты ВКМ, – миофибробласты центральных дольковых вен, миофибробласты и фибробласты портальных трактов.

В нормальных условиях существует баланс между процессами образования и разрушения

компонентов ВКМ. Инфицирование гепатоцитов или их токсическое повреждение сопровождается развитием воспалительной реакции, направленной на удаление пораженных клеток.

Воспаление характеризуется фагоцитозом, высвобождением провоспалительных цитокинов, «рекрутированием» клеток, продуцирующих протеины ВКМ. Равновесие между процессами синтеза и разрушения компонентов ВКМ достигается с помощью тканевых коллагеназ и апоптоза клеток, в избытке продуцирующих компоненты ВКМ (рис. 3).

В условиях длительного повреждения нарушаются процессы деградации избытка ВКМ. Кроме того, в результате одновременно протекающих

процессов повреждения, репарации и регенерации наступают глубокие изменения архитектоники органа, которые могут способствовать развитию неопластических процессов (рис. 4).

Причины развития фиброза многочисленны. Они включают различные врожденные, метаболические, иммунные и токсические поражения печени.

Характер формирования фиброза несколько отличается в зависимости от повреждающего агента. Эволюция фиброза при вирусных гепатитах и *первичном билиарном циррозе* (ПБЦ)

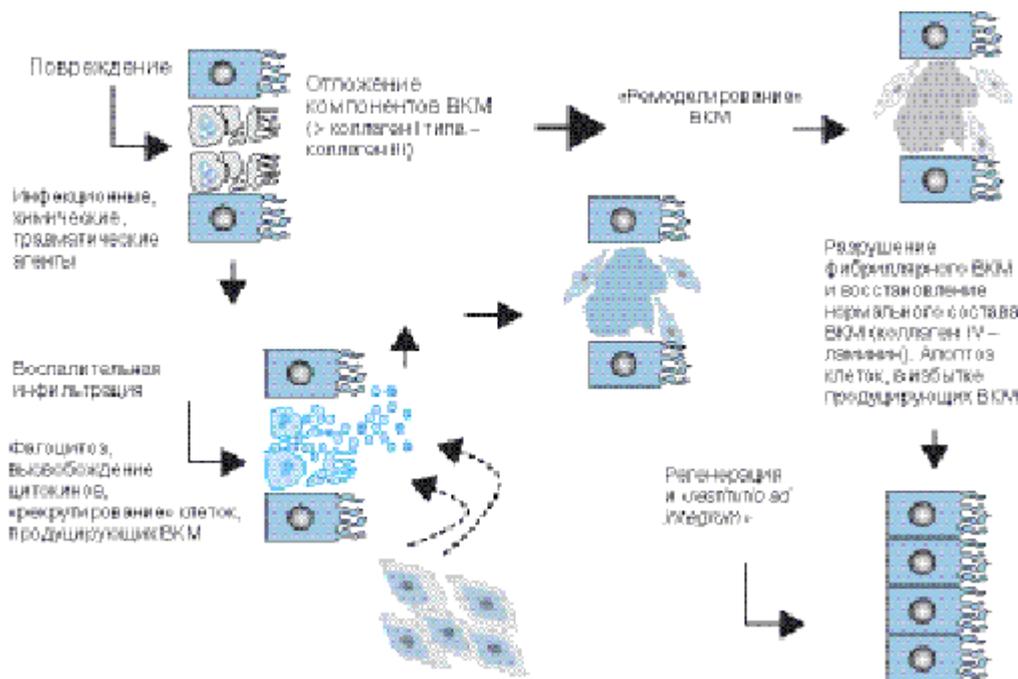


Рис. 3. Механизмы формирования фиброза печени

печени может быть представлена следующим образом: портальный гепатит приводит к формированию фиброза портальных трактов (портальный фиброз) и капилляризации синусоидов (рис. 5). Затем фиброз распространяется по направлению к центральной печеночной вене и соседним портальным трактам с дальнейшим образованием портопортальных и портоцентральных септ.

В отличие от вирусных гепатитов и ПБЦ при алкогольном поражении печени и неалкогольном стеатогепатите процесс фиброза начинается в области центральной печеночной вены и также сопровождается капилляризацией синусоидов. В дальнейшем фиброз распространяется по направлению к портальным трактам и характеризуется образованием портоцентральных септ. Конечная стадия фиброза – цирроз печени с нарушением архитектоники и функций органа.

Диагностика фиброза должна быть основана на факторах, позволяющих прогнозировать темпы развития фиброза, и методах, дающих истинное представление о стадии болезни.

В настоящее время такие факторы установлены для больных, страдающих хроническим гепатитом С. Так, к факторам, в значительной степени усиливающим прогрессирование фиброза, относятся:

- 1) возраст инфицирования;
- 2) пол (М > Ж);
- 3) злоупотребление алкоголем;
- 4) длительность инфицирования;
- 5) индекс массы тела;

6) степень фиброза в момент первичного обследования.

Другая группа факторов не влияет на темпы формирования фиброза:

- 1) тип HCV;
- 2) путь инфицирования;
- 3) неспецифические клинические параметры;
- 4) индекс гистологической активности (ИГА).

Роль перегрузки железом и генетических факторов рассматривается в качестве вероятных.

Методы оценки фиброза делятся на *инвазивные* и *неинвазивные*.

Гистологические и морфометрические методы оценки фиброза

При стандартном гистологическом исследовании применяется окраска гематоксилином и эозином. Она позволяет определить качественное содержание соединительной ткани в печени.

Для более детальной оценки содержания компонентов соединительной ткани применяется окраска по Ван-Гизону с импрегнацией ретикулиновых волокон серебром, пикрофуксином красным и трихромом Массона. Для количественной оценки степени фиброза предлагаются несколько систем подсчета: ISHAK и METAVIR.

По шкале ISHAK выделяют следующие стадии фиброза:

- F0 – нет фиброза;
- F1 – фиброз нескольких портальных трактов;
- F2 – фиброз большинства портальных трактов;

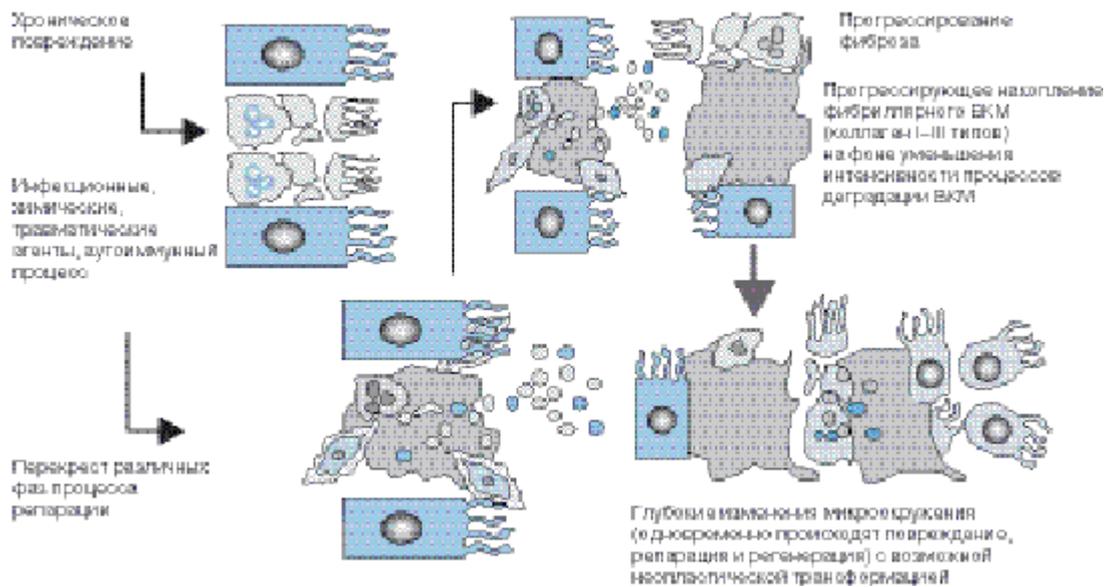


Рис. 4. Γ $\alpha\delta\theta\alpha\acute{\iota}$ $\epsilon\alpha$ ι $\delta\iota$ $\sigma\alpha\eta\eta\alpha$ $\delta\alpha\acute{\iota}$ $\alpha\delta\alpha\sigma\epsilon\epsilon$ ι $\delta\epsilon$ $\alpha\epsilon\delta\sigma\alpha\epsilon\upsilon\acute{\iota}$ ι ι $\alpha\delta\alpha\omega\alpha\acute{\iota}$ $\epsilon\epsilon$

- F3 – редкие септы;
- F4 – множество септ;
- F5 – с нарушением строения печени, но не цирроз;

– F6 – цирроз.

Система подсчета баллов METAVIR:

- F0 – нет фиброза;
- F1 – портальный фиброз без образования септ;
- F2 – портальный фиброз с редкими септами;
- F3 – много септ без формирования фиброза;
- F4 – цирроз.

Для сопоставления *индекса фиброза* (ИФ) по системе R.G. Knodell и METAVIR существует коэффициент пересчета:

$$(\text{ИФ в баллах по R.G. Knodell} \times 0,8780) + 0,2775 = \text{ИФ по METAVIR.}$$

До недавнего времени биопсия печени общепризнанно считалась «золотым» стандартом в оценке фиброза. Однако, к сожалению, данный метод в силу так называемых «ошибок попадания» может давать ложное представление о характере изменений в печени.

Во-первых, это может быть связано с прохождением биопсийной иглы через участки, не отражающие общую морфологическую картину печени, что обуславливает вариабельность получаемого образца от 15 до 65% от истинного состояния (рис. 6).

Во-вторых, выраженный фиброз (III–IV стадия), размеры биоптата менее 1 см при минимальном диаметре иглы 1 мм также создают предпосылки для неверной оценки степени фиброза.

Другой лимитирующий фактор метода – риск развития серьезных осложнений.

Все изложенное свидетельствует о необходимости создания единых стандартов для проведения биопсии печени. Прежде всего это касается размеров биоптата и диаметра иглы.

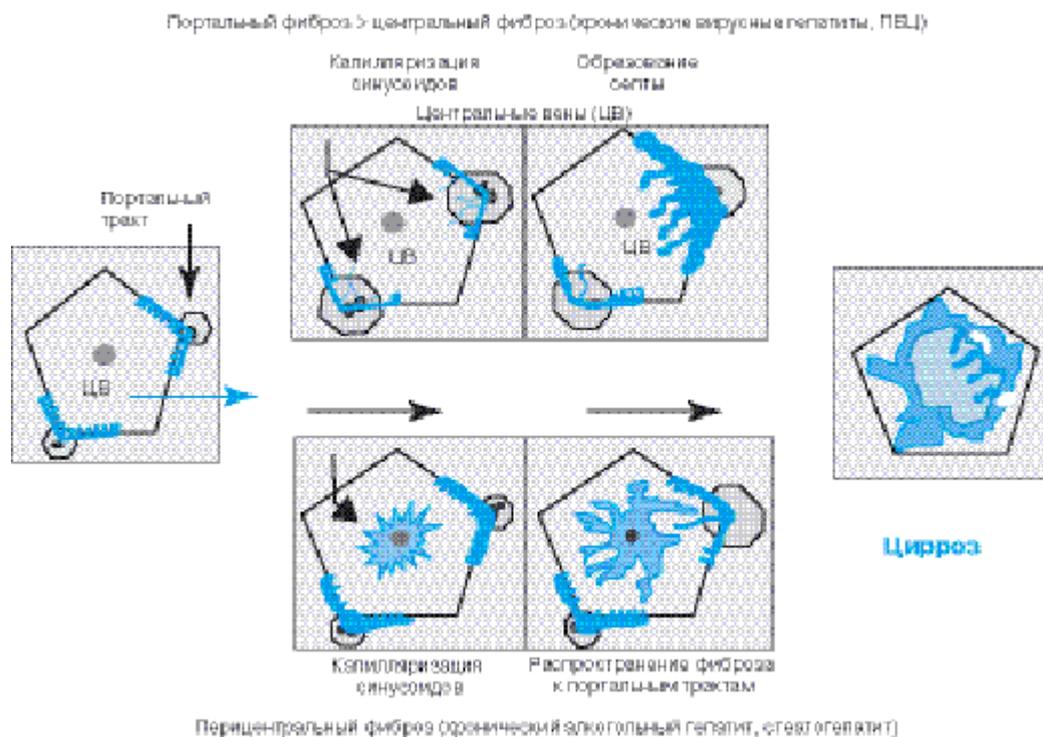
Так, по данным G. Colloredo и соавт., оптимальными для правильной (истинной) оценки фиброза следует считать размеры биоптата длиной не менее 1,5 см (лучше – 3 см), при минимальном диаметре биопсийной иглы 1,4 мм (лучше – 1,6 мм).

Неинвазивные методы

Учитывая определенную вероятность получения ошибочной оценки степени фиброза по данным гистологического исследования, в последние годы активно ведутся поиски специфических сывороточных маркеров фиброза. В качестве таких маркеров применяются компоненты ВКМ, участвующие в процессе печеночного фиброгенеза.

Сывороточные маркеры фиброза делят на следующие группы:

- 1) ферменты, участвующие в синтезе ВКМ, – лизил-, пролилгидроксилаза;
- 2) молекулы ВКМ – гиалуроновая кислота, коллаген IV или VI типа, ламинин;
- 3) предшественники зрелых форм коллагена – аминокотерминальный пропептид III проколлаген, карбоксикотерминальный пропептид коллагена I типа, пропептид коллагена IV типа;
- 4) ферменты, участвующие в регуляции деградации ВКМ, – *матриксная металлопротеиназа 2* (ММП-2), ТИМП-1 и ТИМП-2.



Дең. 5. Υαί ερώεу όεάδї çà

В исследовании Bayer Diagnostics (Bayer-AG, Prot.-0155) оценивалась корреляционная зависимость между 10 сывороточными маркерами фиброза и степенью его выраженности по данным пункционной биопсии печени. В исследование вошли больные хроническим вирусным гепатитом С, не получавшие лечения.

В качестве сывороточных маркеров фиброза исследовано содержание коллагена IV, VI и XIV типов, аминоктерминального пропептида III проколлагена, ламинина, тенасцина, гиалуроновой кислоты, ММП-2 и ТИМП-1. Мониторинг указанных показателей, включая данные биопсии печени, проводился с интервалом в 1 год.

По полученным результатам, степень фиброза коррелировала с содержанием коллагена IV типа, аминоктерминального пептида III проколлагена, гиалуроновой кислоты и ТИМП-1.

Генетические факторы

В качестве возможного диагностического и/или прогностического фактора развития фиброза рассматривается генетический полиморфизм. Так, развитие фиброза при некоторых болезнях печени может быть связано с полиморфизмом генов, кодирующих структуру TGF- β 1, матриксной металлопротеиназы 1-го типа (ММП-1), тканевого ингибитора ММП-1 (ТИМП-1), промоторов ИЛ-10 и TNF- α (ПБЦ).

При алкогольных заболеваниях печени:

- 1) ацетальдегид дегидрогеназа 2*2;
- 2) цитохром P450, аллель c2.

Медикаментозная коррекция фиброза

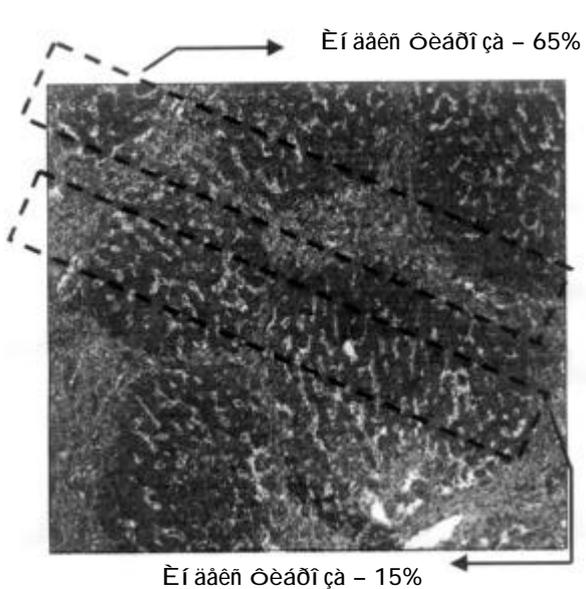
Оценка эффективности лечения хронических болезней печени обязательно должна учитывать его влияние на процесс фиброза. Возможно ли обратное развитие фиброза спонтанно или под воздействием антифибротических агентов?

Т. Rougnard и соавт. (2000) исследовали влияние комбинированной противовирусной терапии интерфероном α 2b и рибавирином на фиброз у больных хроническим гепатитом С. При этом ими установлены следующие критерии стойкого вирусологического ответа:

- 1) комбинированная терапия интерфероном и рибавирином;
- 2) длительность лечения (24–48 нед);
- 3) 2-й или 3-й генотип HCV;
- 4) низкая вирусная нагрузка (менее 3,5 млн копий);
- 5) молодой возраст (менее 40 лет);
- 6) фиброз F0/F1.

«Идеальная» антифибротическая терапия должна включать воздействие на различные патогенетические звенья фиброгенеза:

- 1) устранение действия причинного фактора, например, антивирусная терапия;



Ðåñ. 6. Æëí ï ñèý ï ä=áí è – «çí èí òí è» ñòáí ääðò ä äèäáí ï-
 ñèèèä òðí í è=áñèèð äí èäçí äé ï ä=áí è?

- 2) уменьшение воспаления в печени + воздей-
 ствие на иммунные механизмы воспаления;
- 3) обеспечение антиоксидантной защиты мемб-
 ран клеток печени;
- 4) торможение активации ЗК печени;
- 5) уменьшение профиброгенного потенциала
 активированных ЗК печени.

В настоящее время *возможности терапевти-
 ческого воздействия* на процесс фиброгенеза
 можно представить следующим образом:

- 1) обнаружение у хорошо известных «старых»
 препаратов антифибротических свойств;
- 2) разработка препаратов, способных воздейст-
 вовать на ранее неизвестные механизмы фиброза;
- 3) применение биотехнологий.

К числу «старых» препаратов, обладающих
 антифибротическим действием, относятся *проста-
 гландин E* (PGE₂), пентоксифиллин, фосфатидил-
 холин, донаторы оксида азота, витамин E, росвера-
 трол, α- и γ-интерферон, силимарин, ИЛ-10,
 НОЕ077 (сафиронил), гамма-линолевая кислота.
 В этом перечне препаратов заслуживают внимания
 пентоксифиллин и донаторы оксида азота.

Следующее направление – разработка препа-
 ратов, воздействующих на ранее неизвестные ме-
 ханизмы фиброгенеза: антагонисты рецепторов
 ЭТ, PDGF, антагонисты TGF-β, блокаторы
 Ca²⁺-каналов Т-типа, блокаторы K⁺-зависимых
 Ca²⁺-каналов, амилорид, ингибиторы активности
 Ras, фактор роста гепатоцитов.

Заключение

В настоящее время процесс фиброгенеза ак-
 тивно изучается. Исследуются методы его неинва-
 зивной оценки и возможности лечения. Решение
 этих проблем даст возможность клиницистам ди-
 агностировать это состояние на ранних стадиях и
 эффективно лечить хронические болезни печени,
 предупреждая их прогрессирование.

Evolution of liver fibrosis: from hepatitis to cirrhosis

Massimo Pinzani

Fibrogenesis – the universal process, which is based on redundant accumulation of proteins of extracellular matrix. The key role in this process belongs to stellate cells. The fibrosis type slightly differs according to the etiologic factor. Fibrosis diagnostics should be based on the assessment of prognostic factors, and methods of investigation, that give true perception of the illness's stage. The evaluation of the treatment efficacy of chronic liver disease should include assessment fibrosis dynamics as well. The «ideal» antifibrotic therapy should provide action on various stages of fibrosis development.

Key words: fibrogenesis, stellate cells, antifibrotic therapy.

УДК 616.381-002-022-07-08

Современные подходы к диагностике и лечению спонтанного бактериального перитонита

Ч.С. Павлов

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

В настоящей лекции изложены принципы диагностики, профилактики и лечения спонтанного бактериального перитонита (СБП), современные критерии подбора больных СБП и выбора наиболее эффективных схем лечения с учетом рекомендаций экспертов *Международного клуба по изучению асцита (IAC)*. Приведены алгоритмы обследования больных с различными формами «бактериального асцита». Описаны особенности течения СБП и факторы, определяющие его прогноз.

Ключевые слова: асцит, спонтанный бактериальный перитонит, диагностика, критерии, рекомендации, антибактериальная терапия.

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) является частым и тяжелым осложнением у больных с асцитом на фоне цирроза печени (ЦП).

В последние годы появилось много новых данных, касающихся вопросов лечения СБП. Экспертами *Международного клуба по изучению асцита (IAC)* разработан и опубликован консенсус по диагностике, лечению и профилактике данного осложнения. Основные положения консенсуса широко обсуждаются в ходе ежегодных конгрессов *Европейского общества по изучению печени (EASL)*. В окончательном варианте консенсус состоит из трех частей: *диагноз, лечение и профилактика СБП*.

При выработке рекомендаций эксперты EASL руководствовались принципами, изложенными в табл. 1.

Проведение парацентеза с диагностической целью: кому и когда?

Все больные ЦП и с асцитом подвержены риску развития СБП. Частота СБП у стационарных больных данной группы варьирует от 10 до 30%

(Rimola A. et al., 1991; Vas D.-J. et al., 1993). Диагностируемые во время госпитального лечения эпизоды СБП составляют примерно половину общего количества случаев СБП (Toledo C. et al., 1993; Navasa M. et al., 1996).

У большинства пациентов с СБП имеются клинические симптомы, указывающие на перитонеальную инфекцию: боль в животе, лихорадка, нарушение перистальтики. У части больных развитие СБП манифестирует прогрессирующим ухудшением функциональных показателей печени (появление и нарастание энцефалопатии) и почек (Llovet J. M. et al., 1993; Toledo C. et al., 1993; Rimola A. et al., 1995).

Необходимо помнить, что течение СБП может быть малосимптомным и бессимптомным. В таких случаях диагноз обычно устанавливается на основании результатов клинических и лабораторных исследований (Hoefs J. C. et al., 1982; Lafond P. et al., 1995).

Рекомендации. Парацентез с целью выявления СБП показан всем стационарным больным ЦП и с асцитом даже при отсутствии клинических признаков инфекции.

Показаниями к парацентезу являются:

а) местные признаки перитонеальной инфек-

Таблица 1

Рейтинг критериев оценки при выработке рекомендаций

Принцип	Критерий
1. Значимость	1. Увеличение продолжительности жизни 2. Совершенствование диагностики 3. Улучшение качества жизни 4. Вклад в понимание патогенеза 5. Уменьшение финансовых затрат
2. Достоверность	1. Подтверждены результатами по крайней мере одного рандомизированного контролируемого исследования 2. Подтверждены результатами по крайней мере одного: клинического исследования с хорошим дизайном без рандомизации исследования когорты клинических случаев статистического исследования с хорошим дизайном
3. Доказательность	Доказательства из: 1) клинической практики 2) научных исследований 3) документов, выработанных экспертами

ции – боль в животе, нарушение перистальтики кишечника (рвота, диарея, непроходимость);

б) системные проявления инфекции – лихорадка, лейкоцитоз, сепсис;

в) быстрое, без видимых причин нарастание печеночной энцефалопатии или недостаточности почек;

г) парацентез входит в программу обследования больных с асцитом и состоявшимся кровотечением из *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) с целью подбора *антибактериальной терапии* (АБТ);

Исследование асцитической жидкости

Перитонеальная инфекция вызывает воспалительную реакцию, в результате которой увеличивается количество *полиморфно-ядерных лейкоцитов* (ПЯЛ) в асцитической жидкости.

Несмотря на применение чувствительных лабораторных методов, микробную культуру из асцитической жидкости не удается получить у 40% больных с клиническими признаками СБП и повышенным содержанием в ней ПЯЛ (Castellote J. et al., 1990; Terg R. et al., 1992). Учитывая это обстоятельство, лечение целесообразно начинать до получения результата посева на стерильность.

Эмпирическую АБТ необходимо проводить при наличии местной воспалительной реакции и увеличенного количества ПЯЛ. По данным последних исследований, достаточным для постановки диагноза СБП является количество ПЯЛ, равное 250/мм³ (250 000/мл). Однако более специфичным является уровень ПЯЛ = 500/мм³, или 500 000/мл (Runyon B., 1991; Garcia-Tsao G. et al., 1992).

У больных с геморрагическим характером асцитической жидкости (количество эритроцитов

больше 10 млн/мл), который наблюдается при травматическом повреждении в результате неосторожного прокола, канцероматозе или выраженной коагулопатии, оценивать количество лейкоцитов необходимо из расчета 1 лейкоцит на 250 эритроцитов, что является нормой соотношения форменных элементов периферической крови (Hoefs J., 1981; Runyon B. et al., 1998).

Некоторые исследователи высказывают сомнения относительно диагностической ценности определения количества и процентного содержания лейкоцитов в асцитической жидкости при подозрении на СБП (Kline M., 1976; Wilson J., 1979).

Рекомендации. Подсчет количества лейкоцитов в асцитической жидкости может быть использован как критерий диагноза СБП. Количество лейкоцитов свыше 250 000/мл всегда говорит в пользу СБП и является достаточным основанием для начала АБТ.

Количество лейкоцитов свыше 500 000/мл – патогномичный признак СБП. Отказ от АБТ при количестве лейкоцитов от 250 000/мл до 500 000/мл неоправдан.

Количество лейкоцитов в асцитической жидкости меньше 250 000/мл исключает диагноз СБП. При геморрагическом характере асцитической жидкости (количество эритроцитов больше 10 млн/мл) результаты подсчета ПЯЛ необходимо трактовать исходя из соотношения 1 лейкоцит на 250 эритроцитов.

Отсутствие клинических симптомов не является достаточным основанием для исключения диагноза СБП.

Посев асцитической жидкости

Использование рутинных методов бактериологического исследования асцитической жидкости у

Таблица 2

Основные инфекционные агенты, выявляемые в асцитической жидкости

Возбудители	Частота, %
<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , бактерии родов <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i>	70
Бактерии родов <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Pneumococcus</i>	10–30
<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus</i> sp.	30

больных с клиническими признаками СБП, включая повышенное количество ПЯЛ в асцитической жидкости, более чем в 60% случаев дает негативный результат. Небольшое количество положительных результатов посевов асцитической жидкости на стерильность скорее всего связано с небольшой концентрацией бактерий.

Результаты проспективных сравнительных исследований посевов асцитической жидкости на кровяные среды, применяемые для определения стерильности крови в специальных для аэробов и анаэробов условиях, показали, что частота обнаружения бактерий достигает 90% (табл. 2).

Отсутствие возможности использования специфических методов культивирования даже при наличии стерильных сред дает отрицательный результат у 30–50% больных с повышенным количеством ПЯЛ в асцитической жидкости (Llovet J. et al., 1993; Rimola A., 1995). Вариант СБП, при котором повышенное количество лейкоцитов в асцитической жидкости сочетается с отрицательным результатом посева, называется *культуroneгативным лейкоциттоположительным асцитом*. Прогноз у больных с данным вариантом асцита мало отличается от прогноза при СБП (Pelletier G. et al., 1990; Terg R. et al., 1992).

У большинства больных СБП инфекционный агент, высеваемый из крови, является этиологическим фактором перитонита (Runyon B., 1984; Garcia-Tsao G., 1992).

Исследования осадка, полученного в результате центрифугирования асцитической жидкости, являются малоинформативными из-за низкой концентрации бактерий.

Рекомендации. Асцитическую жидкость сеют на кровяные среды, предназначенные для культивирования аэробов и анаэробов. Минимальное ее количество для посева – 10 мл.

Микроорганизмы, вызывающие СБП, могут быть обнаружены и в крови больных, поэтому целесообразно ее исследовать у пациентов с повышенным количеством ПЯЛ в асцитической жидкости до начала АБТ. Несмотря на ложноотрицательные результаты исследования асцитической жидкости и крови на стерильность пациентов с повышенным количеством ПЯЛ в асцитической жидкости необходимо расценивать как больных СБП. При постановке диагноза у данной группы больных целесообразно использо-

вать термин «*культуroneгативный СБП*» или просто «*СБП*».

Бактериальный асцит

Термин «*бактериальный асцит*» используется для обозначения колонизации асцитической жидкости бактериями при отсутствии в ней признаков воспалительной реакции. Диагноз бактериального асцита ставится в случаях выделения бактериальной культуры при количестве ПЯЛ менее 250 000/мл (Pelletier G. et al., 1991; Chu C.-M. et al., 1995).

Необходимо учитывать, что данная группа больных весьма неоднородна. У больных, имеющих общие и местные признаки экстраперитонимальной инфекции, возможно вторичное инфицирование асцитической жидкости при попадании возбудителя из дыхательных путей и органов мочеполовой системы. Часто возбудитель, высеваемый из асцитической жидкости, соответствует бактериальному спектру первичного очага инфекции.

Течение бактериального асцита у нелеченных больных вариабельно. Если отсутствуют лихорадка и боль в животе, то бактериальный перитонит имеет благоприятное течение. При наличии клинических симптомов болезни появление бактериального асцита свидетельствует о первой стадии СБП.

Рекомендации. Термин «*бактериальный асцит*» может быть использован у больных с клиническими показателями, отвечающими следующим критериям:

– положительная бактериальная культура, выделенная из асцитической жидкости, количество ПЯЛ менее 250 000 клеток/мл;

– отсутствие системных и местных признаков инфекции.

После постановки диагноза бактериального асцита (срок – 2–3 дня после парацентеза) рекомендуются повторные парацентезы с целью оценки динамики количества ПЯЛ и эффективности курса лечения.

Возможны *три* пути развития болезни:

1) в динамике количество ПЯЛ > 250 000 клеток/мл – целесообразно начать АБТ, так как высока вероятность трансформации бактериального асцита в СБП;

2) в динамике количество ПЯЛ < 250 000 клеток/мл и положительная бактериальная культура

— АБТ является наиболее адекватным способом лечения;

3) в динамике количество ПЯЛ < 250 000 клеток/мл и отрицательная бактериальная культура — дальнейший диагностический поиск нецелесообразен (можно рассматривать бактериальный асцит как разрешившийся спонтанно).

Больным с выделенной бактериальной культурой из асцитической жидкости, количеством ПЯЛ < 250 000 клеток/мл и симптомами экстраперитонеальной инфекции (пневмония, инфекция мочевыводящих путей и т. д.) необходимо назначать АБТ с учетом чувствительности выделенных культур к антибактериальным препаратам. Высока вероятность, что данный штамм микроба является этиологическим фактором экстраперитонеальной инфекции.

У большинства больных с положительной бактериальной культурой, количеством ПЯЛ меньше 250 000 клеток/мл и клиническими признаками экстраперитонеальной инфекции в течение нескольких дней развивается СБП. Следовательно, назначение АБТ является обоснованным.

Спонтанный транзиторный вторичный бактериальный перитонит

Часто при ЦП и асците развиваются перитонеальная инфекция и СБП. Встречаются случаи, когда бактериальный перитонит развивается вто-

рично в результате попадания инфекции из воспалительных очагов во внутренних органах или инфицирования при хирургических вмешательствах на брюшной стенке (Rimola A. et al., 1981; Runyon B. et al., 1984). Исключение упомянутых причин вторичного перитонита говорит в пользу диагноза СБП. В то же время необходимо помнить о возможности развития острой хирургической патологии, осложнением которой является вторичный перитонит. Напротив, хирургическое вмешательство при нераспознанном СБП может привести к выраженной декомпенсации ЦП (Garrison R. et al., 1984).

Клинические и лабораторные признаки вторичного перитонита изучены на небольшой выборке больных. Патогномичными признаками вторичного перитонита считаются:

а) отсутствие ответа на АБТ (отсутствие динамики или нарастания количества ПЯЛ в асцитической жидкости, определяемых при повторных парацентезах на фоне лечения);

б) выделение нескольких этиологических патогенов при бактериологическом исследовании асцитической жидкости (особенно получение роста анаэробов и грибов);

в) наличие двух из следующих признаков, выявляемых в асцитической жидкости: уровень глюкозы < 50 мг/дл, концентрация белка > 10 г/л, активность лактатдегидрогеназы выше нормального уровня в сыворотке крови.

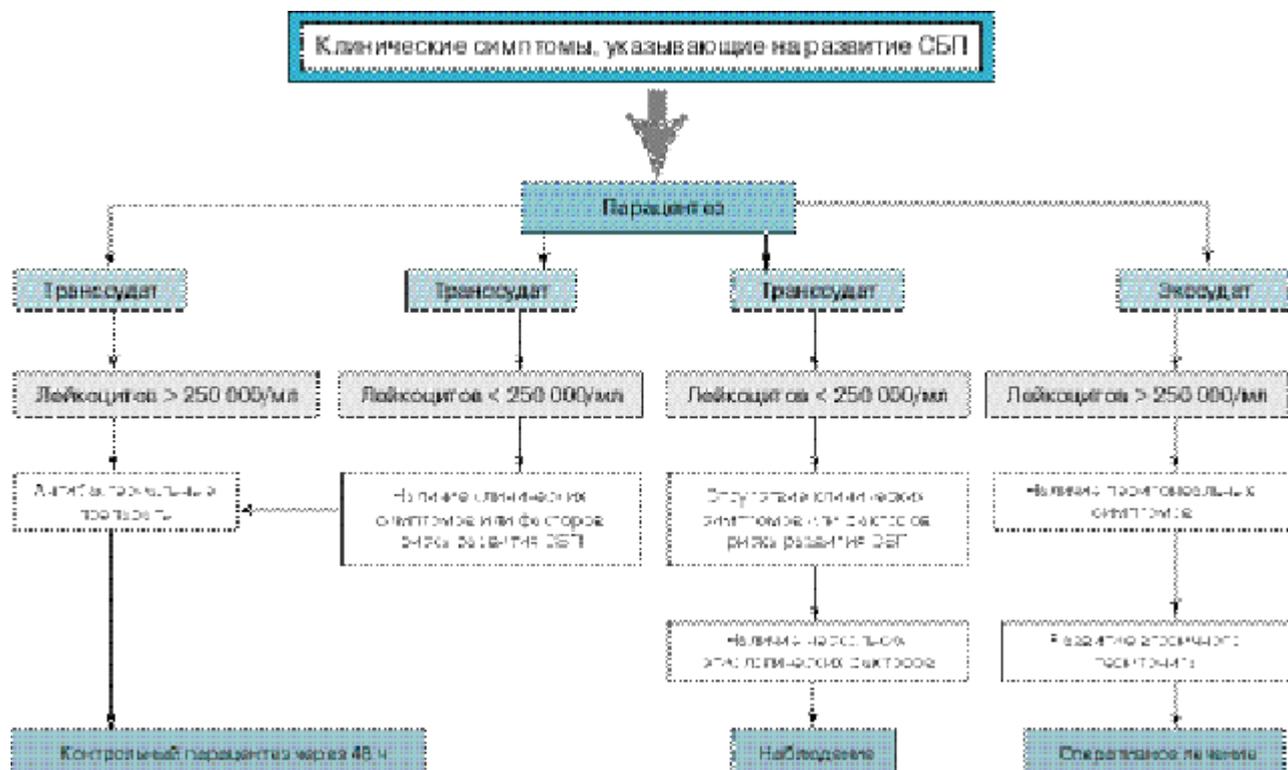


Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения СБП

Данные критерии высокочувствительны, но низкоспецифичны. Необходимы дальнейшие широкомасштабные исследования с целью установления клинической значимости различных симптомов при проведении дифференциальной диагностики между СБП и вторичным перитонитом.

Рекомендации. Развитие вторичного перитонита необходимо исключать при отсутствии ответа на АБТ и/или нарастании признаков воспаления в асцитической жидкости.

При подозрении на вторичный перитонит в спектр целей АБТ должны войти анаэробы и энтерококки, а первичный очаг верифицирован (рис. 1).

Лечение СБП

Антибактериальная терапия *ex juvantibus*.

Данный тип лечения целесообразно начать сразу после постановки диагноза инфекции, до получения бактериальной культуры и результатов анализа на чувствительность выделенных патогенов к антимикробным препаратам.

Наиболее частыми этиологическими факторами являются грамотрицательные аэробы семейства *Enterobacteriaceae* и *Streptococcus* spp., за исключением энтерококков (Rimola A. et al., 1991; Garsia-Tsao G. et al., 1992). Поэтому исходно АБТ должна перекрыть данный микробный спектр. Фармакокинетические свойства антибиотиков должны подходить для лечения перитонеальной инфекции (концентрация антибиотика в асцитической жидкости > МПК₉₀ для предполагаемого этиологического фактора).

При изучении эффективности действия антибактериальных препаратов при лечении СБП получены следующие результаты.

1. **Цефотаксим (клафоран)** — цефалоспорин III поколения, наиболее хорошо изучен при лечении СБП.

Результаты первого рандомизированного сравнительного исследования цефотаксима показали более высокую его эффективность при лечении СБП, чем комбинация *ампициллина* и *тобрамицина*. У больных, леченных цефотаксимом, не наблюдалось побочных эффектов его действия в виде нефротоксичности и дисбактериоза. В то же время эти два осложнения наблюдались более чем у 10% больных, леченных *ампициллином* и *тобрамицином*.

Результаты двух других рандомизированных контролируемых исследований позволили выбрать оптимальную дозу и длительность курса лечения цефотаксимом больных ЦП и СБП. В одном из этих исследований достигнута высокая эффективность пятидневного курса лечения цефотаксимом (2 г/8 ч). Сроки госпитализации, процент выздоровевших и летальность после данного курса терапии были сопоставимыми с пока-

зателями, полученными после десятидневного курса лечения такой же дозой (Runyon B., 1991).

Во втором исследовании определялась эффективность препарата при различных режимах дозирования. При дозировании препарата 2 г/6 ч и 2 г/12 ч получены аналогичные показатели выздоровления и выживаемости больных (Rimola A. et al., 1995).

Таким образом, на основании результатов исследований можно сделать вывод, что цефотаксим высокоэффективен при лечении СБП в дозах ниже среднетерапевтических и коротким курсом, что значительно уменьшает финансовые затраты на лечение.

Цефотаксим в упомянутых двух режимах дозирования обеспечивает адекватную подавляющую концентрацию в асцитической жидкости при СБП (Moreau L. et al., 1980; Runyon B. et al., 1991). Лечение доступно при использовании низких доз препарата: средняя стоимость препарата в Москве — 80 руб. 1 г.

2. **Другие цефалоспорины.** Частота разрешения СБП и выживаемость больных высоки при применении других цефалоспоринов, таких, как *цефонизид*, *цефтриаксон*, *цефтизоксим*, *цефтазидим* (Mercader G. et al., 1989; McCormick P. et al., 1997). Их эффективность сопоставима с эффективностью цефотаксима.

3. **Комбинированное лечение: аминогликозиды + β -лактамы антибиотиков.** Малая эффективность данной комбинации показана на примере использования *ампициллина* + *тобрамицина* в лечении инфекций при ЦП (Felisart J. et al., 1985).

Другие комбинации включают *цефалотин* + *гентамицин* или *тобрамицин*, *мезлоциллин* + *нетилмицин* (McCormick P. et al., 1997). При их применении достигаются умеренная эффективность и высокая частота развития нефротоксичности. С учетом этих обстоятельств данная комбинация антибактериальных препаратов не рекомендуется для применения *ex juvantibus* при СБП.

4. **Азтреонам** — моноциклический β -лактамный антибиотик, активный в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae* и неактивным к грамположительным коккам.

Результаты сравнительного применения азтреонама в комбинации с антибиотиками, подавляющими грамположительные бактерии, и *цефотаксима* показали более высокую эффективность последнего при лечении СБП (Ariza J. et al., 1991). Полученные результаты свидетельствуют о непригодности азтреонама в качестве препарата при лечении СБП *ex juvantibus*.

5. **Амоксициллин + клавулановая кислота** (ингибитор β -лактамаз). В пилотном исследовании комбинация амоксициллина 1 г/сут + 200 мг клавулановой кислоты показала эффективность в 85% случаев из 27 эпизодов СБП (Grange J. et al., 1990).

По данным другого исследования, эффективность комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты сопоставима с эффективностью цефотаксима при лечении СБП (Ricart E. et al., 2000).

При применении амоксициллина + клавулановой кислоты существенных побочных эффектов не отмечалось. Преимущество комбинации состоит в низкой стоимости курса лечения.

6. *Препараты, применяемые per os.* Удовлетворительное самочувствие большинства пациентов со СБП дает возможность назначения антибактериальных препаратов *per os*. Эффективность этого способа лечения показана в двух исследованиях.

В одном исследовании использована схема лечения таблетированным *пепфлоксацином* (*абакталом*) самостоятельно или в комбинации с другими пероральными антибиотиками — ко-тримоксазолом, амоксициллином, цефодроксилом и ко-тримоксазолом + метронидазолом (Silvain C. et al., 1989). Разрешение СБП достигнуто в 87% случаев, в 13% наблюдалась суперинфекция. Выживаемость больных составила 60%.

В другом контролируемом рандомизированном исследовании применяли *офлоксацин* (400 мг/12 ч) и внутривенно *цефотаксим* (2 г/6 ч) при неосложненном СБП — при отсутствии шока, кишечной непроходимости, кровотечениях из ЖКТ, глубокой энцефалопатии и уровня креатинина ниже 3 мг/дл (Navasa M. et al., 1996). Частота выздоровления больных, длительность курса лечения и выживаемость не отличались в двух группах сравнения. При применении офлоксацина *per os* не отмечено развития серьезных побочных эффектов, а стоимость последнего существенно ниже стоимости цефотаксима.

В настоящее время профилактика развития СБП проводится *хинолонами*. Результаты последних исследований указывают на высокую частоту распространения грамположительных кокков и хинолонорезистентных грамотрицательных бактерий (Llovet J. et al., 1997). Эту микрофло-

ру активно подавляет цефотаксим (Novella M. et al., 1997).

Рекомендации. АБТ *ex juvantibus* показана больным ЦП, у которых количество ПЯЛ в асцитической жидкости превышает 250 000/мл.

Могут быть использованы несколько антибактериальных препаратов, сопоставимых по эффективности: *цефотаксим* (*клафоран*), другие цефалоспорины (*цефоницид*, *цефтизоксим*, *цефтриаксон*, *цефтазидим*) или *амоксициллин + клавулановая кислота*.

Исследования соотношения *эффективность/стоимость* проведены только для клафорана. Оптимальная его доза — 2 г/12 ч, а минимальный курс лечения — 5 дней. Для остальных препаратов рекомендуется средняя терапевтическая доза, применяемая при других инфекциях. Дозу препаратов необходимо корректировать при признаках почечной недостаточности.

Больным с неосложненным СБП, не получавшим профилактического лечения, показано назначение *офлоксацина* в дозе 400 мг/12 ч (табл. 3).

Больным, у которых СБП развивается на фоне профилактического курса терапии хинолонами, показано лечение клафораном.

Сведений об эффективности хинолонов у больных с аллергией к β -лактамным антибиотикам нет. Применение аминогликозидов *ex juvantibus* нецелесообразно.

Оценка ответа на антибактериальную терапию

СБП разрешается у 90% больных на фоне лечения упомянутыми дозами препаратов.

Элиминация инфекции сопровождается исчезновением местных и системных признаков воспаления, уменьшением количества ПЯЛ (ниже 250 000/мл) и отсутствием роста бактерий при посеве асцитической жидкости, нормализацией количества лейкоцитов в крови (Follo A. et al., 1994; Rimola A. et al., 1995).

Таблица 3

 Лечение СБП *ex juvantibus*

Препарат	Спектр действия	Побочные эффекты	Рандомизированное исследование (автор, год)	Доза
Клафоран	Грам (+/-)	Значимых нет	Runyon, 1991 Rimola, 1995	2 г/8 ч в течение 5 дней 2 г/6 ч 2 г/12 ч
Другие цефалоспорины	Грам (+/-)	Значимых нет	Mercarder, 1989 Gormick, 1997	Средняя терапевтическая
Аминогликозиды + пенициллины	Грам (+/-)	Нефротоксичность	Felisart, 1985 Gorvick, 1997	Средняя терапевтическая
Азтреонам	Грам (-)	Значимых нет	Ariza, 1991	Средняя терапевтическая
Аугментин	Грам (+/-)	Значимых нет	Grange, 1990 Ricart, 2000	1 г/сут + 200 мг
Применяемые <i>per os</i> (фторхинолоны)	Грам (-)	Значимых нет	Silvain, 1989 Navasa, 1996	400 мг/12 ч

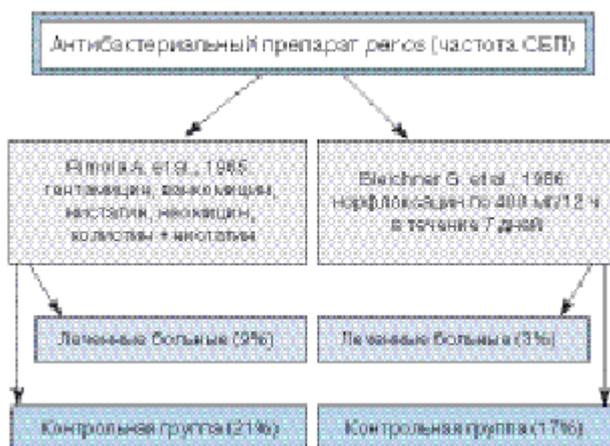


Рис. 2. Эффективность АБТ *per os*

Несмотря на достигнутые результаты, высокой остается летальность при СБП, что определяет необходимость быстрой и ранней оценки эффективности терапии. Ранний показатель эффективности АБТ — уменьшение количества ПЯЛ в асцитической жидкости через 48 ч после начала курса лечения. Данный критерий можно считать прогностическим при определении исхода лечения (Fong T.-L. et al., 1989).

Рекомендации. Эффективность терапии оценивают путем наблюдения за динамикой показателей воспалительных тестов и проведения повторных парацентезов через 48 ч после начала курса лечения с определением количества ПЯЛ в асцитической жидкости.

Лечение малоэффективно при быстром ухудшении состояния больного (в первые сутки после начала терапии) или при отсутствии динамики количества ПЯЛ в асцитической жидкости при повторном парацентезе.

Показателем неэффективной терапии считается количество ПЯЛ в асцитической жидкости, отличающееся менее чем на 25% от исходного уровня.

При неудовлетворительном результате лечения необходимо быстро заменить препараты с учетом чувствительности к ним выделенной микрофлоры, а при отсутствии ее роста — в зависимости от опыта врача.

Летальность больных, не ответивших на АБТ *ex juvantibus*, остается высокой. Это обстоятельство определяет необходимость дальнейшего поиска чувствительных методов ранней оценки эффективности лечения.

Профилактика СБП

Эффективность препаратов, применяемых в целях профилактики СБП, изучена на *двух* группах больных ЦП:

- 1) госпитализированных по поводу кровотечения из ЖКТ;
- 2) с асцитом.

Больные ЦП, у которых возникло кровотечение из верхних отделов ЖКТ, независимо от наличия у них асцита входят в группу высокого риска по инфекционным осложнениям. У 50% госпитализированных по поводу кровотечения больных развиваются инфекционные осложнения (Rimola A. et al., 1985; Hsieh W. et al., 1998).

Основная часть инфекционных агентов — представители кишечной микрофлоры. Это обстоятельство определяет направленность лечебных мероприятий, в первую очередь на деkontаминацию кишечника. Результаты двух рандомизированных контролируемых исследований показали высокую эффективность селективной пероральной деkontаминации кишечника у больных ЦП и с кровотечением.

В первой работе проведен сравнительный анализ различных комбинаций невсасывающихся антибиотиков (*гентамицин, ванкомицин и нистатин, неомицин, колистин + нистатин*). Применение этих препаратов сопровождалось достоверным снижением частоты возникновения инфекции с 35% в контрольной группе до 16% в группе лечения. Частота развития бактериемии и/или СБП (рис. 2) снизилась с 21 до 9% соответственно (Rimola A. et al., 1985).

Во второй работе изучалась эффективность перорального применения *норфлоксацина*. В опытах *in vitro* данный препарат показал очень высокую активность в отношении микробов, являющихся этиологическими факторами осложнений (Bleichner G. et al., 1986). Благодаря клиническому применению норфлоксацина в дозе 400 мг/12 ч в течение 7 дней уменьшилась частота инфекционных осложнений с 37% у лиц контрольной группы до 10% у леченных больных. Частота бактериемии и/или СБП снизилась с 17 до 3% соответственно.

Результаты двух исследований показали значительное снижение частоты инфекционных осложнений, вызванных бактериями кишечного происхождения. В то же время частота инфекций, вызванных организмами внекишечного происхождения, не изменилась.

Эффективность антибиотиков при парентеральном введении в целях профилактики инфекционных осложнений при ЦП и кровотечениях из ЖКТ изучена в трех контролируемых исследованиях. Применялись *три* режима дозирования препаратов (Soriano G et al., 1992; Bernard B. et al., 1995; Hsieh W. et al., 1998):

1) *офлоксацин* (сначала внутривенно, затем *per os*) и *амксициллин + клавулановая кислота* (внутривенно перед эндоскопическими исследованиями);

2) *ципрофлоксацин* и *амксициллин + клавулановая кислота* (внутривенно, после купирования кровотечения — *per os*);

3) *ципрофлоксацин* перорально.

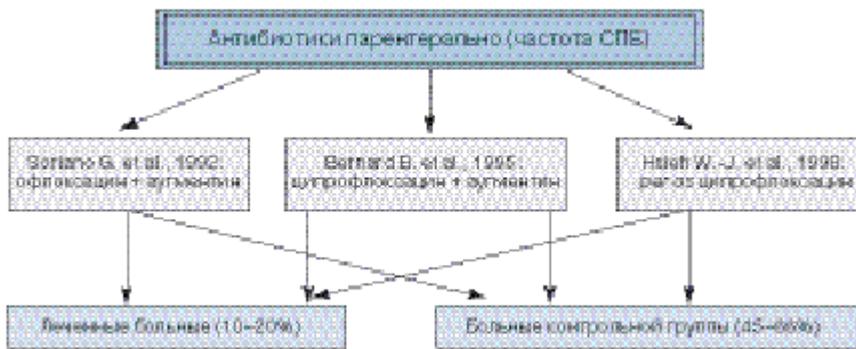


Рис. 3. Частота возникновения инфекционных осложнений у леченных больных составила 10–20% против 45–66% у больных контрольной группы (рис. 3).

Частота возникновения инфекционных осложнений у леченных больных составила 10–20% против 45–66% у больных контрольной группы (рис. 3).

У пациентов, получавших АБТ, не отмечены побочные реакции на используемые препараты, не возрастала частота инфекций, вызываемых резистентными к назначенной АБТ микробами. Выживаемость больных, получавших курс профилактического лечения, была выше, чем в контрольной группе (Bernard B. et al., 1999). Значимых отличий эффективности перорального и парентерального режимов введения антибиотиков не выявлено.

Оценка влияния препаратов, входящих в профилактический курс лечения, на частоту возникновения СБП не проводилась, так как во всех исследованиях больные с бактериемией и СБП входили в одну группу. Полученные результаты подтвердили необходимость назначения АБТ в целях профилактики СБП всем больным ЦП и с кровотечением из ЖКТ.

Рекомендации. Профилактический курс АБТ показан всем больным ЦП и с кровотечением из верхних отделов ЖКТ независимо от наличия или отсутствия асцита. Данная мера является эффективной профилактикой бактериальных осложнений, а ее применение увеличивает продолжительность жизни больных.

Профилактический курс АБТ можно осуществлять несколькими антибиотиками, а препаратом выбора является норфлоксацин, применяемый внутрь в дозе 400 мг/12 ч в течение 7 дней. Он недорогой, а его использование удобно для больных.

Инфицирование большинства больных происходит во время кровотечения. Перед началом профилактического курса лечения необходимо исключить СБП или другие очаги инфекции.

Больные ЦП и с асцитом без кровотечения. Высокий риск развития СБП определяется следующими условиями:

а) повторными эпизодами СБП в анамнезе — у 40–70% больных данной группы СБП возникает в течение года (Tito L. et al., 1988; Silvain C. et al., 1991);

б) отсутствием данных о СБП в анамнезе, но наличием высокого уровня билирубина в сыворотке крови и/или низкой концентрации белка в асцитической жидкости.

По данным Andreu и соавт. (1993), риск возникновения СБП у больных при ЦП с уровнем билирубина в крови выше 2,5 мг/дл составляет 43%. Необходимо учитывать, что реальная частота несколько меньше, так как больным, у которых возникало кровотечение из ЖКТ, АБТ с профилактической целью не назначалась. СБП во время госпитализации развился у 15% больных с уровнем белка в асцитической жидкости менее 10 г/л (Runyon B. et al., 1986).

По результатам других исследований, частота СБП у больных с кровотечениями, получивших курс профилактической АБТ, составила 20% (Llach J. et al., 1992), а у не получивших антибиотика была в 2 раза выше (Andreu et al., 1993).

У пациентов с высоким уровнем белка в асцитической жидкости без эпизодов СБП в анамнезе риск развития СБП составляет 0–3% в течение года. Проведение профилактических курсов лечения антибиотиками при эпизодах кровотечения из ЖКТ позволяет снизить частоту СБП (Llach J. et al., 1992).

У пациентов с высоким уровнем белка в асцитической жидкости без эпизодов СБП в анамнезе риск развития СБП составляет 0–3% в течение года. Проведение профилактических курсов лечения антибиотиками при эпизодах кровотечения из ЖКТ позволяет снизить частоту СБП (Llach J. et al., 1992).

Профилактика развития СБП при циррозе и асците без кровотечения

Селективная деконтаминация кишечника достигается назначением внутрь *норфлоксацина*.

Результаты *трех* рандомизированных контролируемых исследований показали эффективность перорального применения норфлоксацина с профилактической целью.

В первом исследовании изучалась эффективность длительного курса лечения препарата в дозе 400 мг/сут у больных с эпизодами СБП в анамнезе. Рецидивы СБП в течение года сократились с 68% у больных, получавших плацебо, до 20% у леченных *норфлоксацином*. Частота СБП, вызванного грамотрицательными аэробами, уменьшилась с 60 до 3% (Gines P. et al., 1990).

Во второе исследование были включены больные ЦП с уровнем белка в асцитической жидкости ниже 15 г/л, у которых имелись эпизоды СБП в анамнезе. Данной группе назначались курсы лечения *норфлоксацином* по 400 мг/сут. Риск возникновения внутрибольничного СБП снизился с 22% у больных контрольной группы до нуля в группе лечения (Soriano G. et al., 1991).

В третьем исследовании были включены больные ЦП с уровнем белка в асцитической жидкости ниже 15 г/л и без эпизодов СБП в анамнезе. Возникновения СБП в течение 6 мес не наблюдалось у больных, получавших *норфлоксацин* в дозе 400 мг/день в течение 6 мес, а в группе сравнения частота СБП составила 9% (Grange J. et al., 1998). СБП, вызванный грамотрицательной микрофлорой, наблюдался в 5% случаев.

Вывод исследований: короткий период наблюдения, отсутствие статистически достоверных отличий частоты СБП в различных группах и небольшой процент СБП, вызванного грамотрицательной микрофлорой, не позволяют рекомендовать *норфлоксацин* в качестве препарата выбора при профилактическом курсе лечения.

Другие режимы АБГ. А. Rolachon и соавт. в 1995 г. изучали эффективность шестимесячного профилактического курса лечения *ципрофлоксацином* в дозе 750 мг/нед у больных с эпизодами СБП в анамнезе. Результаты исследования показали снижение частоты СБП у пациентов с ЦП и низким уровнем белка в асцитической жидкости с 22% (контрольная группа) до 4% (леченные больные).

N. Singh и соавт. в 1995 г. с профилактической целью применили длительный курс *сульфаметоксазолом-триметопримом* по 2 таблетки в течение 5 дней в неделю при ЦП и асците. Частота возникновения СБП за время исследования составила 3% у леченных больных и 27% — в контрольной группе. Небольшое количество обследованных (30 в каждой группе) и отсутствие группирования по факторам риска возникновения СБП (высокий и низкий уровни белка в асцитической жидкости, отсутствие или наличие эпизодов СБП в анамнезе) затрудняют интерпретацию результатов исследования.

Анализ результатов четырех рандомизированных контролируемых исследований эффективности применения *хинолонов* и *сульфаметоксазола-триметоприма* с профилактической целью показал увеличение продолжительности жизни леченных больных (Bernard B. et al., 1998).

Через 5 мес после назначения профилактического курса терапии выживаемость составила 82% в группе лечения и 73% — в контрольной группе. Разделение по факторам риска (высокий и низкий уровни белка в асцитической жидкости, отсутствие или наличие эпизодов СБП в анамнезе) не проводилось.

Анализ экономической целесообразности показал, что проведение профилактического курса терапии более экономично, чем назначение диагностических процедур и лечебного курса антибиотиков (Inadoni J. et al., 1997).

Длительные курсы лечения антибактериальными препаратами приводят к возникновению резис-

тентных штаммов бактерий (Pidcock L. et al., 1998). Назначение *фторхинолонов* с профилактической целью приводит к уменьшению количества грамотрицательных аэробов в кишечнике и увеличению доли грамположительных бактерий, в частности *Staphylococcus aureus*, и появлению резистентных к данной группе препаратов представителей семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa* (Antonio D. et al., 1994; Terg R. et al., 1998).

Результаты профилактических курсов лечения фторхинолонами у больных, у которых выделялась хинолонорезистентная микрофлора (*Pseudomonas* spp. и грамположительные бактерии), показали неэффективность этих препаратов (Rolachon A., 1995).

B. Campillo и соавт. изучали в 1998 г. спектр бактерий, вызывавших инфекции у больных, получавших и не получавших профилактический курс лечения фторхинолонами. В 67% случаев инфекция у больных, не получавших профилактическое лечение, вызывалась грамотрицательными бактериями, тогда как у пациентов, леченных фторхинолонами, в 79% случаев этиологическим фактором явилась грамположительная микрофлора, в том числе метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*. Встает вопрос о необходимости проведения мониторинга за возникновением хинолонорезистентных штаммов, которые могут явиться причиной увеличения частоты СБП.

Продолжительность жизни пациентов после эпизода СБП составляет 1 год в 30–50% случаев и 2 года — в 25–30% (Altaian C. et al., 1995; Vac D.J., 1996).

Пациенты с СБП должны рассматриваться как потенциальные кандидаты на трансплантацию печени (Kilpe V. et al., 1993).

Рекомендации. Длительное назначение *норфлоксацина* в дозе 400 мг/сут рекомендуется больным ЦП и с наличием эпизодов СБП в анамнезе.

С учетом короткой продолжительности жизни после эпизода СБП необходимо ставить вопрос о включении фамилии пациента в лист ожидания на трансплантацию печени.

Назначение антибактериальных препаратов больным без эпизодов СБП в анамнезе и с высоким уровнем белка в асцитической жидкости (более 10 г/л) нецелесообразно, но необходимо при возникновении кровотечения из ЖКТ.

Нет единого мнения в отношении больных, у которых в анамнезе отсутствуют данные о СБП и низок уровень белка в асцитической жидкости (менее 10 г/л).

Целесообразность назначения профилактического курса лечения должна обсуждаться в каждом конкретном случае (табл. 4).

Таблица 4

Препараты и схемы лечения цирроза печени и асцита без кровотечения

Препараты	Схема введения <i>per os</i>	Частота СБП, леченные/контроль, %	Исследование
Норфлоксацин	400 мг/сут при госпитализации	0/22	G. Soriano et al., 1990
Норфлоксацин	400 мг/сут в течение месяца	20/68	P. Gines et al., 1990
Норфлоксацин	400 мг/сут в течение 6 мес	0/9	J. Grange et al., 1998
Ципрофлоксацин	750 мг/нед в течение 6 мес	4/22	A. Rolachon et al., 1995
Сульфаметоксазол + триметоприм	960 мг/5 дней в неделю в течение 6 мес	3/27	N. Singh et al., 1995

Выводы

1. Антибактериальная терапия *ex juvantibus* показана больным циррозом печени, у которых количество полиморфно-ядерных лейкоцитов в асцитической жидкости превышает 250 000/мл. Могут быть использованы клафоран по 2 г/12 ч в течение 5 дней или ципрофлоксацин по 750 мг/24 ч в течение недели.

2. Профилактический курс антибактериальной терапии показан всем больным циррозом печени и с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта независимо от наличия или

отсутствия асцита. Препаратами выбора являются фторхинолоны (норфлоксацин внутрь в дозе 400 мг/12 ч в течение 7 дней).

3. Длительное назначение фторхинолонов (норфлоксацин 400 мг/сут) рекомендуется больным циррозом печени и при наличии эпизодов спонтанного бактериального перитонита в анамнезе.

4. После установления диагноза спонтанного бактериального перитонита целесообразно ставить вопрос о записи фамилии пациента в лист ожидания трансплантации печени.

Список литературы

1. Буеверов А.О. Асцит и спонтанный бактериальный перитонит // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2002. — С. 156–161.
2. Павлов Ч.С. Как выбрать антибиотик для лечения спонтанного бактериального перитонита? // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2002. — № 3. — С. 8–16.
3. Bernard B. et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis // Hepatology. — 1999. — Vol. 29. — P. 1655–1661.
4. Campillo B et al. Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin // Clin. Infect. Dis. — 1998. — Vol. 26. — P. 1066–1070.
5. Hsieh W.-J. et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding // Amer. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 93. — P. 962–966.
6. Navasa M. et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 111. — P. 1011–1017.
7. Rimola A. et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 32. — P. 142–153.
8. Runyon B.A. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis // M. Feldman et al., editors. Sleinger & Fordtrans. Gastrointestinal and liver disease. — 6th ed. — Vol. 2. — Philadelphia: Saunders W.B. Co, 1998. — P.1310–1313.
9. Runyon B.A. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis // Hepatology. — 1998. — Vol. 27. — P. 264–272.
10. Terg R. et al. Effects of oral ciprofloxacin on aerobic gram-negative fecal flora in patients with cirrhosis: results of short- and long- term administration with daily and weekly dosages // Hepatology. — 1998. — Vol. 29. — P. 437–442.

The modern approaches to diagnostics and treatment of spontaneous bacterial peritonitis

Pavlov Ch.S.

Present lecture presents principles of diagnostics, prophylaxis and treatment of *spontaneous bacterial peritonitis* (SBP), modern criteria of SBP patients selection and choice of the most effective treatment regimens, according to the guidelines of the *International ascites club* (IAC) experts. The algorithms of the patients with various forms of «bacterial ascites» management are given. Features of clinical course and prognostic factors for patients with SBP are depicted.

Key words: ascites, spontaneous bacterial peritonitis, diagnostics, criteria, guidelines, antibacterial therapy.

УДК [616.831.322+616.36]-004-07

Болезнь Вильсона

(Клиническое наблюдение)

М.В. Маевская¹, А.В. Ведерникова¹, В.Т. Ивашкин¹, М.С. Новрузбеков²,
О.И. Андрейцева², И.В. Александрова², А.В. Чжао²

¹Кафедра и клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, ²Московский городской центр трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского)

Болезнь Вильсона – редкая форма поражения печени, обусловленная нарушением метаболизма меди. Нервная система также вовлекается в патологический процесс. Описание результатов клинического наблюдения пациента с циррозом печени и неврологической симптоматикой подтверждает необходимость включения в дифференциальный диагноз болезни Вильсона у лиц молодого возраста с измененными печеночными тестами, показывает возможность трансплантации печени у таких больных – единственного эффективного метода лечения на данной стадии болезни. Трансплантация дает возможность пациенту избавиться как от печеночных, так и неврологических проявлений болезни Вильсона.

Ключевые слова: болезнь Вильсона, трансплантация печени.

Врач-гастроэнтеролог часто сталкивается с нарушениями функции нейропсихической сферы у больных с тяжелыми формами поражения печени. Синдром энцефалопатии практически всегда сопутствует циррозу печени класса С по Чайльду–Пью, часто развивается при острой печеночной недостаточности. Лечение пациентов с алкогольной или лекарственной зависимостью, как правило, требует совместных действий интерниста и психиатра из-за вовлечения в патологический процесс нервной системы.

Самостоятельная неврологическая симптоматика и отклонения психики наблюдаются при редкой форме поражения печени – *болезни Вильсона*, основу которой составляет нарушение метаболизма меди. Это наследственная болезнь с аутосомно-рецессивным путем передачи, характеризующаяся избыточным накоплением меди в печени, а затем и в других органах. Частота ее распространенности – 1 на 30 000 населения [1, 2]. Патологический ген располагается в 13-й хромосоме.

Болезнь Вильсона проявляется преимущественно в молодом и подростковом возрасте. Первичное накопление меди в печени может протекать бессимптомно либо манифестировать острым или хроническим гепатитом. Стертая клиническая симптоматика (небольшая желтуха, астенический синдром, умеренные изменения показателей печеночных проб) часто обуславливает диагностирование болезни только на стадии цирроза.

Последующее накопление меди в центральной нервной системе приводит к нервно-психическим нарушениям, проявляющимся, как правило, в 20–30-летнем возрасте в виде дизартрии и дисфонии, брадикинезии, атаксии, тремора, хорееподобных движений, повышенной саливации.

Психические нарушения варьируют от неврозов до психозов. Появляется характерное выражение лица с бедной мимикой, называемое «маскообразным». Отложение меди в роговице приводит к образованию колец Кайзера–Флейшера. При болезни Вильсона могут поражаться также почки, кожа, сердце, костно-суставная и эндокринная системы [1, 2].

Приводим описание нашего клинического наблюдения болезни Вильсона.

Больной А., 20 лет, поступил в клинику с жалобами на отеки голеней и стоп, общую слабость, сонливость, затруднение речи.

Из анамнеза известно, что в 1997 г. впервые были обнаружены изменения показателей результатов биохимических анализов крови, характер которых остался неизвестен. До 2001 г. вел активный образ жизни, не обследовался и не лечился. В 2001 г. появились отеки голеней и стоп, для выявления причины которых прошел стационарное обследование. Со слов матери (медицинская документация отсутствует), отеки ног рассматривались как проявление гипоальбуминемии на фоне печеночной недостаточности, природа которой оставалась неизвестной.

Осенью 2001 г. речь стала монотонной и замедленной. Для уточнения диагноза пациент был госпитализирован в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, где впервые исследован уровень церулоплазмينا и обнаружено его снижение до 0,14 мкг/дл (норма — 0,20–0,63 мкг/дл). С предположительным диагнозом болезни Вильсона был направлен в нашу клинику для уточнения природы заболевания и выбора оптимальной лечебной тактики.

Из анамнеза жизни известно, что пациент учится на 4-м курсе МГТУ, воздействия профессиональных вредностей никогда не было. В детстве перенес простудные заболевания. Курил с 17 до 19 лет по 2–3 сигареты в день, с 2000 г. не курит. Употребление алкоголя и наркотических веществ отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Семейный анамнез: отец погиб в 1996 г. в результате несчастного случая, мать здорова, брат (15 лет) также здоров.

При поступлении в клинику состояние средней степени тяжести. Положение активное. Во времени, пространстве и собственной личности ориентирован. Отмечается дневная сонливость. Речь монотонна и замедлена, возникают периоды афазии (особенно при волнении) длительностью до 15 мин. Лицо амимично, маскообразное, рот приоткрыт. Интеллект сохранен (студент вуза). Трemor рук.

Кожный покров бледный, желтушный. Сосудистые звездочки на груди и спине. Гинекоматия. Отеки голеней и стоп. Над легкими — жесткое дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД = 120/70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений — 72 в минуту.

Живот округлой формы, несколько увеличен. При перкуссии определяется притупление звука во фланках. Поверхностная и глубокая пальпация живота безболезненна во всех отделах. Размеры печени по Курлову — 11×10×9 см. На вдохе пальпируется нижний край печени — острый, плотной консистенции. Размеры селезенки при перкуссии — 15×6 см. Пальпирующийся нижний полюс плотной консистенции. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

На основании анализа клинической картины болезни и данных осмотра пациента установлен предварительный диагноз: *цирроз печени неуточненной этиологии, класс С по Child–Pugh; портальная гипертензия; асцит; печеночная энцефалопатия I степени.*

При дифференциальной диагностике в первую очередь имелась в виду болезнь Вильсона. В пользу этого диагноза свидетельствуют молодой возраст пациента, тяжелая форма поражения печени, снижение уровня сывороточного церулоплазмينا, нервно-психические нарушения (маскообразное лицо, монотонная замедленная речь с периодами афазии).

Тем не менее снижение уровня церулоплазмينا может быть проявлением нарушения белково-синтетической функции печени при ее поражении другой природы. На этом основании в круг дифференциального диагноза включены аутоиммунный гепатит с исходом в цирроз печени и вирусный цирроз печени, которые также часто встречаются у пациентов молодого возраста.

При клиническом анализе крови выявлена *трехростковая цитопения*: Нb — 117 г/л, эр. — $3,39 \times 10^{12}$ /л, цв. пок. — 1,08 (уровень сывороточного железа в норме — 101 мкг/дл), л. — $3,17 \times 10^9$ /л., без изменения лейкоцитарной формулы, тромбоциты — $53,2 \times 10^9$ л.

Развитие цитопении можно объяснить увеличением селезенки с формированием гиперспленизма.

При *биохимическом анализе крови* обнаружены признаки воспаления: активность АЛТ повышена в полтора раза — 60 ед./л, АсАТ — в 3,3 раза (131 ед./л), уровень γ -глобулинов увеличен в полтора раза — 37,5%. Обращало внимание повышение уровня билирубина за счет концентрации обеих фракций (общий билирубин — 3,5 мг/дл, прямой — 0,9 мг/дл), незначительное повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы — 77 и 106 ед./л соответственно. Функция печени была нарушена, о чем свидетельствовали низкий уровень сывороточного альбумина (2,2 г/л) и значение протромбинового индекса (70%).

Для исключения вирусной природы болезни исследовали маркеры вирусов гепатита В и С. Все они оказались отрицательными (HBsAg, HBsAb, HBcorAb, HCVAb). Диагноз аутоиммунного гепатита отвергнут на основании отрицательного спектра аутоантител — антиядерных, к митохондриям, печеночно-почечным микросомам и гладкомышечным (ANA, AMA, ALKM-1 и SMA).

При анализе мочи и кала отклонений от нормы не обнаружено.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости подтверждено наличие в ней жидкости, выявлены гепатомегалия с неровным контуром печени и выраженной диффузной неоднородностью паренхимы, спленомегалия (164×57 мм), признаки портальной гипертензии (диаметр воротной вены — 14 мм, селезеночной — 12 мм).

При эзофагогастродуоденоскопии обнаружены варикозно расширенные вены пищевода диаметром до 0,7 мм, эрозивный рефлюкс-эзофагит, антральный гастрит, дуоденит, дуоденогастральный рефлюкс.

При повторном исследовании обнаружено снижение уровня церулоплазмينا крови до 14,1 мг/100 мл (норма — 20–40 мг/100 мл), что дало основание считать наиболее вероятным диагнозом *болезни Вильсона.*

Следующий этап диагностики — осмотр пациента окулистом с использованием щелевой

лампы, при котором выявлено *кольцо Кайзера – Флейшера*.

В качестве дополнительного метода исследования проведена магнитно-резонансная томография головного мозга. Обнаружены изменения подкорковых ядер, вероятнее всего, обусловленные нарушением метаболизма меди. На этом этапе обследование пациента было закончено.

Учитывая характерную клиническую симптоматику в сочетании с низким уровнем церулоплазмينا сыворотки крови и обнаружение кольца Кайзера – Флейшера, сформулирован следующий диагноз: *болезнь Вильсона; цирроз печени, класс C по Child–Pugh (13 баллов); портальная гипертензия; асцит; варикозное расширение вен пищевода; печеночная недостаточность; энцефалопатия I степени; неврологические расстройства (дисартрия, моторная афазия, тремор)*.

В лечении болезни Вильсона помимо диеты с исключением медьсодержащих продуктов применяют медьхелатирующие препараты (D-пеницилламин). Однако они противопоказаны на стадии цирроза. Трансплантация печени – единственный метод, который может спасти жизнь больному и привести к излечению болезни.

В клинике пациенту проводили симптоматическую терапию. Для борьбы с отеочно-асцитическим синдромом назначили мочегонные препараты (верошпирон, фуросемид), внутривенно капельно раствор альбумина, а для уменьшения давления в системе воротной вены – неселективные β -блокаторы и, кроме того, гепа-мерц и дюфалак.

Стадия болезни явилась основанием для включения фамилии больного в лист ожидания трансплантации печени.

После выписки из стационара у больного А. кратковременно улучшилось состояние: уменьшилось проявление симптомов энцефалопатии и разрешился отеочно-асцитический синдром. Тем не

менее в домашних условиях рецидивировала, а затем стала быстро нарастать неврологическая симптоматика: тремор, афазия, плохой сон и беспокойное поведение.

Через 2 нед в условиях Московского городского центра трансплантации печени на базе НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского больному выполнена *ортотопическая аллотрансплантация печени*. На рисунке (см. 1-ю сторону обложки) представлен этап операции. Показана уменьшенная в размерах печень пациента с признаками крупноузловой цирроза. Послеоперационный период протекал гладко. Проводилась иммуносупрессивная терапия по стандартной схеме.

В настоящее время пациент находится дома, чувствует себя удовлетворительно. Неврологическая симптоматика постепенно регрессировала. При выписке в крови отмечалась нормализация количества форменных элементов крови, активности сывороточных аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и уровня билирубина. Восстановилась функция печени, о чем свидетельствуют нормальный уровень сывороточного альбумина и отсутствие отклонений в коагулограмме. *Уровень церулоплазмينا крови повысился до 18 мг/100 мл.*

В заключение следует отметить, что болезнь Вильсона – редкая патология, протекающая с неврологической симптоматикой, поражением печени и других органов. О ней всегда нужно помнить при обследовании молодых пациентов с измененными печеночными тестами.

Скрытое течение болезни с минимальными клинико-биохимическими проявлениями на начальной стадии часто приводит к поздней верификации диагноза, несвоевременно начатой терапии и соответственно к неблагоприятному прогнозу для больных, единственным спасением которых становится трансплантация печени.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина.

– М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2002. – С. 220–235.

2. Schiff's Diseases of the Liver. – 1th ed. – Philadelphia; New York, 1999. – Vol. 2. – P. 1091–1106.

Wilson's disease

(Clinical case presentation)

Mayevskaya M.V., Vedernikova A.V., Ivashkin V.T., Novruzbeikov M.S., Andreytseva O.I., Alexandrova I.V., Chzhao A.V.

Wilson's disease – infrequent liver disease caused by copper metabolism impairment. Nervous system is also involved to the pathological process. Clinical case of a liver cirrhosis patient with neurologic symptoms confirms, that Wilson's disease should be taken into account at differential diagnosis in young persons with elevated hepatic enzymes. Article also demonstrates possibility of liver transplantation – the only effective method of treatment at this stage of disease. The transplantation eliminates both hepatic and neurological symptoms of Wilson's disease.

Key words: Wilson's disease, liver transplantation.

УДК 616.149-008.341-02:616.36-004

Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени

Д.В. Гарбузенко

(Челябинская государственная медицинская академия)

В обзоре литературы представлены данные о патогенезе портальной гипертензии. Описаны гемодинамические нарушения при циррозе печени, значение сосудистой сети гастроэзофагеального соединения. Рассмотрены факторы риска кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

Ключевые слова: портальная гипертензия, гемодинамика, варикозно расширенные вены пищевода и желудка, кровотечение.

Портальная гипертензия (ПГТ) — один из ведущих синдромов, характерных для цирроза печени (ЦП). Тяжесть ее основных клинических проявлений, как правило, определяет прогноз и тактику лечения. В связи с этим патогенез ПГТ целесообразно рассматривать без отрыва от природы свойственных ей осложнений. Среди них наиболее опасными являются кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, главным источником которых служат варикозно расширенные вены пищевода и желудка.

Определяющими параметрами печеночной перфузии считаются величины портального и артериального печеночного кровотока, портального сосудистого сопротивления, портального давления и градиента давления между воротной и нижней полостью венами (портальнопеченочный градиент). Постоянство печеночного кровотока контролируется действием внутренних и внешних факторов.

В физиологических условиях спланхическое полнокровие после приема пищи в результате поступления в воротную циркуляцию вазоактивных веществ, таких, как глюкагон, секретин, холецистокинин, желчные кислоты и другие, существенно не увеличивает портальный приток вследствие компенсаторного уменьшения кровотока по селезеночной вене [27]. Хорошо также известно постоянство перфузии печени за счет равновесия между портальной и артериальной печеночной циркуляцией (так называемый артериальный буферный ответ) [1].

Портальное сосудистое сопротивление в норме регулируется сфинктером, расположенным в постсинусоидальном участке печеночной вены [37]. Величина портального давления, как правило, не превышает 10 мм рт. ст. при портальнопеченочном градиенте давления около 7 мм рт. ст. [19].

Различные патологические состояния (ишемия, гипоксия, стресс и др.) запускают ряд нейрогуморальных механизмов, отвечающих за постоянство перфузии печени. Ангиотензин, норадреналин, стимуляция печеночных симпатических нервов, повышая сопротивление в области пресинусоидальных сфинктеров портальных венул [18], а эндотелин-1, вызывая сокращение непосредственно синусоидальных клеток [29], значительно увеличивают портальное сосудистое сопротивление. Местно действующие вазодилаторы — простагландин I₂ (простациклин) и оксид азота (NO) — его уменьшают [25].

Гемодинамические нарушения при циррозе печени

Существуют две теории патогенеза ПГТ при ЦП (см. рисунок). Основой одной из них (*backward flow*) является увеличение печеночного сосудистого сопротивления, преимущественно на уровне синусоидов [35]. Факторы, повышающие резистентность, делятся на статические, связанные с фиброзом и формированием узлов регенерации, которые нарушают архитектуру печени

Вместе с тем нормализация портального давления не наступает. Напротив, наблюдается гипердинамическое состояние внутриорганного кровотока, сопровождающееся увеличением сердечного выброса и уменьшением периферического сосудистого сопротивления, что приводит к хронизации портальной гипертензии (теория *forward flow*).

Спланхническое полнокровие вследствие вазодилатации и внутриорганного венозного застоя снижает эффективный объем крови. Развивается тенденция к артериальной гипотонии, что вызывает активацию ренин-ангиотензиноподостероновой и симпатической нервной систем, высвобождение натрийуретического фактора, повышение выработки норадреналина. Однако, как показали исследования, чувствительность сосудов к циркулирующим эндогенным вазоконстрикторам при ПГТ значительно снижена [30].

Причиной гипердинамического состояния внутриорганного кровотока могут быть поступающие через сеть естественных портокавальных шунтов вазоактивные вещества, такие, как глюкоагон, простагландины, аденозин, желчные кислоты и другие [3], а также бактериальный липополисахарид [20], обычно устранимый печенью.

Действительно, эндотоксемия при ЦП прямо или опосредованно через цитокиновый каскад стимулирует NOS эндотелия сосудов, увеличивая продукцию NO [10]. В частности, гиперактивность NOS при ПГТ отмечена в аорте [31] и верхней брыжеечной артерии [4].

Установлено, что у больных ЦП с эндотоксемией повышено содержание нитритов и нитратов как в плазме [11], так и в моче [13]. Кроме того, предполагается, что вследствие избыточной продукции NO уменьшается активность протеинкиназы С. Это обстоятельство способствует снижению чувствительности сосудов к циркулирующим вазоконстрикторам [5].

Сосудистая структура гастроэзофагеального соединения в норме и при портальной гипертензии

В области гастроэзофагеального соединения связь между портальным и системным кровообращением осуществляется преимущественно через левую желудочную и так называемые коронарную и заднюю желудочную вены, и представляется чрезвычайно сложной.

Левая желудочная вена, дренируя обе желудочные поверхности, восходит по малой кривизне влево в малый сальник к пищеводному отверстию диафрагмы, где сообщается с венами пищевода. Затем, изгибаясь обратно вниз и вправо позади сальниковой сумки, впадает в воротную вену.

Под терминами «*коронарная вена*» и «*задняя желудочная вена*» подразумевают соответственно

анастомозы между левой и правой желудочными венами и левой и короткими желудочными венами. В норме они не выражены и имеют клиническое значение при гемодинамических нарушениях, характерных для ЦП [15].

Между пищеводом и желудком выделяют *четыре* сосудистые зоны. При ПГТ они играют роль естественных портокавальных шунтов и обозначены как желудочная, палисадная, перфорирующая и стволовая зоны [40].

1. *Желудочная зона*. Ее вены локализируются в собственной пластинке слизистой оболочки и в подслизистой основе проксимального отдела желудка и расположены продольно. Ближе к пищеводу они более многочисленны, имеют малый диаметр и образуют группы из нескольких небольших продольных сосудов. В дистальной же части желудочной зоны вены в подслизистом слое сливаются, формируя большие извилистые стволы, дренирующиеся в сосуды системы воротной вены.

2. *Палисадная зона* является продолжением желудочной зоны. Она начинается в проекции гастроэзофагеального соединения и простирается на 2–3 см выше его. Вены здесь расположены беспорядочно в непосредственной близости друг от друга и проходят параллельно и продольно, как палисадник.

Выявлены многочисленные анастомозы как между ними, так и между сосудами желудочной зоны. В области гастроэзофагеального соединения они локализируются в подслизистой основе, пронизывают мышечную пластинку слизистой оболочки и проходят в собственной пластинке преимущественно в продольном направлении.

В проксимальной части палисадной зоны вены одновременно сходятся в одной точке и, перфорируя мышечную пластинку слизистой оболочки, переходят опять в подслизистую основу в виде четырех или пяти больших стволов. Между ними существуют поперечные дугообразные анастомозы. В этой зоне не обнаружено вен, перфорирующих мышечную оболочку пищевода.

3. *Перфорирующая зона*. Вены перфорирующей зоны, расположенной на 3–5 см выше гастроэзофагеального соединения, не так однородны и постоянны.

В собственной пластинке слизистой оболочки пищевода (как продолжение вен палисадной зоны) сосуды формируют пять полигональных сетей и перфорируют мышечную оболочку. На наружной поверхности пищевода они представляют собой внешние пищеводные вены, и ввиду их сходства с музыкальными символами были обозначены как *вены-«скрипичные ключи»* (англ. — *«treble clef» veins*).

4. *Стволовая зона* определена как область от 8 до 10 см в длину с нижним краем на 5 см выше гастроэзофагеального соединения.

Большие продольные венозные стволы, обнаруженные здесь в собственной пластинке, представляют собой продолжение полигональных сосудистых сетей перфорирующей зоны. В проксимальной части у них небольшой диаметр. Между ними имеются несколько поперечно ориентированных анастомозов.

Перфоранты, расположенные беспорядочно вдоль этой зоны, проходят из подслизистой основы на внешнюю поверхность пищевода.

Палисадная зона — наиболее важное звено в сосудистой структуре гастроэзофагеального соединения. Вены здесь находятся преимущественно в собственной пластинке. Их поверхностное расположение снижает до минимума сопротивление венозному кровотоку, которое в противном случае возникло бы в зоне высокого давления в области нижнего пищеводного сфинктера.

Большое количество сосудов мелкого калибра в палисадной зоне, имеющих продольный ход параллельно друг другу, идеально приспособлены к физиологическим колебаниям давления при дыхании, которые приводят к двунаправленности циркуляции. Когда венозный отток происходит в каудальном направлении, желудочная зона собирает и дренирует кровь в систему воротной вены.

В случае оттока в краниальном направлении венозные стволы и многочисленные вены, прободящие мышечную оболочку пищевода (вены «скрипичные ключи») в перфорирующей зоне, посылают кровотоки кнаружи от просвета пищевода, преимущественно в непарную вену [16].

Известно, что портопеченочный градиент давления у больных ЦП определяется двумя факторами:

- 1) порталным сосудистым сопротивлением;
- 2) резистентностью в коллатеральной сети.

Исследования показали, что его увеличение до 12 мм рт. ст. способствует формированию пищеводно-желудочных варикозов [9]. Однако примерно у 50% он не развивается и лишь у 9–36% достигает больших размеров [6]. Это связано с различными путями гепатофугального кровотока, которые могут развиваться при ПГТ, а гастроэзофагеальное соединение является только одним из них.

Наиболее крупные варикозы, как правило, локализируются в 2–3 см выше и в 2 см ниже кардии. Они располагаются либо в виде палисадника, либо полос, преимущественно поверхностно в собственной пластинке слизистой оболочки. Для первого типа характерны расширенные внутриэпителиальные каналы и мелкие множественные поверхностные вены, для второго — несколько расширенных субэпителиальных поверхностных и глубоких подслизистых вен, перфорирующих эпителий [12].

Факторы риска кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка

Эндоскопическая оценка выраженности варикоза и состояния слизистых оболочек пищевода и желудка у больных ЦП имеет важное значение для определения риска гастроэзофагеальных кровотечений. При этом предлагается следующая классификация степени варикозного расширения вен пищевода и желудка [26].

Пищеводный варикоз (ПВ):

- ПВ (0) — отсутствие;
- ПВ (1) — прямой;
- ПВ (2) — извитой;
- ПВ (3) — четкообразный.

Желудочный (фундальный) варикоз (ЖВ):

- ЖВ (0) — отсутствие;
- ЖВ (1) — извитой;
- ЖВ (2) — четкообразный;
- ЖВ (3) — опухолеподобный.

Считается, что ведущим фактором, способствующим разрыву варикозных узлов, является комбинация повышения давления внутри их просвета и слабости стенки сосуда. По закону Лапласа напряжение сосудистой стенки (T) пропорционально величине внутрисосудистого давления (P), диаметру сосуда (D) и обратно пропорционально толщине его стенки (W):

$$T = P \cdot D / W.$$

Очевидно, что вероятность кровотечения при больших варикозах выше [42].

Поверхностное расположение варикозно расширенных вен, их связь с наполненными кровью внутриэпителиальными каналами, которые соответствуют эндоскопическим понятиям «вишнево-красные пятна» или «варикоз на варикозе» (англ. — *cherry red spots, varices on top of the varices*), а также воспалительные изменения слизистых оболочек пищевода и желудка играют существенную роль в разрыве варикозных узлов. При этом не исключается роль эндотелина-1 [28].

На основании эндоскопических находок рассчитан прогностический индекс (PI), позволяющий предсказывать риск кровотечения, включающий в себя три независимых показателя: степень пищеводных (A) и желудочных (B) варикозов, выраженность гастропатии (C) [24]:

$$PI = (A \cdot 0,0395) + (B \cdot 0,705) + (C \cdot 0,878),$$

согласно которому у больных с индексом менее 2,56 вероятность кровотечения составляет 0–20% в течение первого года наблюдения. Если же он превышает 4,51, то его угроза возрастает до 81–100%.

Другой важный фактор развития кровотечения — повышение портального градиента давления выше 12 мм рт. ст. [7]. В немалой степени это зависит от стадии ЦП (согласно критериям Child–Pugh) [23]. С другой стороны, его величину нельзя рассматривать статически.

Во-первых, у больных с ПГТ отмечены суточные колебания этого показателя: прогрессирующее уменьшение от полудня к вечеру с минимальными значениями к 19 ч и постепенный подъем в течение ночи с достижением исходного уровня к 9 ч [8].

Во-вторых, увеличение градиента зафиксировано после приема пищи [22], этанола [39], при повышении внутрибрюшного давления, например, вследствие асцита [17].

Очевидно, что у больных с высоким риском развития варикозного кровотечения даже небольшие изменения портального давления могут быть клинически значимыми.

В последние годы благодаря внедрению в исследовательскую и медицинскую практику доплеровской ультрасонографии появилась возможность измерять кровоток в сосудах внутренних органов. Установлено, что индекс полнокровия системы воротной вены коррелирует с величиной портального градиента давления и может служить независимым фактором риска ва-

рикозного кровотечения [36]. При этом увеличению селезеночного венозного кровотока придается решающее значение [41].

Заключение

Массивные кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка нередко приводят к фатальному исходу. Важно понимать причину этого тяжелого осложнения, чтобы правильно определить стратегию и тактику лечения данной категории больных.

Анализ литературы показывает, что основу патогенеза составляют следующие ключевые механизмы:

- 1) повышение портального сосудистого сопротивления и гипердинамическая внутриорганный циркуляция при ЦП способствует хронизации ПГТ;
- 2) особенности кровообращения в области гастроэзофагеального соединения и нарушения, обусловленные портальной гипертензией, приводят к развитию здесь варикозного расширения вен и к изменениям в слизистых оболочках пищевода и желудка;
- 3) спонтанное повышение давления в системе воротной вены на фоне предшествующей ПГТ может быть причиной кровотечений из пищеодно-желудочных варикозов.

Список литературы

1. *Alexander B., Mathie R.T.* Diminished hyperemic response of the hepatic artery to portal venous occlusion (the buffer response) in Asian hybrid minipigs: a comparison of the response to the observed in dogs // *J. Comp. Physiol. B.* — 1993. — Vol. 163. — P. 5–10.
2. *Arthur M.J.P.* Progress in liver fibrosis // *Cells of the Hepatic Sinusoid* / Eds. *E. Wisse et al.* Kupffer Cell Found. — Leiden, 1995. — Vol. 5. — P. 372–376.
3. *Benoit J.N., Granger D.N.* Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension // *Semin. Liver Dis.* — 1986. — Vol. 6, № 4. — P. 287–298.
4. *Cahill P.A., Wu Y.P., Sitzmann J.V.* Nitric oxide synthase activity in portal hypertension // *Hepatology.* — 1993. — Vol. 18, № 5. — P. 141A.
5. *Chagneau C., Tazi K.A., Heller J.* et al. The role of nitric oxide in the reduction of protein kinase C — induced contractile response in aortae from rats with portal hypertension // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 33, № 1. — P. 26–32.
6. *Chalasani N., Imperiale T.F., Ismail A.* et al. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis // *Amer. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94, № 11. — P. 3285–3291.
7. *Feverly J., Nevens F.* Oesophageal varices: assessment of the risk of bleeding and mortality // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — Vol. 15, № 8. — P. 842–848.
8. *Garcia-Pagan J.C., Feu F., Castells A.* et al. Circadian variations of portal pressure and variceal hemorrhage in patients with cirrhosis // *Hepatology.* — 1994. — Vol. 19, № 3. — P. 595–601.
9. *Garcia-Tsao G., Groszmann R.J., Fisher R.L.* et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding // *Hepatology.* — 1985. — Vol. 5, № 3. — P. 419–424.
10. *Genesca J., Gonzalez A., Segura B.* et al. Interleukin-6, nitric oxide, and clinical and hemodynamic alterations of patients with liver cirrhosis // *Amer. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94, № 1. — P. 169–177.
11. *Guarner C., Soriano G., Tomas A.* et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia // *Hepatology.* — 1993. — Vol. 18, № 5. — P. 1139–1143.
12. *Hashizume M., Kitano S., Sugimaschi K., Sueishi K.* Three-dimensional view of the vascular structure of the lower esophagus in clinical portal hypertension // *Hepatology.* — 1988. — Vol. 8, № 6. — P. 1482–1487.
13. *Hori N., Takahashi H., Okanoue T.* et al. Nitric oxide production in patients with chronic liver diseases // *Hepatology.* — 1993. — Vol. 18, № 5. — P. 101A.
14. *Kamath P.S., Carpenter H.A., Lloyd R.V.* et al. Hepatic localization of endothelin-1 in patients with idiopathic portal hypertension and cirrhosis of the liver // *Liver Transpl.* — 2000. — Vol. 6, № 5. — P. 596–602.
15. *Kimura K., Ohto M., Matsutani S.* et al. Relative frequencies of portosystemic pathways and renal shunt formation through the «posterior» gastric vein: portographic study in 460 patients // *Hepatology.* — 1990. — Vol. 12, № 4. — P. 725–728.
16. *Kimura T., Moriyasu F., Kawasaki T.* et al. Relationship between esophageal varices and azygos vein evaluated by cineportography // *Hepatology.* — 1991. — Vol. 13, № 5. — P. 858–864.
17. *Kravetz D., Bildozola M., Argonz J.* et al. Patients with ascites have higher variceal pressure and wall tension, than patients without ascites // *Amer. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95, № 7. — P. 1770–1775.
18. *Lautt W.W., Greenway C.V., Legare D.J.* Index of contractility: quantitative analysis of hepatic venous distensibility // *Amer. J. Physiol.* — 1991. — Vol. 260 (Gastrointest. Liver Physiol., 23). — G. 325–332.

19. *Lebrec D.* Haemodynamic assessment // *Bailliere's Clin. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 9, № 4. — P. 759–764.
20. *Lee F.-Y., Wang S.S., Yang M.C.* et al. Role of endotoxaemia in hyperdynamic circulation in rats with extrahepatic or intrahepatic portal hypertension // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1996. — Vol. 11, № 2. — P. 152–158.
21. *Lee S.S., Hadengue A., Girod C.* et al. Reduction of intrahepatic vascular space in the pathogenesis of portal hypertension // *Gastroenterology.* — 1987. — Vol. 93, № 1. — P. 157–161.
22. *Lee S.S., Hadengue A., Moreau R.* et al. Postprandial hemodynamic responses in patients with cirrhosis // *Hepatology.* — 1988. — Vol. 8, № 3. — P. 647–651.
23. *Le Moine O., Hadengue A., Moreau R.* et al. Relationship between portal pressure, esophageal varices, and variceal bleeding on the basis of the stage and cause of cirrhosis // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32, № 7. — P. 731–735.
24. *Merkel C., Zoli M., Siringo S.* et al. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients // *Amer. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95, № 10. — P. 2915–2920.
25. *Mittal M.K., Gupta T.K., Lee F.Y.* et al. Nitric oxide modulates hepatic vascular tone in normal rat liver // *Amer. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 267, № 3, pt.1. — P. 416–422.
26. *Nakano R., Iwao T., Oho K.* et al. Splanchnic hemodynamic pattern and liver function in patients with cirrhosis and esophageal or gastric varices // *Amer. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92, № 11. — P. 2085–2089.
27. *Nishida O., Moriyasu F., Nakamura T.* et al. Relationship between splenic and superior mesenteric venous circulation // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 98, № 3. — P. 721–725.
28. *Ohta M., Pai R., Kawanaka H.* et al. Expression of endothelin-1 and endothelin A and B receptors in portal hypertensive esophagus of rats // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 51, № 1. — P. 57–67.
29. *Oshita M., Takei Y., Kawano S.* et al. Roles of endothelin-1 and nitric oxide in the mechanism for ethanol-induced vasoconstriction in rat liver // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 91, № 4. — P. 1337–1342.
30. *Paquet K.J.* Causes and pathomechanisms of oesophageal varices development // *Med. Sci. Monit.* — 2000. — Vol. 6, № 5. — P. 915–928.
31. *Pateron D., Tazi K.A., Sogni P.* et al. Role of aortic nitric oxide synthase 3 in the systemic vasodilatation of portal hypertension // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119, № 1. — P. 196–200.
32. *Pena L.R., Mill D.B., McClain C.J.* Treatment with glutathion precursor decreases cytokine activity // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 1999. — Vol. 23, № 1. — P. 1–6.
33. *Rockey D.* The cellular pathogenesis portal hypertension: stellate cell contractility, endothelin, and nitric oxide // *Hepatology.* — 1997. — Vol. 25, № 1. — P. 2–5.
34. *Sarela A.I., Mihaimed F.M., Batten J.J.* et al. Hepatic and splanchnic nitric oxide activity in patients with cirrhosis // *Gut.* — 1999. — Vol. 44, № 5. — P. 749–753.
35. *Shibayama Y.* On the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis of the liver // *Liver.* — 1988. — Vol. 8. — P. 95–99.
36. *Sosa E., Hervas M., Blanco M.* et al. Color duplex doppler ultrasonography in the evaluation of the risk of esophageal varices bleeding in cirrhotic patients // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — Vol. 23, № 10. — P. 466–469.
37. *Tsugawa K., Legare D.J., Lauth W.W.* Hepatic venous resistance site in the dog: localization and validation of intrahepatic pressure measurements // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1987. — Vol. 65. — P. 352–359.
38. *Tsugawa K., Hashizume M., Migou S.* et al. Role of nitric oxide and endothelin-1 in a portal hypertensive rat model // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 1097–1105.
39. *Verma-Ansil B., Carmichael F.J., Saldivia V.* et al. Effect of ethanol on splanchnic hemodynamics in awake and unrestrained rats with portal hypertension // *Hepatology.* — 1989. — Vol. 10, № 6. — P. 946–952.
40. *Vianna A., Hayes P.C., Moscoso G.* et al. Normal venous circulation of the gastroesophageal junction // *Gastroenterology.* — 1987. — Vol. 93, № 4. — P. 876–889.
41. *Yin X.Y., Lu M.D., Huang J.F.* et al. Color doppler velocity profile assessment of portal hemodynamics in cirrhotic patients with portal hypertension: correlation with esophageal varices bleeding // *J. Clin. Ultrasound.* — 2001. — Vol. 29, № 1. — P. 7–13.
42. *Zoli M., Merkel C., Magalotti D.* et al. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: a prospective study // *Amer. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95, № 2. — P. 503–508.

Pathogenesis of portal hypertension at liver cirrhosis

(Review of literature)

Garbuzenko D.V.

Literature review presents the data on portal hypertension pathogenesis. Hemodynamic changes at liver cirrhosis, significance of the vascular network of gastroesophageal junction are presented. The risk factors for bleeding from esophageal and gastric varicose veins are discussed.

Key words: portal hypertension, hemodynamics, varicose vein of esophagus and stomach, bleeding.

УДК 616.36-002.14:578.891

Значимость факторов риска в развитии хронических вирусных гепатитов В и С

О.И. Яхонтова, М.Э. Шубина, Л.Н. Валенкевич, Л.В. Баранова, Н.В. Вунш, С.Ф. Луковникова

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Петрозаводского государственного университета, Республиканская станция переливания крови, Республиканская инфекционная больница, Республика Карелия)

Изучались частота носительства *вирусов гепатитов В и С* (HBV и HCV) у 48 500 доноров и влияние таких факторов, как донорство, гемотрансфузии и наркомания, у 162 больных *хроническим вирусным гепатитом* (ХВГ) В и 129 больных ХВГ С. Анти-HCV у доноров выявлялся чаще, чем HBsAg – $1,50 \pm 0,12$ и $0,80 \pm 0,08\%$ соответственно. Частота факторов риска у больных распределялась следующим образом: при ХВГ В донорство выявлено у 14,3%, гемотрансфузии – у 1,1%, при ХВГ С донорство установлено у 37,9%, гемотрансфузии – у 5,5%, наркомания – у 11,7%. ХВГ С у больных с любыми факторами риска характеризовался более тяжелым течением, чем ХВГ В. Наиболее тяжелым оно было у наркоманов. Течение ХВГ В и С у доноров сопровождалось преобладанием цитолитического синдрома. У больных с гемотрансфузиями в анамнезе был более выражен иммуновоспалительный синдром.

Ключевые слова: факторы риска, донорство, гемотрансфузии, наркомания, хронические вирусные гепатиты В и С, клиническое течение.

Распространение *хронических вирусных гепатитов* (ХВГ) связано с передачей инфекции различными путями и с действием так называемых факторов риска. К ним относятся:

- 1) переливание крови и гемокомпонентов;
- 2) донорство;
- 3) парентеральное введение лекарственных препаратов;
- 4) гетеро- и в большей степени гомосексуальные контакты;
- 5) наркомания с внутривенным введением наркотиков;
- 6) инвазивные методы исследования и лечения;
- 7) контакт с кровью зараженных;
- 8) татуировка.

Это основные факторы риска, хотя не исключаются и бытовые.

Привлекает внимание такой фактор риска передачи вирусов, как донорство. При этом условия забора крови у доноров должны, казалось бы, гарантировать отбор здоровых доноров от зараженных *вирусами гепатитов В и С* (HBV и HCV). Тем не менее донорство как фактор риска в трансмиссии вирусных болезней печени занимает важное место [16].

Во всех странах с различной частотой среди доноров выявляются носители HBV и HCV. Распространенность HBsAg среди доноров в мире варьирует от 0,1 до 15% [14].

В России HBsAg выявляется в среднем у 1,1% доноров [13]. Частота выявления anti-HCV у доноров в мире составляет 0,01–4% [14]. В России этот показатель различается в зависимости от региона. По данным ряда авторов, он колеблется от 0,4 до 3,2% [1, 3, 5, 13].

Одним из факторов риска заражения HBV и HCV является потребление наркотических инъекционных препаратов. Частота выявления маркеров гепатита В среди потребителей наркотиков достигает 60% [10]. HBV среди потребителей наркотиков, по результатам исследований В.В. Богач с соавт. (2000), обнаруживался у 14,5%. Частота носительства anti-HCV

у потребителей наркотических препаратов еще больше — 60–80% [10]. У 50% наркоманов выявляют антитела к двум вирусам — В и С [6].

Гемотрансфузии как фактор риска являлись частой причиной передачи HBV и HCV. По распространенности и тяжести клинических последствий *посттрансфузионные гепатиты* (ПТГ) занимают ведущее место среди гемотрансмиссивных инфекций [13].

В различных странах удельный вес частоты ПТГ различен: в Австралии, Финляндии и Голландии достигает 5%, в США, Японии, Германии — 10%, Испании и Италии — 21% [13]. В странах СНГ этот показатель менее 10% [13].

HBV является причиной ПТГ в 25–50% случаев, HCV — в 50–70% [13, 14]. По данным С.Д. Подымовой (1998) [11], частота ПТГ С составила 10–13% в 1981 г. и до 0,57% — в 1992 г.

Таким образом, значимость влияния различных факторов риска в возникновении гепатитов В и С в разных странах неодинакова.

Цель настоящего исследования — изучение частоты носительства HBV и HCV у доноров и частоты таких факторов риска, как донорство, гемотрансфузии, наркомания у больных ХВГ В и С. Представляли также практический интерес результаты сравнительного анализа клинической картины у больных хроническим формами гепатитов В и С с различными факторами риска и выявление возможного их влияния на течение ХВГ.

Материал и методы исследования

Частота выявления маркеров гепатитов В и С у 48 500 доноров определялась по результатам ретроспективного анализа данных их обследования в Петрозаводске с 1994 по 1999 г.

Полнота обследования доноров определялась в соответствии с «Инструкцией по медицинскому освидетельствованию доноров крови, плазмы, клеток крови» (1995, 1998). Для определения HBsAg применяли тест-системы иммуноферментного анализа с использованием рекомбинантного антигена «АквагепВ-Аг-1, иммунокомб» (Израиль), «ВектогепВ — HBs-антиген» (фирма «Вектор-Бест»). Anti-HCV выявляли с помощью тест-систем «Аквапаст», «Детектор анти-ВГС (core и NS4)», «АкваГепС-АТ», «РекомбиБест анти-ВГС (к core и неструктурным антигенам NS3, NS4, NS5 области генома)». Кроме того, применяли подтверждающие тесты «РекомбиБест анти-ВГС» и «РекомбиБест ВГВ».

Изучали также клиническую картину у 182 больных ХВГ В и у 145 больных ХВГ С, из них обследован 31 больной ХВГ В и 54 — ХВГ С. Проанализированы истории болезни 151 больного ХВГ В и 91 — ХВГ С, лечившихся в стационаре с 1999 по 2000 г.

Сравнительный анализ клинической картины проводили между двумя группами пациентов с учетом степени активности инфекционного процесса. У 36 больных отмечалась неактивная фаза, и они не вошли в группы сравнения.

Таким образом, в работе приведены данные изучения 162 больных ХВГ В и 129 — ХВГ С с различной степенью активности.

Сравнивались данные общеклинических тестов, печеночных проб, иммунологического статуса. Инструментальная диагностика включала ультразвуковое исследование. У части больных изучалась морфологическая картина по результатам пункционной биопсии печени.

Сыворотки больных исследовали на маркеры HBV — HBsAg, anti-HBcor IgM и IgG, HBeAg, anti-HBe, анти-HBs. Маркерами HCV служили anti-HCV IgG и anti-HCV cor IgM.

В группах больных ХВГ В и ХВГ С были выделены пациенты с *минимальной, умеренной и выраженной* степенью активности. У каждого пациента оценивали факторы риска, такие, как донорство в анамнезе и гемотрансфузии. Отдельно была выделена группа больных ХВГ С, использовавших наркотические средства ($n=17$), что составило 11,7%. Среди больных ХВГ В подобного контингента лиц не было.

Бытовые, сексуальные контакты, эпизодические инъекции лекарственных препаратов, стоматологическая помощь и другие факторы риска, не имевшие четкой временной связи с развитием ХВГ, были объединены в отдельную группу.

Результаты исследования и их обсуждение

В 1994–1999 гг. у обследованных доноров HBsAg выявлялся со средней частотой $0,80 \pm 0,08\%$ ($0,62–1,4\%$) и тенденцией к снижению с 1,46% в 1994 г. до 0,62% в 1999 г. Частота anti-HCV за 6 лет составили $1,50 \pm 0,12\%$ ($1,13–2,05\%$), имея тенденцию к увеличению выявления с 1,76% в 1994 г. до 2,05% в 1998 г. и некоторому снижению этого показателя в 1999 г. — 1,33%. Это было достоверно чаще, чем выявление HBsAg ($p < 0,01$).

При увеличении активности АлАТ частота выявления HBsAg и anti-HCV возрастала до 7,2 и 12,9% соответственно ($p < 0,05$).

Итак, anti-HCV у доноров выявляется достоверно чаще, чем HBsAg ($p < 0,01$).

В свою очередь, среди больных отмечался различный процент доноров. Так, из числа больных ХВГ В доноры составили 14,3%, а из числа больных ХВГ С донорами в анамнезе были 37,9% (табл. 1).

Таким образом, частота носительства HCV у доноров и число доноров среди больных

Таблица 1

Частота носительства HBV и HCV у доноров и частота доноров в группах больных хроническими вирусными гепатитами В и С, %

Показатель	$p \pm m_p$	p
Частота носительства у доноров:		
HBsAg	0,80±0,08	< 0,001
anti-HCV	1,50±0,12	
Частота доноров в группах больных хроническим вирусным гепатитом:		
В	14,3±2,6	< 0,001
С	37,9±4,0	

ХВГ С преобладают над частотой носительства HBsAg как у доноров, так и над числом доноров среди больных ХВГ В (табл. 1).

Причем выявляемое носительство HBV и HCV у доноров значительно меньше, чем число доноров среди больных ХВГ В и ХВГ С. Такая достоверная разница заставляет предполагать, что у какой-то части доноров при обследовании на пункте переливания крови маркеры вирусов не выявляются, в том числе, возможно, из-за того, что у них определяются не все необходимые маркеры. Для ХВГ В — это наличие маркера anti-HBcor при отсутствии HBsAg.

Anti-HBcor — более чувствительный тест, чем HBsAg, но он не входит в скрининговое тестирование при обследовании доноров. Выявление anti-HBcor IgM также не входит в скрининговое исследование, но его наличие указывает на фазу репликации HBV. Такая кровь является контаминированной, а сам донор носителем HBV на том или ином этапе развития инфекции — острой или обострения хронической.

Для HCV — это может быть ситуация, когда донор, будучи уже больным острым гепатитом, обследуется в период «серологического окна», когда антитела (anti-HCV IgG) еще не определяются [12, 17, 18]. Этот период может составлять 5–6 нед. Кроме того, важно определение anti-HCV cor IgM, что указывает на репликацию вируса.

Наконец, в последние годы все шире обсуждается вопрос об определении самих нуклеиновых кислот вирусов — ДНК при HBV и РНК при HCV методом полимеразной цепной реакции у доноров гемокомпонентов [8], так как персистенция вируса может наблюдаться и при нормальной активности аминотрансфераз.

Указанные причины могут обуславливать несоответствие между показателями носительства HBV и HCV у доноров и удельным весом числа самих доноров в группах с уже развившимся ХВГ В и ХВГ С. Кроме того, доноры с выявленным носительством HBV и HCV «отбраковываются» и повторно могут уже не попадать на донорский пункт. А больные ХВГ

В и ХВГ С являются как бы своеобразным резервуаром, где число их накапливается [15].

Итак, причина развития у доноров крови ХВГ может быть связана как с отсутствием выявляемости у них HBV и HCV при тестировании крови применяющимися маркерами, когда нужно использовать более показательные для диагностики маркеры [7] и более широкий их спектр с различной чувствительностью тест-систем [3, 4, 13], а также с возможным заражением крови в процессе забора, консервирования и приготовления гемокомпонентов [2, 9]. И в таких случаях болезнь развивается как у реципиента при последующем переливании зараженной крови, так и у доноров — носителей инфекции.

Заражаемость гепатитом С у доноров выше, чем гепатитом В. Это видно по более высокой частоте носительства HCV среди доноров, а также более частому развитию ХВГ С, чем ХВГ В у доноров.

Из числа обследованных больных, как уже указывалось, были выделены группы соответственно факторам риска. Так, донорами ранее были 14,3±2,6% больных ХВГ В и 37,9±4,0% — ХВГ С, гемотрансфузии перенесли 1,1% пациентов с ХВГ В и 5,5% — с ХВГ С. Применение наркотических инъекционных препаратов выявлено только у 17 (11,7%) пациентов с ХВГ С, в то время как данный фактор риска нам не удалось установить у больных ХВГ В.

Таким образом, видно, что у пациентов с ХВГ С чаще выявлялись все факторы риска, особенно донорство и наркомания, чем у больных ХВГ В. При этом донорство занимает первое место по частоте среди факторов, приводящих к развитию ХВГ (табл. 2).

Прежде чем анализировать возможное влияние различных факторов риска на течение ХВГ В и ХВГ С мы сравнили клиническое течение у больных ХВГ

Таблица 2

Частота действия факторов риска при хронических вирусных гепатитах В и С, % ($p \pm m_p$)

Хронический вирусный гепатит	Факторы риска		
	Донорство	Гемотрансфузии	Инъекции наркотических препаратов
В	14,3±2,6	1,1±0,8	—
С	37,9±4,0	5,5±2,7	11,7±2,7

Таблица 3

Показатели активности при различной ее степени у больных хроническими вирусными гепатитами В и С, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Показатель	Минимальная активность		Умеренная активность		Выраженная активность	
	ХВГ В, n=116 (71,6%)	ХВГ С, n=64 (49,6%)	ХВГ В, n=41 (25,3%)	ХВГ С, n=47 (36,7%)	ХВГ В, n=5 (3,1%)	ХВГ С, n=16 (14,0%)
АлАТ, ммоль/(ч×л)	0,50±0,02	0,74±0,04*	1,30±0,10	1,90±0,05*	6,30±1,89	6,30±0,86
Гамма-глобулины, %	20,90±0,38	19,00±0,23*	21,70±0,53	21,90±0,46	34,00±2,88	32,70±1,15
IgA, г/л	1,90±0,07	2,30±0,12*	2,80±0,20	2,40±0,10*	2,60±0,19	3,10±0,38
IgM, г/л	1,40±0,04	1,80±0,11*	2,20±0,16	2,00±0,10	3,90±1,17	2,20±0,24
IgG, г/л	14,00±0,27	16,40±0,57*	18,20±0,72	19,20±0,59	25,90±2,08	19,00±1,15*

* Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми у больных ХВГ В ($p < 0,05$).

В и ХВГ С в целом без учета влияния факторов риска. В группе больных ХВГ В преобладали мужчины — 75,2%, женщины составили 24,8%. В группе ХВГ С женщин было несколько меньше, чем мужчин, — 47,6 и 52,4% соответственно.

Преобладание числа мужчин в группе больных хроническим гепатитом согласуется с литературными данными [12], свидетельствующими о том, что мужчины инфицируются HBV чаще женщин в связи с генетически детерминированным ослабленным иммунитетом. Однако этот фактор не влиял на заражаемость HCV.

Сопоставление по возрастному признаку показало достоверное различие по этому показателю между двумя группами. Так, ХВГ В страдает более молодой контингент больных: средний возраст — 24,7±0,7 года, тогда как при ХВГ С эти значения были достоверно выше и составляли 33,0±0,9 года ($p < 0,05$).

Проявления цитолитического синдрома у больных ХВГ В были достоверно менее выражены, чем у пациентов с ХВГ С — 0,82±0,05 и 1,77±0,10 ммоль/(ч×л) соответственно ($p < 0,05$). При этом активность АлАТ была выше у больных ХВГ С в группе с минимальной и умеренной степенью активности процесса, в то время как при выраженной эти различия стирались (табл. 3).

Уровень гамма-глобулинов

был выше у больных ХВГ В, чем у пациентов с ХВГ С — 25,10±0,42 и 22,90±0,43% соответственно ($p < 0,05$). При минимальной активности разница между группами была достоверной. По мере нарастания выраженности признаков печеночно-клеточного воспаления тенденция к более высоким значениям уровней гамма-глобулинов и иммуноглобулинов при ХВГ В по сравнению с таковыми при ХВГ С сохранялась, однако достоверного различия между группами не выявлено (табл. 3).

Сравнительный анализ данных двух групп больных ХВГ В и ХВГ С показал, что изменения активности АлАТ и мезенхимально-воспалительных реакций зависят как от степени активности патологического процесса, так и от этиологии. Течение ХВГ С представляется более тяжелым. В то же время ХВГ В по сравнению с ХВГ С протекает с более выраженными иммунными реакциями, о чем можно судить по более высокому уровню иммуноглобулинов, особенно IgG при выраженной активности процесса (табл. 3).

Отсутствие четкого различия показателей гепатита В и гепатита С при выраженной активности возможно из-за нарастания процессов структурных и функциональных изменений гепатоцитов вследствие увеличения значимости перекисного окисления липидов, изменения кровотока в печени и влияния

других факторов, что ведет к вторичному повреждению гепатоцитов, а оно может не зависеть от действия этиологического фактора.

В целях выявления возможного влияния на течение ХВГ В и ХВГ С различных факторов риска были проанализированы соответствующие группы больных (табл. 4). В группе больных доноров в анамнезе достоверная разница между группами пациентов с ХВГ В и ХВГ С установлена по активности АлАТ, уровень которой был достоверно выше при ХВГ С, чем при ХВГ В.

Анализ особенностей течения ХВГ В и ХВГ С у больных, перенесших в прошлом гемотрансфузии, показал, что при гепатите С, как и у доноров и в целом по группам пациентов с ХВГ В и ХВГ С, цитолитический синдром был более выражен, чем при ХВГ В ($p < 0,05$).

При сопоставлении влияния гемотрансфузий и донорства внутри групп больных ХВГ В и ХВГ С выявлено, что у больных ХВГ В с наличием гемотрансфузий в прошлом цитолитический синдром был менее выражен, чем в группе доноров в анамнезе ($p < 0,05$). В группе пациентов с ХВГ С показатели активности были выше, чем у больных с ХВГ В, по сравнению с группой доноров отмечался более высокий уровень антителообразования — гамма-глобулинов, IgA, IgG.

В группу больных ХВГ С наркоманов входили только

Таблица 4

Показатели активности у больных хроническими вирусными гепатитами В и С при различных факторах риска, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Показатель	Больные, в прошлом доноры		Больные, применяющие наркотические средства		Больные, перенесшие в прошлом гемотрансфузии	
	ХВГ В, n=26 (16,1%)	ХВГ С, n=47 (36,7%)	ХВГ В, n=0	ХВГ С, n=17 (11,7%)	ХВГ В, n=2 (1,1%)	ХВГ С, n=7 (5,5%)
АлАТ, ммоль/(ч×л)	1,20±0,13	1,30±0,13	–	3,40±0,7**	0,40±0,19**	1,40±0,29***
Гамма-глобулины, %	33,30±2,26	16,60±0,16*	–	32,20±0,78**	24,00±0,50**	25,30±2,43**, ***
IgA, г/л	2,30±0,15	2,40±0,16	–	2,00±0,22	2,10±0,36	3,70±0,42**, ***
IgM, г/л	1,90±0,18	1,70±0,12	–	2,20±0,17**	1,00±0,13**	1,30±0,16**, ***
IgG, г/л	12,50±0,78	13,10±0,46	–	12,70±0,72	14,0±3,9	15,10±1,59

* Достоверность различий между группами больных ХВГ В и ХВГ С с одинаковым фактором риска ($p < 0,05$).

** Достоверность различий с группой больных ХВГ доноров в анамнезе ($p < 0,05$).

*** Достоверность различий с группой больных ХВГ, применяющих наркотические средства ($p < 0,05$).

мужчины. При сравнительном анализе оказалось, что у пациентов-наркоманов течение гепатита С было более тяжелым, чем у больных, имевших другие факторы риска, – донорство и гемотрансфузии (табл. 4).

Распределение по степени активности показало, что у 41,2% наркоманов, больных ХВГ С, отмечалась более выраженная активность процесса с увеличением активности АлАТ и уровней гамма-глобулинов и IgM. Это свидетельствует о преобладании острого процесса и наличия у большинства фазы репликации. Более тяжелое течение у этих больных связано, вероятно, не только с поражением гепатоцитов вирусом, но и с повреждающим действием самого наркотика.

Проведенные исследования выявили ряд особенностей. Прежде всего изменилась структура факторов риска заболеваний ХВГ В и ХВГ С. Если раньше наиболее частой их причиной являлись гемотрансфузии, то в настоящее время на первое место выходит *донорство*, особенно при ХВГ С, где этот фактор достигал, по нашим данным, 37,9%. То есть каждый 3-й больной ХВГ С имел в анамнезе такой фактор риска, как донорство. Это обстоятельство свидетельствует об очень высокой степени риска, а также о том, что те маркеры HBV и HCV, которые определяются на

станциях переливания крови для выявления носителей вирусов, совершенно недостаточны, так как у значительной части доноров-носителей вирусов последние не выявлялись. На это указывает большая разница между численностью доноров с выявленными маркерами (для HCV – 1,50±0,12%, для HBV – 0,80±0,08%) и частотой донорства у больных хроническими формами (ХВГ С – 37,9%, ХВГ В – 14,3%). Следовательно, назрела необходимость увеличения числа определяемых маркеров, в том числе полимеразной цепной реакции, у доноров для более строгого отбора носителей HBV и HCV.

Большая частота носительства HCV у доноров и частота доноров именно среди больных ХВГ С по сравнению с таковыми при HBV связана с более выраженным нарушением элиминации HCV вследствие слабой иммунной реакции организма при воздействии этого вируса и большого числа мутаций, когда обновление антигенной структуры в зоне E2/NS1 происходит уже за 1 мин, и вирус в таких случаях недостижим для иммунного контроля. Тогда как HBV обладает более выраженной иммуногенностью и мутация «дикого» штамма происходит через более продолжительный срок – 5–6 лет, в течение которого он может элиминироваться.

Второе место у больных ХВГ по частоте, по данным нашего материала, занимал такой фактор риска, как *наркомания*, третье – *гемотрансфузии*. Доля гемотрансфузий в структуре факторов риска постепенно уменьшается по сравнению с таковой в прежние годы, так как в настоящее время они проводятся строго по показаниям в качестве заместительной терапии, тогда как раньше применялись также для иммуностимуляции у значительного числа терапевтических больных.

Сравнение двух групп больных ХВГ В и ХВГ С при всех факторах риска показало более тяжелое течение ХВГ С. Отмечалось также различие в клинической картине в группах с разными факторами риска.

Так, наиболее выраженный цитолитический эффект отмечался у наркоманов, а затем у доноров. Наибольшие показатели иммунных сдвигов выявлены у больных, имевших гемотрансфузии в анамнезе. Это, по-видимому, связано с выраженной активацией иммунного ответа у таких больных под влиянием гемотрансфузий даже в отдаленные сроки.

Изложенное свидетельствует о том, что факторы риска существенно влияют на течение болезни и изменение клинико-лабораторных характеристик у больных ХВГ В и ХВГ С.

Выводы

1. У доноров закономерно наблюдается более частое носительство anti-HCV, чем HBsAg.
2. У больных хроническими вирусными гепатитами донор-

ство как фактор риска занимает первое место и встречается чаще у больных ХВГ С, чем у пациентов с ХВГ В.

3. ХВГ В страдает более молодой контингент лиц, чем ХВГ С.

4. ХВГ С протекает более тяжело, чем с ХВГ В, и наиболее тяжело у наркоманов.

5. Факторы риска существенно влияют на течение ХВГ В и ХВГ С.

Список литературы

1. Арямкина О.Л., Григорьев Ю.Б., Фадеев Г.Е. и др. О диагностике инфицирования вирусом гепатита С доноров крови и больных // Журн. микробиол. — 1998. — № 1. — С. 74–77.
2. Голосова Т.В., Осечинский И.В., Сомова А.В. и др. Ретроспективное обследование очага гепатита у доноров плазмы // Гематол. трансфузиол. — 1993. — № 2. — С. 42–44.
3. Жибурт Е.Б., Бельгесов Н.В., Данильченко В.В. и др. Значимость обследования доноров крови в профилактике гепатита С // Журн. микробиол. — 1995. — № 6. — С. 34–35.
4. Жибурт Е.Б., Данильченко В.В., Бельгесов Н.В. и др. К совершенствованию определения антител к вирусу гепатита С у доноров гемокомпонентов // Вопр. вирусол. — 1997. — № 6. — С. 283–284.
5. Ивашкин В.Г., Калинин А.В., Ивлев А.С. и др. Распространенность вирусных гепатитов В и С среди доноров крови, больных и медицинского персонала // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1993. — Т. 3, № 2. — С. 34–38.
6. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. — М., 1999. — 424 с.
7. Малышев В.С., Тоневицкий А.Г., Михайлов М.И. и др. Проблема тестирования доноров крови на вирус гепатита С // Клин. лаб. диагност. — 2000. — № 10. — С. 3.
8. Масалова О.В., Самохвалов Е.И., Петракова Н.В. и др. Выявление маркеров вируса гепатита С — белка нуклеокапсида, РНК и вирусспецифических антигенов в плазмах крови доноров // Вопр. вирусол. — 2000. — № 2. — С. 14–18.
9. Мукомолов С.Л., Сологуб Т.В., Васильева Е.А. Вспышка вирусного гепатита С в отделении плазмафереза. Клинико-лабораторная характеристика доноров, вовлеченных в эпидемический процесс // Нижегород. мед. журн. — 1994. — № 1. — С. 14–18.
10. Островский Д.В. Стратегия борьбы с ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами на фоне эпидемии наркомании // Журн. микробиол. — 2000. — № 4. — С. 71–73.
11. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.
12. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. — 2-е изд. — СПб: Теза, 1998. — 325 с.
13. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б. Безопасное переливание крови: Руководство для врачей. — СПб: Питер, 2000. — 320 с. — (Серия «Современная медицина»).
14. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 864 с.
15. Шляхтенко Л.И., Мукомолов С.Л., Нечаев В.В., Крыга Л.Н. Теоретические основы эпидемиологии вирусного гепатита В // Журн. микробиол. — 1998. — № 4. — С. 25–29.
16. Яхонтова О.И., Валенкевич Л.Н., Шубина М.Э. Вирусный гепатит С. Профилактика, диагностика и лечение // Рос. мед. журн. — 1999. — № 1. — С. 52–55.
17. Laperche S. Detection of nucleic acids of hepatitis B and C viruses and human immunodeficiency virus for the biological screening of blood donations. Viral Hepatitis and Retrovirus Working Groups and Subgroups for Molecular Biology Applied to Transfusion Virology of the French Blood Transfusion Society // Transfus. Clin. Boil. — 1998. — Vol. 5, N 2. — P. 139–146.
18. Roth W.K., Weber M., Seifried E. Feasibility and efficacy of routine PCR screening of blood donations for hepatitis C virus, hepatitis B virus, and HIV-1 in a blood-bank setting // Lancet. — 1999. — Vol. 353, N 9150. — P. 359–363.

Significance of risk factors in development of chronic viral hepatitis B and C

Yakhontova O.I., Shubina M.E., Valenkevich L.N., Baranova L.V., Vunsh N.V., Lukovnikova S.F.

Frequency of *hepatites B and C viruses* (HBV and HCV) carriage was studied in 48 500 blood donors. Influence of blood donorship, hemotransfusion and drug addiction in 162 patients with *chronic viral hepatitis* (CVH) B and in 129 patients with CVH C. Anti-HCV was detected in donors more often, than HBsAg — $1,5 \pm 0,12$ and $\pm 0,8 0,08\%$ respectively. The frequency of risk factors in patients was follows: at CVH B donorship was detected in 14,3%, hemotransfusion — in 1,1%, at CVH C donorship was found in 11,7%, narcotic addiction — in 37,9%, hemotransfusion — in 5,5%. CVH C patients with any risk factor was characterized by more severe course, than CVH B. Most severe disease was seen in narcotic addicts. The course of CVH B and C in blood donors was accompanied by predominance of cytolytic syndrome. In patients with hemotransfusions in past history, immune inflammatory syndrome was more pronounced.

Key words: risk factors, donorship, hemotransfusion, narcotic addiction, chronic viral hepatitis B and C, clinical course.

УДК 616.33-002.2-06:616.33-008.1

Хронический гастрит с функциональной диспепсией: патогенетические особенности клинических проявлений

(Клинико-биохимическое и иммуноморфологическое исследование)

М.А. Осадчук, А.Л. Пахомова, И.М. Кветной
(Саратовский государственный медицинский университет)

Изучены маркеры метаболизма соединительной ткани и количественная плотность серотонинпродуцирующих апудоцитов антрального отдела желудка при хроническом гастрите с язвенноподобным и дискинетическим вариантами функциональной диспепсии. Во всех группах отмечено повышение уровней гликозаминогликанов, белково-связанного оксипролина и эластазы сыворотки крови, а также увеличение количества ЕС₁-клеток. Полученные результаты указывают на участие в патогенезе функциональной диспепсии при хроническом гастрите апудоцитов антрального отдела желудка, секретирующих серотонин, и воспалительно-пролиферативных изменений данного отдела пищеварительного тракта.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, хронический гастрит, ЕС₁-клетки.

По частоте распространения и патогенетической связи с язвенной болезнью и раком желудка *хронический гастрит* (ХГ) является важной медико-социальной проблемой современного общества. Отсутствие строгой корреляции между клинической симптоматикой и морфологической картиной ХГ, сохраняющейся неизменной многие годы, создает трудности в тактике ведения больного.

Невозможность экстраполировать любой клинический вариант синдрома *функциональной диспепсии* (ФД) на однотипную морфологическую картину смешанного гастрита обуславливает актуальность проблемы па-

тогенетического обоснования тех или иных симптомов ФД без проведения частых эндоскопических исследований с биопсией антрального и фундального отделов желудка. Наличие признаков рецидивирующей ФД у практически здоровых лиц или больных ХГ в фазе стойкой морфологической ремиссии требует дифференцированного подхода к проведению эндоскопических и морфологических исследований.

Цель настоящей работы — патогенетическое обоснование клинических вариантов ФД на фоне ХГ. Из данных литературы известно, что клинические симптомы ХГ ассоциируются с геликобактерной экспансией, нарушением нейрогуморальной

регуляции и воспалительными изменениями слизистой и подслизистой слоев желудка [4].

В современной клинике существуют биохимические показатели, используемые в качестве маркеров различных фаз воспалительного процесса в пораженном органе (гликозаминогликаны, оксипролин, оксипролин, эластаза и др.). Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка ассоциируются с функционально-морфологической организацией эндокринных клеток желудка, секретирующих серотонин, гастрин и нейротензин [6].

В связи с этим изучение функциональной морфологии эндокринных клеток антрального отдела желудка, секретри-

рующих серотонин, и биохимических маркеров обмена соединительной ткани (гликозаминогликаны, белково-связанный оксипролин, эластаза) в контексте геликобактерной инфекции дает возможность оценить влияние воспалительного процесса, микробной экспансии и нарушений нейрогуморальной регуляции на клинические проявления ФД и течение ХГ.

Материал и методы исследования

Обследованы 80 больных ХГ с синдромом ФД, из них 60 — с язвенноподобным вариантом, 20 — с дискинетическим. Возраст больных колебался от 19 до 59 лет. Мужчин было 31, женщин — 49. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Диагностику ХГ проводили на основании результатов клинического, лабораторного и инструментального исследований, включавших эзофагогастродуоденоскопию с биопсией антрального и фундального отделов

желудка и последующим морфологическим исследованием биоптатов. Диагноз устанавливали по классификационным критериям, принятым Международным конгрессом гастроэнтерологов в Сиднее в 1990 г. и дополненным в Хьюстоне в 1994 г. [1].

Для обзорного гистологического исследования срезы окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Исследовали белково-связанный оксипролин [5], гликозаминогликаны [3] и эластазу [7] сыворотки крови. ЕС₁-клетки антрального отдела желудка изучали иммуноцитохимическим методом с последующей электронно-микроскопической оценкой структуры апудоцитов.

Для верификации апудоцитов в качестве первичных антител применяли коммерческие антитела к серотонину (Dianova, Gamburg, Germany, 1:100). Морфометрическую оценку данных морфологического исследования проводили с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений IMSTAR (Imstar S.A., Paris, France). Срезы

(250–300 Å) получали на ультратоме LKB-7A (LKB, Malmo, Sweden), контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM-100B (JEOL, Tokyo, Japan).

Результаты исследования

При ХГ с язвенноподобным вариантом ФД большинство больных отмечали умеренные боли в эпигастрии ноющего характера. Помимо боли встречались такие жалобы, как отрыжка (70%), тошнота (53,3%), изжога (30%), ощущение переполнения в эпигастрии после приема пищи и раннее насыщение (28,3 и 24,6% соответственно), вздутие в эпигастрии (10%).

При ХГ с дискинетическим вариантом ФД наиболее частыми являлось ощущение переполнения в эпигастрии после еды (86,7%). Раннее насыщение, отрыжка и тошнота наблюдались с одинаковой частотой (66,7%). Вздутие в эпигастрии беспокоило 40% больных, изжога — 7%.

Таблица 1

Морфологическая картина антрального и фундального отделов желудка при хроническом гастрите с различными клиническими вариантами функциональной диспепсии

Морфологический признак	Язвенноподобный вариант ФД, n=60				Дискинетический вариант ФД, n=20			
	Антральный отдел		Фундальный отдел		Антральный отдел		Фундальный отдел	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Воспаление:								
слабое	25	41,7	27	45	11	55	10	50
умеренное	30	50	24	40	7	35	4	20
выраженное	2	3,3	0	0	1	5	1	5
Активность:								
слабая	14	23,3	21	35	5	25	6	30
умеренная	14	23,3	9	15	4	20	2	10
выраженная	9	15	3	5	3	15	2	10
Атрофия:								
слабая	14	23,3	15	25	8	40	6	30
умеренная	6	10	0	0	0	0	0	0
выраженная	0	0	0	0	0	0	0	0
Обсемененность <i>H. pylori</i> :								
I степень	14	23,3	15	25	5	25	2	10
II степень	16	26,7	12	20	3	15	2	10
III степень	15	25	15	25	2	10	1	5

Таблица 2

Показатели метаболизма соединительной ткани сыворотки крови у больных хроническим гастритом с язвенноподобным и дискинетическим вариантами функциональной диспепсии, $\bar{x} \pm m_x$

Показатель	Контрольная группа, n=20	Язвенноподобный вариант ФД, n=60	Дискинетический вариант ФД, n=20
Гликозаминогликаны, г/л	0,24±0,01	0,43±0,02** p<0,01	0,31±0,02* p<0,01
Белково-связанный оксипролин, мкг/мл	0,22±0,01	0,62±0,02** p<0,01	0,40±0,02* p<0,01
Эластаза, мкг/(млгмин)	0,19±0,01	0,61±0,02** p<0,01	0,34±0,02* p<0,01

* Достоверные различия с показателями контрольной группы.

** Достоверные различия с показателями контрольной группы и при дискинетическом варианте ФД.

У 46,2% пациентов с ФД имелся семейный диспепсический анамнез. При эзофагогастродуоденоскопии в большинстве случаев обнаруживался поверхностный гастрит: 64,5% — при язвенноподобном варианте ФД, 53,3% — при дискинетическом. Дуоденогастральный рефлюкс встречался одинаково часто — 23,3 и 20% соответственно.

При морфологическом исследовании биоптатов антрального и фундального отделов слизистой оболочки желудка и при язвенноподобном и дискинетическом вариантах ФД у большинства пациентов отмечался слабо или умеренно выраженный гастрит (табл. 1).

Метаплазия наблюдалась лишь при язвенноподобном варианте ФД в антральном отделе желудка. Слабая степень метаплазии найдена у 11,7% больных, умеренная — у 5%. Следует отметить, что при язвенноподобном варианте ФД у 38,4% пациентов, а при дискинетическом у 40% отсутствовала инфильтрация слизистой оболочки нейтрофилами как

основной показатель активности гастрита.

Helicobacter pylori с различной степенью обсемененности выявлен у 75% больных с язвенноподобным вариантом ФД, при дискинетическом варианте неязвенной диспепсии — у 50%. Корреляционной связи между морфологическими изменениями слизистой оболочкой желудка и выраженностью клинической симптоматики не обнаружено.

Содержание маркеров обмена соединительной ткани сыворотки крови в большей степени увеличивалось при язвенноподобном варианте ФД (табл. 2). Отмечены достоверные различия уровней гликозаминогликанов, белково-связанного оксипролина и эластазы сыворотки крови как с данными контрольной группы, так и при дискинетическом варианте ($p < 0,01$).

При дискинетическом варианте уровни гликозаминогликанов, белково-связанного оксипролина и эластазы сыворотки крови были достоверно выше, чем в контрольной группе. Установлена слабая прямая

корреляционная связь между показателями обмена соединительной ткани, активностью гастрита и степенью обсемененности *H. pylori*.

Количественная плотность эндокринных клеток антрального отдела желудка, секретирующих серотонин, при ХГ с синдромом ФД была достоверно выше показателей контрольной группы (табл. 3).

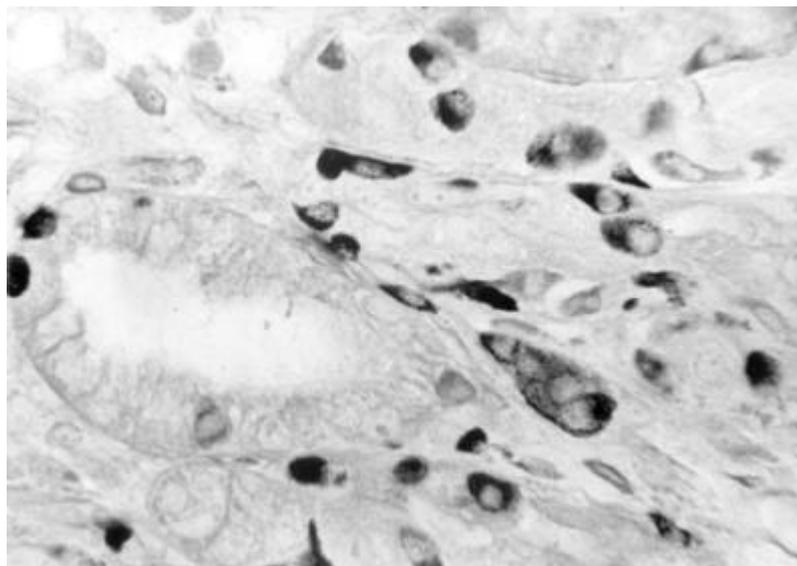
У пациентов с язвенноподобным вариантом ФД отмечалось достоверное увеличение числа ЕС₁-клеток по сравнению с таковыми у больных с дискинетическим вариантом. При электронномикроскопическом исследовании и при язвенноподобном, и при дискинетическом вариантах ФД наблюдались расширение эндоплазматического ретикулума, признаки активации пластинчатого комплекса и увеличение числа секреторных гранул в цитоплазме ЕС₁-клеток, что свидетельствует об их функциональной активности (см. рисунок). Выявлена средней степени прямая корреляционная связь между количественной плотностью

Таблица 3

Количественная плотность ЕС₁-клеток антрального отдела желудка у больных хроническим гастритом с различными вариантами течения синдрома функциональной диспепсии, $\bar{x} \pm m_x$

Вариант течения функциональной диспепсии	Количественная плотность ЕС ₁ -клеток на 0,1 мм ²
Язвенноподобный, n=40	43,98±0,74
Дискинетический, n=20	30,98±0,85
Контрольная группа, n=20	19,13±0,36

Примечание: между показателями всех групп имеются достоверные различия ($p < 0,01$).



Объёмные изменения в слизистой оболочке желудка при язвенноподобном варианте ФД. Показано увеличение количества клеток ЭЭК (Enteroendocrine cell) в слизистой оболочке желудка. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение × 350.

ЕС-клеток и выраженностью атрофии в антральном отделе желудка ($r = 0,67$), активностью гастрита ($r = 0,55$) и степенью обсемененности *H. pylori* ($r = 0,49$), $p < 0,01$.

Обсуждение результатов исследования

Определенный гистопатологический фон для каждого из вариантов ФД нами не идентифицирован. Отсутствует четкая связь клинической симптоматики с морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка, что согласуется с данными литературы. [8,12].

У значительной части пациентов клинические проявления имелись и при гистологической ремиссии гастрита. Достоверно более высокая инфицированность *H. pylori* пациентов с язвенноподобным вариантом ФД по сравнению с дискинетическим

вариантом позволяет предположить наличие связи между геликобактерной экспансией и болью в эпигастральной области.

Повышение уровня активности эластазы сыворотки крови при ХГ с синдромом ФД свидетельствует об избыточном протеолизе, стимулирующем процессы коллагенообразования. Известно, что содержание гликозаминогликанов как метаболитов основного вещества соединительной ткани на начальных этапах воспаления коррелирует с интенсивностью деструктивных процессов, а в дальнейшем, как и белково-связанный оксипролин, отражает коллагеногенез [3].

Более значительное повышение уровня метаболитов соединительной ткани при язвенноподобном варианте при отсутствии достоверных морфологических различий между ними, вероятно, является результатом воспа-

лительно-пролиферативных процессов в подслизистом слое желудка, который недоступен для биопсии.

Повышение количественной плотности и функциональной активности серотонинпродуцирующих апудоцитов антрального отдела желудка свидетельствует о нарушении нейрогуморальной регуляции, которое более выражено при ХГ с язвенноподобным вариантом ФД. Пока наиболее вероятным механизмом развития симптомов ФД считается нарушение желудочной и дуоденальной моторики, а именно замедление опорожнения желудка и нарушение антродуоденальной координации [8].

Серотонин, являясь частью так называемой серотонинмелатониновой системы контроля желудочно-кишечной моторики, угнетающе влияет на двигательную активность желудка и двенадцатиперстной кишки [6]. Вероятно, именно этот эффект обуславливает развитие симптомов ФД у пациентов с ХГ. Подобные изменения ЕС-клеток наблюдаются в кишечнике при синдроме раздраженной толстой кишки [2], что указывает на возможное сходство патогенетических механизмов этих болезней.

Известно, что серотонин оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку желудка [10] и способствует висцеральной гипералгезии [11], что также может приводить к появлению клинической симптоматики.

Усиление пролиферации ЕС-клеток может быть обусловлено генетически [4] или носит приобретенный характер, что подтверждается ассоциацией ФД с наличием в семье больных с диспепсическим синдромом [9] и функциональной связью с ХГ.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — 496 с.
2. Козлова И.В. Синдром раздраженного кишечника: новые аспекты патогенеза, диагностики, прогнозирования течения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 3. — С. 57–62.
3. Мурашов Б.Ф., Осадчук М.А., Капустин В.М. Содержание гликозаминогликанов сыворотки крови при вирусном гепатите // Лаб. дело. — 1986. — № 12. — С. 715–716.

4. *Осадчук М.А., Горемыкин В.И., Козлова И.В.* Гастроэнтерология. — Ч. 1. — Саратов, 1998.
5. *Осадчук М.А., Капустин В.М.* Белково-связанный оксипролин плазмы крови при остром вирусном гепатите // Лаб. дело. — 1987. — № 7. — С. 508–509.
6. *Осадчук М.А., Киричук В.Ф., Кветной И.М.* Диффузная нейроэндокринная система: общепатологические и гастроэнтерологические аспекты. — Саратов, 1996. — 110 с.
7. *Тужилин С.А., Смагина Т.С., Поликарпова Э.Г.* Методы определения эластазы в сыворотке крови и дуоденальном содержимом // Лаб. дело. — 1971. — № 1. — С. 43–48.
8. *Шентулин А.А.* Синдром функциональной (неязвенной) диспепсии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 1. — С. 8–13.
9. *Bernersen B., Johnsen R., Straume B.* Non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer: the distribution in a population and their relation to risk factors // Gut. — 1996. — Vol. 38. — P. 822–825.
10. *Bubenik G.A., Pang S.T.* The role of serotonin and melatonin in gastrointestinal physiology: ontogeny, regulation of food intake, and mutual serotonin-melatonin feedback // Gut. — 1994. — Vol. 61. — P. 91–99.
11. *DePonti F., Tonini M.* Irritable bowel syndrome — new agents targeting serotonin receptor subtypes // Drugs. — 2001. — Vol. 61, Iss. 3. — P. 317–332.
12. *Villani L., Trespi E., Fiocca R.* et al. Analysis of gastroduodenitis and oesophagitis in relation to dyspeptic/reflux symptoms // Digestion. — 1998. — Vol. 59, Iss. 2. — P. 91–101.

Chronic gastritis and functional dyspepsia: pathogenetic features of clinical manifestations (*Clinical, biochemical and immunomorphological investigation*)

Osadchuk M.A., Pakhomova A.L., Kvetnoy I.M.

The metabolic markers of connective tissue metabolism, quantitative density of serotonin-producing APUD-cells in the stomach antrum were investigated in chronic gastritis and ulcer-like, dysmotility-like variants of functional dyspepsia. In all groups elevation of glycosaminoglycans, protein-linked oxyproline, elastase levels in blood serum, and increase of ECL₁-cells amount was marked. The obtained results indicate involvement of the antral APUD-cells in pathogenesis of functional dyspepsia at chronic gastritis, that produce serotonin as well as inflammatory-proliferative changes of this region of the gut.

Key words: functional dyspepsia, chronic gastritis, ECL₁-cell.

УДК [616.36-003.826]-07:616.34-008.7-078

Состояние кишечной микрофлоры у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом

И.Г. Никитин, Г.И. Сторожаков, И.Г. Федоров, С.В. Лепков, Н.В. Петренко, В.М. Волинкина, Е.В. Модестова, О.А. Кондракова, М.П. Гусарова

(Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского государственного медицинского университета, НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, медреса часть АМО ЗИЛ, Москва)

Проанализирована частота развития кишечного дисбиоза у пациентов с клиническими и морфологическими проявлениями, позволяющими диагностировать *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ). Частота развития дисбиоза кишечника и эндотоксемии при НАСГ значительно более часто определяемое состояние, чем предполагалось ранее. Особенно четко эта закономерность прослеживается у тех пациентов, у которых НАСГ не ассоциирован с сахарным диабетом II типа и гиперлипидемией. Данное обстоятельство, по-видимому, позволит рассматривать роль дисбиоза кишечника и эндотоксемии как одну из основополагающих в этиопатогенезе НАСГ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, дисбиоз кишечника, перекисное окисление липидов.

Впервые в медицинскую лексику термин «*неалкогольный стеатогепатит*» (НАСГ) ввела группа ученых во главе с Н. Ludwig в 1980 г. Данным термином принято называть хроническое поражение печени, которое в первую очередь именно по морфологической картине исследуемых биоптатов чрезвычайно напоминает (практически идентична) алкогольное поражение печени [8]. Термин же НАСГ лишней раз подчеркивает особенность этой нозологической формы прежде всего от алкогольного поражения печени.

С эпидемиологической точки зрения НАСГ, безусловно, вышел на передовые позиции гепатологии, существенно изменив

современные представления об этиологической структуре хронических диффузных заболеваний: до 10% от общего числа больных, ежегодно выявляемых с хроническими гепатитами в США, ассоциировано с НАСГ, 30–40% невирусных циррозов печени также связано с НАСГ. Наконец, НАСГ является причиной 5–8% выполнения трансплантации печени в США и странах Европейского союза.

Вообще же, анализируя последние эпидемиологические данные о США и Канаде, следует подчеркнуть, что в иерархии причин, вызывающих развитие хронического прогрессирующего заболевания печени (гепатит), НАСГ стоит на 4-м месте после HCV-инфекции, значительно опережая HBV-инфекцию [8].

Широкое внедрение в практику гепатологов современных диагностических методов исследования (генетических, вирусологических, иммуноморфологических, гистохимических) позволило сделать вывод, что понятие НАСГ этиологически неоднородно. В качестве этиологических факторов НАСГ могут рассматриваться сахарный диабет II типа (в рамках метаболического синдрома с избыточной массой тела, гиперинсулинемией, гиперлипидемией), лекарственное поражение печени (амиодарон, антибиотики, слабительные средства), генетические факторы (врожденные дефекты β -окисления, болезнь Вольмана). Однако, очевидно, что существует определенная популяция лиц с клиническими

и морфологическими проявлениями НАСГ, у которых современными диагностическими методами не удается выявить причины, приведшие к развитию болезни [1, 2, 4, 7].

Последние представления о патогенезе НАСГ позволяют выделить как минимум два этапа его развития:

– I этап – *собственно накопление липидов (триглицеридов) в гепатоцитах* – формирование стеатоза (теория «первого толчка»);

– II этап – *развитие воспаления* – формирование стеатогепатита (теория «второго толчка») [1, 5, 8, 9].

II этап болезни с клинической и прогностической точек зрения, по-видимому, является наиболее важным, так как именно интенсивность воспалительного компонента и степень фиброза определяют при НАСГ характер естественного течения болезни и предстоящую продолжительность жизни.

Одной из возможных причин, способствующих развитию воспалительного компонента при НАСГ, является эндотоксемия, связанная, в частности, с *дисбиозом кишечника*. Предполагается, что развитие эндотоксемии у пациентов с НАСГ, с одной стороны, характеризуется повышенной выработкой таких провоспалительных цитокинов, как *фактор некроза опухоли α* (TNF- α), *интерлейкин-6* (IL-6) и IL-8, а с другой, повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам [6, 9].

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты развития кишечного дисбиоза как фактора эндотоксемии у пациентов с диагностированным НАСГ.

В исследование были включены 40 пациентов с диагностированным НАСГ. Диагностика НАСГ базировалась на основании данных:

– физикального обследования (жалобы, гепатомегалия,

избыточный *индекс массы тела* – ИМТ), анамнеза (частота и доза употребления этанолового алкоголя, лекарственных препаратов, наличие у родственников в анамнезе наследственных болезней печени и сахарного диабета II типа);

– иммуноферментного анализа («Humarider-2000» с использованием коммерческих реактивов «Human» и RDI), определяющего маркеры HBV-, HDV-, HCV-инфекций, титры аутоантител к *печеночно-почечным микросомам* (LKM-1), *антиядерных* (ANA), *гладкомышечных* (SMA) и к *митохондриям* (AMA);

– биохимического исследования крови – активность основных ферментов сыворотки, характеризующих функциональные нарушения печени, – АсАТ, АлАТ, *гамма-глутамилтранспептидаза* (ГГТП) и *щелочная фосфатаза* (ЩФ), уровень билирубина, показатели коагулограммы, базальный уровень глюкозы и липидный спектр (триглицериды, общий холестерин, β -липопротеиды, липопротеиды высокой плотности);

– уровня церулоплазмينا и α_1 -антитрипсина в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом с использованием коммерческих наборов фирмы «IPCO»;

– суточной экскреции меди с мочой;

– *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) на детекцию DNA HBV, RNA HDV и RNA HCV в сыворотке крови с использованием комплексного лабораторного оборудования «Biometra»; ПЦР-продукты предоставлены НИИ эпидемиологии РАМН (Г.А. Шепулин);

– пункционной биопсии печени по стандартной методике; при гистологическом исследовании оценивали степень стеатоза (по Hornball), гистологическую активность гепатита и фиброза.

На основании комплексного исследования НАСГ диагностирован у 40 пациентов, из них у

26 женщин (средний возраст – 43,6 \pm 8,4 года) и у 14 мужчин (средний возраст – 38,4 \pm 7,2 года).

Структурное и метаболическое состояние биоценоза кишечника оценивали на основании комплексного исследования кала. Методом газожидкостной хроматографии определяли уровень и спектр основных *летучих жирных кислот* (ЛЖК) и *анаэробный индекс* (АИ). Кроме того, больным проводили традиционное бактериологическое и копрологическое исследование кала.

Как следует из данных табл. 1, большинство пациентов (60%) не предъявляли никаких жалоб, а изменения биохимических показателей крови выявлены при случайном исследовании, не имевшем отношения к «основному» заболеванию. Характер остальных жалоб был неспецифичен: боли в правом подреберье (40%) и диспепсический синдром (30%).

По данным физикального исследования, у 70% больных выявлены незначительная гепатомегалия и повышение ИМТ (47,5%).

Лабораторные показатели характеризовались *цитолитическим синдромом*, выразившемся преимущественным повышением активности АлАТ у всех пациентов. У 75% была повышена активность АсАТ, у 60% – ГГТП.

Гиперлипидемия II β типа определялась у 40% пациентов, сахарный диабет II типа – у 45%.

Таким образом, на основании данных физикального осмотра и лабораторных исследований мы смогли выделить две группы пациентов:

– I группа (19) – имевшие сахарный диабет II типа, повышенный ИМТ и гиперлипидемию II β типа;

– II группа (21) – не имевшие патологических изменений, выявляемых при физикальном исследовании, а также явных признаков нарушения углеводного или липидного обмена.

Таблица 1
Результаты физикального и лабораторного исследований
пациентов с морфологической картиной
неалкогольного стеатогепатита, $n = 40$

Жалобы, параметры исследований	Число пациентов	
	абс.	% ($p \pm m_p$)
Жалобы отсутствовали	24	60,0 \pm 7,7
Болевой синдром в правом подреберье	16	40,0 \pm 7,7
Диспепсический синдром	12	30,0 \pm 7,2
Физикальное исследование:		
ИМТ > 23	19	47,5 \pm 7,9
гепатомегалия	28	70,0 \pm 7,2
Лабораторное исследование:		
сахарный диабет II типа	18	45,0 \pm 7,9
гиперлипидемия II β типа	16	40,0 \pm 7,7
повышение активности АлАТ	40	100,0
повышение активности АсАТ	30	75,0 \pm 6,8
повышение активности ГГТП	24	60,0 \pm 7,7
повышение активности ЩФ	0	0
изменение коагулограммы	0	0
изменение состава белковых фракций	0	0
гипербилирубинемия	0	0

Таблица 2
Распределение больных в зависимости от результатов
морфологического исследования биоптатов печени
у пациентов I и II групп

Морфологический феномен	I группа ($n=19$)		II группа ($n=21$)	
	Абс. число	% ($p \pm m_p$)	Абс. число	% ($p \pm m_p$)
Степень стеатоза по Hognball:				
I	6	31,6 \pm 11,0	5	23,8 \pm 9,5
II	10	52,6 \pm 11,8	9	42,9 \pm 11,1
III	3	15,9 \pm 8,6	7	33,3 \pm 10,5
Гистологическая активность:				
минимальная	8	42,1 \pm 11,6	9	42,9 \pm 11,1
умеренная	9	47,2 \pm 11,8	10	47,6 \pm 11,2
выраженная	2	10,5 \pm 7,2	2	9,5 \pm 6,6
Фиброз:				
отсутствует	1	5,3 \pm 5,3	2	9,5 \pm 6,6
минимальный	4	21,1 \pm 9,6	6	28,6 \pm 10,1
умеренный	9	47,4 \pm 11,8	10	47,6 \pm 11,2
выраженный	5	26,1 \pm 10,4	3	14,3 \pm 7,8

Примечание: достоверных различий в частоте выявления морфологических параметров у пациентов I и II групп не выявлено ($p > 0,05$).

Следует отметить, что у 12 (57,1%) пациентов II группы был отягощен семейный анамнез по сахарному диабету II типа и/или ишемической болезни сердца.

Учитывая эпидемиологию и генетику сахарного диабета II типа, можно с большой долей вероятности прогнозировать в

дальнейшем развитие у них клинически развернутого заболевания. Однако в момент исследования каких-либо признаков нарушения толерантности к глюкозе у этих пациентов не выявлено.

Итак, в клинической практике часто возникает ситуация,

когда НАСГ может быть диагностирован как минимум в 2 популяционных категориях: одна — пациенты с избыточной массой тела, сахарным диабетом II типа, гиперлипидемией II β типа, другая — больные, не имеющие каких бы то ни было существенных отклонений при физикальном исследовании, анализе липидного и углеводного обмена. При этом у тех и других имеются биохимические нарушения, характеризующие цитолиз.

Данные морфологического исследования пациентов I и II групп представлены табл. 2. Достоверных различий в степени стеатоза, гистологической активности гепатита и степени фиброза у них не выявлено. Отмечено общая для обеих групп на фоне минимально или умеренно выраженного стеатоза минимальное или умеренное проявление воспалительного компонента.

Степень фиброза также была практически одинаковой в обеих группах. Его отсутствие отмечалось лишь в единичных случаях. У большинства же больных имелась минимальная и умеренная степень фиброза.

Итак, гистологическая картина гепатита в нашем исследовании имела одинаковые черты выраженности стеатоза, степени активности и фиброза.

До сих пор в связи с этим остается неясным, почему практически идентичные морфологические изменения печени выявляются у столь разнородных групп пациентов [3]. Одним из факторов, способствующих как накоплению триглицеридов в гепатоцитах, так и поддержанию собственно воспалительного компонента у пациентов с НАСГ без выраженных признаков нарушения углеводного и липидного обмена, по данным некоторых авторов, считается эндотоксемия, ассоциированная с кишечным дисбиозом [6, 9].

Известно, что около 90% микробиоценоза толстой кишки

Таблица 3

Содержание летучих жирных кислот, определенных методом газожидкостной хроматографии, и анаэробный индекс в I и II группах пациентов, $\bar{x} \pm m_x$

Параметр оценки	I группа (n=19)	II группа (n=21)	Нормальный показатель
C2 (уксусная), мг/мл	4,9±0,52	2,1±0,34 ^{*,**}	5,9±0,4
C3 (пропионовая), мг/мл	1,2±0,2	0,6±0,03 ^{*,**}	1,5±0,1
C4 (масляная), мг/мл	0,9±0,2	0,5±0,14 ^{*,**}	1,8±0,1
Анаэробный индекс (АИ) – отношение суммы концентраций всех кислот, кроме уксусной, к концентрации уксусной кислоты	0,95±0,2	1,42±0,14	0,9±0,3

* Различия достоверны между группами (p<0,01).

**Различия достоверны по сравнению с нормальными показателями (p<0,01).

представлены индигенными сахаролитическими анаэробами, являющимися основными продуцентами ЛЖК. Нарушение системы «сахаролитические анаэробы – аэробы» ведет к снижению ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, повышению синтеза холестерина и триглицеридов в печени, содержания компонентов микробной клетки с увеличением уровня токсических соединений в виде мурамилпептидов и мимозана, усилению метаболизма холестерина. Данные изменения характеризуются повреждением клеток ретикулогистиоцитарной системы в виде повышенного синтеза липидов и снижением катаболических процессов.

Одним из основных показателей, отражающих структурный и метаболический баланс микробиоценоза кишечника, является уровень ЛЖК, определяемый методом газожидкостной хроматографии.

Концентрация и профиль ЛЖК могут свидетельствовать:

- об инфраструктуре микробиоценоза;
- о гиперколонизации слизистых оболочек аэробами;
- о метаболической активности микрофлоры кишечника;

– о наличии «агрессивных» вариантов микрофлоры (по изо-кислотам);

– о ферментопатии (нарушение «микробного пищеварения»);

– о дистрофии слизистой оболочки, воспалении и нарушенном всасывании;

– об эффективности лечения.

Следующий этап исследования – комплексное изучение микробиоценоза кишечника у пациентов с диагностированным НАСГ (табл. 3). Как следует из данных табл. 3, во II группе пациентов отмечен достоверно более низкий уровень ЛЖК, чем в норме и у пациентов I группы.

Наиболее значимым оказалось снижение уровня уксусной кислоты, хотя профиль ЛЖК в обеих группах сохранялся как C2 > C3 > C4. Профиль ЛЖК при снижении их уровней имел обратное соотношение – C2 < C3 < C4.

При традиционном бактериологическом исследовании кала у пациентов II группы выявилось некоторое недостоверное снижение количества *бифидо-* и *лактобактерий* по сравнению с таковым у пациентов I группы. Копрологическое исследование кала пациентов II группы свидетельствовало о до-

стоверно более частом выявлении признаков недостаточности тонкокишечного пищеварения (гнилостный запах, нейтральный жир, повышенное содержание лейкоцитов), чем у больных I группы.

Полученные результаты состояния микробиоценоза кишечника свидетельствовали о его серьезном нарушении у большинства пациентов с НАСГ. Столь высокие показатели нарушений в системе микробиоценоза кишечника дают основание пересмотреть место эндотоксемии в структуре общей концепции патогенеза НАСГ. Кишечная эндотоксемия, возможно, является одной из основных составляющих «второго толчка» в развитии воспалительного компонента и фиброза при морфологических проявлениях стеатоза, а у части пациентов, очевидно, и причина «первого толчка».

Так или иначе, но кишечный дисбиоз у пациентов с НАСГ, не имеющих избыточной массы тела, сахарного диабета II типа, других факторов, обуславливающих развитие стеатогепатита, по-видимому, является одним из основных условий развития характерного поражения печени.

Список литературы

1. Angulo P., Keach J. C., Batts K. P. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatology. – 1999. – Vol. 30, № 3. – P. 1356–1362.
2. Basaranoglu M., Sonsuz A., Senturk P. et al. The low incidence of primary liver disease in patients with nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatology. – 2001. – Vol. 35, N 5. – P. 684–685.
3. Bianchi L. Liver biopsy in elevated liver function tests? An old question revisited // J. Hepatology. – 2001. – Vol. 35, N 2. – P. 290–295.

4. *Hallmann F.* Toxicity of commonly used laxatives // *Med. Sci. Mon.* – 2000. – Vol. 6, N 3. – P. 618–628.
5. *Mensenkamp A.R., Havekes L.M., Romijn F.* et al. Hepatic steatosis and very low density lipoprotein secretion: the involvement of apolipoprotein E // *J. Hepatology.* – 2001. – Vol. 35, N 6. – P. 816–823.
6. *Nazim M., Stamp G., Hodgson H.J.F.* Nonalcoholic steatohepatitis associated with small intestinal diverticulosis and bacterial overgrowth // *J. Hepatology.* – 1989. – Vol. 36, N 4. – P. 349–351.
7. *Parolla M., Robino G.* Oxidative stress – related molecules and liver fibrosis // *J. Hepatology.* – 2001. – Vol. 35, N 2. – P. 297–307.
8. *Pinto H.C., Baptista A., Camilo M.E.* Nonalcoholic steatohepatitis: clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients // *Dig. Dis. Sci.* – 1996. – Vol. 41. – P. 172–179.
9. *Wigg A.J., Robert-Thompson J.G., Dymock R.B.* The role of smallintestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor-alfa in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // *Gut.* – 2001. – Vol. 48. – P. 206–211.

Intestinal microflora in patients with non-alcoholic steatohepatitis

Nikitin I.G., Storozhakov G.I., Fedorov I.G., Lepkov S.V., Petrenko N.V., Volynkina V.M., Modestova Ye.V., Kondrakova O.A., Gusarova M.P.

The rate of intestinal dysbiosis in patients with clinical and morphological signs of *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) was analyzed. The frequency of intestinal dysbiosis development and endotoxemia at NASH is significantly higher, than it was supposed earlier. This linkage is especially strong in patients, in whom NASHs is not associated with diabetes mellitus of type II and lipidemia. This fact allows to assess the role of intestinal dysbiosis and endotoxemia as one of the basic parts in etiopathogenesis of NASH.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, intestinal dysbiosis, lipids peroxidation.

УДК 616.348-002.44-085.357

Клинико-патогенетическое значение простаноидов при язвенном колите

В.В. Павленко

(Ставропольская государственная медицинская академия)

Изучен синтез *in vitro* в ректобиоптатах активных метаболитов арахидоновой кислоты – *простагландинов* (ПГ) E_2 , $F_{2\alpha}$, 6-кето ПГФ_{1 α} и *тромбоксана* B_2 (ТхВ₂) в процессе 4-недельной базисной терапии *язвенного колита* (ЯК). В активной стадии степень накопления простаноидов в *слизистой оболочке толстой кишки* (СОТК) зависела от тяжести течения ЯК. С началом клинической ремиссии продукция ПГЕ₂ в ректобиоптатах нормализовалась у всех больных, а 6-кето ПГФ_{1 α} и ПГФ_{2 α} – только при легком и среднетяжелом течении. Синтез ТхВ₂ в СОТК в процессе лечения не изменился и оставался выше контрольных величин. В условиях нагрузочных тестов *in vitro* у больных ЯК выявлена избирательная чувствительность ферментативных систем синтеза простаноидов СОТК к фармакологическим препаратам. Обсуждаются возможные механизмы участия простаноидов в воспалительно-репаративных процессах СОТК при ЯК.

Ключевые слова: простаноиды, язвенный колит.

Актуальность проблемы *язвенного колита* (ЯК), несмотря на достигнутый прогресс в ее изучении, в немалой степени связана с многообразием механизмов развития болезни и недостаточной эффективностью используемых средств медикаментозной терапии [2, 3].

Одну из ключевых позиций в формировании различных клинических форм ЯК занимают активные окисленные метаболиты *арахидоновой кислоты* (АК) – простаноиды, в частности *простагландины* (ПГ) E_2 , $F_{2\alpha}$, *простаглицлин* (ПГ₂), *тромбоксан* A_2 (ТхА₂). Они участвуют практически во всех физиологических и патологических процессах, занимают важное место в регуляции различных функций кишечника:

транспорте воды и электролитов, секреторной и моторной деятельности [1].

В эксперименте и клинических исследованиях доказано участие простаноидов в иммунно-воспалительных механизмах повреждения *слизистой оболочки толстой кишки* (СОТК) [13]. Установлено значительное увеличение количества ПГ-подобного материала в кале больных острым ЯК, а также повышенное образование ПГЕ₂ и ТхВ₂ в культурах мононуклеаров, выделенных из периферической крови и СОТК [4, 14].

Основным источником простаноидов в СОТК, как полагают, являются моноциты/макрофаги, гранулоциты и эпителиоциты [6]. Простаноиды, в первую очередь ПГЕ₂, обнаруживаются в очаге воспа-

ления при различных его формах, начиная с острого отека и кончая хроническим воспалением [16].

Цель данного исследования – изучение особенностей синтеза *in vitro* в СОТК больных ЯК 6-кето ПГФ_{1 α} , ТхВ₂ (метаболитов ПП₂ и ТхА₂ соответственно), ПГЕ₂, ПГФ_{2 α} в спонтанных условиях (без стимуляции) и при нагрузках *in vitro* *салофальком*, *преднизолоном* и *азатиоприном* в различные стадии болезни с учетом тяжести клинического течения.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 30 больных (17 мужчин и 13 женщин) в возрасте 17–66 лет

с длительностью заболевания от 6 мес до 36 лет.

Диагноз ЯК подтверждали результатами клинического, рентгенологического, эндоскопического и морфологического исследований. У 9 больных выявлен тотальный колит, у 10 – левосторонний, у 11 – дистальный (проктит, проктосигмоидит). У 10 пациентов отмечено тяжелое течение ЯК, у 9 – среднетяжелое, у 11 – легкое.

В основу деления ЯК по тяжести течения положены общепринятые критерии: частота стула и характер фекалий, наличие кровотечений, уровень гипертермии, объем и темпы потери массы тела, изменения гематологических показателей (анемия, увеличение СОЭ, изменение спектра белковых фракций и др.), выраженность интоксикации и характерная эндоскопическая картина.

Ректобиоптаты получали при колоноскопии из передней стенки прямой кишки, замораживали и хранили при температуре ниже –20°C.

Изучение синтеза простаноидов в СОТК проводили в период обострения ЯК и в начальную фазу клинической ремиссии (в среднем через 4 нед от начала лечения). Всем больным после первого обследования назначали базисную терапию (препараты 5-АСК, глюкокортикоиды, антиметаболиты), соответствующую тяжести течения ЯК.

Определение активности метаболизма АК *in vitro* проводили по методу В. Jakschik и соавт. [9]. Биоптаты гомогенизировали в трис-HCL буфере (рН 7,4) при температуре 0°C. В части гомогената определяли белок по методу Lowry, в другой – изучали синтез простаноидов из ³H-АК (0,4 мкКи) после перевода последнего в арахидонат без фармакологических нагрузок (спонтанный синтез) и при добавлении в среду инкубации одного из препаратов: саломальфа (100 мкг/мл), преднизолона (50 мкг/мл) и азатиоприна (50 мкг/мл) [10].

Идентификацию синтезированных ПГ и ТхВ₂ проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинах «Silufol UV-254» [15] с использованием соответствующих стандартов. Количество образовавшихся метаболитов пересчитывали на 100 мкг белка и выражали в процентах трансформированной ³H-АК за 30 мин (% ³H-АК/100 мкг).

Контрольную группу составили 10 больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Спонтанный синтез простаноидов в СОТК у этих пациентов составил: ПГЕ₂ – 0,57±0,04, 6-кето ПГФ_{1α} – 0,46±0,02, ПГФ_{2α} – 0,41±0,05, ТхВ₂ – 0,28±0,05 ³H-АК/100 мкг белка.

Полученные результаты обработаны статистически с использованием критерия *t* Стьюдента.

Результаты исследования

Динамика синтеза простаноидов в СОТК в зависимости от тяжести ЯК представлена в таблице.

Установлено, что у больных с легким течением ЯК продукция ПГЕ₂, 6-кето ПГФ_{1α} и ПГФ_{2α} в ректобиоптатах в периоды обострения и начала клинической ремиссии не превышала контрольных величин. Уровень ТхВ₂ в СОТК у больных этой группы был повышен в фазе обострения, существенно возрастающая с наступлением клинической ремиссии ЯК.

У больных со средней тяжестью клинического течения ЯК в период острых клинических проявлений накопление простаноидов в СОТК было выше, чем в контроле и у больных с легким течением колита (p<0,05). В процессе 4-недельной терапии синтез ПГЕ₂, 6-кето ПГФ_{1α} и ПГФ_{2α} в СОТК нормализовался, а продукция ТхВ₂ имела тенденцию к снижению, сохраняясь выше нормы.

Тяжелое течение ЯК характеризовалось максимальной активностью метаболизма АК в период обострения, что проявлялось в высоком накоплении всех изучаемых простаноидов в ректобиоптатах. С наступлением клинической ремиссии тяжелого ЯК продукция ПГЕ₂ нормализовалась, синтез 6-кето ПГФ_{1α} и ПГФ_{2α} снизился, остава-

Синтез простаноидов *in vitro* в ректобиоптатах больных с различной тяжестью течения язвенного колита, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Степень тяжести	Синтез простаноидов, % ³ H-АК/100 мкг			
	ПГЕ ₂	6-кето ПГФ _{1α}	ПГФ _{2α}	ТхВ ₂
Легкая	0,74±0,08 0,54±0,09	0,62±0,08 0,52±0,04	0,52±0,09 0,5±0,07	0,78±0,08* 1,1±0,08**
Средняя	1,04±0,09* 0,64±0,09**	1,0±0,07* 0,56±0,09**	1,4±0,07* 0,43±0,06**	1,8±0,18* 1,0±0,08**
Тяжелая	1,24±0,01* 0,74±0,08**	2,26±0,2* 1,3±0,2**	1,62±0,3* 0,9±0,09**	3,0±0,5* 2,3±0,6*

Примечание. В числителе – обострение, в знаменателе – ремиссия.

*p < 0,05 в сравнении с контролем.

**p < 0,05 в сравнении со стадией обострения.

ясь выше нормы, выработка TxB_2 в ректобиоптатах практически не изменилась.

Для оценки чувствительности внутриклеточных ферментных систем арахидонового каскада к основным базисным препаратам изучили синтез простаноидов *in vitro* в ректобиоптатах в условиях фармакологических нагрузок. Из представленных на рисунке данных следует, что препараты с различным механизмом действия в разной степени ингибировали продукцию метаболитов АК в СОТК в контрольной группе и у больных ЯК.

Так, в контроле (у пациентов с СРК) в условиях нагрузки салофальком достоверно снизилось накопление в клетках СОТК ПГЕ₂ (54%), 6-кето ПГФ_{1 α} (71,7%) и ПГФ_{2 α} (31,7%). Продукция TxB_2 не изменилась.

В группе больных ЯК салофальк подавлял синтез ПГЕ₂ (52,3%), ПГФ_{1 α} (50%) и TxB_2 (44,6%), существенно не влияя на накопление в СОТК 6-кето ПГФ_{1 α} .

Преднизолон *in vitro* ингибировал биосинтез ПГЕ₂ (68,4%), 6-кето ПГФ_{1 α} (76%) и ПГФ_{2 α} (63,4%) в ректобиоптатах больных СРК, не влияя на продукцию TxB_2 . У больных острым ЯК под влиянием нагрузок преднизолоном отмечено снижение образования ПГ классов Е₂ (64,2%), F_{2 α} (43,4%) и TxB_2 (48,7%) при отсутствии динамики синтеза 6-кето ПГФ_{1 α} .

В условиях нагрузки азатиоприном у больных СРК снизился синтез в СОТК ПГЕ₂ (45,6%) и 6-кето ПГФ_{1 α} (47,8%). На продукцию ПГФ_{2 α} и TxB_2 в СОТК азатиоприн в использованной дозе существенно не влиял. В СОТК больных ЯК азатиоприн достоверно угнетал продукцию ПГЕ₂ (45,7%), ПГФ_{2 α} (56%) и TxB_2 (45,8%), не влияя существенно на синтез 6-кето ПГФ_{1 α} .

Таким образом, все тестируемые препараты обладали одинаковой направленностью дейст-

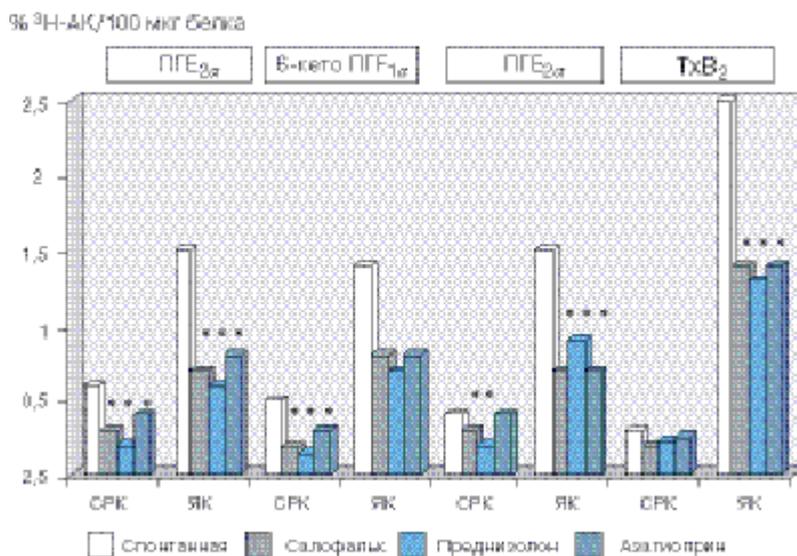


Рис. 1. Влияние препаратов на синтез метаболитов АК в СОТК в условиях фармакологических нагрузок. * $\delta < 0,05$ к контролю; ** $\delta < 0,01$; *** $\delta < 0,001$.

вия в отношении синтеза простаноидов — снижением их продукции в СОТК. У больных ЯК в отличие от пациентов с СРК подавление продукции 6-кето ПГФ_{1 α} в ткани кишечника не определялось, однако имелось не наблюдавшееся у пациентов с СРК ограничение выработки TxB_2 .

Обсуждение результатов исследования

Интерпретация факта взаимосвязи между накоплением простаноидов в СОТК больных и клиническими формами ЯК трудна, учитывая разнонаправленную биологическую активность различных метаболитов АК. Определенная проблема возникает в связи с присутствием в СОТК многочисленных биологически активных субстанций, способных интегрировать эффекты простаноидов [12, 18].

Следует отметить, что формирование клинических форм ЯК зависит от тяжести течения воспалительно-деструктивного процесса в СОТК, активными уча-

стниками которого являются практически все метаболиты АК.

Простаноиды могут выполнять посредническую роль в реакциях иммунного воспаления. Показана способность ПГЕ₂ мононуклеарных фагоцитов модулировать эффекты некоторых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α) в очаге воспаления по принципу отрицательной обратной связи [20].

С другой стороны, сами цитокины обладают способностью индуцировать синтез простаноидов, включая ПГЕ₂, моноцитами/макрофагами и другими иммунокомпетентными клетками. Приведенные данные иллюстрируют широкие возможности взаимодействия метаболитов АК и цитокинов в механизмах регуляции иммунного воспаления в СОТК при ЯК.

Представляет интерес обсуждение роли ПГЕ₂ как наиболее биологически активного метаболита АК в генезе некоторых клинических симптомов ЯК. Предполагается, что избыточная продукция ПГЕ₂ в СОТК может способствовать развитию диареи, как это было продемонстрировано в эксперименте при инду-

цировании его выработки кишечным липополисахаридом [17].

Аналогичные результаты получены в клинике при использовании мизопроста — аналога ПГЕ₂ — в качестве гастропротектора при острых язвах желудка [5, 8].

Являясь одним из медиаторов кишечной секреции, ПГЕ₂ индуцирует внутриклеточные циклазные системы кишечного эпителия, способствуя повышенной секреции слизи, электролитов и воды в просвет кишечника [11]. Вероятно, ликвидация диарейного синдрома у больных ЯК под влиянием лечения может быть связана с частичной нормализацией выработки в СОТК простаноидов, в частности ПГЕ₂.

Установлено, что при ЯК имеются значительные микроциркуляторные расстройства [19]. Принимая во внимание тот факт, что ПГЕ₂, ПГФ_{2α} и ПП₂ способны активно и разнонаправленно влиять на кровообращение в различных органах, а ТхА₂, кроме того, воздействовать на систему гемостаза, допустимо полагать, что выявленный дисбаланс в биосинтезе метаболитов АК в СОТК в виде значительного (от 3 до 12 раз в сравнении с контролем) увеличения продукции ТхВ₂ в клетках толстой кишки при нормальных или умеренно повышенных значениях ПГЕ₂ может вызвать тяжелые микроциркуляторные расстройства, усугубляя тем самым воспалительный процесс в СОТК. При этом гиперпродукция ТхВ₂, мощного прокоагулянта, возможно, является физиологической реакцией организма на геморрагический компонент, в той или иной степени присутствующий при ЯК.

Примечательно, что диспропорции в синтезе вазодилата-

торных и вазоконстрикторных простаноидов в СОТК сохраняются и в начальный период клинической ремиссии, особенно при тяжелых клинических формах ЯК.

В свете обсуждаемых механизмов действия простаноидов при ЯК нельзя не упомянуть о цитопротективных возможностях ПГЕ₂. По некоторым данным, ПГЕ₂ при ЯК способен подавлять пролиферативную активность эпителия толстой кишки через индукцию цАМФ. Применение аспирина или индометацина, мощных ингибиторов синтеза ПГ способствовало эрозивно-язвенному поражению желудочно-кишечного тракта у лабораторных животных [7]. Видимо, в подобных ситуациях ПГ действительно способны контролировать процессы клеточной пролиферации и регенерации в поврежденных тканях.

Производство простаноидов в тканях регулируется *циклооксигеназой* (ЦОГ) — ключевым ферментом метаболизма АК. В связи с этим представляют интерес данные, полученные при выполнении нагрузочных тестов фармакологическими препаратами *in vitro*.

Так, саломальк, преднизолон и азатиоприн тормозили, хотя и в разной степени, активность ЦОГ в отношении продукции ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} клетками СОТК в группе сравнения и у больных ЯК, проявляя при этом отчетливую избирательность в ингибировании синтеза 6-кето ПГФ_{1α} и ТхВ₂ в здоровой или патологически измененной толстой кишке. Не исключено, что разнонаправленное действие этих препаратов при СРК и ЯК реализуется через разные ферментные системы клетки — ЦОГ-1 или ЦОГ-2, или отдельные ПГ-конвертазы, в частности через ПГ-оксоциклазу и ТхА₂-синтазу.

Благодаря избирательному угнетению препаратами продукции ТхВ₂ (азатиоприн — и ПГФ_{2α}) у больных ЯК при отсутствии влияния на 6-кето ПГФ_{1α} прослеживается определенная «физиологичность» действия преднизолона, саломалька и азатиоприна в синтезе вазоактивных простаноидов, направленная на активацию кровотока в стенке кишки.

Хотя данные *in vitro* и *in vivo* не всегда совпадают, полученные результаты позволяют определить роль простаноидов как посредников в регуляции воспалительно-деструктивного процесса в СОТК.

Очевидно, что неконтролируемое и несбалансированное образование активных метаболитов АК в СОТК больных способствует формированию различных клинических форм ЯК и является важным звеном в патогенезе этой болезни.

Выводы

1. В период обострения ЯК продукция простаноидов в слизистой оболочке толстой кишки повышена пропорционально тяжести клинического течения болезни.

2. С началом клинической ремиссии синтез ПГЕ₂ нормализовался у всех больных, ПГФ_{2α} и 6-кето ПГФ_{1α} — при среднетяжелом течении язвенного колита, ТхВ₂ оставался повышенным вне зависимости от тяжести процесса в слизистой оболочке толстой кишки.

3. Саломальк, преднизолон и азатиоприн *in vitro* подавляли при язвенном колите синтез большинства простаноидов, позитивно (в отличие от случаев синдрома раздраженной кишки) влияя на соотношение содержания вазоактивных 6-кето ПГФ_{2α} и ТхВ₂.

Список литературы

1. Козтева Г.С., Безуглов В.В. Ненасыщенные жирные кислоты как эндогенные биорегуляторы // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 1. — С. 6–15.
2. Комаров Ф.И., Ивашкин В.Т. Отечественная гастроэнтерология — прошлое, настоящее, будущее // Клин. мед. — 1997. — Т. 75, № 11. — С. 4–6.
3. Юхвидова Ж.М. Роль салофалька в комплексной терапии неспецифического язвенного колита // Рос. гастроэнтерол. журн. — 2000. — № 1. — С. 78–82.
4. Baumeister B., Schmidt C., Helisch A. et al. Increased prostaglandin E₂ and leukotriene B₄ synthesis in isolated colonic mucosal cell in inflammatory bowel disease // J. Clin. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 22. — P. 117–120.
5. Bianchi-Porro G., Parente F. Side effects of anti-ulcer prostaglandins: an overview of worldwide clinical experience // Scand. J. Gastroenterol. — 1989. — Vol. 164. — P. 224–231.
6. Casellas F., Guarner F. Eicosanoids in inflammatory bowel disease // Clin. Immunother. — 1996. — Vol. 6. — P. 333–340.
7. Craven R.A., Thornburg K., DeRubertis F.R. Sustained increase in the proliferation of rat colonic mucosa during chronic treatment with aspirin // J. Gastroenterol. — 1988. — Vol. 94. — P. 565–575.
8. Fedorak R., Empey L., Jewell D. Misoprostol provides a colonic mucosal protective effect during acetic acid — induced colitis in rat // J. Gastroenterol. — 1990. — Vol. 98. — P. 615–635.
9. Jakschik B.A., Harper T., Murphy R.C. The 5-lipoxygenase and leukotriene forming enzymes // Methods in enzymology prostaglandins and arachidonic metabolites. — 1982. — Vol. 86. — P. 30–37.
10. Ligumsky M., Karmeli F., Sharon P. et al. Enhanced thromboxane A₂ and prostacyclin production by cultured rectal mucosa in ulcerative colitis and its inhibition by steroids and sulfasalazine // J. Gastroenterol. Suppl. — 1989. — Vol. 81. — P. 444–449.
11. Mathuchansky C., Barnier J.J. Effect of PGE₂ on glucose, water and electrolyte absorption in the human jejunum // J. Gastroenterol. — 1973. — Vol. 64. — P. 1111–1118.
12. Meenan J., Hommes D., Mevisen M. et al. Attenuation of the inflammatory response in animal colitis model by neutrophil inhibitory factor, novel β_2 -integrin antagonist // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 31. — P. 786–791.
13. Nielsen O.H., Rask-Madsen J. Mediators of inflammation in chronic inflammatory bowel disease // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. — 1996. — Vol. 216. — P. 149–159.
14. Rachmilewitz D., Ligumsky M., Haimovitz A. et al. Prostanoid synthesis by cultured peripheral blood mononuclear cell in inflammatory diseases of the bowel // J. Gastroenterol. — 1982. — Vol. 82. — P. 673–679.
15. Salmon J.A., Flower R.J. Extraction and thin-layer chromatography of arachidonic acid metabolites // Methods in enzymology prostaglandins and arachidonic metabolites. — 1982. — Vol. 86. — P. 477–493.
16. Sharon P., Stenson W.F. Metabolism of arachidonic acid in acetic acid colitis in rats. Similarity to human inflammatory bowel disease // J. Gastroenterol. — 1985. — Vol. 88. — P. 55–63.
17. Smith P.L. Effects of the neuroimmune mediators, peptidoleukotriens, endothelin, and interleukin-1 on intestinal ion transport // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1992. — Vol. 664. — P. 260–274.
18. Smith W., Borgeat P. The Eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, and hydroxy-eicosanoic acids // Biochemistry of lipids and membranes / D.E. Vanse, J.E. Vanse (eds). — Amsterdam, 1985. — P. 325–360.
19. Stenson F., Chang K., Williamson R. Tissue differences in vascular permeability induced by leukotriene B₄ and prostaglandin E₂ in the rat // Prostaglandins. — 1986. — Vol. 32. — P. 5–17.
20. Suzuki Y., Quinn D.R., Tobin A. et al. Production of interleukin-1 by highly purified monocytes in inflammatory bowel disease // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1991. — Vol. 3. — P. 24–49.

Clinical and pathogenetic significance of prostanoids at ulcerative colitis

Pavlenko V.V.

Synthesis of arachidonic acid active metabolites: *prostaglandins* (PG) E₂, F_{2 α} , 6-keto PGF_{1 α} and *thromboxan* B₂ (TxB₂) *in vitro* in rectal biopsies was investigated for 4-week basic therapy of *ulcerative colitis* (UC). In active stage accumulation of prostanoids in *large intestine mucosa* (LIM) correlated to severity of UC. After onset of clinical remission PGE₂ production in rectal biopsies became normal in all patients, and that of 6-keto PGF_{1 α} and PGF_{2 α} in mild and moderate course. TxB₂ production in LIM during treatment was invariable and was above normal values. During experimental load selective sensitivity of prostanoids synthesis enzymatic systems in LIM to drugs in UC patients was detected *in vitro*. Possible mechanisms of prostanoids involvement in inflammatory — reparative processes in LIM at UC are discussed.

Key words: prostanoids, ulcerative colitis.

УДК 616.34-009.11-053.8-02

Местная консервативная терапия геморроя

А.С. Толстокоров, Т.Л. Долгушева

*(Саратовский государственный медицинский университет, отделение проктологии
Областной клинической больницы, Саратов)*

Эффективность препарата «Гепатромбин Г» при остром геморрое изучали у 150 больных в качестве монотерапии или в сочетании с *добезилатом кальция*. На 14-е сутки лечения явления воспаления были купированы у всех больных, у 85% исчезли боль, жжение и кровотечение. Прекратились также или уменьшились тенезмы.

Ключевые слова: острый геморрой, консервативное лечение.

Согласно современным статистическим данным, геморрой является одной из наиболее частых болезней человека, встречающейся у 25–42% [1] взрослого населения. Удельный вес его в структуре колопроктологических заболеваний составляет 30–41% [2].

Геморрой распространен среди взрослого трудоспособного населения, поэтому поиск новых методов и средств его лечения имеет большое научное, практическое и экономическое значение.

Цель настоящего исследования — улучшить результаты консервативного лечения геморроя с применением местной терапии, изучить клиническую эффективность препарата «Гепатромбин Г» для лечения острого геморроя как в качестве монотерапии, так и в сочетании с *добезилатом кальция* — препаратом «Докси-Хем».

Материал и методы исследования

Материалом исследования служили данные наблюдения и

обследования 150 пациентов с острым геморроем I, II и III стадий, обратившихся за медицинской помощью в поликлинику Областной клинической больницы (Саратов) с января по декабрь 2001 г. (табл. 1).

В работе использовали общепринятую классификацию геморроя. В исследование не включали беременных женщин, пациентов, применяющих другие препараты аналогичного действия, и онкологических больных.

Комплекс консервативной терапии всех пациентов предусматривал гигиенические процедуры (ванночки с ромашкой 1–2 раза в день), диету, богатую клетчаткой, достаточное количество жидкости с исключением алкоголя и острой пищи. Для нормализации функции кишечника и дефекации назначали или форлакс по 2 пакета в день, или смекту по 1–2 пакета.

Все пациенты были условно объединены в две группы:

1) больные с острым геморроем I, II и III стадий (130), которым для местной терапии назначали *гепатромбин Г* в виде

свечей (по 1 свече 2–3 раза в сутки); в эту группу вошли и 10 женщин с тромбозом геморроидальных узлов в послеродовой период, у которых оперативное лечение было крайне нежелательно;

2) больные с острым геморроем I, II и III стадий (20), у которых применяли *гепатромбин Г* по приведенной схеме в сочетании с пероральным приемом *добезилата кальция* (препарат «Докси-Хем» по 4 капсулы в сутки в течение 7 дней, затем по 2 капсулы ежедневно в течение еще 1 нед).

Обследование больных до лечения и в динамике включало: осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки, ректо- и ректороманоскопию. Критерием клинической эффективности терапии считали купирование болевого и отежного синдромов, кровотечения, анального зуда, выделений слизи и устранение спазма сфинктера.

Частота наиболее распространенных симптомов с преобладанием болевого синдрома представлена в табл. 2. У всех боль-

ных отмечался отек перианальной области. При пальцевом исследовании у 62 (41,3%) больных выявлены увеличенные болезненные внутренние геморроидальные узлы, у 33 (22%) – наружные и внутренние.

Сопутствующие болезни выявлены у 135 (90%) больных (табл. 3).

Результаты исследования и их обсуждение

В 1-й группе пациентов не было случаев отмены препарата ввиду его непереносимости. Один пациент жаловался на жжение и зуд в анальном канале, не наблюдавшиеся ранее.

В состав 1 свечи гепатромбина Г входят: 120 МЕ гепарина натрия, 1,675 мг преднизолона-21-ацетата и 30,0 мг полидоканола в специальной жировой основе. Именно с этим оптимальным составом связан выраженный терапевтический эффект.

Действие гепатромбина Г патогенетически обоснованно. Гепарин оказывает антикоагулянтное и антиэкссудативное действие, а преднизолон – противовоспалительное и противоотечное (блокирует медиаторы воспаления и боли). Полидоканол как местный анестетик способствует уменьшению проявления болевого синдрома и предотвращает рефлекторный спазм сфинктера [3].

Гепатромбин Г достоверно снижает такие проявления геморроя, как боль, зуд и кровотечение (рис. 1). Почувствовали значительное облегчение уже на 3–4-е сутки терапии 20% пациентов, у 85% к концу терапии купировались все симптомы болезни. У всех больных исчез отек перианальной области.

При ректальном исследовании до начала лечения с I стадией острого геморроя было 28,5% больных, со II – 43%, с III – 28,5%. На 7-е сутки лечения I стадия отмечена у 28% пациентов, II – у 21,5%, III – у 13,5%. На 14-е сутки только у 27,7%

Таблица 1
Распределение больных с острым геморроем по полу и возрасту

Возраст, лет	Мужчины, n = 62 (41,3%)		Женщины, n = 88 (58,7%)		Итого, n = 150 (100%)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
21–30	10	6,7	13	8,7	23	15,4
31–40	22	14,6	33	22,0	55	36,0
41–50	18	12,0	29	19,4	47	31,4
51–60	9	6,0	10	6,6	19	12,6
61–70	3	2,0	3	2,0	6	4,0

Таблица 2
Частота встречаемости симптомов острого геморроя

Симптом	Абс. число больных	% (p±m _p)
Боль	142	94,7±1,8
Кровотечение	80	53,3±4,1
Выделение слизи	78	52,0±4,1
Анальный зуд	78	52,0±4,1
Спазм сфинктера	113	75,3±3,5

Таблица 3
Частота сопутствующей патологии при остром геморрое

Сопутствующая патология	Абс. число больных	% (p±m _p)
Синдром раздраженной кишки	80	53,3±4,1
Хронический холецистопанкреатит	25	16,7±3,0
Язвенная болезнь, хронический гастрит	15	10,0±3,2
Железодефицитная анемия	70	46,7±4,1
Сахарный диабет	11	7,3±2,1
Ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь	15	10,0±3,2
Хронический бронхит	8	5,3±1,8

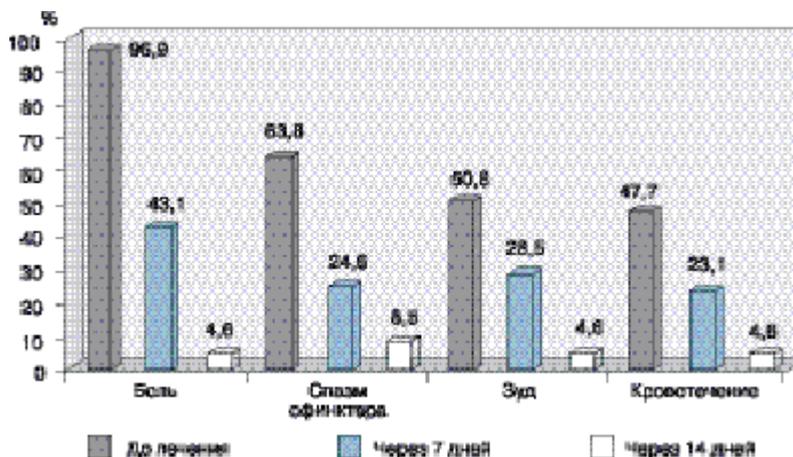


Рис. 1. Частота встречаемости симптомов острого геморроя в разные сроки лечения

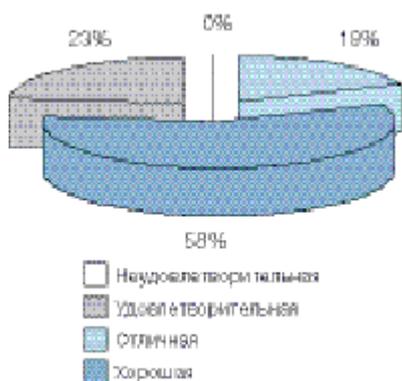


Рис. 2. Оценка эффективности лечения в зависимости от степени выраженности симптомов

больных имелись объективные симптомы острого геморроя, из них I стадия – у 23,1%, II – у 4,6%, III – у 0%.

Воспаление слизистой оболочки (гиперемия, эрозии) до начала лечения отмечалось у 96,9% больных. На 14-е сутки от начала лечения эти явления полностью купировались у всех больных. У 24% пациентов с тенезмами значительной степени выраженности (до начала лечения) интенсивность этого симптома благодаря лечению снизилась до средней. У 28% больных со средней выраженностью тенезмов до лечения к концу те-

анальном канале, которые впоследствии купировались.

Эффективность препарата как отличную и хорошую отметили 77% больных, и только 23% – как удовлетворительную (рис. 2).

Добезилат кальция (препарат «Докси-Хем®») нормализует повышенную проницаемость артериол и капилляров, улучшает микроциркуляцию и дренажную функцию лимфатических сосудов, оказывает антигеморрагическое действие. Его эффективность подтверждена в ходе многоцентрового рандомизированного международного исследования.

В качестве эксперимента 20 пациентам с острым геморроем мы назначили местную терапию гепатромбином Г в сочетании с приемом капсул препарата «Докси-Хем». В данной группе получены обнадеживающие результаты: 8 (40%) пациентов почувствовали заметное улучшение уже на 2-й день, у более половины к 7-му дню терапии исчезли проявления острого геморроя (боли, спазм сфинктера, кровотечение, зуд).

По окончании лечения при осмотре отека перианальной области не было, пальпировались мягкие безболезненные геморроидальные узлы, которые самопроизвольно вправлялись в задний проход у всех пациентов. На 14-е сутки только у 6 (30%) больных отмечались незначительные остаточные явления (рис. 3). Непереносимости и побочных явлений не отмечено.

Оценили терапию как отличную 12 (60%) больных, как хорошую – 7 (35%) и только 1 (5%) – как удовлетворительную (рис. 4).

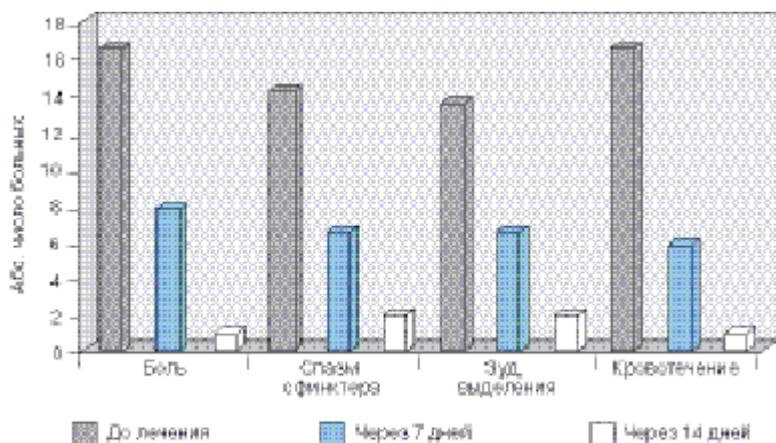


Рис. 3. Изменение количества симптомов у пациентов в зависимости от времени наблюдения

рации этот симптом полностью исчез. У 10 родильниц купировались проявления тромбоза: синюшный цвет, уплотнение, болезненность и отек перианальной области, а геморроидальные узлы на 14-е сутки с начала лечения самопроизвольно и безболезненно стали вправляться.

Благодаря эффективности консервативного лечения удалось избежать оперативного вмешательства в послеродовой период, столь сложный для женщин.

Непереносимости препарата не наблюдалось. У одного пациента отмечались зуд и жжение в

Выводы

1. Гепатромбин Г – один из лучших препаратов для местной терапии острого геморроя. Он быстро купирует основные симптомы болезни, а в ряде случаев позволяет избежать операции в острый период.

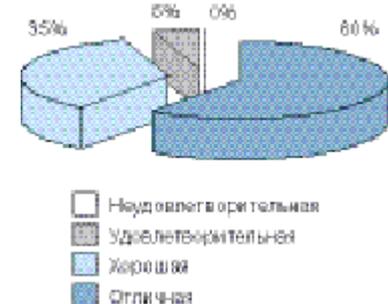


Рис. 4. Оценка эффективности лечения в зависимости от степени выраженности симптомов

2. Гепатромбин Г может с успехом применяться в послеродовой период при обострении геморроя.

3. Одновременный пероральный прием добезилата кальция (препарат «Докси-Хем») усили-

вает положительное действие гепатромбина Г (по купированию боли, зуда, кровотечения, спазма сфинктера) и быстро улучшает состояние больных.

4. Препарат практически не имеет побочных эффектов, хо-

рошо переносится пациентами, экономически выгоден, имеет хорошие перспективы для применения в проктологической практике.

Список литературы

1. Воробьев Г.Н., Благодарный Л.А., Шельгин Ю.Н. Геморрой: современная тактика лечения // Consilium med. — 2000. — Т. 2, № 4.
2. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л., Дульцев Ю.В. Геморрой и другие заболевания анального канала и промежности. — М., 1994.
3. Федоров В.Д., Дульцев Ю.В. Проктология. — М: Медицина, 1984. — С. 45–58.

Local conservative therapy of hemorrhoids

Tolstokorov A.S., Dolgusheva T.L.

Efficacy of Hepatrombin H at acute hemorrhoids was studied in 150 patients as monotherapy and in combination to calcium dobesilate. At 14-th day of treatment inflammation was abolished in all patients, 85% achieved relief of pain, burning and bleeding. Tenesmus have disappeared or alleviated.

Key words: acute hemorrhoids, conservative treatment

УДК 616-006.6-036.3-091

Патоморфология предрака

Е.А. Коган

(Кафедра патологической анатомии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Предрак – общее название врожденных или приобретенных диспластических изменений, на основе которых возможно возникновение опухоли. В понятие «предрак» выделяются два аспекта: клинический и молекулярно-патологический (молекулярно-биологический и морфологический). Предрак в клиническом аспекте – состояние, или болезнь, на фоне которой может развиваться рак, в биологическом и морфологическом аспектах – патологические процессы, расцениваемые как начало рака, характеризующееся появлением опухолевых маркеров, изменениями метаболизма и структурных перестроек. В настоящее время расшифрованы и уточнены стадии морфогенеза злокачественных опухолей, среди которых выделяют стадии: предопухоли (гиперплазии и предопухоловой дисплазии), неинвазивной опухоли (рак на месте), инвазивного роста опухоли и метастазирования.

Ключевые слова: предрак, гиперплазия, дисплазия, атрофия.

Канцерогенез относится к числу многостадийных процессов. Приобретение клетками свойств, относящихся к проявлениям злокачественной трансформации (инвазивный рост, метастазирование), происходит постепенно, и носит название опухолевой прогрессии. На генетическом уровне опухолевая прогрессия осуществляется путем накопления повреждений и изменений структуры генов.

Термин «предрак» предложен в 1896 г. W. Dubreuilh для описания предраковых кератозов кожи. В Советском Союзе учение о предраке было разработано Л.М. Шабодом совместно с сотрудниками. В трехтомном Энциклопедическом словаре медицинских терминов (М., 1983. – Т. 2. – С. 366) дается следующее определение этого термина: «Предрак (*praecancer*; син. предопухоловое состояние) – общее название врожденных или приобретенных диспластических изменений, на основе которых возможно возникновение опухоли».

В понятии «предрак» выделяются два аспекта: *клинический* и *молекулярно-патологический* (молекулярно-биологический и морфологический). Предрак в клиническом аспекте – состояние, или заболевание, на фоне которого может развиваться рак, в биологическом и морфологическом аспектах – патологические процессы, «расцениваемые как начало рака», характеризующееся появлением опухолевых маркеров, изменениями метаболизма и структурных перестроек, «обнаруживаемых простым глазом или под микроскопом» (Шабод Л.М., 1967).

Различные этиологические факторы, способные вызвать развитие опухолей, называются *канцерогенными*, или *канцерогенами*.

Выделяют *три* основных группы канцерогенных агентов: *химические*, *физические (радиационные)* и *вирусные*. Полагают, что 80–90% злокачественных опухолей являются результатом неблагоприятного воздействия окружающей среды.

Таким образом, проблема рака может считаться экологической проблемой. Процесс развития опухолей под влиянием канцерогенных факторов носит название *канцерогенеза*.

Среди причин развития опухолей человека и животных называются различные канцерогенные агенты, что явилось основой построения множества теорий канцерогенеза. Основными являются теории:

- химических канцерогенов;
- физических канцерогенов;
- вирусно-генетическая;
- полиэтиологическая.

Исторический интерес представляет дизонтогенетическая теория Ю. Конгейма, или теория «эмбриональных зачатков».

Теория химических канцерогенов. Химический канцерогенез у человека впервые описан J. Hill, наблюдавшим развитие полипоза слизистой оболочки носа у людей, вдыхавших чрезмерные количества лекарств, и П. Поттом (Percival Pott, 1775), описавшим рак мо-

шонки трубчатых. С тех пор описано более 1000 химических канцерогенных веществ, из которых только 20, как было доказано, инициируют опухоли человека.

Хотя основные исследования в области химического канцерогенеза проводятся на лабораторных животных и в культурах клеток, тем не менее есть наблюдения опухолей человека, развитие которых обусловлено воздействием химических канцерогенов. Яркими примерами могут служить профессиональные опухоли — рак мочевого пузыря у работающих с анилиновыми красителями, рак легкого у людей, контактирующих с асбестом, рак печени у работников поливинилхлоридного производства и др.

Канцерогенные агенты подразделяются на две большие группы: *генотоксические* и *эпигенетические* в зависимости от их способности взаимодействовать с ДНК.

К генотоксическим канцерогенам относятся полициклические ароматические углеводороды, ароматические амины, нитрозосоединения и др.

Эпигенетические химические канцерогены не дают положительных результатов в тестах на мутагенность, однако их введение вызывает развитие опухолей. Эпигенетические канцерогены представлены хлорорганическими соединениями, иммунодепрессантами и др.

В свою очередь, часть генотоксических канцерогенов может прямо взаимодействовать с ДНК, поэтому они называются *прямыми*. Другие же должны претерпеть химические превращения в клетках, в результате которых они становятся активными, приобретают электрофильность, могут концентрироваться в ядрах клеток и взаимодействовать с ДНК. Последний вид называется *непрямыми* генотоксическими канцерогенами.

Активация непрямого генотоксического канцерогена

происходит с участием ряда ферментных систем клетки, таких, как монооксигеназная ферментная система, основным действующим компонентом которой является цитохром P450-гемопротеид, эпоксидгидратазы, трансферазы, катализирующие реакции конъюгации канцерогенных веществ.

Активированные метаболиты реагируют с различными участками ДНК, вызывая алкилирование ее оснований — аденина, гуанина, цитидина и тимидина. Названные ферментные системы обнаружены в клетках печени, бронхиального, желудочного, кишечного и почечного эпителия и в других клетках.

Происхождение химических канцерогенов может быть *экзо- и эндогенным*. Известными эндогенными канцерогенами считаются холестерин, желчные кислоты, аминокислота триптофан, некоторые стероидные гормоны, перекиси липидов. Накоплению эндогенных канцерогенов в организме могут способствовать некоторые болезни и хронические гипоксические состояния.

Химический канцерогенез имеет многоступенчатый характер и протекает в несколько стадий: *инициации, промоции и прогрессии опухоли*. Каждой стадии требуется действие специальных этиологических факторов и каждая из них отличается морфологическими проявлениями.

В стадию инициации и генотоксический канцероген взаимодействует с геномом клетки, что вызывает его перестройку. Однако для злокачественной трансформации этого бывает еще недостаточно. Последняя обеспечивается действием еще одного повреждающего агента, вызывающего дополнительные перестройки в геноме. Клетка малигнизируется и начинает неконтрольно делиться.

Вещество, используемое на II стадии, называется *промотором*. В качестве

промоторов нередко применяются эпигенетические канцерогены, а также вещества, не являющиеся сами по себе канцерогенами.

Эффект химических канцерогенов зависит от длительности введения и дозы, хотя нет той пороговой минимальной дозы, когда канцерогенный агент может считаться безопасным. Инициация является необратимым процессом. Кроме того, эффект от действия различных химических канцерогенов может суммироваться.

Резюмируя данные по химическому канцерогенезу, следует подчеркнуть, что для реализации своего действия химические канцерогены должны воздействовать на ядерную ДНК и вызывать ее повреждение.

Теория физических канцерогенов. К физическим канцерогенам относятся три группы факторов: *солнечная, космическая и ультрафиолетовая радиация, ионизирующая радиация и радиоактивные вещества*.

Солнечная, космическая и ультрафиолетовая радиация, пожалуй, являются самыми распространенными канцерогенными факторами, действующими на организм человека. Имеются убедительные экспериментальные доказательства и клинические наблюдения канцерогенного эффекта солнечной радиации. Известны факты о предрасположенности к развитию меланом в околоэкваториальных регионах, особенно у жителей с белой кожей и низким уровнем синтеза меланина, который является экраном, защищающим клетки кожного покрова от мутагенного воздействия ультрафиолета.

Мутагенное действие ультрафиолета подтверждается также наблюдениями за больными пигментной кератодермой, имеющими генетический дефект ферментов, осуществляющих репарацию ДНК. В результате мутированные участки ДНК не удаляются, что обуславливает

появление малигнизированных клеток и частое развитие у этих больных рака кожи.

Особого внимания заслуживает вопрос о развитии опухолей под действием как *ионизирующей*, так и *неионизирующей радиации*. Актуальность этой проблемы стала особенно высока во второй половине XX века в связи с атомной бомбардировкой Хиросимы и Нагасаки, ядерными испытаниями и авариями на *атомных электростанциях* (АЭС).

Эпидемиологические данные, подтверждающие канцерогенное воздействие радиации, касаются использования рентгеновского излучения (рентгеновых лучей) в медицине, работы с радиоактивными источниками в промышленности и наблюдения за лицами, пережившими атомную бомбардировку и аварии на АЭС.

Использование рентгеновского излучения в медицине имело не только положительные последствия. На заре их применения врачи не использовали защитные средства, а пациентам назначались необоснованно высокие дозы облучения. Тогда-то и была зарегистрирована высокая частота развития злокачественных опухолей кожи рук у рентгенологов, а затем лейкозов у пациентов, получавших облучение позвоночника и костей таза по поводу анкилозирующего спондилита.

В последние годы описано учащение развития злокачественных опухолей у детей, матери которых проходили рентгенологическое обследование органов таза во время беременности. Хотя эти результаты и вызывают споры, однако хорошо известно, что ткани плода обладают особо высокой чувствительностью к рентгеновскому излучению.

Профессиональный рак легкого, вызванный вдыханием радиоактивного газа радона, впервые описан у шахтеров урановых рудников. Саркома

костей у рабочих, разрисовывавших циферблаты часов люминесцирующими красителями, также связана с накоплением в костях радиоактивных частиц.

Имеются противоречивые данные о более высокой частоте развития лейкозов у людей, живущих вблизи предприятий, обрабатывающих отходы ядерного топлива.

Радиационные катастрофы, такие, как атомная бомбардировка японских городов во время второй мировой войны, ядерные испытания на Семипалатинском полигоне и Маршалловых островах, а также авария 1986 г. на Чернобыльской АЭС привели к резкому росту онкологической заболеваемости пострадавшего населения. Отмечен в несколько раз рост развития лейкозов и солидных опухолей, в первую очередь щитовидной железы, особенно у детей. Поражение щитовидной железы связывается с избирательным накоплением в ее ткани радиоактивного йода, образующегося в ходе ядерных цепных реакций.

Сейчас становится ясно, что канцерогенное действие радиации может суммироваться с другими канцерогенными агентами — химическими и вирусными. Кроме того, как показано в экспериментах, радиация может активировать вирусы, например вирус миелоидной лейкемии мышей.

Подводя итог разделу о физических канцерогенных агентах, следует подчеркнуть, что, как и химические канцерогены, они реализуют канцерогенное действие через повреждение ДНК генома клеток.

Вирусно-генетическая теория. Основоположником этой теории по праву считается Л.А. Зильбер (1968). Согласно данной теории ряд опухолей может развиваться под действием особых вирусов, которые называются *онкогенными*. Первые эксперименты по доказательству роли вирусов в развитии опухолей ставились с использованием

бесклеточных фильтратов из ткани неоплазмы, которые вызвали развитие опухолей у животных реципиентов. Таким способом в 1908 г. V. Ellermann и O. Bang впервые вызвали лейкоз у кур.

Первый онкогенный вирус описал в 1911 г. патолог Рокфеллеровского института Francis Peyton Rous как фильтрующийся агент, способный вызывать развитие саркомы у кур. За данное открытие F.P. Rous через более чем полвека, в 1968 г., был удостоен Нобелевской премии.

В 30-е годы J.J. Bittner открыл вирус рака молочной железы мышей, а R.E. Shope — вирус папилломы кролика.

После названных основополагающих исследований пошел лавинообразный поток работ по идентификации онкогенных вирусов. До недавнего времени вирусный канцерогенез считался присущим только животным.

В последние десятилетия получены данные о значении вирусов и в развитии некоторых опухолей человека: африканской лимфомы Беркитта (ДНК-вирус Эпштейна—Барра), лимфомы Беркитта (вирус Эпштейна—Барра), назофарингеальной карциномы (вирус Эпштейна—Барра), папилломы и рака кожи гениталий (ДНК-папиллома вирус), некоторых видов Т-клеточных лейкозов и лимфом (РНК-вирус HTLV I) и др.

Онкогенные вирусы относятся к семействам ДНК- и РНК-содержащих вирусов.

ДНК-онковирусы содержат две группы генов: первая — гены, необходимые для репликации вируса, вторая группа — гены структурных белков вируса. ДНК-онковирусы встраиваются или полностью, или же только частично в геном клетки-хозяина и в подавляющем большинстве случаев вызывают гибель этой клетки.

Основной механизм смерти инфицированной клетки связан с разрушением ее мембраны в

момент выхода вирусных частиц. Высказывается предположение, что при попадании ДНК-онковируса в чувствительные клетки только в одном из миллиона случаев возникает злокачественная трансформация клетки.

К ДНК-онковирусам относятся аденовирус, герпесвирусы, паповавирусы, вирусы ветряной оспы (V-Z) и гепатита В (HBV). Вирусы данной группы значительно чаще вызывают инфекционные болезни, нежели опухолевый рост.

РНК-онковирусы относятся к ретровирусам и, за исключением ВИЧ и HCV, не вызывают развития инфекционных болезней. Многие из ретровирусов персистируют в организме хозяина годами, не вызывая никаких патологических явлений.

Все РНК-онковирусы подразделяются на быстро- и медленно трансформирующие. Геном РНК-вирусов имеет обязательно *три* группы генов — *gag*, кодирующие белки вируса, *pol* — обратную транскриптазу, которая полностью или частично встраивается в геном клетки хозяина, *env* — белки вирусного капсида.

Инфицированная вирусом клетка не погибает, так как РНК-вирусы покидают ее в основном путем отпочковывания без разрушения клеточной мембраны, и благодаря этому РНК-вирусы становятся весьма эффективными в отношении трансформации клеток.

Сейчас известно множество онкогенных ретровирусов, вызывающих развитие сарком, лейкозов и солидных опухолей у животных и людей.

В 1976 г. в ретровирусе саркомы Рауса был обнаружен первый ген, ответственный за злокачественную трансформацию клетки, — *src*-онкоген. Экспериментально установлено, что вирусы саркомы Рауса, лишённые *src*-онкогена, не способны вызывать развитие опухоли.

В настоящее время уже изве-

стно более 100 генов вирусов, ответственных за развитие опухолей, которые называются *вирусными онкогенами*. Трансфекция вирусных онкогенов в клетки приводит к их злокачественной трансформации.

Полиэтиологическая теория канцерогенеза объединяет все другие теории, поскольку опухоли — это множество разных болезней. В развитии каждой из них могут участвовать разные этиологические факторы. Кроме того, эффект всех известных канцерогенов может суммироваться и усиливаться.

Достижения экспериментальной и клинической онкологии XX века позволили установить, что развитие опухолей является результатом возникновения мутаций в соматических клетках, происходящих при повреждении молекул ДНК. Это заключение подтверждается *тремя* группами фактов:

1) наличием корреляций определенных хромосомных мутаций с некоторыми типами опухолей;

2) развитием опухолевого фенотипа в клетках при трансфекции в них онкогенных вирусов;

3) обнаружением мутагенных свойств у большинства известных канцерогенных агентов.

Разбирая вопрос предрака, необходимо остановиться на *двух* вопросах:

1) возникает ли опухоль без каких либо предшествующих изменений сразу «с места в карьер» — *de novo* — или же стадийно?;

2) в случае стадийного развития опухоли — какова сущность этих стадий?

На вопрос о развитии опухолей *de novo* или стадийно отвечают две теории — *скачкообразной* и *стадийной* трансформации.

В соответствии с теорией скачкообразной трансформации M.W.H. Ribbert, M. Borst и В. Fischer-Wasels (1914) опухоль может развиваться без предшествующих изменений тканей, о чем свидетельствуют данные

экспериментального вирусного канцерогенеза и разнообразные клинические наблюдения. Теоретически возможность скачкообразного развития опухоли подтверждается существованием одноступенчатой модели вирусного канцерогенеза. В подавляющем же большинстве экспериментальных моделей опухолей речь идет о многоступенчатом развитии опухолей.

Теория стадийной трансформации при опухолевом росте разработана отечественным ученым Л.М. Шабадом (1968), который одним из первых высказался о решающем значении мутации соматических клеток в происхождении злокачественных опухолей. В 60-х годах, изучая экспериментальный канцерогенез в различных органах, он предложил выделять *четыре* стадии в морфогенезе злокачественных опухолей, 3 из которых относятся к предопухолевым процессам:

- 1) очаговая гиперплазия;
- 2) диффузная гиперплазия;
- 3) доброкачественная опухоль;
- 4) злокачественная опухоль.

В настоящее время расшифрованы и уточнены стадии морфогенеза злокачественных опухолей. Среди них выделяют стадии:

- 1) предопухоль — гиперплазии и предопухолевой дисплазии;
- 2) неинвазивной опухоли (рак на месте);
- 3) инвазивного роста опухоли;
- 4) метастазирования.

Вопрос о взаимоотношении доброкачественных и злокачественных опухолей решается неоднозначно. Бесспорно, существуют доброкачественные опухоли, которые могут трансформироваться в злокачественные. Примером этому могут служить аденоматозные полипы, аденомы и папилломы, в которых развиваются фокусы малигнизации и рак. Но есть также доброкачественные опухоли, практически никогда не трансформирующиеся в злокачественные аналоги.

Предопухоловая дисплазия. Развитию большинства злокачественных опухолей предшествуют *предопухоловые процессы*. К ним в настоящее время относят *диспластические процессы*, характеризующиеся развитием изменений как паренхиматозных, так и стромальных элементов.

Основными морфологическими критериями диспластических процессов считают появление признаков клеточного атипизма в паренхиме органа при сохранной структуре ткани. В строме же очагов дисплазии регистрируются изменения состава экстрацеллюлярного матрикса, появление клеточного инфильтрата, фибробластическая реакция и др.

При дисплазии эпителия обнаруживаются полиморфные эпителиальные клетки с гиперхромными ядрами и фигуры митозов не только в базальных отделах, утолщается базальная мембрана, накапливаются определенные типы коллагенов и появляются лимфоидные инфильтраты. Помимо стереотипных проявлений дисплазии как предопухолового процесса в разных органах и тканях имеются и свои специфические черты.

Гистогенетически дисплазия подразделяется на дисплазию покровного эпителия и дисплазию железистого эпителия. Наиболее яркий пример дисплазии покровного эпителия — плоско-

клеточная дисплазия. Дисплазию железистого эпителия в литературе нередко именуют атипической аденоматозной гиперплазией.

В большинстве органов диспластический процесс развивается при пролиферации клеточных элементов на фоне предшествующей *гиперплазии* в связи с хроническим воспалением и дисрегенерацией. Однако в ряде случаев он сочетается с *атрофией* ткани, как это бывает при атрофическом гастрите с перестройкой эпителия, а также при циррозе печени.

Сочетание дисплазии и атрофии не случайно, так как и тот, и другой процессы имеют общие генетические механизмы, в которых участвуют ряд клеточных онкогенов, ген-супрессор *p53* и др. В одних ситуациях активация данных генов приводит в апоптозу и атрофии без дисплазии или в сочетании с ней, в других — к пролиферации также без дисплазии или в сочетании с ней.

На стадии дисплазии регистрируются перестройки в функциях онкопротеинов, факторов роста, интегриновых рецепторов и адгезивных молекул как с использованием методов иммуногистохимии, так и молекулярной биологии. Причем генетические перестройки могут значительно опережать морфологические изменения и служить ранними методами диагностики предопухоловых изменений.

Стадия неинвазивной опухоли. Прогрессирование дисплазии связывается с дополнительными воздействиями, ведущими к последующим генетическим перестройкам и злокачественной трансформации. В результате возникает малигнизированная клетка, которая некоторое время делится, формируя узел (клон) из подобных себе клеток, питаясь за счет диффузии питательных веществ из тканевой жидкости прилежащих нормальных тканей и не прорастая в них.

На этой стадии опухолевый узел не имеет еще своих сосудов. Причина последнего неизвестна. Высказывается предположение, что это связано с малой массой опухоли, что ведет к недостаточной продукции факторов, стимулирующих ангиогенез и строобразование в опухоли. Однако, по нашему мнению, представляется более верной точка зрения об отсутствии в неинвазивной опухоли определенных генных перестроек, которые необходимы для инвазивного роста.

В случае рака стадия роста опухоли «самой в себе» без разрушения базальной мембраны и без образования стромы и сосудов называется стадией *рака на месте* — *cancer in situ* — и выделяется в самостоятельную морфогенетическую стадию. Длительность течения данной стадии может достигать 10 лет и более.

Список литературы

1. Коган Е.А. Межклеточные взаимодействия при опухолевом росте // М.А. Пальцев, А.И. Иванов. Межклеточные взаимодействия. — М.: Медицина, 1995. — С. 127–189.
2. Коган Е.А. Молекулярно-генетические основы канцерогенеза // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 3. — С. 32.
3. Коган Е.А. Морфологическая характеристика, морфогенез и гистогенез опухолей. Патологическая анатомия: Курс лекций / Под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева. — М.: Медицина, 1998. — С. 247–262.
4. Коган Е.А. Опухолевый рост. Патологическая анатомия: Курс лекций / Под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева. — М.: Медицина, 1998. — С. 224–247.
5. Biological Basis of Cancer // McKinnell et al. — USA5 Cambridge Univ. Press, 1998.
6. Cancer Medicine. — 4th ed. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. — Vol. 1, 2.

Pathomorphology of precancer

Kogan Ye.A.

Precancer – common definition of the inherent or acquired dysplastic changes, that can provide a basis for tumor development. The concept of «precancer» has

two aspects: clinical and molecular-pathological (molecular-biological and morphological). Precancer from the clinical point of view is the state or disease, on which background cancer can emerge, in biological and morphological aspects it is a pathological processes regarded as cancer onset, characterized by appearing of neoplastic markers, metabolic changes and structural rearrangements. At present time stages of malignant tumors morphogenesis are decrypted and specified, as follows: preneoplasms (hyperplasia and preneoplastic dysplasia), non-invasive tumor (cancer *in situ*), invasive tumor progression and metastasing.

Key words: precancer, hyperplasia, dysplasia, atrophy.

УДК 616.329-007-053.1

Пищевод Баррета: эпидемиология, патогенез, клиническое течение и профилактика

А.С. Трухманов

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

В лекции изложена проблема пищевода Баррета как предракового состояния. Эпидемиологические данные свидетельствуют о широком распространении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложнением которой является пищевод Баррета, и о возрастании частоты аденокарциномы пищевода. Обращено внимание на факторы риска этой опухоли. Приведены рекомендации по диагностике данного состояния и наблюдению за больными с пищеводом Баррета.

Ключевые слова: пищевод Баррета, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аденокарцинома пищевода.

Введение

Данные об эпидемиологии предраковых состояний могут позволить улучшить раннюю диагностику опухолей. Подобного рода сведения о *пищевод Баррета* (ПБ), который может рассматриваться как болезнь, ведущая к развитию аденокарциномы, необходимы гастроэнтерологу в целях улучшения диагностики и профилактики рака пищевода.

Увеличение частоты аденокарциномы пищевода

Только 2–3% случаев злокачественных опухолей пищевода

40–50 лет назад были представлены аденокарциномой, в остальных случаях это был плоскоклеточный рак.

В настоящее время многие зарубежные авторы указывают на значительное увеличение частоты аденокарциномы, которая уже достигает 50% от числа всех больных со злокачественными опухолями этого органа. Специально организованные исследования в США и странах Западной Европы показали, что вызывающий тревогу рост частоты этой формы рака пищевода начался в 1970 г. Причина этого неизвестна, однако следует указать, что большинство случаев аденокарциномы развивается на фоне ПБ.

Определение

Пищевод Баррета — одно из осложнений длительно существующей *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ). При этом состоянии клетки многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода замещаются метаплазированным цилиндрическим эпителием.

Длительный контакт соляной кислоты со слизистой оболочкой пищевода приводит к ее изъязвлению и развитию воспаления. Репарация сопровождается увеличением количества стволовых клеток. В условиях низкого pH, сопровождающего рефлюкс, эти клетки могут дифференцироваться в цилиндрический эпителий, который

более устойчив к воздействию кислоты.

Если метаплазия обуславливает появление цилиндрического эпителия кардиального или фундального типа слизистой оболочки желудка, то риск развития аденокарциномы пищевода не увеличивается. Однако если метаплазия приводит к появлению специализированного тонкокишечного цилиндрического эпителия, то риск озлокачествления становится явным.

Выявление специализированного тонкокишечного цилиндрического эпителия в биоптатах, взятых из любого участка грудного отдела пищевода, является основанием для постановки диагноза ПБ.

Выявление ПБ — значимое и достаточное обоснование проведения эндоскопического исследования всем больным ГЭРБ.

Распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в популяции

ГЭРБ — одна из наиболее распространенных болезней пищеварительного тракта. Ее симптомы (изжога, отрыжка, боли за грудиной и в эпигастриальной области и др.) могут наблюдаться у половины взрослого населения, причем у 18–20% — еженедельно, а у 7% — ежедневно.

Среди факторов патогенеза ГЭРБ выделяют:

- снижение функции нижнего пищеводного сфинктера, которое может происходить вследствие либо увеличения числа эпизодов его спонтанного расслабления, либо его деструктуризации, что имеет место при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы;
- снижение клиренса пищевода — химического и объемного;
- повреждающие свойства рефлюктата;
- неспособность слизистой оболочки противостоять повреждающему действию;

— нарушение опорожнения желудка;

— повышение внутрибрюшного давления.

Частота симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, возраст и пол больных с пищеводом Баррета

ПБ является осложнением ГЭРБ. Эндоскопическое исследование демонстрирует, что у пациентов с частыми (еженедельными) эпизодами возникновения симптомов ГЭРБ в 50% случаев выявляется эзофагит, а в 5% — ПБ (протяженностью более 3 см).

В то же время не у всех больных с ПБ есть симптомы ГЭРБ. Из числа больных, которым в связи с дисфагией и потерей массы тела было проведено обследование и выявлена аденокарцинома на фоне ПБ, только 70% ранее испытывали частую изжогу.

Таким образом, 30% больных с ПБ не будут выявлены, если проводить только эндоскопический скрининг у больных ГЭРБ. Следует указать на необходимость разработки методов генетического скрининга.

По данным больших серий эндоскопических исследований, отмечено двукратное преобладание числа мужчин среди больных ПБ. Эту болезнь можно считать приобретенной: в раннем детском возрасте она практически не встречается. С годами ее частота возрастает. У 1% лиц старше 60 лет, которым было проведено эндоскопическое исследование по любому другому поводу, выявляется ПБ. В среднем ПБ развивается в 40 лет, а диагностируется в 60, поэтому можно говорить о длительном периоде нераспознанного течения болезни.

Большинство случаев пищевода Баррета остается нераспознанным

У преобладающего числа больных аденокарциномой пищевода, развившейся на фоне ПБ, клинический анамнез непродолжительный. Обычно он составляет несколько недель или месяцев. Соответственно во всех этих случаях ПБ выявляется впервые. Это позволяет предположить, что большинство случаев ПБ в популяции не распознается, пока не появятся симптомы аденокарциномы.

В 1990 г. были опубликованы данные, свидетельствующие о том, что частота ПБ, выявленного клинически, составляет примерно 25 на 100 000 населения, а при аутопсии — почти 400 на 100 000, то есть только 1 из 16 случаев диагностируется при жизни пациентов.

В последние годы говорится, что в западных странах частота клинической диагностики составляет уже 50 на 100 000 населения. Это связано прежде всего с внедрением в практику программ эндоскопического скрининга.

Итак, приблизительная частота ПБ в странах Запада составляет:

- 1 на 250 в общей популяции;
- 1 на 100 лиц старше 60 лет;
- 1 на 20 больных ГЭРБ.

Среди больных с ПБ мужчин вдвое больше, чем женщин.

Риск развития аденокарциномы

Множество работ, посвященных изучению риска развития аденокарциномы при ПБ, свидетельствует о 30–125-кратном увеличении такового по сравнению с общей популяцией.

Аденокарцинома развивается у 0,5% больных в год с ПБ при низкой степени дисплазии и у 6% ежегодно при дисплазии высокой степени.

Другие данные говорят о

том, что 1 случай рака пищевода развивается на 100–180 «пациенто-лет» наблюдения.

Аденокарцинома пищевода — болезнь европейцев и белых американцев

В 1988–1990 гг. в США частота аденокарциномы пищевода на 100 000 населения в год была следующей:

- белые мужчины — 2,5;
- афроамериканцы — 0,6;
- белые женщины — 0,3;
- афроамериканки — 0,2.

Непонятно, почему существует такое преобладание заболеваемости белых мужчин.

Частота аденокарциномы пищевода довольно низкая в Азиатско-Тихоокеанском регионе. Она сопоставима с таковой в США до 1970 г. Например, в Японии она составляет всего 0,08 на 100 000 населения, хотя отмечен ее рост в последние годы.

Подобная закономерность отмечена и в отношении ПБ. В работах японских авторов частота ПБ составляет 0,1–0,3% случаев эндоскопических исследований верхних отделов пищеварительного тракта в сравнении с 0,5–2,0% таковых в США. Эти различия могут быть обусловлены соответствующими различиями в частоте ГЭРБ между населением восточных и западных стран.

Например, в Сингапуре ежемесячно испытывает изжогу лишь 1,6% взрослого населения в сравнении с 18–44% населения западных стран. В работе J.E. Richter, G.W. Falk и M.F. Vaezi «*Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: the bug may not be all bad» (Amer. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 93. — P. 1800–1802) высказывается мысль о том, что рост заболеваемости ПБ и аденокарциномой пищевода на Западе может быть связан с уменьшением распространенности *Helicobacter pylori* среди населения.

Случаи заболевания пищевода Баррета и аденокарциномой в одной семье

Накопилось много сообщений о случаях заболевания ПБ, иногда с развитием аденокарциномы, у двоих и более членов одной семьи более чем в одном поколении. Остальные члены этих семей страдали ГЭРБ без развития ПБ. Предполагается наличие аутосомно-доминантного типа наследования в этих случаях.

Сообщается также о том, что у родственников больных с пищеводом Баррета и аденокарциномой пищевода симптомы ГЭРБ выявляются значительно (в 2–3 раза) чаще, чем в общей популяции.

Возможные факторы патогенеза пищевода Баррета и аденокарциномы

Метаплазия эпителия пищевода может развиваться под действием рефлюктата, который оказывает прямое повреждающее действие на геном клетки или приводит к развитию эрозий.

Репарация поврежденных эпителиальных клеток в условиях низкого pH приводит к тому, что стволовая клетка дифференцируется в направлении цилиндрического эпителия, который в этих условиях более устойчив к воздействию кислоты, но в то же время при появлении дисплазии высокой степени оказывается потенциально предраковым.

В последнее время установлено, что наличие таких хромосомных aberrаций, как отсутствие Y-хромосомы, транслокация в 7-й и 11-й хромосомах, утрата 17-й хромосомы, значительно повышает вероятность выявления ПБ.

К возможным факторам патогенеза ПБ относят потерю гетерозиготности в локусах: 17p (p53), 5q (APC — *adenomatous polyposis coli*), 13q (RB —

retinoblastoma gene), 18q (DCC — *deleted in colon cancer*), 17q (TCF-2).

Предрасполагающие факторы развития аденокарциномы: курение, избыточная масса тела

В развитии аденокарциномы пищевода важное значение имеют не только генетические факторы. Следует подчеркнуть значимость таких предрасполагающих факторов, как курение и избыточная масса тела.

В работе M.D. Gammon и соавт. «Tobacco, alcohol and socioeconomic status and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia» (J. Natl. Cancer Inst. — 1997. — Vol. 89. — P. 1277–1284) было проведено сравнение 293 больных аденокарциномой с контрольной группой и выявлено более чем 2-кратное превышение процента активно курящих в основной группе. Это также относилось и к бывшим курильщикам.

Исследователи считают, что курение играет основную роль в развитии аденокарциномы почти в 40% случаев. Это патогенетическое значение сохраняется в течение 30 лет после прекращения курения. В других работах получены сходные результаты.

В статье W.H. Chow, W.J. Blot и Vaughan W.J. «Body mass index and the risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia» (J. Natl. Cancer Inst. — 1998. — Vol. 90. — P. 150–155) сообщили о схожих результатах в отношении избыточной массы тела. По их мнению, ожирение может играть роль в развитии аденокарциномы в 33% случаев.

Клинические проявления

Характерные (патогномичные) симптомы ПБ отсутствуют. Поэтому его необходимо исключать у любого пациента с

длительным (более 5 лет) анамнезом ГЭРБ.

ПБ может развиваться также и у пациентов без предшествующего анамнеза ГЭРБ.

У большинства (если не у всех) больных аденокарцинома пищевода развивается на фоне ПБ, который может быть не обнаружен до установления диагноза аденокарциномы.

Диагностика

Рентгенологическое исследование. Диагноз ПБ не может быть установлен при рентгенологическом исследовании. Этот метод используется лишь для выявления грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у больных с ПБ.

Эндоскопическое исследование. Обычно окраска слизистой оболочки ПБ описывается как ярко-розовая, более насыщенная по цвету, чем обычная.

ПБ может представлять собой «язычки» измененной слизистой оболочки, тянущиеся вверх по грудному отделу пищевода, а может быть вообще не виден эндоскопически. Не у всех больных эрозивным эзофагитом развивается ПБ.

Гистологическое исследование. Диагноз ПБ правомочен при выявлении специализированного цилиндрического эпителия в биопсийном материале, взятом из любого участка

слизистой оболочки грудного отдела пищевода. Так называемый пищевод Баррета короткой протяженности (менее 3 см) обозначает, что у некоторых пациентов как с ГЭРБ, так и без таковой находится специализированный цилиндрический эпителий только вокруг зоны пищеводно-желудочного соединения.

ПБ короткой протяженности может быть обнаружен только при проведении биопсии всем пациентам, подвергшимся эндоскопическому исследованию.

Первичная диагностика и диспансерное наблюдение

Обоснованием активного диспансерного наблюдения больных с ПБ является возможность предупреждения развития аденокарциномы пищевода путем ранней диагностики дисплазии эпителия, потенциально излечимого предракового состояния. Основа наблюдения — гистологическое исследование. Взятие биоптатов проводится из 4 участков метаплазированной слизистой оболочки.

Развитие аденокарциномы при дисплазии эпителия у больных с ПБ не является неизбежным. Однако у некоторых пациентов, прооперированных именно по поводу тяжелых диспластических изменений, в резецированном материале были

выявлены фокусы аденокарциномы, недиагностированной при биопсии.

Эндоскопическое исследование с биопсией рекомендуется всем больным с длительным (более 5 лет) анамнезом ГЭРБ, которым ранее не проводилось это исследование.

При выявлении ПБ необходим тщательный поиск диспластических изменений. Если дисплазия не обнаружена, рекомендуется динамическое наблюдение с проведением эндоскопического исследования каждый год. Если присутствует дисплазия низкой степени, необходимо назначить ингибиторы протонной помпы в высокой дозе на 8–12 нед для предотвращения дальнейшего воздействия соляной кислоты на слизистую оболочку.

При исчезновении диспластических изменений повторное эндоскопическое исследование проводят через год. При сохранении дисплазии и увеличении степени диспластических изменений целесообразна оценка этих изменений еще одним специалистом-гистологом. В случае подтверждения дисплазии высокой степени показана операция резекции.

Продолжение только эндоскопического наблюдения нецелесообразно ввиду возможности развития внутрислизистой аденокарциномы.

Barrett's esophagus: epidemiology, pathogenesis, clinical course and prophylaxis of disease

Troukhmanov A.S.

Lecture concerns the Barrett's esophagus as premalignant state. The epidemiologic data indicate the high prevalence of gastroesophageal reflux disease that can be complicated by Barrett's esophagus, as well as the increase of esophageal adenocarcinoma frequency. Attention is drawn to this tumor risk factors. Diagnostic guidelines for this condition and management of patients with Barrett's esophagus are presented.

Key words: Barrett's esophagus, gastroesophageal reflux disease, esophageal adenocarcinoma.

УДК 616.329-007-053.1-091

Пищевод Баррета: морфологические основы развития

Т.А. Белоус

(Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена)

Пищевод Баррета является состоянием, характеризующимся наличием цилиндрического эпителия в эпителиальной выстилке слизистой оболочки пищевода. Один из вариантов этой выстилки – кишечный эпителий с различным набором клеточных элементов. Как желудочный, так и кишечный эпителий может подвергаться диспластическим изменениям. Приведены морфологические критерии дисплазии при пищеводе Баррета.

Ключевые слова: пищевод Баррета, кишечная метаплазия, дисплазия, аденокарцинома пищевода.

Пищевод Баррета (ПБ), не являясь очерченным заболеванием и отражая лишь определенную структуру слизистой оболочки, рассматривается в последние годы как *предраковое состояние*. Это обусловлено тем, что в ряде случаев ПБ служит фоном для развития рака кардиоэзофагеальной зоны. Более того, повышение частоты развития аденокарциномы нижней трети пищевода связывают именно с ПБ. Обращает внимание то обстоятельство, что эпидемиология рака кардии чрезвычайно близка к эпидемиологическим данным так называемого *рака Баррета*.

Под ПБ подразумевают выстилку слизистой оболочки нижней трети пищевода не многослойным плоским, а цилиндрическим эпителием и появление в основе железистых структур желудочного или кишечного типа.

Оценка существа и причины происходящего процесса с течением времени претерпела опре-

деленную эволюцию. Суждение о врожденном характере изменений строилось на данных эмбриогенеза, а именно на существовании первоначальной выстилки слизистой оболочки пищевода из цилиндрического эпителия. Это и привело N.R. Barrett [4] к предположению о том, что нарушения этапа замещения цилиндрического эпителия на плоский и являются причиной формирования ПБ.

В дальнейшем действительно было показано, что в процессе развития плода начиная с 4-й недели внутриутробного развития происходит последовательная смена различных типов эпителия – от однослойного (практически не отличающегося от выстилки исходной эмбриональной кишки) через этапы усложнения структурной организации с появлением мерцательных клеток и богатых гликогеном клеточных элементов – к двурядному, многорядному и многослойному характеру эпителиального пласта. Окончательное структурно-

функциональное формирование плоскоэпителиальной выстилки происходит уже в постнатальный период [1].

Эти данные наряду со встречающимися фактами обнаружения ПБ у детей и взрослых без признаков какой-либо фоновой патологии не позволяют в ряде наблюдений полностью исключить возможность врожденной основы ПБ.

На определенном этапе изучения данной проблемы существовало мнение о врожденном коротком пищеводе как причине развития ПБ. Однако результаты исследований показали, что в этом случае верхняя часть желудка перемещается в средостение, и граница между плоским и цилиндрическим эпителием, а по сути, между стенками пищевода и желудка, определяется выше пищеводно-го отверстия диафрагмы.

И, наконец, третье предположение, которое в настоящее время поддерживается большинством исследователей, заключается в признании приоб-

ретенного характера ПБ, являющегося проявлением длительно текущего хронического рефлюкс-эзофагита, в части случаев на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, ахалазии, стриктур пищевода и склеродермии.

В последние годы расширение возможности применения эндоскопического метода исследования привело к неуклонному росту частоты выявления ПБ, однако отмечено, что параллельно значительно увеличилось число больных аденокарциномой нижней трети пищевода. Это обстоятельство и привело к проявлению особого интереса к данной патологии и поискам критериев риска развития рака при ПБ.

При изучении морфологических особенностей ПБ обращают внимание:

- на особенности рельефа слизистой оболочки;
- на характер выстилающих клеток;
- на типы желез;
- на признаки пролиферации и дисплазии эпителия.

Большинство авторов подчеркивало мозаичность выявляемых изменений.

Описывают следующие типы покровного эпителия: цилиндрический, аналогичный покровно-ямочному эпителию желудка, и кишечный с характерным набором клеточных элементов, свойственных кишечным железам. В ряде случаев бывает смешанный характер эпителиального пласта, в котором среди клеток покровно-ямочного типа выявляются бокаловидные клетки. По аналогии со сходными изменениями в слизистой оболочке желудка это можно отнести к одному из вариантов так называемой неполной *кишечной метаплазии* (КМ).

При различном характере покровной выстилки в составе слизистой оболочки ПБ могут обнаруживаться железы кардиального, фундального, пищеводного и кишечного типов.

Кардиальные железы представлены эпителиальными слизепродуцирующими клетками с базально ориентированными ядрами. Степень их развития варьирует.

Фундальные железы располагаются, как правило, в виде островков и напоминают атрофичную слизистую оболочку фундального отдела желудка при хроническом гастрите.

Пищеводные железы представлены белково-слизистыми железами типичного строения. Структуры, напоминающие кишечные крипты с различным по составу набором энтероцитов, включая эндокринные клетки, полностью соответствуют вариантам КМ в слизистой оболочке желудка.

Подчеркивая мозаичность строения слизистой оболочки при ПБ, некоторые авторы условно выделяют *три* варианта изменений:

1) *кишечный*, или специализированный (последний термин возник на ранних этапах изучения ПБ и отражал особую, по мнению авторов, структуру эпителиальной выстилки; позже была установлена полная идентичность этого варианта очагам кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка) [7];

2) *кардиальный*, или переходный (пограничный), характеризующийся наличием желез кардиального типа;

3) *фундальный*.

Многие авторы придают особое значение метаплазированному кишечному эпителию (соответственно кишечному типу ПБ), так как именно с метаплазированным эпителием связывают возникновение предраковых изменений (дисплазии) и аденокарциномы пищевода [9].

Более того, существует мнение, что к ПБ следует относить только случаи замещения плоскоэпителиального пласта кишечным («специализированным») эпителием, на чем и основаны используемые в последние годы методы эндоскопической диагностики

(применение специальных красителей) и анализа биопсийного материала [10].

Как показывают результаты анализа литературы, оценка КМ в ПБ во многом напоминает основные вехи изучения этого процесса в желудке. Например, на определенном этапе в ряде работ подчеркивалось значение варианта КМ с продукцией сульфатированных муцинов [11], отражающего, по мнению авторов, степень риска малигнизации, хотя с этим суждением согласны не все исследователи.

Изучение слизистой оболочки ПБ, проведенное в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена, показало возможность не только рутинного морфологического, но и иммуногистохимического выявления различных типов клеток (желудочных, кишечных, эндокринных) в составе желез, а также выявления маркеров различной антигенной, в том числе и кишечной, дифференцировки как в очагах дисплазии, так и в зрелом в морфологическом отношении покровно-ямочном эпителии, в частности, с признаками гиперплазии. Эти данные могут свидетельствовать о морфологической нестабильности желудочного эпителия в ПБ и склонности к кишечной перестройке под воздействием хронического воспаления.

Выделяют несколько степеней выраженности предраковых (диспластических) изменений (2–3) в ПБ. Большинство авторов в последние годы указывает на слабую и тяжелую дисплазию, подчеркивая при этом, что диспластические изменения в эпителии кишечного типа отличаются наибольшей выраженностью. В некоторых случаях определить направление дифференцировки эпителия с признаками дисплазии без применения иммунохимического метода было трудно [2]. Реже диспластические изменения выявляются в

эпителии желудочного или кардиального типа ПБ.

Описаны случаи обнаружения дисплазии в очагах аденоматоза. Однако существует и более категоричное суждение: КМ является единственным доказанным фактором риска развития аденокарциномы, так как дисплазия выявляется только в эпителии кишечного типа.

Критерии дисплазии при ПБ, как и для других типов железистого эпителия, заключаются в укрупнении ядер, изменении ядерно-цитоплазматического соотношения, нарастании клеточного и ядерного полиморфизма, митотической активности. Крайняя степень выраженности указанных признаков в пределах базальной мембраны железистых структур характеризуют карциному *in situ*.

Между тем некоторые авторы настойчиво рекомендуют не пользоваться термином «карцинома *in situ*», считая, что его применение создает излишнюю «клиническую» обеспокоенность».

Таким образом, при отсутствии признаков нарушения целостности базальной мембраны весь спектр предраковых изменений при ПБ рекомендуют обозначать термином «дисплазия». Последующей ступенью малигнизации, характеризующейся инвазией в собственную пластинку слизистой оболочки, именуют *раком в пределах слизистой оболочки*, или *внутрислизистым раком*. Также небесспорен термин «ранний рак»,

применяемый для обозначения опухоли в пределах слизисто-подслизистого слоя.

В последние годы интенсивно идут поиски дополнительных маркеров риска малигнизации как на уровне исследования сывотки крови, так и морфологического изучения (проточная цитометрия, иммуноморфологическое исследование биопсийного материала). К ним относится ряд антигенов, позволяющих судить об интенсивности пролиферации (PCNA, Ki-67), наличии онкопротеинов (C-erb B2), генетических нарушениях (p53), особенностях межклеточного матрикса [3, 5, 8].

Итак, возрастание частоты выявления аденокарциномы нижней трети пищевода в течение последних двух десятилетий и обнаруженная связь возникновения этих опухолей с определенным фоновым предраковым состоянием, а именно ПБ, что в литературе получило название «новой эпидемии» [6], обусловило повышенный интерес к данной патологии.

За 50 лет изучения ПБ кардинально изменилось мнение о причине его возникновения — от врожденного состояния до осложнения или варианта морфологических изменений при хроническом рефлюкс-эзофагите. На этом и основаны некоторые предлагаемые в последнее время методы лечения.

Анализируя эту эволюцию и данные литературы, можно предположить, что действительно в подавляющем большинстве

случаев ПБ является приобретенным состоянием, хотя небольшое число наблюдений все же, вероятно, можно отнести к врожденной патологии — патологии развития (эктопия желудочного эпителия с последующей КМ, поддерживаемой забросом желудочного содержимого). Однако, как при одном, так и при другом варианте необходимо проведение терапии, предотвращающей желудочный рефлюкс и тем самым возможность развития предраковых изменений, частота риска развития которых, динамика и критерии дисплазии требуют дальнейшего изучения.

Мы не склонны поддерживать мнение о том, что критерием ПБ следует считать наличие только метаплазированного кишечного эпителия. ПБ является состоянием, характеризующимся наличием цилиндрического эпителия в эпителиальной выстилке слизистой оболочки пищевода. Один из вариантов этой выстилки — кишечный эпителий с различным набором клеточных элементов.

Как желудочный, так и кишечный эпителий может подвергаться диспластическим изменениям или, иначе говоря, в очагах дисплазии цилиндрического эпителия могут выявляться морфологические и антигенные черты, характеризующие желудочное и кишечное направления дифференцировки. Поэтому можно провести полную аналогию с изменениями в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите.

Список литературы

1. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. — М.: Медицина, 1976.
2. Чиссов В.И., Франк Г.А., Вашакмадзе Л.А. и др. Пищевод Бэрретта и рак кардиального отдела желудка // Арх. пат. — 1988. — № 8. — С. 40–46.
3. Bailey T., Biddlestone L., Shepherd N. et al. Altered cadherin and catenin complexes in the Barrett's esophagus-dysplasia-adenocarcinoma sequence: correlation with disease progression and differentiation // Amer. J. Path. — 1998. — Vol. 152. — P. 135–144.
4. Barrett N.R. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and «oesophagitis» // Brit. J. Surg. — 1950. — Vol. 38. — P. 175–182.
5. Cassion A.G., Mukhopadhyay T., Cleary K.R. et al. p-53 gene mutations in Barrett's epithelium and esophageal cancer // Cancer Res. — 1991. — Vol. 51. — P. 4495–4499.
6. Haggitt R.C. Adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a new epidemic? // Hum. Path. — 1992. — Vol. 23. — P. 475–476.
7. Jass J.R. Mucin Histochemistry of the columnar epithelium of the oesophagus: a retrospective study // J. Clin. Path. — 1981. — Vol. 34. — P. 866.
8. Jankovski J., McMenenun R., Hopwood D. et al. Abnormal expression of growth regulatory factors in Barrett's oesophagus // Clin. Sci. (Colch.). — 1991. —

- Vol. 81. — P. 663–668.
9. *Paul A., Trier J.S., Dalton M.D.* et. al. The histologic spectrum of Barrett's esophagus // *New Engl. J. Med.* — 1976. — Vol. 295. — P. 476–480.
10. *Sampliner R.E.* Practice guidelines on the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus // *Amer. J. Gastroenterol.* — 1998 — Vol. 93. — P. 1028–1032.
11. *Womack C., Harwey L.* Columnar epithelium lined oesophagus or Barrett's oesophagus: mucin histochemistry, displasia and invasive adenocarcinoma // *J. Clin. Path.* — 1985. — Vol. 38. — P. 477.

Barrett's esophagus: morphological bases of development

Byelous T.A.

Barrett's esophagus is characterized by the presence of cylindrical epithelium in epithelial lining of esophageal mucosa. One of variants of this lining is intestinal epithelium with various cell range. Dysplastic changes can affect gastric as well as intestinal epithelium. Morphological criteria of dysplasia Barrett's esophagus are presented.

Key words: Barrett's esophagus, intestinal metaplasia, dysplasia, esophageal adenocarcinoma.

УДК 616.329-007-053.1-072.1

Пищевод Баррета: эндоскопическая диагностика, стратегия наблюдения и лечения

Э.А. Годжелло

(Российский научный центр хирургии РАМН, Москва)

Эндоскопическое исследование является основным методом диагностики пищевода Баррета (чувствительность – от 85 до 90%), позволяющим получить материал для гистологического исследования. Для диагностики этого состояния используют эндосонографию и флюоресцентную эндоскопию. Необходимо длительное динамическое эндоскопическое наблюдение с многократной повторной биопсией в качестве скринингового исследования, что дает возможность улучшить диагностику рака на ранней стадии. Для лечения пищевода Баррета используются мультиполярная электрокоагуляция измененной слизистой оболочки и эндоскопическая ее резекция, фотодинамическая терапия, лазерная деструкция, коагуляция аргоновой плазмой.

Ключевые слова: пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода, скрининг, антирефлюксная терапия.

По современным представлениям, *пищевод Баррета* (ПБ) – это приобретенное состояние, являющееся осложнением *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), проявляющееся замещением плоскоклеточного эпителия цилиндрическим в виде специализированной кишечной метаплазии в пределах пищевода.

По данным многочисленных исследователей, именно с этими и ни с какими другими клетками связан риск возникновения дисплазии, а затем аденокарциномы пищевода [4, 8].

ПБ в настоящее время рассматривается мировым сообществом гастроэнтерологов как предраковое состояние.

Частота ежегодного возникновения аденокарциномы у больных с ПБ по меньшей мере в 30 раз выше, чем во всей по-

пуляции. Это обстоятельство заставляет видеть в выявлении ПБ не только академический интерес. Своевременная диагностика и последующее регулярное наблюдение за этими больными обещают увеличить частоту выявления рака на ранней стадии и тем самым улучшить результаты лечения и прогноз при этой болезни.

Необходимо, однако, отметить, что, несмотря на тревожный рост встречаемости аденокарциномы пищевода в последнее время, у большинства пациентов с ПБ никогда не развивается рак. Это позволяет разрабатывать и внедрять в практику различные программы длительного наблюдения за этой категорией больных, а не решать вопрос однозначно в пользу немедленного обширного хирургического вмешательства.

Эндоскопия – основной метод диагностики ПБ. Она позволяет получить материал для гистологического исследования. Чувствительность метода варьирует от 85 до 90% [8]. Успех значительно зависит от опыта и знаний эндоскописта, необходимых не только для того чтобы установить диагноз, но и для последующего адекватного наблюдения и лечения этого состояния.

Окончательное подтверждение диагноза ПБ возможно только после *гистологического исследования*, если в биоптатах выявляется специализированная кишечная метаплазия. Дополнительными диагностическими эндоскопическими методами являются *хромоскопия* и *эндосонография*.

Несовпадение зубчатой линии и пищеводно-желудочного

перехода, который анатомически представляет собой переход мышечной оболочки пищевода в мышечный слой стенки желудка, является одним из основных эндоскопических признаков ПБ. При эндоскопическом исследовании положение пищевода-желудочного перехода соответствует границе между трубкой пищевода и складками слизистой оболочки желудка («розетка кардии»).

Зубчатая линия (linea serrata), или *Z-line*, является границей между многослойным плоским эпителием, выстилающим слизистую оболочку пищевода, и цилиндрическим эпителием желудка. Граница может быть ровной или зигзагообразной. Как правило, она легко определяется при эзофагоскопии за счет разницы между бледно-розовой слизистой оболочкой пищевода и более сочной красноватой слизистой оболочкой желудка.

У больных с ПБ зубчатая линия может подниматься очень высоко, почти до уровня верхнего пищеводного сфинктера. Чаще всего она неровная из-за того, что воздействие забрасываемого содержимого желудка распределяется по окружности пищевода неравномерно, и слизистая оболочка пищевода на различных участках повреждается неодинаково. Поэтому цилиндрический эпителий распространяется вверх по пищеводу в виде пальцевидных выпячиваний.

По этой же причине среди метаплазированной слизистой оболочки могут оставаться множественные вкрапления бледно-розового плоскоклеточного эпителия — так называемый *островковый* тип метаплазии. Эти «островки» плоского эпителия могут указывать на исходный уровень расположения зубчатой линии. Просвет пищевода на уровне перемещенной зубчатой линии может быть несколько сужен, слизистая оболочка вышележащих отделов может быть

не изменена либо могут отмечаться явления эзофагита различной степени.

К сожалению, наиболее часто визуально выявить специализированную цилиндрическую метаплазию слизистой оболочки пищевода невозможно, так как она практически ничем не отличается от обычной слизистой оболочки желудка на уровне зубчатой линии. Однако иногда имеются изменения окраски и структуры слизистой оболочки: пятнистая эритема, чередующаяся с белесоватыми рубцами, истончение слизистой оболочки с просвечивающим сквозь нее сосудистым рисунком, как при атрофическом гастрите, или, наоборот, подчеркнутый, чуть выступающий сосудистый рисунок.

В некоторых случаях слизистая оболочка имеет неровную, шероховатую, зернистую, а иногда сосочковую структуру. Поскольку эндоскопические признаки цилиндрической метаплазии слизистой оболочки пищевода по кишечному типу могут быть скудными или вообще отсутствовать, биоптаты берутся из 4 выбранных наугад точек по окружности пищевода через каждые 2 см от пищевода-желудочного перехода до зубчатой линии, а также из всех визуально измененных участков слизистой оболочки в этой зоне.

Протяженность сегмента цилиндрической метаплазии эпителия может быть различной. В настоящее время рассматривают *ультракороткий* (на уровне зубчатой линии), *короткий* (в пределах 2 см от пищевода-желудочного перехода до зубчатой линии) и *длинный* сегменты (перемещение зубчатой линии относительно пищевода-желудочного перехода более чем на 2 см вверх) ПБ.

Сегмент замещенной слизистой оболочки, в котором гистологически подтверждается наличие клеток специализированной кишечной метаплазии, квалифицируется как ПБ независимо от его протяженности. И наоборот,

если при гистологическом исследовании в биоптатах выявляются только клетки фундального или кардиального типа, диагноз ПБ не должен ставиться. В данном случае можно говорить только о железистой метаплазии слизистой оболочки пищевода.

Более точному определению участков для биопсии может способствовать *хромоскопия*: при окраске метиленовым синим краситель избирательно накапливается клетками специализированной кишечной метаплазии [2]. Однако методика эта довольно трудоемкая и требует длительного времени: перед исследованием необходимо промыть слизистую оболочку пищевода примерно 15 мл 10% раствора N-ацетилцистеина для растворения и удаления покрывающей ее слизи. Затем подготовленный участок орошается 20 мл 0,5% раствора метиленового синего и после небольшой экспозиции краситель тщательно отмывается большим количеством воды.

Прицельно биоптаты берутся из участков слизистой оболочки, в которых накопился краситель. Однако необходимо отметить, что метиленовый синий накапливается также на участках, имеющих эрозивно-язвенные изменения. Последние также могут влиять на результаты гистологического исследования, поэтому выполнять хромоскопию и брать биоптаты при подозрении на ПБ лучше после проведения курса интенсивной медикаментозной антирефлюксной терапии.

Для диагностики ПБ в настоящее время используется также *эндосонография*, выполняемая с помощью ультразвуковых датчиков, проводимых по инструментальному каналу эндоскопа. Частота вращения кристалла датчика — 20 МГц. При такой частоте в стенке пищевода дифференцируются *семь* слоев:

— эпителий с базальной мембраной и собственной пластинкой слизистой оболочки;

- мышечная пластинка слизистой оболочки;
- подслизистый слой;
- 3 слоя в мышечной оболочке (циркулярные, продольные мышечные волокна и межмышечная соединительная ткань);
- наружный слой.

Признаком, позволяющим с большой долей вероятности предполагать присутствие цилиндрической метаплазии эпителия, является утолщение второго гипоезогенного слоя, которое, как правило, отсутствует у других пациентов [1].

Единственный доказанный фактор риска развития аденокарциномы пищевода — присутствие специализированной кишечной метаплазии в цилиндрическом железистом эпителии дистального отдела пищевода и ассоциированной с ней дисплазии. Эндоскопическими признаками дисплазии слизистой оболочки ПБ могут быть изменения цвета и рельефа, причем на очень ограниченных участках диаметром 2–3 мм: очаги гиперемии с подчеркнутым сосудистым рисунком, белесоватые бляшки, чуть приподнятые над окружающей слизистой оболочкой, очаговые ее утолщения или мелкие углубления.

Однако никаких специфических эндоскопических признаков, по которым можно было бы отличить участки дисплазии в ПБ от неподвергшихся диспластическим изменениям участков метаплазированного эпителия, к сожалению, нет.

Диагноз дисплазии устанавливается только при *гистологическом исследовании* биоптатов, взятых в любых 4 точках по окружности пищевода через каждые 2 см от пищеводно-желудочного перехода до зубчатой линии. Дисплазия может быть *низкой, средней и высокой* степени.

Выраженность дисплазии — наиболее важный параметр, используемый для отдаленного наблюдения за пациентами с

ПБ. Прогрессирование диспластических изменений свидетельствует об имеющейся тенденции трансформации специализированной кишечной метаплазии в аденокарциному. Поэтому при выявлении дисплазии высокой степени обязательно следует провести повторное эндоскопическое исследование с множественной биопсией для исключения уже имеющейся, но пока не найденной аденокарциномы.

В настоящее время для диагностики дисплазии и ранних стадий рака предложен метод *флюоресцентной эндоскопии* — визуальной регистрации собственного свечения тканей в реальном времени. Метод основан на использовании способности тканей флюоресцировать при освещении их светом определенной длины волны благодаря эндогенным флюорофорам — пиридиновым нуклеотидам, флавином, коллагену, эластину, порфиринам.

Здоровые ткани и ткани, подвергшиеся диспластической или неопластической трансформации, имеют различные флюоресцентные спектры, поскольку уровень метаболизма в них различен. С помощью специально разработанной системы, использующей источник синего света с длиной волны 437 нм, чувствительную камеру для регистрации аутофлюоресценции, которая присоединяется к окуляру фиброэндоскопа, и процессор для усиления флюоресцентного сигнала, можно визуально оценить интенсивность аутофлюоресценции во время рутинного эндоскопического обследования.

Традиционный осмотр слизистой оболочки в белом свете дополняется исследованием в синем свете, что обеспечивает эндоскописту точное неинвазивное определение очагов дисплазии и раннего рака в реальном времени для выполнения прицельной биопсии.

Флюоресцентная эндоскопия может быть использована как

скрининговое исследование для диагностики предраковых поражений, к которым относится и дисплазия, и ранний рак желудочно-кишечного тракта [6].

В настоящее время разработана стратегия лечения больных с ПБ:

- 1) устранение гастроэзофагеального рефлюкса;
- 2) предупреждение смерти от аденокарциномы пищевода;
- 3) предотвращение прогрессии дисплазии;
- 4) лечение дисплазии высокой степени.

У большинства больных с ПБ общая продолжительность гастроэзофагеального рефлюкса больше, чем у больных с несложившейся ГЭРБ. Поэтому для его устранения требуются более высокие дозы ингибиторов протонной помпы. Несмотря на это у некоторых больных либо не удается купировать симптомы рефлюкс-эзофагита, либо, несмотря на субъективное улучшение состояния, длительность воздействия желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода остается высокой.

Неэффективность медикаментозной терапии, внепищеводные проявления рефлюксной болезни со стороны дыхательных путей или сердечно-сосудистой системы являются показанием к хирургическому антирефлюксному лечению — *фундопликация*. В настоящее время операция выполняется как традиционным способом путем лапаротомии, так и с помощью лапароскопической техники.

Относительным показанием к операции может служить и желание пациента, предпочитающего длительное, а иногда и пожизненное консервативное лечение.

Необходимо отметить, что медикаментозная терапия может нивелировать симптомы рефлюкс-эзофагита у больных с ПБ, но она неспособна вызвать регрессию метаплазии или уменьшить риск малигнизации.

Для решения второй стратегической задачи — предупреждения смерти от аденокарциномы пищевода — необходимо проводить длительное динамическое эндоскопическое наблюдение с многократной повторной биопсией в качестве скринингового исследования. Это предоставляет возможность улучшить диагностику рака на ранней стадии и таким образом увеличить шансы больного на радикальное лечение этой болезни.

Основные положения программы длительного наблюдения заключаются в следующем.

1. При подозрении на ПБ и при выраженном рефлюкс-эзофагите вначале проводится интенсивная антирефлюксная терапия до достижения эпителизации эрозивно-язвенных изменений. После этого берутся биоптаты по всей длине замещенного сегмента и изо всех визуально измененных участков слизистой оболочки.

2. При отсутствии дисплазии эндоскопическое исследование с биопсией повторяют дважды 1 раз в год. Если признаков дисплазии по-прежнему нет, скрининговое исследование выполняется 1 раз в 3 года при отсутствии у больного «конкурирующих» болезней.

3. При выявлении дисплазии низкой степени показаны продолжение медикаментозного лечения и выполнение эндоскопического исследования с биопсией дважды с 6-месячным интервалом, а затем ежегодно для выявления очага дисплазии высокой степени или рака.

4. При выявлении дисплазии высокой степени необходимо повторить взятие биоптатов из 4 точек с интервалом в 1 см для выявления имеющегося, но не выявленного очага аденокарциномы. Целесообразно выполнить эндосонографию с использованием ультратонкого датчика с частотой вращения кристалла 20 МГц. Далее следует решить вопрос о малоинва-

зивном или хирургическом лечении в зависимости от общего статуса больного.

Для лечения ПБ применяют следующие эндоскопические методы:

- мультиполярная электрокоагуляция измененной слизистой оболочки;
- фотодинамическая терапия;
- лазерная деструкция;
- коагуляция аргоновой плазмой;
- эндоскопическая резекция слизистой оболочки.

Эти методы применяются при небольшой длине замещенного сегмента слизистой оболочки. В последующем требуется постоянное подавление желудочной секреции для исключения повторного воздействия кислоты на дистальный отрезок пищевода.

Необходимо знать, что, к сожалению, после эндоскопического лечения вероятность злокачественной трансформации сохраняется, так как никогда нельзя гарантировать удаление или деструкцию абсолютно всех клеток специализированной кишечной метаплазии. Восстановление плоского эпителия происходит поверх железистого эпителия, который может впоследствии малигнизироваться. В этом случае наблюдение за возможным развитием рака становится практически невозможным.

Дисплазия — первый шаг на пути неопластической трансформации. Поэтому предупреждение ее прогрессирования является важной стратегической задачей. Для ее решения предлагается проводить постоянную борьбу с гастроэзофагеальным рефлюксом и применять эндоскопические методы, характеризующиеся ограниченной глубиной повреждения слизистой оболочки пищевода, а именно мультиполярную электрокоагуляцию [7] и коагуляцию аргоновой плазмой [3, 5].

Современные подходы к лечению дисплазии высокой степени неоднозначны. Одни авторы

рекомендуют радикальное хирургическое лечение — резекцию или экстирпацию пищевода, чтобы навсегда избавиться от риска возникновения аденокарциномы или удалить еще не найденный, но уже существующий рак на ранней стадии. Они обосновывают свою позицию тем, что при хирургическом лечении, принятом по поводу только дисплазии высокой степени, у значительного числа больных при гистологическом исследовании удаленного пищевода выявляется аденокарцинома.

Кроме того, злокачественная трансформация дисплазии высокой степени в аденокарциному может произойти внезапно, и этот момент может быть пропущен при динамическом наблюдении.

По мнению других исследователей, такой подход к лечению больных без очевидных доказательств малигнизации является чрезмерно агрессивным. Риск обширного оперативного вмешательства достаточно высок. Возможны осложнения и летальные исходы, особенно учитывая тот факт, что пациенты с ПБ часто отнюдь немалоды, имеют серьезные сопутствующие болезни.

Кроме того, от выявления дисплазии высокой степени до развития аденокарциномы нередко проходит от 3 до 5 лет, поэтому возможно проведение интенсивного эндоскопического наблюдения каждые 3–6 мес до тех пор, пока действительно не будет обнаружен рак.

В этот же период для лечения дисплазии могут быть применены малоинвазивные вмешательства, сопровождающиеся глубоким повреждением (фотодинамическая терапия, лазерная деструкция) или полным удалением замещенного участка слизистой оболочки в сочетании с интенсивной медикаментозной терапией. Для этой категории больных такое комбинированное лечение, вероятно, является методом выбора.

Наиболее радикальным эндоскопическим вмешательством на стадии дисплазии высокой степени и даже при раннем раке пищевода, безусловно, является резекция слизистой оболочки с последующим гистологическим исследованием удаленного препарата.

Суть вмешательства заключается в приподнятии пораженного участка путем введения в подслизистый слой физиологического раствора. После всасывания в просвет расширяющей

трубки или специального колпачка, надетого на дистальный конец эндоскопа, этот участок отсекается полипэктомической петлей. Резецированный таким образом фрагмент слизистой оболочки извлекается для последующего гистологического исследования. Дальнейшая тактика определяется после изучения степени инвазии опухолью слизистой оболочки.

Признание того факта, что ПБ является предраковым состоянием, тесно связанным с по-

вышенным риском развития аденокарциномы пищевода, предопределяет, как жизненную необходимость, привлечение внимания гастроэнтерологов, эндоскопистов, гистологов и хирургов к проблеме диагностики и лечения ГЭРБ и ее осложнений, внедрение в практику программы длительного регулярного наблюдения за этими больными и своевременное решение вопроса о применении малоинвазивного или традиционного хирургического лечения.

Список литературы

1. *Adrian A.L., Ter H.C., Cassidi M.J.* et al. High-resolution endoluminal sonography is a sensitive modality for the identification of Barrett's metaplasia // *Gastrointest. Endoscopy.* — 1997. — Vol. 46. — P. 147–151.
2. *Canto M.I., Setrakian S., Petras R.E.* et al. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus // *Gastrointest. Endoscopy.* — 1996. — Vol. 44. — P. 1–7.
3. *Dumoulin F.L., Terjung B., Neubrand M.* et al. Treatment of Barrett's esophagus by endoscopic argon plasma coagulation // *Endoscopy.* — 1997. — Vol. 29. — P. 751–753.
4. *Falk G.W., Richter J.E.* Reflux Disease and Barrett's Esophagus // *Endoscopy.* — 1998. — Vol. 30. — P. 61–72.
5. *Grund K.E., Storek D., Farin G.* Endoscopic argon plasma coagulation. First clinical experiences in flexible endoscopy // *End. Surg.* — 1994. — Vol. 2. — P. 42–46.
6. *Haringsma J., Tytgat G.N.J.* Fluorescence and autofluorescence // *Bailliere's Clin. Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 13, N 1. — P. 1–10.
7. *Sampliner R.E., Fennerly B., Garewal H.S.* Reversal of Barrett's esophagus with acid suppression and multipolar electrocoagulation: preliminary results // *Gastrointest. Endoscopy.* — 1996. — Vol. 44. — P. 523–552.
8. *Tytgat G.N.J.* Endoscopic Features of the Columnar-Lined Esophagus // *Gastroenterol. clin. N. Amer.* — 1997. — Vol. 26. — P. 507–517.

Barrett's esophagus: endoscopic diagnostics, strategy of observation and treatment

Godzhello E.A.

Endoscopic investigations are a main methods of Barrett's esophagus diagnostics (sensitivity ranges from 85 to 90%), and also permits to obtain specimen for histological investigation. Endosonography and fluorescent endoscopy are employed for diagnostics of this state. The long-term repeated endoscopic investigation with multiple repeated biopsies is necessary as screening method, that allows to improve diagnostics of early stage of cancer. Multipolar electrocoagulation of damaged mucosa, photodynamic therapy, laser destruction, argon plasma coagulation and endoscopic resection are used in the treatment of Barrett's esophagus.

Key words: Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, screening diagnostics, antireflux therapy.

УДК 616.342-072.1

«Эндоскопическая» анатомия двенадцатиперстной кишки при отсутствии признаков оперативных вмешательств

(Литературная справка, критическая оценка традиционно используемых в эндоскопии терминов и ориентиров)

А.М. Нечипай¹, А.А. Будзинский², Т.В. Коваленко², А.И. Кузьмин³

¹Онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, ²Медицинский центр Банка России, Москва

³Государственный научный центр колопроктологии Министерства здравоохранения РФ, Москва

Часто при эндоскопическом исследовании двенадцатиперстной кишки (ДПК) уделяется недостаточно внимания, и поэтому в характеристике ее анатомических частей возникают серьезные разночтения. Проанализированы и сопоставлены данные нормальной анатомии и результаты дуоденоскопии, что позволило определить возможность выявления врачом-эндоскопистом основных пространственных форм ДПК и эндоскопических ориентиров, которые помогают более точно описать локализацию патологических изменений и динамику процесса. Особое внимание уделено определению пространственного расположения стенок луковицы ДПК при эндоскопическом исследовании, которое часто не соответствует таковому при хирургическом вмешательстве. Планируется разработка программной системы «Эндоскопия», в частности ее модуля «Дуоденоскопия», которая поможет врачу-эндоскописту корректно отображать в протоколе исследования выявленные патологические изменения.

Ключевые слова: эндоскопия, двенадцатиперстная кишка, анатомия, эндоскопическая терминология.

Эндоскопическое исследование признано наиболее информативным и точным методом диагностики при различных болезнях органов пищеварения. Важнейшими факторами, определяющими диагностическую ценность исследования, являются техническая характеристика аппаратуры, уровень подготовки врача-эндо-

скописта и качественно оформленный протокол исследования, позволяющий клиницисту представить полную картину состояния исследованных органов и выбрать оптимальную схему лечения.

При ретроспективном анализе эндоскопических исследований, выполненных врачами с высоким уровнем профессио-

нальной подготовки, мы столкнулись с тем, что при описании исследования часто уделяется очень мало внимания такому важному органу, как двенадцатиперстная кишка (ДПК).

В эндоскопической диагностике реального состояния ДПК важным элементом интерпретации эндоскопической картины является описание локализации

патологического очага. Принципиальная оценка значения качественного отображения подобного рода сведений в формализованном протоколе эндоскопического исследования дана В.В. Архиповым [1] и Д.Г. Доляром [5] применительно к описанию (соответственно) эндоскопической картины пищевода и различных анастомозов после операций на верхних отделах пищеварительного тракта. Цит. по В.В. Архипову [1]: «...От диагностической точности врача-эндоскописта на этом этапе работы над протоколом эндоскопического исследования зависят:

- восприятие лечащим врачом фактической протяженности зоны патологических изменений;
- принятие решения о должной лечебной тактике...;
- при проведении консервативного лечения – указанные исходные границы зоны патологических изменений являются одним из критериев оценки эффективности консервативного лечения.

Таким образом, врач-эндоскопист должен стремиться к возможно более точному описанию уровня или границ расположения в пищеводе зоны патологических изменений» (*конец цитаты*).

Для объективного отражения информации о локализации патологических изменений в ДПК могут быть использованы лишь те анатомические ориентиры, определения и термины, которые однозначно понятны врачам любого профиля и уровня подготовки, участвующим в лечебно-диагностическом процессе. Следовательно, во избежание их разночтения они должны быть общепринятыми (*стандартизованными*).

Чтобы правильно описать локализацию патологического очага, необходимо иметь представление о «стандартной» форме органа и ее вариантах.

Нами предпринята попытка систематизировать варианты

анатомического строения ДПК с позиции врача-эндоскописта, что должно помочь ему быстро и максимально точно описать увиденную картину и сделать соответствующее заключение. В случаях недостаточно полного описания в эндоскопической литературе анатомических особенностей ДПК мы использовали термины и понятия традиционной и хирургической анатомии.

При дуоденоскопии важным моментом является указание формы органа, так как в зависимости от нее могут меняться анатомические ориентиры, с которыми врач-эндоскопист увязывает локализацию патологических изменений, а также возникают определенные трудности при обнаружении патологического очага и лечебно-оперативных манипуляциях.

Например, при резко выраженном верхнем изгибе трудно обнаружить постбульбарный язвенный дефект и остановить из него кровотечение, что может привести к безуспешности процедуры, а при «выпрямленной» форме кишки подобных трудностей не возникает.

Кроме того, у больных с хронической дуоденальной непроходимостью в 50% случаев имеются выпрямленность верхней горизонтальной части ДПК и свободное прохождение эндоскопа в вертикальную часть кишки [19]. Луковица ДПК, горизонтальная и вертикальная порции представляют как бы одну вытянутую трубку. Выпрямленность верхнегоризонтальной ветви ДПК встречалась и при других патологических состояниях (опухоль головки поджелудочной железы, панкреатит, резко выраженные гастродуодениты с гипомоторной дискинезией ДПК).

Таким образом, отмечая в протоколе подобные изменения, врач-эндоскопист дает коллеге-клиницисту дополнительную информацию, позволяющую определить направление диагностического поиска.

Форма и пространственное расположение ДПК изменчивы. Это связано с особенностями эмбриогенеза, возрастом, полом, конституциональным типом телосложения, особенностями физического развития, массой тела, наличием и характером патологических состояний ДПК и соседних с ней органов [3, 6, 8, 9, 12, 13, 15, 18, 25, 26, 27, 29].

В ДПК различают следующие анатомические части [2, 12, 13, 14, 17, 22, 23, 25]:

- верхняя часть – *pars superior*, часто ее называют верхнегоризонтальной частью (отделом), Д1, или первой порцией ДПК, которая в основном представлена *луковицей* ДПК (длина – 3–5 см, диаметр – 4 см);
- нисходящая часть *pars descendens*, часто называемая *вертикальной ветвью* (отделом), Д2, или второй порцией (длина – 9–12 см, диаметр – до 4,5–5 см);
- нижнегоризонтальная часть (отдел) – *pars horizontalis inferior*, или Д3 (длина – 1–9 см; – восходящая часть (отдел) – *pars ascendens*, или Д4 (длина – 6–13 см).

Многие авторы обозначают нижнегоризонтальный отдел (*pars horizontalis inferior*) и восходящий отдел (*pars ascendens*) как *нижнюю* часть, поскольку в зависимости от особенностей формы ДПК (см. ниже) эти два отдела не всегда четко дифференцируются даже при рентгенологическом исследовании [6, 7, 10, 11, 20, 24].

Мы также придерживаемся этой точки зрения, так как при эндоскопическом исследовании отсутствуют четкие ориентиры, позволяющие врачу достоверно разграничить нижнегоризонтальную и восходящую части.

Кроме необходимости выделения и стандартизованного обозначения наименований отделов, немаловажно четкое разделение обозначенных анатомических отделов ДПК на условные части. Это определяет

как лечебную тактику в зависимости от уточненной локализации в ДПК патологических изменений, так и достоверность оценки динамики обнаруженных изменений при эндоскопическом мониторинге.

М.Т. Привес [15] выделяет *три* основных варианта формы ДПК:

1) в виде *подковы*, при этом выражены все 4 анатомических отдела органа;

2) в виде круто изогнутой *петли, расположенной вертикально*, при этом крутой изгиб и вертикальное положение определяют наличие только *pars descendens* и *pars ascendens duodeni*;

3) в виде круто изогнутой *петли, расположенной фронтально* (различаются только *pars superior* и *pars horizontalis*).

Между упомянутыми вариантами наблюдаются переходные формы.

Двумя крайними формами индивидуальной изменчивости ДПК являются *кольцевидная* и *углообразная* [6, 11, 21].

Кроме того, известны редко

встречаемые особые, обусловленные особенностями эмбриогенеза, варианты расположения ДПК [15]:

- *situs inversus duodeni*;
- *duodenum mobile*;
- *inversio duodeni*.

По данным большинства исследователей [3, 11, 20, 22], *основной пространственной формой ДПК следует считать подковообразную (или кольцевидную)*, поскольку именно она наиболее часто встречается у новорожденных. Остальные формы, как правило, развиваются из основной к 18–20 годам и могут несколько изменяться в течение всей жизни.

Кроме того, указанные выше авторы различают следующие нормальные формы ДПК:

- U-образную ($\approx 60\%$);
- V-образную ($\approx 11\%$);
- С-образную ($\approx 3\%$);
- складчатую ($\approx 20\%$).

Они отмечают, что U- и V-образные формы являются особенностью преимущественно молодого организма, складчатая форма наиболее характерна для людей пожилых, особенно при

значительном и быстром похудении.

Все обсужденные формы анатомического строения и пространственного расположения ДПК идентифицируются при рентгенологическом исследовании. При эндоскопическом ее исследовании врач может четко дифференцировать только следующие из них (см. таблицу):

– *подковообразную (кольцевидную)*, когда хорошо выражены все изгибы кишки;

– *выпрямленную в верхней части*, когда верхнедуоденальный изгиб не выражен и через привратник виден просвет нисходящей части;

– *выпрямленную в нижней части*, когда не выражен нижний изгиб, а эндоскоп от верхнего изгиба без резких поворотов доводится до дуоденоюнального изгиба;

– *выпрямленную на всем протяжении*, когда изгибы ДПК не дифференцируются до дуоденоюнального изгиба.

Редко встречаются такие пространственные формы ДПК, когда ее направление и изгибы

Анатомические отделы двенадцатиперстной кишки, идентифицируемые при дуоденоскопии

Пространственная форма двенадцатиперстной кишки	Эндоскопический ориентир	Анатомический отдел
Подковообразная (кольцевидная)	Привратник Верхний изгиб БСДПК Нижний изгиб Дуоденоюнальный изгиб	Луковица Супрапапиллярная область вертикального отдела Папиллярная область Инфрапапиллярная область вертикального отдела Нижняя часть
Выпрямленная в верхней части	Привратник Первая циркулярная складка БСДПК Нижний изгиб Дуоденоюнальный изгиб	Луковица Супрапапиллярная область вертикального отдела Папиллярная область Инфрапапиллярная область вертикального отдела Нижняя часть
Выпрямленная в нижней части	Привратник Верхний изгиб БСДПК Дуоденоюнальный изгиб	Луковица Супрапапиллярная область вертикального отдела Папиллярная область Инфрапапиллярная область Нижняя часть
Выпрямленная на всем протяжении	Привратник Первая циркулярная складка БСДПК Дуоденоюнальный изгиб	Луковица Супрапапиллярная область Папиллярная область Инфрапапиллярная область

Примечание: БСДПК – большой сосочек двенадцатиперстной кишки.

разнообразны, многочисленны и эндоскопическая анатомия не укладывается ни в одну из обозначенных форм (врожденные аномалии, изменения формы кишки, обусловленные патологией соседних органов или гастродуоденоптозом).

Важное значение в оценке локализации и характера изменений стенки ДПК играет складчатость органа. Расположение, форма и количество складок ДПК зависят от ее индивидуальной длины и пространственной формы. В луковице ДПК они имеют продольное направление. В области верхнего изгиба, соответствующего расположению постбульбарного сфинктера (синоним — сфинктер Капанджи), появляются циркулярные (круговые, или Керкринга) складки, высота которых увеличивается в аборальном направлении. При некоторых пространственных формах кишки эти складки могут быть поперечно извитыми [12, 13, 20].

В случаях невыраженного верхнего изгиба ДПК *изменение направления складок в области постбульбарного сфинктера* может служить еще одним важным эндоскопическим ориентиром при идентификации анатомических отделов органа.

Суммируя изложенное, врач-эндоскопист, обследуя ДПК, на основании осмотренных эндоскопических ориентиров может выделить формы и отделы кишки.

Наиболее часто патологические изменения локализуются в луковице ДПК и в папиллярной области [3, 11, 17, 18, 25]. В связи с этим необходимо максимально точно локализовать изменения в этих зонах. Часто у врача-эндоскописта возникают затруднения в ориентировании при осмотре *луковицы ДПК*. Многие практикующие врачи (как эндоскописты, так и хирурги) отмечают, что в ходе операции реальная локализация язвенного дефекта на окружности луковицы ДПК не соответствует таковой, определенной

во время эндоскопического исследования и отображенной в эндоскопическом протоколе.

Однако в отечественной литературе публикаций подобного рода мы не встретили. По данным зарубежных исследователей [24], правильное определение передней и задней полуокружностей стенки луковицы ДПК было отмечено в 55% случаев, правильное определение квадранта при условном разделении окружности стенки на 4 части — в 43%. Эти данные заставили нас более тщательно сопоставить топографическую и эндоскопическую анатомию луковицы ДПК.

Учитывая пространственное расположение луковицы ДПК, отклонение ее вправо, вниз и кзади от фронтальной оси, в которой лежит тело желудка¹, в положении пациента на левом боку «слизистое озерцо» располагается на задней стенке луковицы. Следовательно, в нижне-правом поле зрения должна находиться передняя стенка, в верхне-правом — нижняя (*большая кривизна*) [12], в нижне-левом — верхняя стенка (*малая кривизна*).

Большинство же эндоскопистов традиционно считает, что относительное расположение стенок луковицы ДПК соответствует таковому в желудке, то есть в левом поле зрения — передняя стенка, в правом — задняя [9, 16, 17, 18, 25].

Наглядным примером может служить обнаружение в луковице ДПК холедоходуоденоанастомоза, накладываемого в подавляющем большинстве случаев на заднюю стенку выходного отдела луковицы ДПК. Во время эндоскопического исследования отверстие анастомоза распо-

лагается в левом или верхне-левом поле зрения.

В руководствах по эндоскопии основное внимание уделяется технике прохождения эндоскопом луковицы и верхнего изгиба ДПК. Вместе с тем вопросы эндоскопической анатомии практически не освещаются. В связи с этим при дуоденоскопии, проводимой разными врачами, часто возникают затруднения в определении локализации ранее описанных или вновь возникших патологических очагов.

По этой же причине происходит различное истолкование и, следовательно, разночтение данных (как терминологические несоответствия, так и ошибочная интерпретация пространственных взаимоотношений условных частей стенки ДПК).

Несомненное влияние на точность подобных оценок оказывает и многообразие пространственных форм ДПК, изменения ее пространственной ориентации вследствие рубцевания или компрессии стенки извне.

В связи с этим во избежание ошибок мы считаем целесообразным при описании локализации патологического очага в ДПК увязывать ее с полем зрения, в котором условные части стенки органа видит врач-эндоскопист: *правое, левое, верхнее, нижнее*.

В случаях, когда врач сочтет пространственную форму ДПК стандартной, с этими полями зрения могут быть соотнесены реальные стенки ее луковицы. Это немаловажно при обнаружении язвенных дефектов, так как позволяет увидеть различные осложнения в зависимости от локализации язвенного дефекта (угроза перфорации — передняя стенка, пенетрация в головку поджелудочной железы и опасность массивного кровотечения из *a. gastroduodenalis* и ее ветвей — задняя стенка луковицы и т. д.)

Однако на практике стенка луковицы ДПК с патологиче-

¹ Отклонение кзади начинается с уровня антрального отдела желудка, но врач-эндоскопист, поворачивая эндоскоп и выводя привратник в центр поля зрения для последующего прохождения в луковицу ДПК, часто этого не замечает.

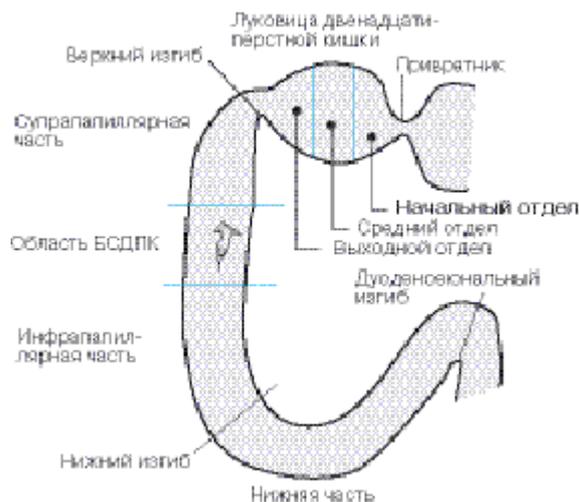


Рис. 1. Подковообразная форма двенадцатиперстной кишки с хорошо выраженными изгибами

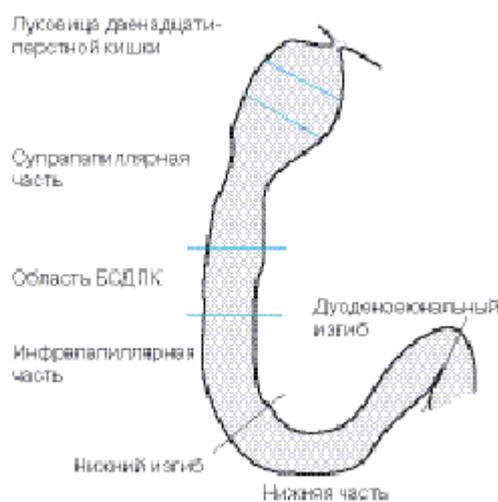


Рис. 2. Выпрямленная форма двенадцатиперстной кишки, верхний изгиб не выражен

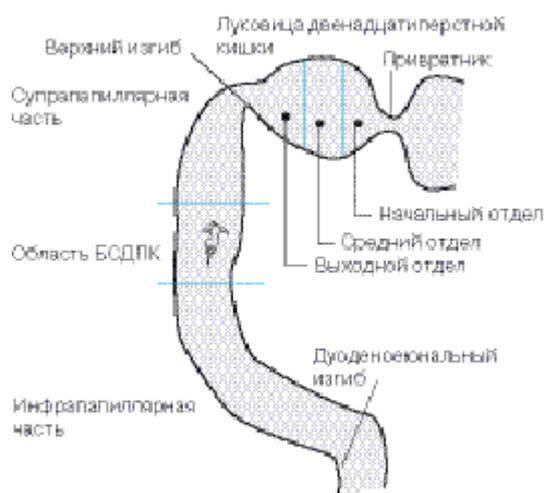


Рис. 3. Подковообразная форма двенадцатиперстной кишки с умеренно выраженными изгибами

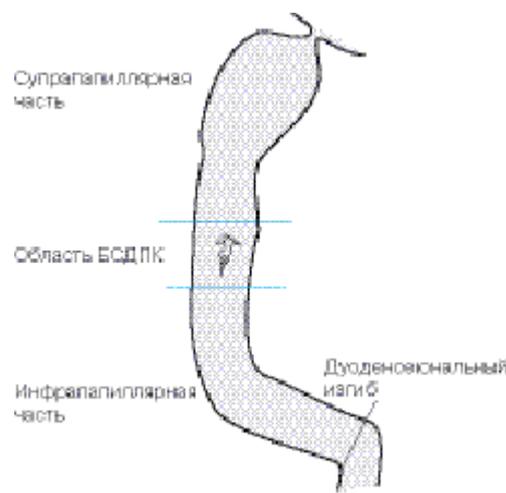


Рис. 4. Выпрямленная форма двенадцатиперстной кишки, изгибы не выражены

ским образованием, определенная при эндоскопическом исследовании, все равно часто не совпадает с таковой, обнаруженной при хирургической операции. Это связано с изменчивостью формы и пространственного расположения кишки, рубцовой деформацией ее луковицы, состоянием окружающих органов, особенно после воспалительных процессов и оперативных вмешательств.

Все изложенное станет основой материалов для разработки программной системы «Эндоскопия», которая поможет врачу-эндоскописту корректно ото-

бражать в протоколе исследования выявленную патологию.

Для удобства отображения зоны патологических изменений и их регистрации предлагаем графические макеты основных пространственных форм ДПК, идентифицируемых при эндоскопическом исследовании с указанием отделов (рис. 1–4).

Для более точной локализации патологии в луковице ДПК считаем целесообразным разбивать ее на *три* условных отдела: *начальный, средний и выходной*.

Выводы

1. При эндоскопическом исследовании в подавляющем большинстве случаев возможно и необходимо определение *четырех* основных вариантов формы двенадцатиперстной кишки (при условии полного осмотра всей протяженности органа).
2. Следует указывать постоянные анатомические ориентиры и области, к которым необходимо «привязывать» локализацию патологических очагов.
3. Необходимо обращать внимание на то, что пространствен-

ное расположение стенок луковицы двенадцатиперстной кишки не соответствует таковому в желудке, что может явиться причиной диагностических различие-

ний истинной локализации патологического очага.

4. Следует с большой осторожностью подходить к вопросу указания стенки луковицы две-

надцатиперстной кишки при ее деформации. Наиболее целесообразно увязывать обнаруженные изменения с полем зрения в окуляре эндоскопа.

Список литературы

1. *Архипов В.В.* Пути повышения информационной эффективности эзофагоскопии у больных с опухолевой и неопухолевой патологией пищевода: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997. — 249 с.
2. *Валькер Ф.И., Шевкуненко В.Д., Максименков А.Н.* Краткий курс оперативной хирургии с топографической анатомией. — Л.: Медицина, 1951. — С. 310–311.
3. *Васильев Ю.В.* Эндоскопическая диагностика некоторых пораженных органов дуоденопанкреатической зоны: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1973. — 27 с.
4. *Доляр Д.Г.* Пути повышения информационной эффективности эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта при опухолевой и неопухолевой патологии различных анастомозов: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 236 с.
5. *Кованов В.В.* Оперативная хирургия и топографическая анатомия. — М., 1995. — С. 331–343.
6. *Лейчик М.С.* О форме, положении и проекции 12-перстной кишки у живых людей // Тр. Сталинского мед. ин-та: Юбилейный сб. — Сталино, 1940. — С. 80–89.
7. *Линденбраден Л.Д., Королюк И.П.* Медицинская рентгенология и радиология. — М., 1993. — С. 236–240.
8. *Лойтра А.А.* Развитие желудка и 12-перстной кишки в пренатальном периоде онтогенеза человека: Дис. ... канд. мед. наук. — Черновцы, 1974. — 210 с.
9. *Луцевич Э.В., Астапенко В.Г., Белов И.Н.* Руководство по гастроинтестинальной эндоскопии. — Минск: Выш. шк., 1990. — 303 с.
10. *Максименков А.Н.* Хирургическая анатомия живота. — Л.: Медицина, 1972. — С. 248–396.
11. *Мамиев Б.Г.* Различия хирургической анатомии двенадцатиперстной кишки и их прикладное значение (морфолого-клиническое исследование): Дис. ... канд. мед. наук. — Краснодар, 1963. — 275 с.
12. *Маржатка З.* Терминология, определения терминов и диагностические критерии в эндоскопии пищеварительного тракта. — 3-е изд., перераб. и доп. — Эндоскопия пищеварительного тракта: номенклатура ОМЭД (Всемирного общества дигестивной эндоскопии). — Нормед Верлаг, 1996. — 141 с.
13. *Михайлова А.Н.* Лучевая диагностика в гастроэнтерологии: Руководство для врачей. — Минск, 1994. — С. 299–408.
14. *Островецких Г.Е., Лубоцкий Д.Н., Бомаиш Ю.М.* Оперативная хирургия и топографическая анатомия. — 4-е изд., доп. — Ростов н/Д, 1998. — С. 537–539.
15. *Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И.* Анатомия человека. — Л.: Медицина, 1974. — С. 269–270.
16. *Романов В.А.* Эндоскопический атлас. — М., 1996. — С. 113–142.
17. *Савельев В.С., Буянов В.М., Лукомский Г.И.* Руководство по клинической эндоскопии. — М.: Медицина, 1985. — 544 с.
18. *Соколов Л.К., Минушкин О.Н., Саврасов В.М., Терновой С.К.* Клинико-инструментальная диагностика болезней органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. — М.: Медицина, 1987. — С. 178–202.
19. *Ступин В.А., Бурова В.А.* Возможности эндоскопической диагностики хронической дуоденальной проходимости // Сб. науч. тр. 2 МОЛГМИ «Заболевания 12-перстной кишки» / Под ред. Ю.А. Нестеренко. — М., 1984. — С. 46–49.
20. *Фанарджян В.А.* Рентгенодиагностика заболеваний пищеварительного тракта. — М., 1964, — Т. 2. — С. 4–32.
21. *Чернышенко Л.В.* Материалы к хирургической анатомии 12-перстной кишки: Дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1949. — 268 с.
22. *Чесноков А.А.* Индивидуальные различия внешней формы и топографии 12-перстной кишки человека // Материалы теоретической и клинической медицины. — Вып. 4. — Л., 1973. — С. 115–117.
23. *Rohen J.W., Yokochi C.* Human anatomy. Photographic Atlas of Systematic and Regional Anatomy. — Stuttgart, 1993. — P. 48–59.
24. *Straker R.J., Bienvenu J.C., Nord H.J.* Endoscopic Orientation within the Duodenal Bulb // Endoscopy. — 1992. — Vol. 24. — P. 266–267.
25. *Wilcox C.* Mel. Atlas of clinical gastrointestinal endoscopy. — Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995. — P. 161–205.

«Endoscopic» anatomy of the duodenum at the absence of surgical changes (Literature review, evaluation of the traditional terms and markers, used in endoscopy)

Netchipay A.M., Budzinsky A.A., Kovalenko T.V., Kuzmin A.I.

Duodenum frequently lacks attention during endoscopic investigation, and consequently there are different approaches in description of its anatomical parts. Data of normal anatomy and results of duodenoscopy are compared and analyzed, that has allowed to determine basic 3D-types of duodenum and endoscopic markers, which help to describe more precisely localization of pathological lesions and dynamics of disease. The special attention is paid to 3D-assessment of duodenal bulb walls at endoscopic investigation, which frequently does not correspond to surgical intervention findings. Development of the software system «Endoscopy», in particular «Duodenoscopy» unit is planned, which will help the endoscopist to display correctly detected pathological changes in the investigation protocol.

Key words: endoscopy, duodenum, anatomy, endoscopic terminology.

УДК [616-008.931:577.152.344]-008.64-07

Случай длительного течения и поздней клинической манифестации недостаточности α_1 -антитрипсина

Е.Л. Головюк, Н.И. Кокина, В.Г. Авдеев, Е.А. Лукина, Е.П. Сысоева, В.Т. Ивашкин
(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Недостаточность α_1 -антитрипсина – редкая патология в клинической практике. При классическом варианте течения болезни манифестация приходится на неонатальный (при изолированном поражении печени) и ранний юношеский периоды (при изолированном поражении легких). Гомозиготный ZZ-генотип характеризуется крайне неблагоприятным вариантом в отношении прогноза. Клиническое наблюдение, описанное в статье, демонстрирует длительное течение и позднюю клиническую манифестацию недостаточности α_1 -антитрипсина с поражением печени и легких.

Ключевые слова: α_1 -антитрипсин, цирроз печени, эмфизема легких.

Как известно, α_1 -антитрипсин представляет собой гликопротеин, который при электрофорезе перемещается с α_1 -глобулинами. Он имеет сравнительно низкую молекулярную массу (≈ 51000), благодаря чему равномерно распределяется по внутри- и внесосудистым пространствам, и относительно короткий период полураспада – 4–6 дней.

Основная часть сывороточного α_1 -антитрипсина синтезируется в печени, в незначительных количествах – в моноцитах, альвеолярных макрофагах, почках и тонкой кишке.

α_1 -Антитрипсин обнаруживается также в дуоденальном и бронхиальном секрете, цереброспинальной жидкости, материнском молоке [1, 3, 6].

α_1 -Антитрипсин ингибирует трипсин и другие протеазы: ренин, урокиназу, химотрипсин, панкреатическую эластазу, фактор Хагемана (XII) и протеазы

полиморфно-ядерных лейкоцитов. Его недостаточность приводит к повышению активности протеаз.

Уровень α_1 -антитрипсина повышается при воспалении, опухолях, беременности, приеме эстрогенсодержащих препаратов.

α_1 -Антитрипсин кодируется геном, расположенным в длинном плече 14-й хромосомы. Тип наследования – аутомно-доминантный.

Номенклатура генотипов α_1 -антитрипсина, как и других ингибиторов протеаз – Pi (*protease inhibitor*), – основывается на электрофоретической подвижности белка. *Нормальный* белок обозначается буквой M, *быстро перемещающийся* – F, *медленно перемещающийся* – P и S и *самый медленный* – Z.

Существуют не менее 75 различных аллелей гена, кодирующего α_1 -антитрипсин. Это приводит к появлению генотипов с

различной степенью активности α_1 -антитрипсина.

Нормальный генотип обозначается PiMM. Наиболее неблагоприятный в отношении прогноза – PiZZ-генотип.

Наиболее распространенный генотип – нормальный (PiMM), встречающийся с частотой от 86 до 99% в зависимости от географической зоны. В США следующие по частоте аллели PiS и PiZ обнаруживаются в 3 и 1% случаев соответственно. Генотип PiZZ встречается с частотой 1:3630, а PiSZ – 1:830. Частота аллели PiZ в Швеции составляет 2,6%, а в целом в скандинавских странах частота генотипа PiZZ – 1:2000 [1, 2, 6].

Дефицит α_1 -антитрипсина приводит к поражению различных органов и систем: болезни печени у новорожденных, детей и взрослых, ранней эмфиземе легких у взрослых, мембранозно-пролиферативному гломерулонефриту, фиброзу

поджелудочной железы [1, 2, 3, 6].

Представляют большой интерес механизмы повреждения печени и легких.

Согласно протеазно-антипротеазной гипотезе, деструкция альвеолярных стенок происходит в результате отсутствия в легочной ткани равновесия между протеазами, главным образом эластазами, и антипротеазами. Любой стимул, увеличивающий количество нейтрофилов либо выработку эластаз, способствует повышению эластолитической активности. Активирование нейтрофилов способствует выработке свободных радикалов кислорода, которые снижают активность α_1 -антитрипсина. Это ведет к увеличению деструкции эластических структур легких и развитию эмфиземы [3, 4, 5].

Поражение печени в настоящее время связывают не с протеолитической атакой, а с накоплением α_1 -антитрипсина в ткани печени: продуцируемый белок обладает низкой функциональной антипротеолитической активностью. Но, что особенно важно, он имеет повышенную способность к агрегации и откладывается в виде глыбок в месте своего синтеза — эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов [1, 2].

У 20% новорожденных, имеющих генотип PiZZ, развивается неонатальный холестаза. Клинические проявления болезни с преимущественным поражением легких наблюдаются с раннего юношеского возраста.

По данным отечественных и зарубежных исследователей, необратимые изменения в легких и печени, обусловленные дефицитом α_1 -антитрипсина, развиваются в течение 6 лет от момента постановки диагноза. Общий риск смерти от заболевания печени у больных с неонатальным холестазом составляет около 60%.

Риск развития хронического гепатита и цирроза у взрослых с

генотипом PiZZ увеличивается с возрастом. Он составляет 2% в возрасте 20–40 лет, 5% — в возрасте от 40 до 50 лет и 15% — в возрасте старше 50 лет. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных этих групп составляет 2–3%, а риск смерти от дыхательной недостаточности, обусловленной ранней эмфиземой легких у взрослых, — около 50%, и увеличивается примерно на 20–25% при курении.

Специфическая терапия недостаточности α_1 -антитрипсина не разработана. Дефицит α_1 -антитрипсина является вторым по частоте после билиарной атрезии показанием к трансплантации печени у детей. Показатели 5-летней выживаемости составляют 83%. Для взрослых аналогичные показатели несколько ниже — 60% [1, 4, 6, 7].

Приводим *клиническое наблюдение* больной О., 63 лет, находившейся в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова в отделении пульмонологии с 28 марта по 12 апреля 2002 г.

При поступлении больная предъявляла жалобы:

- на одышку смешанного характера, усиливающуюся при минимальной физической нагрузке;
- на периодически возникающие приступы затрудненного дыхания, сухой кашель;
- на чувство «кома за грудной» при минимальной физической нагрузке;
- на ощущение сердцебиения, перебоев в работе сердца;
- на отеки голеней и стоп.

Из анамнеза болезни известно, что в 1995 г. (в возрасте 56 лет) после употребления фруктов на руках и ногах появились высыпания по типу крапивницы, которые на фоне приема антигистаминных препаратов исчезли. Однако через несколько дней на внутренней поверхности плеч и бедер появились

кровоизлияния (петехии) и зуд кожи, которые самостоятельно исчезли через некоторое время. К врачам не обращалась. С этого же времени стала ощущать усиленное сердцебиение. При электрокардиографии в поликлинике по месту жительства была выявлена синусовая тахикардия.

В 1997 г. после употребления фруктов вновь возникли кровоизлияния той же локализации. Сначала это были точечные геморрагии, которые затем приобрели сливной характер. Беспокоил зуд кожи. Участковый терапевт направил больную в дерматологический диспансер, где был поставлен диагноз: *геморрагический васкулит*.

Кровоизлияния, со слов больной, самостоятельно исчезли.

В поликлинике при анализе крови обнаружилось снижение уровней лейкоцитов, гемоглобина и железа. В связи с железодефицитной анемией были назначены препараты железа.

На внутривенное введение *феррум Лек* у больной развилась анафилактический шок. Бригадой скорой медицинской помощи была госпитализирована в городскую больницу, где проводилось лечение преднизолоном с положительным эффектом.

Однако спустя неделю после выписки вновь появились точечные геморрагии на коже, десневые кровотечения, резкая слабость, в связи с чем больную госпитализировали в гематологическое отделение Больницы им. С.П. Боткина (Москва), где на основании панцитопении с относительным лимфоцитозом, спленомегалии и обнаружения лимфоидного узелка в биоптате костного мозга был поставлен диагноз *лимфоцитомы*.

Проводилась терапия преднизолоном в дозе 30 мг/сут с положительным эффектом. Взята на учет в Гематологический научный центр РАМН, где диагноз лимфоцитомы был отвергнут. При рентгенологическом исследовании легких была

выявлена эмфизема в нижних отделах. С этого же времени больную стали беспокоить давящие боли за грудиной при значительных физических нагрузках, чувство нехватки воздуха. Не лечилась.

Самочувствие ухудшилось с конца 1998 г., когда появился геморрагический синдром в виде носовых и десневых кровотечений, петехий на коже, кровоизлияний в склеру. Была госпитализирована в Гематологический научный центр РАМН, где при обследовании выявлены лейкопения, тромбоцитопения, повышение уровней билирубина, поликлональных иммуноглобулинов А и М, гепатоспленомегалия, эмфизема базальных отделов легких, при электрофорезе белков — отсутствие пика α -зоны.

На основании результатов обследования был заподозрен дефицит α_1 -антитрипсина.

При исследовании в Медико-генетическом научном центре РАМН (Москва) подтверждено практически полное отсутствие α_1 -антитрипсина, расцененное как врожденное, так как подобные изменения были обнаружены у родной сестры. Больной рекомендован курс терапии далагиллом с витамином Е и приемом контрикала.

Кроме того, с начала 1999 г. больная отметила увеличение интенсивности давящих болей за грудиной, которые возникали при умеренной физической нагрузке и проходили в покое. При холтеровском мониторировании были выявлены желудочковые экстрасистолы. Терапия не проводилась.

До конца 2000 г. состояние больной не ухудшалось. Геморрагии на коже исчезли, однако периодически беспокоили носовые и десневые кровотечения. Наблюдалась в Гематологическом научном центре РАМН.

К концу 2000 г. больная отметила усиление сухого кашля, одышки, возникавшей при минимальной физической нагрузке. Кроме того, стали бес-

покоить умеренно выраженные отеки стоп и перебои в работе сердца. В связи с этим больную госпитализировали в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова.

При обследовании выявлены: панцитопения, гепатоспленомегалия, варикозное расширение вен пищевода I ст., при компьютерной томографии органов грудной клетки — признаки эмфиземы в нижних отделах легких, при суточном мониторировании ЭКГ — большое количество желудочковых экстрасистол.

На фоне терапии самочувствие несколько улучшилось. Была выписана домой. Однако рекомендации врачей не выполняла.

С конца 2001 г. больную стали беспокоить более выраженные давящие загрудинные боли, возникавшие при незначительной физической нагрузке, сопровождавшиеся чувством нехватки воздуха, ощущением перебоев в работе сердца, проходивших через некоторое время в покое. Появились выраженные отеки голеней и стоп. С данными проявлениями была вновь госпитализирована в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова.

Анамнез жизни. Профессия больной — кинолог. Вредных привычек нет. Из перенесенных болезней: в 1941 г. (в возрасте 2 лет) — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. С 1975 г. (с 36 лет) частые бронхиты с обострениями до 2 раз в год. В 2000 г. перенесла острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии.

Наследственность: мать и отец страдали гипертонической болезнью, умерли от острого нарушения мозгового кровообращения; сестра страдает α_1 -анти-

трипсиновой недостаточностью с поражением легких.

Данные физического исследования при поступлении. Состояние средней тяжести. Положение ортопноэ. Индекс массы тела — 32 кг/м².

Кожный покров. Участки гиперпигментации. Видны набухшие яремные вены. Отеки голеней и стоп.

Кровоизлияние в склеру слева.

Дыхательная система. Голосовое дрожание ослаблено. Перкуторно — коробочный звук. Аускультативно — дыхание ослаблено, единичные влажные незвонкие мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах. Частота дыхательных движений — 18 в минуту.

Сердечно-сосудистая система. Перкуторно — смещение левой границы относительной тупости сердца влево на 1 см, тоны сердца аритмичны (3–4 экстрасистолы в минуту), систолический шум на вершечке, акцент II тона над аортой. Частота сердечных сокращений — 80 уд./мин, АД — 130/80 мм рт. ст.

Пищеварительная система. Размеры печени по Курлову (см): 13(4) — 12(3) — 10(3). Асцита нет.

Мочеполовая система: симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Нервно-психическая сфера: признаки энцефалопатии не выявлены.

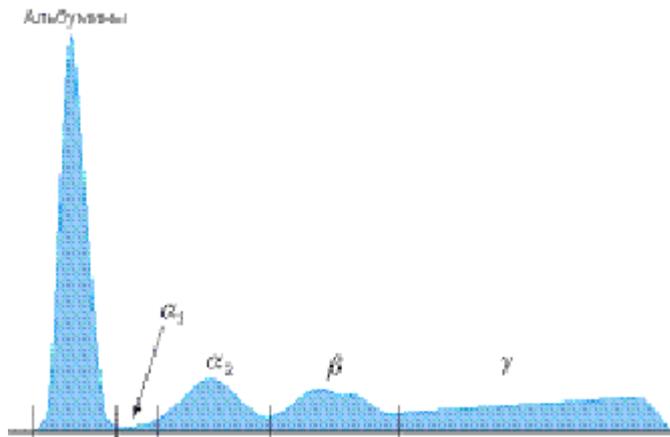
При лабораторно-инструментальном обследовании выявлены следующие изменения:

— панцитопения (эр. — $3,4 \times 10^{12}/л$, л. — $1,57 \times 10^9/л$, тр. — $45,1 \times 10^9/л$);

— анемия (Hb — 110,3 г/л, цв. пок. — 0,94);

— признаки цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности (АсАТ — 1,5 нормы, ЩФ — 1,5 нормы, общий белок — 5,6 г/дл, общий билирубин — 1,3 мг/дл, прямой билирубин — 0,4 мг/дл, общий холестерин — 141 мг/дл);

— альбумин — 3,8 мг/л;



Γ οπόποαεά τ έεα α-αί τ ú ó αί έύτ τ έ Τ . η τ άάτ ποάοτ ÷ τ τ πούρ α₁-αί δεοδèτ ηέτ à

- прогормбиновый индекс – 86%;
- электрофорез белков (см. рисунок) – альбумин – 52,6%, α₁-глобулин – 1,8%, γ-глобулин – 24,8%;
- α₁-антитрипсин < 0,3 г/л (норма – 0,9–2,0 г/л);
- генотип α₁-ингибитора протеаз (методом полимеразной цепной реакции) – гомозиготный гипосекреторный ZZ-генотип.

При электрокардиографическом исследовании патологии не выявлено. Однако, учитывая жалобы больной на перебои в работе сердца, наличие в анамнезе нарушений ритма, проводилось холтеровское мониторирование, при котором зафиксировано большое количество наджелудочковых и поли-топных желудочковых экстрасистол, предшествовавших депрессии сегмента ST. Клинически они выражались в появлении слабости, давящих болей за грудиной, ощущения перебоев в работе сердца.

Исследование функции внешнего дыхания: выявлено нарушение бронхиальной проходимости на уровне всех бронхов, но более выраженное на уровне средних, мелких и мельчайших бронхов.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: на фоне повышенной прозрачности легочных полей отмечались диффузное усиление

и деформация легочного рисунка, значительное увеличение левого желудочка сердца.

Больной выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, при которой обнаружена диффузная умеренно выраженная эмфизема легких. Другой патологии не выявлено.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены гепатоспленомегалия, расширение селезеночной (12,5 мм) и воротной (13,5 мм) вен, диффузные изменения печени, поджелудочной железы, селезенки, камни в желчном пузыре.

На основании жалоб, данных анамнеза болезни и жизни (наследственность), физикального исследования и результатов лабораторно-инструментальных исследований больной был сформулирован следующий клинический диагноз.

Конкурирующие болезни

I. Врожденная α₁-антитрипсиновая недостаточность с поражением печени и легких:

1) цирроз печени, класс A по Child–Pugh; портальная гипертензия: гепатоспленомегалия, варикозное расширение вен пищевода I ст.; гиперспленизм: панцитопения;

2) диффузная эмфизема легких; хронический обструктивный бронхит в стадии обострения; дыхательная недостаточность I–II ст.

II. Гипертоническая болезнь III ст.; острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии в 2000 г.; атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий; атеросклеротический кардиосклероз; ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия III функционального класса.

Осложнения

Нарушения ритма сердца: наджелудочковая и желудочковая экстрасистолы; недостаточность кровообращения II А–Б ст.

Сопутствующие болезни

Желчнокаменная болезнь: хронический калькулезный холецистит вне обострения.

Терапию (нитраты, диуретики, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) проводили в целях купирования декомпенсации сердечной недостаточности.

Особенность данного клинического наблюдения состоит в том, что, несмотря на крайне неблагоприятный генотип у больной с выраженным дефицитом α₁-антитрипсина, болезнь характеризовалась длительным течением и поздней клинической манифестацией.

Необычно начало болезни: с рецидивирующего геморрагического синдрома, который имел вторичный характер (клинический эквивалент панцитопении). Изменения функций печени и легких у пациентки были выражены умеренно, что при практически полном отсутствии α₁-антитрипсина встречается редко.

В настоящее время в клинической картине преобладает ате-

росклеротическое поражение сосудов сердца и головного мозга. Прогрессирующее снижение толерантности к физическим нагрузкам, частые приступы грудной жабы свидетельствуют о значительном атеросклеротическом стенозировании коронарных артерий. Фактором, способствующим дальнейшему

развитию атеросклероза, является гипертоническая болезнь.

Жалобы больной на одышку при минимальной физической нагрузке, появление периферических отеков, положение ортопноэ, приступы затрудненного дыхания обусловлены как нарушением сократительной функции миокарда, так и повышении

ем внутрисердечного давления наполнения (конечного диастолического давления) на фоне нарушения функции диастолического расслабления миокарда.

Прогноз течения болезни в данном случае будет зависеть от компенсаторных возможностей коронарного резерва и сократительной функции миокарда.

Список литературы

1. Болезни органов дыхания / Под ред. *Н.Р. Палеева*. — М.: Медицина, 1990. — Ч. 2. — С. 190.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. — М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2002. — С. 236–239.
3. *Подымова С.Д.* Болезни печени. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1998. — С. 509–511.
4. *Чучалин А.Г.* Хронические обструктивные болезни легких. — СПб, 1998. — С. 26–38.
5. *Chisman F.K.* Alpha-1-antitrypsin deficiency // *D. Zakim, T.D. Boyer.* Hepatology: A Text book of Liver Disease. — 1996. — P. 1565–1573.
6. *Propst T., Propst A., Dietze O.* et al. Prevalence of hepatocellular carcinoma in α_1 -antitrypsin deficiency // *J. Hepatology.* — 1994. — Vol. 21. — P. 1006.
7. *Samelchuk E.I., Chuchalin A.G.* Mis-sense mutation of alpha-1-antichymotrypsin and COPD // *Lancet.* — 1993. — Vol. 342. — P. 624.

A case of long-standing course and late clinical manifestation of α_1 -antitrypsin insufficiency

Golovyuk Ye.L., Kokina N.I., Avdeev V.G., Lukina Ye.A., Sysoyeva Ye.P., Ivashkin V.T.

α_1 -Antitrypsin insufficiency is an infrequent pathology in clinical practice. At classical variant of illness manifestation occurs during neonatal (at the isolated liver damage) or early juvenile age (at the isolated lesion of lungs). The homozygous ZZ-genotype is characterized by the extremely unfavorable variant concerning patient's prognosis. The clinical observation presented in this article, demonstrates long-term course and late manifestation of α_1 -antitrypsin insufficiency with liver and lungs involvement.

Key words: α_1 -antitrypsin, liver cirrhosis, pulmonary emphysema.

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-085.243.4

Эффективность париета в профилактике рецидивов симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при терапии «по требованию»

С.С. Кардашева, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин

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

В статье обобщены результаты исследования эффективности париета в дозе 20 мг при приеме «по требованию» в профилактике рецидивов изжоги у 20 больных с неосложненной *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ) и наличием характерных симптомов. Результаты исследования оценивали по потребности в приеме 20 мг париета и по динамике изжоги на фоне терапии в течение 8 нед. Сделан вывод об эффективности поддерживающей терапии «по требованию» париетом в дозе 20 мг у больных с неосложненными формами ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, поддерживающая терапия «по требованию», ингибиторы протонной помпы, рабепразол (париет).

Симптомы *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) распространены чрезвычайно широко. До 50% взрослого населения испытывает изжогу хотя бы один раз в течение каждого месяца, а 4–7% страдает от изжоги ежедневно [1]. Частое рецидивирование симптомов ГЭРБ ухудшает качество жизни пациентов и приводит к развитию таких осложнений, как язва и стриктура пищевода, кровотечение, пищевод Баррета. Более половины больных ГЭРБ страдают от частых рецидивов изжоги и, несмотря на соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни, нуждаются в длительной антисекреторной терапии.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) признаны наиболее эффективными препаратами в лечении ГЭРБ. После успешного лечения и заживления эрозий или язвы пищевода большинству пациентов требуется продолжительная поддерживающая терапия, некоторой их части достаточно лишь изменить образ жизни и назначить прием антацидов или прокинетики для поддержания ремиссии.

В клинических исследованиях доказана эффективность длительной терапии в поддержании клинической и эндоскопической ремиссии. Преимущественно это касается терапии ИПП. Необходимыми характеристиками препарата выбора

для данной схемы лечения являются способность быстро купировать симптомы ГЭРБ на достаточно продолжительное время, хорошая его переносимость и низкая частота побочных эффектов.

Таковыми характеристиками обладает *рабепразол (париет)* [2, 5].

Клиническая эффективность и безопасность париета в дозе 10 и 20 мг были доказаны результатами нескольких крупных клинических исследований (см. таблицу).

Исследования с участием более 200 пациентов, проведенные в США, продемонстрировали эффективность париета в профилактике рецидивов изжоги и

Профилактика рецидивов эрозивного эзофагита
при проведении поддерживающей терапии париетом после основного курса лечения

Авторы	Количество пациентов	Длительность терапии, лет	Частота рецидивов (%) при применении			
			10 мг париета	20 мг париета	20 мг омепразола	плацебо
Thjoleifsson B. et al. // Dig. Dis. Sci. – 2000. – Vol. 45. – P. 845–853.	243	1	5	4	5	–
Birbara C. et al. // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – Vol. 12. – P. 889–897.	288	1	23	14	–	71
Thjoleifsson B., abs, http://gsmnet.janbe.jnj.com/	123	5	9,9	11,5	13,3	–

эрозивного эзофагита. Париет в дозе 20 мг, как и в дозе 10 мг, был достоверно эффективнее плацебо и снижал риск рецидива изжоги и развития эзофагита в течение года с 71 до 14–23% [3, 6].

Из побочных эффектов зарегистрированы диарея, головная боль и тошнота. Их частота составляла менее 3% [3, 6].

Однако многие пациенты при отсутствии симптомов ГЭРБ прекращают прием препарата и возобновляют его только при появлении изжоги или болей, то есть самостоятельно переходят на терапию «по требованию».

Следует учитывать также, что у значительной части больных, часто испытывающих изжогу, отсутствуют эндоскопические проявления рефлюкс-эзофагита. Они выделены в отдельную группу больных с эндоскопически негативной рефлюксной болезнью. Риск развития осложнений у них минимален, однако качество жизни невысокое из-за частых рецидивов изжоги.

К врачу-гастроэнтерологу нередко обращаются на прием пациенты, принимающие антисекреторные препараты «по требованию», то есть при возникновении изжоги. При этом обычно отсутствуют достаточные данные об эффективности и возможных осложнениях этой схемы, полученные в рандомизированных клинических исследованиях.

Большой практический интерес представляет изучение эффективности этого относительно нового подхода к поддерживающей терапии симптомов ГЭРБ – лечению «по требованию». Несомненным преимуществом этого подхода можно считать удобство применения для пациента, что очень важно при длительной терапии.

Результаты плацебоконтролируемого исследования с участием 424 пациентов показали достоверную эффективность омепразола при приеме «по требованию» в случае возникновения изжоги при неосложненных формах ГЭРБ по сравнению с таковой плацебо. На фоне приема омепразола в дозе 20 мг «по требованию» в течение 6 мес у 83% пациентов сохранялась клиническая ремиссия, при приеме плацебо – только у 56% [4].

Париет способен быстрее и более полно блокировать протонную помпу париетальных клеток и сохранять свой эффект в течение суток после однократного приема.

Таким образом, можно говорить о потенциально более высокой эффективности париета в терапии ГЭРБ «по требованию». Представляет интерес проведение дополнительных исследований для определения эффективности париета в терапии «по требованию» и определения оптимальной дозы препарата.

Цель нашего исследования – изучение эффективности при-

менения 20 мг париета в поддерживающей терапии ГЭРБ в режиме приема «по требованию».

Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 20 больных ГЭРБ (13 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 20 до 74 лет с рецидивом изжоги, возникшим в разные сроки после основного курса терапии рефлюкс-эзофагита с хорошим эффектом.

Оценку клинических симптомов проводили перед исследованием с помощью подробных опросников, включавших такие вопросы, как частота и интенсивность изжоги по 3-балльной шкале: 1 балл соответствовал *слабой* изжоге, а 3 балла – *тяжелой*. Оценивались также наличие и степень эзофагита по шкале Савари–Миллера при *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС). Критериями включения являлись изжога не реже 5 дней в неделю выраженностью в 2–3 балла и отсутствие тяжелого рефлюкс-эзофагита (более II степени по Савари–Миллеру).

Большинство пациентов от 1 года до 25 лет страдали ГЭРБ. Основным проявлением болезни у них была изжога.

До начала поддерживающего лечения интенсивность изжоги у всех пациентов составляла в среднем 2,6 балла при частоте 6–7 дней в неделю. У 16 (80%)

пациентов при ЭГДС выявлялся рефлюкс-эзофагит I–II степени. У остальных 4 (20%) обследуемых не было эндоскопических признаков эзофагита.

Всем пациентам назначали париет в дозе 20 мг при изжоге.

При повторном ее возникновении в течение суток после приема париета назначали антациды. Результаты оценивали в течение 8 нед по потребности в приеме париета 20 мг и по динамике изжоги.

Результаты исследования

Анализ полученных данных показал, что у 10 (50%) из 20 пациентов потребность в приеме париета для купирования изжоги составила в среднем 1 таблетку (20 мг) в 5 дней, 1,4 таблетки по 20 мг в неделю или 6 таблеток по 20 мг в месяц.

В эту группу вошли 4 пациента с эндоскопически негативной рефлюксной болезнью и 6 – с катаральным эзофагитом. *Индекс массы тела* (ИМТ) варьировал у них в пределах 18–26, в среднем – 24,1. Интенсивность изжоги при ее возникновении на фоне поддерживающей терапии «по требованию» оценивалась в среднем в 1,2 балла. Потребности в дополнительном приеме антацидов для купирования изжоги не возникало.

У 8 (40%) из 20 пациентов потребность в приеме париета для купирования изжоги составила в среднем 1 таблетку (20 мг) в 3 дня, 2,3 таблетки в неделю или 10 таблеток в месяц.

В эту группу вошли пациенты преимущественно с катаральным эзофагитом (5) или с

единичными эрозиями в нижней трети пищевода (3). ИМТ в среднем составил 25. Интенсивность изжоги при ее возникновении на фоне поддерживающей терапии оценивалась в среднем в 1,8 балла.

У 2 пациентов требовался ежедневный прием париета в связи с ежедневно возникавшей изжогой выраженной интенсивности (в 2,6 балла в среднем). Потребность в приеме париета для купирования изжоги составила в среднем 1 таблетку (20 мг) в день, 7 таблеток в неделю. Пациенты принимали дополнительно антациды для купирования изжоги. ИМТ у них составил 30 и 27 соответственно при среднем значении 28,5.

Приведенные данные можно проиллюстрировать двумя примерами клинического наблюдения.

Больная М., 59 лет, страдает ГЭРБ около 8 лет. Основная жалоба – на изжогу после приема пищи, при наклонах туловища.

Ежегодно лечилась стационарно по поводу эрозивного рефлюкс-эзофагита. После лечения отмечала появление изжоги в течение 1–2 мес. Поддерживающую терапию никогда не проводила. Был проведен основной курс терапии эрозивного рефлюкс-эзофагита II степени продолжительностью 8 нед, с хорошим эффектом. Через месяц после лечения у больной вновь стала возникать изжога в среднем 6 раз в неделю интенсивностью от 2 до 3 баллов.

Больной был назначен прием 20 мг париета при возникновении изжоги. В течение первой недели она приняла 4 таблетки париета (по 20 мг для купирования изжоги). В последующие 7 нед поддерживающего лечения ей потребовался прием

20 мг париета, в среднем один раз в 6 дней для предотвращения рецидива изжоги.

Больная С., 70 лет, страдает ГЭРБ около 3 лет. Обратилась с жалобами на ежедневно возникавшую интенсивную изжогу, усиливавшуюся после приема пищи, отрыжку. Для купирования изжоги несколько раз в день принимала антациды. При ЭГДС были выявлены катаральный эзофагит, фиксированная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Пациентка была включена в исследование «терапии по требованию». Ей был назначен париет в дозе 20 мг при возникновении изжоги. Однократный прием 20 мг париета купировал симптомы рефлюксной болезни на 4 дня.

Заключение

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод об эффективности применения 20 мг париета в терапии рефлюксной болезни «по требованию» для предотвращения рецидивов изжоги у больных неосложненными формами ГЭРБ. Пациентам с исходно высокой степенью эзофагита, избыточной массой тела (ИМТ выше 25) в качестве поддерживающей терапии следует рекомендовать постоянный прием париета.

Представляют интерес исследование с включением большего числа пациентов на более длительный срок для уточнения показаний к назначению терапии «по требованию», а также сравнение эффекта париета в дозах 10 и 20 мг, учитывая имеющиеся данные о хорошем купировании изжоги при приеме париета в дозе 10 мг.

Список литературы

1. Болезни пищевода / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.С. Трухманова. – М.: Триада-Х, 2000. – 179 с.
2. Минцикин О.Н., Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. и др. Париет в России: результаты многоцентрового клинического исследования // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – Т. 10, № 6. – С. 43–47.
3. Birbara C., Breiter J., Perdomo C., Nahne W. Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or

- ulcerative gastro-oesophageal reflux disease // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — Vol. 8. — P. 889–897.
4. *Bytzer P.* On demand therapy for gastro-oesophageal reflux disease // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — Vol. 13, suppl. 1. — P. 19–22.
5. *Christopher I., Carwell, Karen L., Goa.* Rabeprazole: an update of its use in acid-related disorders // *Drugs.* — 2001. — Vol. 61, N 15. — P. 2327–2356.
6. *Thjodleifsson B., Beker J.A., Dekkers C.* et al. for the European Rabeprazole Study Group. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind, multicenter, European trial // *Dig. Dis. Sci.* — 2000. — Vol. 45. — P. 845–853.

Efficacy of pariet in prophylaxis of gastroesophageal reflux disease relapses at «on demand»-treatment

Kardasheva S.S., Troukhmanov A.S., Ivashkin V.T.

Article summarizes results of pariet 20 mg efficacy investigation at «on demand» mode of treatment in prophylaxis of heartburn relapses in 20 patients with uncomplicated *gastroesophageal reflux disease* (GERD) with typical manifestation. Efficacy was assessed according to requirement in pariet 20 mg and heartburn dynamics during 8 wks of treatment. The conclusion on efficacy of «on demand» maintenance therapy by pariet 20 mg in patients with uncomplicated forms of GERD is drawn.

Key words: gastroesophageal reflux disease, maintenance therapy, «on demand» mode of treatment, proton pump inhibitors, rabeprazole (pariet).

УДК [616.36-002.2-022:578.891]-07

Фромилид — обязательный компонент терапии первой линии кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*

Е.И. Подгорбунских, И.В. Маев, В.А. Исаков

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва)

В статье приведены результаты применения омепразола, амоксициллина и кларитромицина в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Наблюдали 2 группы больных по 20 человек с выявленной эндоскопическим методом язвой двенадцатиперстной кишки. Наличие геликобактерной инфекции подтверждали быстрым уреазным тестом. Лечение сопровождалось лабораторным и эндоскопическим контролем. Схемы тройной терапии с использованием омепразола, амоксициллина и кларитромицина показали высокую эффективность эрадикации *H. pylori* в лечении больных ЯБДПК: 90 и 95% соответственно в 1-й и 2-й группах и характеризовались низкой степенью выраженности нежелательных явлений.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, фромилид (кларитромицин), хиконцил (амоксициллин), омепразол.

Язвенная болезнь (ЯБ) относится к числу наиболее часто встречающейся патологии желудочно-кишечного тракта, а выбор адекватных схем ее лечения — к числу наиболее актуальных проблем.

В настоящее время в патогенезе ЯБ, особенно дуоденальной язвы, большое значение придается инфекционному агенту — *Helicobacter pylori*. Эпидемиологические данные, полученные в различных странах, свидетельствуют о том, что 100% язв двенадцатиперстной кишки (ДПК) и более 80% язв

с локализацией в желудке связаны с персистенцией *H. pylori* [5]. Доказано, что после противоязвенной терапии с целью эрадикации *H. pylori* рецидивы в течение 5 лет наблюдаются у 5–10% больных в результате реинфекции [11].

Антигеликобактерная терапия считается стандартом лечения ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, что отражено в международных (I и II Маастрихтские соглашения) и Российских рекомендациях по лечению гастроэнтерологических больных [5, 10].

Согласно этим рекомендациям наиболее эффективным режимом лечения считается тройная терапия, состоящая из базисного препарата (препарат висмута или ингибитор протонной помпы) и двух антибактериальных средств [3, 5].

Выбор антибиотиков в антигеликобактерной терапии имеет ключевое значение. Именно они определяют эффективность, переносимость и стоимость лечения. Экспертами ВОЗ в основной перечень препаратов, активных против *H. pylori*, отнесены метронидазол, тинида-

зол, коллоидный субцитрат висмута, кларитромицин, амоксициллин и тетрациклин [4].

В многочисленных исследованиях показано, что эрадикация *H. pylori* способствует регрессии воспалительно-дистрофических изменений слизистой оболочки (СО) желудка и ДПК, восстановлению ее защитных свойств [2, 5]. Особую актуальность приобретает фармакологический контроль за эффективностью и безопасностью комбинированной антигеликобактерной терапии как средство предупреждения осложнений лечения, возникающих, по данным ряда авторов, в 10–46% случаев при использовании различных схем эрадикации [3, 4, 6, 7].

Предупреждение побочных действий представляет значительную научно-клиническую проблему. Эффективность современной эрадикационной терапии ЯБ зависит и от чувствительности штаммов *H. pylori* к ее компонентам.

В настоящее время наблюдается резкое увеличение в России штаммов *H. pylori*, устойчивых к нитроимидазолам. С учетом этого актуальной задачей представляется поиск более действенных режимов эрадикации *H. pylori*. Поэтому в последние годы возрос интерес к применению макролидов в лечении *H. pylori*-ассоциированных болезней.

В многочисленных работах показана эффективность применения схем, включающих макролиды для эрадикации *H. pylori*. Макролиды обладают высокой способностью проникать в клетки и накапливаться в СО, что увеличивает их эффективность против *H. pylori*.

Кроме того, у макролидов меньше противопоказаний к применению и побочных эффектов и более высокая частота эрадикации, чем у тетрациклинов, которые также могут накапливаться в клетках [3, 4, 8].

Особенность *H. pylori*-инфекции заключается в том, что в большинстве случаев она сопровождается гиперацидностью. В связи с этим макролиды подвергаются усиленному гидролизу и не могут использоваться. Исключение составляет кларитромицин, устойчивый к действию соляной кислоты.

Оптимальная доза кларитромицина в схемах антигеликобактерной терапии не определена [6]. Поэтому целью нашего исследования явилась разработка новых схем эрадикационной терапии ЯБДПК, ассоциированной с *H. pylori*, и с использованием омепразола и комбинации с амоксициллином и кларитромицином.

Материал и методы исследования

Работу проводили в рамках программы лечения пациентов с ЯБДПК, включавшей одну из стандартных схем эрадикации *H. pylori*. Больных ЯБДПК отбирали на основе комплексного обследования с использованием общепринятых методов исследований.

Всем больным выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) со взятием биоптатов из тела и антрального отдела желудка, а также быстрый уреазный тест на инфицирование *H. pylori*.

В исследование вошли пациенты с одной или двумя активными дуоденальными язвами диаметром 5–20 мм, инфицированные *H. pylori* (определяли по результатам быстрого уреазного теста и гистологического исследования).

Помимо морфологической диагностики *H. pylori* изучали состояние СО желудка и ДПК, характер язвенного дефекта и заживление язвы. Гистологическую картину биоптатов оценивали по общепринятым критериям [2, 5].

У всех 40 больных (женщин – 18, мужчин – 22) име-

лась неосложненная ЯБДПК, ассоциированная с *H. pylori*, в стадии обострения. При поступлении больных рандомизировали на две группы, сопоставимые по длительности болезни, возрасту, полу, приему алкоголя и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Первую группу (20 больных) лечили по схеме: омепразол – 20 мг 2 раза в сутки (7 дней), хиконцил (амоксициллин) – 1000 мг 2 раза в сутки (7 дней) и фромилид (кларитромицин) – 250 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Вторая группа (20 больных) получала: омепразол – 20 мг 2 раза в сутки (7 дней), хиконцил – 1000 мг 2 раза в сутки (7 дней) и фромилид – 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

В течение 1 мес до исследования больные не получали препараты, к которым мог быть чувствителен *H. pylori*. У всех больных в анамнезе не отмечено аллергических реакций, оперативных вмешательств на пищеводе, желудке и ДПК, онкологических заболеваний.

Средний возраст пациентов составил 45,3 года (от 17 до 70 лет). ЯБДПК преимущественно выявлена у мужчин среднего возраста (55%). Впервые язва обнаружена у 32,5% пациентов, у 20% наблюдалось частое рецидивирующее течение (1 обострение и более в год), у 30% – редко рецидивирующее течение (1 раз в 2 года и реже).

Средняя длительность проявления симптомов болезни составила 15,1 дня. Сопутствующие болезни диагностированы у 10 (68%) больных: ишемическая болезнь сердца с недостаточностью кровообращения 0–I стадии (4), хронический бронхит (3), гипертоническая болезнь I–II стадии без осложнений (1), хронический панкреатит и хронический бескаменный холецистит вне обострения (4), заболевания щитовидной железы (2), астеноневротиче-

График исследования больных

Мероприятие	Визит				
	I	II	III	IV	V
День от начала исследования	1-й	4-й	8-й	21-й	35–49-й
Сбор анамнеза	×	–	–	–	–
Физикальный осмотр и оценка клинических симптомов	×	×	×	×	×
Оценка комплаентности	–	–	×	–	–
Оценка нежелательных явлений	×	×	×	–	–
Эзофагогастродуоденоскопия	×	–	–	–	×
Быстрый уреазный тест	×	–	–	–	×
Гистологическое исследование	×	–	–	–	×
Выдача препаратов и начало терапии	×	–	–	–	–
Подсчет оставшегося количества препаратов	–	–	×	–	–

ское состояние (4), цереброваскулярная болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия (1), хронический неактивный гепатит (2), гинекологические заболевания (2), ихтиоз (1), болезни мочевыводящей системы без хронической почечной недостаточности (2).

Дизайн исследования представлен в таблице.

Эффективность эрадикационной терапии оценивали через 4–6 нед после завершения курса лечения. Использовали следующие параметры оценки эффективности.

1. Субъективная оценка ощущения пациентом чувства тяжести в эпигастрии и выраженности болевого и диспепсического синдромов в баллах:

– 0 баллов – отсутствие симптомов;

– 1 балл – легкие диспепсический и болевой синдромы;

– 2 балла – умеренно выраженные диспепсический и болевой синдромы;

– 3 балла – непереносимые диспепсический и болевой синдромы.

2. Оценка репарации и стихания явлений воспалительного процесса в СО при эндоскопическом и гистологическом исследованиях. Признаком заживления считали полную эпителизацию области язвы по данным эндоскопии.

3. Оценка эрадикации *H. pylori*. Эрадикацию рассматривали как успешную, если и быстрый

уреазный тест, и результаты гистологической оценки биоптатов были отрицательными.

Быстрый уреазный тест проводили непосредственно в эндоскопическом отделении МСЧ № 33 (Москва). Результат определяли через 15 мин. Он считался положительным при изменении цвета реактива.

4. Для гистологического исследования биопсию осуществляли во время эндоскопии до назначения терапии и после курса лечения. Биопсию проводили в 2 точках тела желудка по большой и малой кривизне и в одной – из антрального отдела (в пределах 5 см от привратника по большой кривизне). Биопсийные образцы оценивали в соответствии с Сиднейской классификацией (1990).

Гистологически клетки *H. pylori* определялись в виде мелких прямых и слегка извитых палочек, находившихся в просвете желудка в непосредственной близости от собственной пластинки (СО) желудка и на поверхности эпителиальных клеток.

Выделяли три степени обсемененности *H. pylori*:

– слабую (+) – до 20 микробных тел в поле зрения;

– среднюю (++) – до 50 микробных тел в поле зрения;

– высокую (+++) – более 50 микробных тел в поле зрения.

5. Анализ суточного профиля рН пищевода, желудка и

ДПК на фоне антигеликобактерной терапии. В начале и в конце лечения выполняли суточное мониторирование рН в области нижней трети пищевода, тела и антрального отдела желудка и в ДПК на аппарате «Гастроскан-24» («Исток-Система», Россия).

Оценивали следующие параметры:

– минимальное значение рН тела желудка (гиперацидность констатировали при среднем рН менее 1,5);

– процент времени от общего с рН пищевода < 4;

– общее количество (абсолютные единицы) гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР) с рН < 4;

– число случаев ГЭР > 5 мин;

– для оценки ощелачивающей функции привратника определяли среднее значение рН в антральном отделе желудка (рН > 6,0 – компенсация ощелачивания, рН 4,0–5,9 – снижение ощелачивающей функции, рН 2,1–3,9 – субкомпенсация ощелачивания, рН < 2,0 – декомпенсация);

– в ДПК оценивали время с рН < 3, процент от общего.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе исходных данных обследования больных 1-й и 2-й групп выявлено, что ведущим в клиническом течении

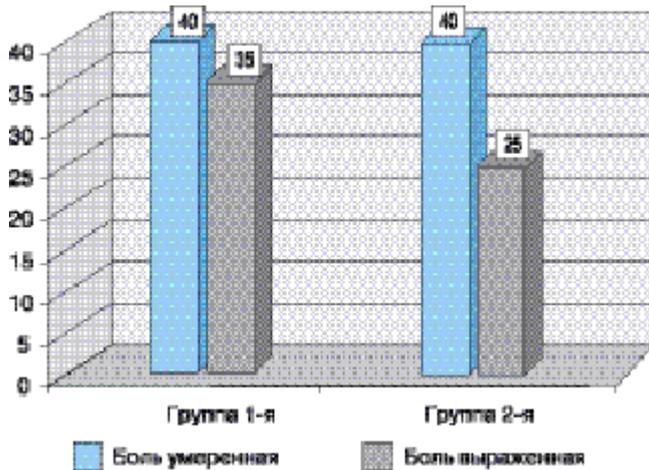


Рис. 1. Сравнение выраженности болевого синдрома у пациентов 1-й и 2-й групп, %

ЯБДПК был болевой синдром. Он регистрировался у 90 и 100% пациентов соответственно. Выраженный и умеренный болевой синдром проявлялся в равной степени в обеих группах (рис. 1).

На 2-м месте по распространенности регистрировался диспепсический синдром. Преобладали симптомы желудочной диспепсии: ведущей была жалоба на тошноту — в 1-й и 2-й группах соответственно у 60 и 55% пациентов. Симптомы кишечной диспепсии отмечались реже (рис. 2).

У всех обследованных больных при ЭГДС помимо язвенно-

го дефекта СОДПК был выявлен хронический активный гастродуоденит, ассоциированный с *H. pylori* (рис. 3).

При суточной рН-метрии у 2 пациентов 1-й и 2-й групп соответственно в теле желудка до начала лечения обнаружены непрерывное кислотообразование и гиперацидность. Нормального уровня ощелачивания в антральном отделе желудка не зарегистрировано. Субкомпенсация ощелачивания в антральном отделе желудка отмечалась у одного пациента ЯБДПК 1-й группы и декомпенсация — у другого пациента 2-й группы.

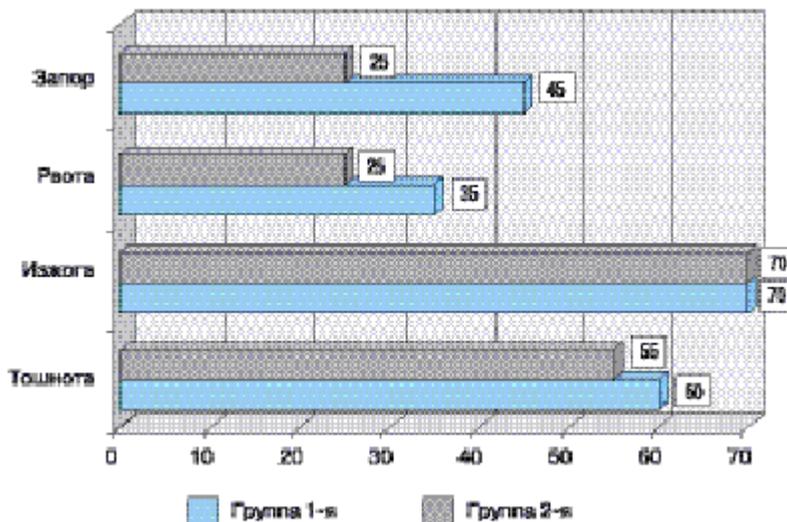


Рис. 2. Сравнение симптомов диспепсии у пациентов 1-й и 2-й групп, %

В обоих случаях проведена лекарственная проба с 20 мг омепразола (фирма «КРКА»), которая показала, что pH > 4 в теле желудка держался в течение 12,5 ч с момента приема препарата (рис. 4).

По данным гистологического исследования, значительное обсеменение выявлено в антральном отделе с наличием адгезии *H. pylori* (+++) у 25 (62,5%) больных. У 4 пациентов *H. pylori* помимо антрального отдела обнаружен в теле желудка.

В препаратах из тела желудка у 24 (60%) больных наблюдалась пилоризация желез, у 11 (27,5%) — атрофические изменения, в том числе у 7 — кишечная метаплазия. В эпителиоцитах СО желудка у 2 больных определялась дисплазия I степени, у 1 — II степени.

Полный курс терапии прошли 18 больных 1-й группы и 19 — 2-й. Из 1-й группы 2 пациента не прошли полный курс терапии: 1 — по причине аллергической реакции (крапивница) и 1 — в связи с выраженной тошнотой и диарейным синдромом. Во 2-й группе лечение отменено в результате выраженной желудочной и кишечной диспепсии.

Обострения сопутствующих болезней в обеих группах не зарегистрировано.

На фоне лечения у 17 (85%) из 20 больных 1-й группы клинические проявления болезни купировались в течение 3 дней, у 15% — в течение 4 дней.

Во 2-й группе клинические проявления болезни купировались у 12 (67%) из 18 пациентов к 4-му дню и у 6 (23%) пациентов — к 5-му дню.

К контрольному сроку (43-й день от начала терапии) рубцевание язв зарегистрировано у 100% больных, прошедших курс лечения. У 5 больных 1-й группы и у 4 больных 2-й группы уже к 10-му дню после начала терапии на месте язв были обнаружены нежные розовые рубцы.

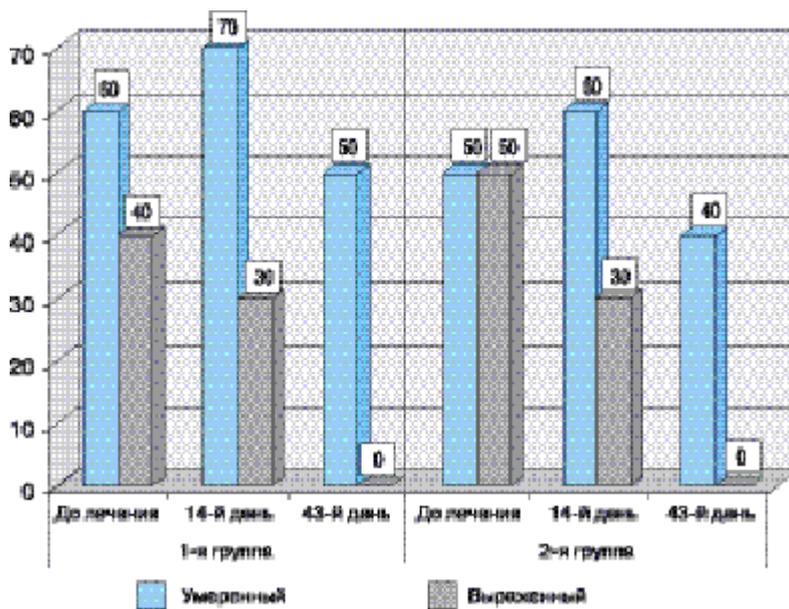


Рис. 3. Динамика выраженности гастродуоденита у больных 1-й и 2-й групп в течение лечения, %

Средний срок рубцевания язв в 1-й группе был 13–15 дней (± 4 дня), во 2-й – 14–16 (± 4 дня).

При анализе динамики клинических проявлений на фоне использования 1-й и 2-й схем

лечения установлено, что у пациентов 2-й группы болевой и диспепсический синдромы купировались одновременно.

Эрадикация *H. pylori* достигнута в 1-й группе у 18 из 20 пациентов (ITT – 90%), *per pro-*

tocol – 100%; во 2-й группе у 19 из 20 (ITT – 95%), *per protocol* – 100%.

При анализе течения активного дуоденита у больных 1-й и 2-й групп выявлен параллелизм изменений эндоскопической и гистологической картины (рис. 3). На 14-й день перераспределение степени выраженности сопутствующего гастродуоденита в сторону преобладания умеренно выраженного процесса отмечалось на 10% больше в 1-й группе, чем во 2-й.

Частота выраженного гастродуоденита в обеих группах сократилась до нуля, а умеренный гастродуоденит зарегистрирован у 40 и 60% больных 1-й и 2-й групп соответственно. Данные результаты подтверждают материалы, полученные в аналогичных исследованиях [1, 6, 8].

Полноценное рубцевание язвенного дефекта сопровождалось достоверным обратным развитием хронического гастродуоденита и высокой частотой эрадикации *H. pylori* в обеих группах.

Однако обращает на себя внимание факт сохранения гиперацидности в базальную фазу. Это можно объяснить исходно высокой массой париетальных клеток у больных ЯБ, повышенной чувствительностью их рецепторов к гастрину, не исчезающими после эрадикации *H. pylori* [2].

Итак, нами подтверждена высокая эффективность фромилида (кларитромицина) в схемах с использованием омепразола и амоксициллина в отношении ЯБДПК, ассоциированной с *H. pylori*.

Продемонстрированный нами результат (95% эрадикации) в схеме *омепразол + амоксициллин + кларитромицин* (фромилид 250 мг) следует считать хорошим. По литературным данным, в популяции распространенность штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, ниже, чем к метронидазолу. В Европе этот показатель достигает 10–15% (для метронидазола

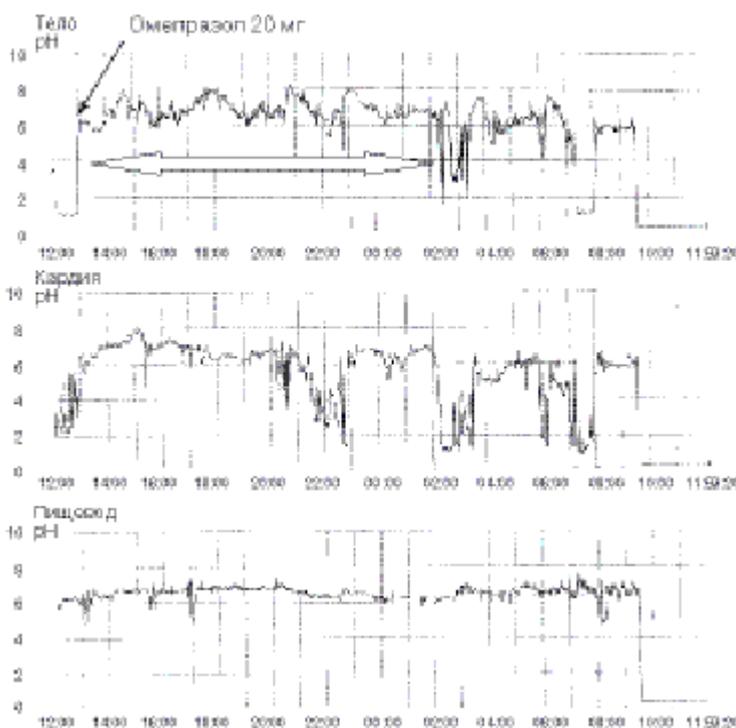


Рис. 4. Динамика pH в желудке, кардии и дуоденуме у больного 1-й группы в течение 20 дней лечения

— 40–45%). В России такие штаммы *H. pylori* встречаются еще реже [4].

Это обстоятельство может быть связано с широким использованием кларитромицина в Европе в схемах эрадикации *H. pylori* и по другим показаниям, в то время как в России подобная терапия еще не получила повсеместного распространения.

Схема с 500 мг фромилита продемонстрировала также высокую частоту эрадикации *H. pylori* — 90%. Частота отмены терапии вследствие нежелательных явлений в обеих группах не различалась и составила 2/20 (10%) и 1/20 (5%) соответственно. В то же время выраженность нежелательных явлений оказалась незначительной и существенно не влияла на качество жизни больных.

Отмена лечения вследствие аллергической реакции на амок-

сициллин лишней раз подтвердила безопасность обеих схем лечения и хорошую их переносимость. Все наблюдавшиеся нежелательные явления полностью купировались самостоятельно после отмены терапии.

Исходя из полученных нами данных можно ожидать, что предложенные схемы лечения найдут широкое применение в терапии ЯБДПК, ассоциированной с *H. pylori*.

Таким образом, фромилит является эффективным современным антибиотиком в комплексном лечении инфекции *H. pylori*.

Оптимизация лечения инфекции *H. pylori* — актуальная задача научных и клинических исследований. В каждой стране с учетом особенностей популяции больных и штаммового разнообразия *H. pylori* необходима дальнейшая стандартиза-

ция антигеликобактерного лечения.

Выводы

1. Схема тройной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, с использованием омепразола, хиконцила и фромилита в различных комбинациях оказалась высокоэффективной, а препараты не вызывали выраженных нежелательных явлений.

2. Степень эрадикации *Helicobacter pylori* выше в схеме с использованием 250 мг фромилита (95%), чем в схеме, включающей 500 мг этого препарата (90%).

3. Частота отмены терапии вследствие нежелательных явлений была низкой и связана в основном с наличием у пациентов аллергии на амоксициллин.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. — Амстердам, 1993. — 362 с.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М., 1998.
3. Васильев Ю.В., Звенигородская Л.А. Антигеликобактерная терапия язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*: результаты применения фромилита (кларитромицина) в тройной терапии // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2002. — № 3. — С. 35–39.
4. Гуревич К.Г., Маев И.В. Применение антибиотиков-макролидов для лечения геликобактерной инфекции // Качественная клин. практика. — 2001. — № 2. — С. 75–78.
5. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Ланина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. — М.: Триада-Х, 1999. — 255 с.
6. Исаков В.А., Иванников И.О., Ноников В.Е. Использование антибактериальных средств для лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Креmlевская мед. — 2001. — № 1. — С. 34–37.
7. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. — М: ИКЦ «Академкнига», 2001. — 304 с.
8. Исаков В.А., Кудрявцева Л.В. Азитромицин (сумамед) — новый компонент антигеликобактерной терапии // Сиб. журн. гастроэнтерол. и гепатол. — 2000. — № 10. — С. 91–93.
9. Фельдшерова Н.А. Сравнение фармакокинетических свойств и эффективности действия ингибиторов протонной помпы // Качественная клин. практика. — 2001. — № 1. — С. 31–39.
10. *Helicobacter pylori*: Basic Mechanisms to Clinical Cure, 1998 / Ed. by R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat.
11. Penston J G., McColl K.E. // British J. Clin. Pharmacol. — 1997. — Vol. 43, N 3. — P. 223–243.

Fromilid – necessary component of the first line therapy of acid-related diseases, associated with *Helicobacter pylori*

Ye.I. Podgorbunskikh, I.V. Mayev, V.A. Isakov

Article presents the results of *duodenal peptic ulcer* (DPU), associated with *Helicobacter pylori* treatment with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin combination. Two groups of ulcer patients, 20 patients each, diagnosis was proved by upper endoscopy. Presence of *H. pylori* infection was confirmed by rapid urease test. The treatment was accompanied by laboratory and endoscopic control. The triple therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin have shown high activity at *H. pylori* eradication in the treatment of DPU patients: respectively 90 and 95 % in the 1-st and 2-nd groups and were characterized by low rate of adverse reactions.

Key words: duodenal peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, eradication therapy, fromilid (clarithromycin), hiconcil (amoxicillin), omeprazole.